REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA



Faculté de **T**echnologie

Mémoire de fin d'études de Master

Filière : Génie des Procédés

Spécialité : Génie des Procédés Pharmaceutiques

Développement de modèle de type RQSA-RNA pour la production des quelques paramètres pharmaceutiques humain des composés médicamenteuses administré par la voie intraveineuse.

Présenté par :

BENCHEKOR Hanane

AICHOUCHE Farida

Proposé et Dirigé par :

Ferhat Samira

Promotion Juin 2020

Remerciements

Nous remercions, en premier lieu, notre Dieu le plus Puissant qui a bien
Voulu nous donner la force et le courage Pour effectuer
Le présent travail.
Nous exprimons nos profondes gratitudes à nos parents pour leurs
Encouragements, leur soutien et pour les sacrifices
Qu'ils ont en duré.
En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur ''Dr .FARHAT
Samira ''et ' Dr .KHAOUANE Latifa '' pour ses sérieux, ses
compétences et ses orientations.
Nos sincères remerciements aux messieurs les membres du jury pour
L'honneur qu'ils nous font en participant
Au jugement de ce travail.
Nous remercions vont aussi à tous les enseignants du département de
Génie Des Procédés qui ont contribué à notre formation.
Nous tenons à exprimer notre reconnaissance à tous nos amis et
Collèges pour tout le soutien moral et matériel…
Nous adressons, enfin, nos sincères remerciements à toute personne qui
a contribué de prés ou de loin à la réalisation de mon projet.

BENCHEKOR Hanane

AICHOUCHE Farida

Dédicaces

Je dédie ce travail de fin d'études à ma famille, Ma mère et mon père, pour leur patience, conseils, aident et aussi de m'encourager à la réalisation de ce modeste travaille.

A Mes très chères frères: Aymen, Mokhtar

A Mes très chères sœurs: Zahia, Kadia, Nisrine, Sabrine, Ibtesem, souad
Mes amis et collègues notamment les amies qui m'encourager : Hayat, Hanane, Fatima, Iteb, et Amina merci pour les bons moments qui ont contribué à rendre ces années inoubliables. Bonne chance à tous.

Mon encadreur et Co-encadreur qui mon soutenu au long de mes travaux (je vous remercié).

Et tous ceux qui ont connu Aichouche Farida

Farida

Dédicaces

A la mémoire de mon père Abdullah et mon oncle Ali

Dommage que tu ne sois plus là. J'aurais aimé partage avec toi les fruits de tes sacrifices que tu as consenti pour mon éducation et mon bien être, ce que tu as apporté dans ma vie ne peut être compté ou mesuré. Je te dis merci, tu me manqueras toujours. Que ton âme repose en paix PAPA.

A la plus belle créature que dieu a créé sur terre ma très chère mère. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour ses enfants, aucune dédicace ne pourrais exprimer ce que tu mérites, puisse dieu te préserve et t'accorde santé et longue vie.
A mes frères et sœur et leurs filles.

A tous les membres de ma famille petits et grands.
A mes chères ami (e)s.

Mon encadreur et Co-encadreur qui mon soutenu au long de mes travaux (je vous remercié).

Hanane.

Tableau des matières

Remerciements
Dédicaces
Tableau des matières
Abréviations
Liste des tableaux
Liste des figures
Résumé
Introduction générale……. 1

Chapitre I. pharmacocinétique

I.1. Introduction…….. 3
I.2. Absorption d'un médicament…….. 3
I.2.1. Modalités d'adsorption……. 4
I.2.1.1. Diffusion passive……... 4
I.2.1.2. Transport actif…… 5
I.2.2. les paramètres influencent sur l'absorption : l'absorption est influencée par……. 5
I.2.2.1. les caractéristiques du médicament……... 5
I.2.3. Evaluation de l'absorption : la biodisponibilité
Dégradation dans la lumière intestinale…….. 5
I.2.3.1. Le facteur quantitatif (F)…… 6
I.2.3.2. Interprétation de la biodisponibilité……... 7
I.2.3.3. Le facteur vitesse……... 7
I.2.3.4. L'intérêt de l'étude de la biodisponibilité…….. 8
I.3. Distribution…… 8
I.3.1 Fixation aux protéines plasmatiques…… 9
I.3.2.Interprétation de la défixation protéique…… 10
I.3.3 Diffusion tissulaire……. 10
I.3.4.Interprétation de la diffusion tissulaire…….. 10
I.3.5 Volume apparent de distribution……... 11
I.3.6 Facteurs modifiant la distribution……..... 12
I.4 - Métabolisme et élimination des médicaments…… 13
I.4.1 Biotransformations…… 13
I.4.1.1 Définition……..... 13
I.4.1.2 Réactions de phase I……... 13
I.4.1.3 Réactions de phase II…….. 14
I.4.1.4.Comprendre le métabolisme des médicaments……... 14
I.4.2.Elimination…… 15
I.4.2.1. Elimination hépatique……... 15

I.4.2.2.Elimination rénale…… 15
I.4.2.3. Autres voies d'excrétion……. 15
I.4.3 Quantification du métabolisme et de l'élimination……. 15
I.4.3.1 Notion de clairance…….. 15
I.4.3.2 Notion de coefficient d'extraction…… 16
I.4.3.3 Clairance hépatique…….. 17
I.4.3.4.Facteurs influencent la clairance hépatique…….. 17
I.4.3.5. Clairance rénale…… 18
I.4.3.5.Facteurs influencant la clairance rénale…… 18
I.4.3.6. Calcul de la clairance…… 18
I.4.4. Demi-vie d'un médicament…… 19
I.5.Influences physiologiques et physiopathologiques sur la pharmacocinétique des médicament…….. 20
I.5.1.L'insuffisance rénale…… 21
I.5.2.L'insuffisance hépatique…….. 21

Chapitre II. Les réseaux de neurones

II .1. Introduction……. 23
II.2. Historique…….. 23
II.3. Propriétés des réseaux de neurones……... 24
II.4. Architecture des réseaux de neurones……... 24
II.5. Réseau de neurones non bouclé (en anglais feedforward)…….. 25
II.6. Réseau de neurones bouclé (ou récurrent)……. 25
II.7.1. Apprentissage supervisé…… 26
II.7.2. Apprentissage non supervisé…….. 27
II.8. Les réseaux de neurones les plus utilisés…….. 27
II.8.1. Le perceptron monocouche (perceptron simple)…… 27
II.8.2. Le perceptron multicouche (en anglais Multi Layer Perceptron)…….. 27
II.8.3. Les réseaux à fonction radiale…… 27
II.8.4. Les cartes auto-organisatrices de Kohonen (SOM)…… 28
II.8.5. Les réseaux de Hopfield…… 28
II.8.6. Les réseaux ART……..... 28
II.9. Application des réseaux de neurones en bioprocédés……... 28
II.9.1. Modélisation et prédiction…….. 29
II.9.3. Reconnaissance des formes (en anglais pattern recognition)……. 30
II.9.4. Optimisation……... 30
II.9.5. Contrôle……. 31
II.10. Conclusion…….. 31

Chapitre III : la modélisation QSPR/QSAR

III.1. Généralités sur la modélisation QSPR/QSAR……. 32
III.2. Principe des méthodes QSPR/QSAR……..... 32

III.3. Méthodologie générale d'une étude QSPR/QSAR……. 33
III.3.1. Bases de données……. 34
III.3.2. Descripteurs moléculaires……. 34
III.3.2.1. Les descripteurs moléculaires théoriques……... 34
III.3.2.2. Descripteurs moléculaires empiriques…… 35
III.3.3. Méthodes d'analyse des données…… 35
III.3.3.1. Interprétation et validation d'un modèle QSPR/QSAR…… 35
III.3.3.1.1. Validation interne Y-Randomization…… 36
III.3.3.1.2. Validation externe…… 37
III.3.3.1.3 Domaine d'applicabilité……..... 37
III.4. Applications des méthodes QSPR/QSAR…… 38

Chapitre IV. Partie expérimentales

IV.1. Introduction……..... 39
IV.2. Procédure de développement des modèles prédictives…….. 39
IV.2.2. Calcul des descripteurs…… 40
IV.2.3. Sélection des descripteurs les plus influents……. 41
IV.2.4. Développement des modèles prédictives……..... 42
IV.2.4.1. La régression linéaire multiple (RLM)……. 42
IV.2.4.2. Les réseaux de neurones artificiels (RNA)…… 42
IV.3 : Tableau des donnes …… 43
Conclusion générale ……. 44
Références bibliographiques

Abréviations

- **QSAR Q**uantitative **S**tructure-**A**ctivity **R**elationship
- **QSPR Q**uantitative **S**tructure-**P**roperty **R**elationship
- **RLM R**égression **L**inéaire **M**ultiple
- **RNA R**éseaux de **N**eurones **A**rtificielle

Liste de tableau

Chapitre IV : Partie expérimental

Tableau I : les paramètres des médicaments…….43

Liste de figure

➢ Chapitre I. Pharmacocinétique

Figure I.1 : Le trajet du médicament dans l'organisme…….3

Figure I.2 : courbe facteur biodisponibilité……...7

➢ Chapitre II. Les réseaux des neurones

Figure II.1 : Réseaux de neurones les plus utilisés……..24

Figure II.2. Structure d'un réseau de neurones non bouclé…….……25

➢ Chapitre III. Modalisation QSPR/QSAR

Figure III.1. Représentation schématique du domaine d'applicabilité d'un modèle.....37&38
QSPR/QSAR

➢ Chapitre VI. Partie expérimentale

Figure IV.1. Schéma de la procédure utilisée pour la sélection des descripteurs……..…….40
les plus pertinents.

Résume : développement de modèle de type RQSA-RNA pour la production des quelques paramètres pharmaceutique humain des composés médicamenteuses par la voie intraveineuse.

Les relations Quantitative structure Activité (QSAR) Sont appelés a jouer un rôle important dans le domaine des sciences pharmaceutiques. L'objectif principal de ce travail a été le développement d'un modèle QSAR utilisant un réseau de neurone feed-forward pour la prédiction de médicament liée aux protéines plasmatique (fb) d'une série de quelques médicaments.

Nous avons donc abordé ce sujet au début pour savoir au Connaitre le devenir des médicaments dans l'organisme: Absorption, Distribution, Métabolisation, Elimination. Et pour Connaître les principaux paramètres de pharmacocinétique, et pour étude notre cas il faut créant des modèles à partir de différentes prescriptions de médicaments et théoriquement, ce qui doit être fait est de développer des procédures optionnelles pour extraire les descripteurs les plus importants, puis le modèle optimal est choisi, puis les valeurs RSQM sont extraites afin de calculer le (fb) qui est la valeur de la formation, des tests et de la prédiction, puis la comparaison est effectuée Entre ces valeurs et d'autres valeurs statistiques, mais en raison de la crise sanitaire et des conditions de la corona à domicile que nous avons du faire à cause de la maladie, nous avons pas prendre ces mesures dans la pratique et nous avons été satisfaits de la théorie .

Summary: Development of an RQSA-RNA type model to produce a small number of human pharmaceutical parameters for intravenous drug compounds.

Quantitative structural activity relationships (QSARs) are expected to play an important role in the field of pharmaceutical sciences. The main goal of this work was to develop a QSAR model using a forward feeding neural network to predict a drug bound to plasma proteins (fb) for a series of few drugs.

Therefore, we dealt with this topic at the beginning to know the fate of drugs in the body: absorption, distribution, metabolism, and expulsion. In order to know the main parameters of pharmacokinetics, and for the sake of our case study, it is necessary to create models from

different prescriptions of drugs and in theory, what needs to be done is to develop Optional procedures for extracting the most important descriptors, Then an optimal model is chosen, and then RSQM values are extracted for to calculate (fb) which is the value of training, testing and prediction, then a comparison is made between these values and other statistical values, but due to the health crisis and the conditions of the aura to the house that we had to do because of the disease, we did not take these measures in practice and were satisfied with the theory.

ملخص: تطوير نموذج نوع RQSA-RNA لإنتاج عدد قليل من المعلمات الصيدلانية البشرية لمركبات الدواء عن طريق الحقن الوريدي.

من المتوقع أن تلعب علاقات النشاط البنيوي الكمي (QSAR) دورًا مهمًا في مجال العلوم الصيدلانية. كان الهدف الرئيسي من هذا العمل هو تطوير نموذج QSAR باستخدام الشبكة العصبية للتغذية الأمامية للتنبؤ بالعقار المرتبط ببروتينات البلازما (fb) لسلسلة من الأدوية القليلة.

لذلك تناولنا هذا الموضوع في البداية لنعرف في معرفة مصير الأدوية في الجسم: الامتصاص ، التوزيع ، الأيض ، الطرد. ولمعرفة المعلمات الرئيسية للحركية الدوائية ، ومن أجل دراسة الحالة التي أجريناها ، من الضروري إنشاء نماذج من وصفات مختلفة من الأدوية ومن الناحية النظرية ، ما يجب القيام به هو تطوير إجراءات اختيارية لاستخراج أهم الواصفات ، ثم يتم اختيار النموذج الأمثل ، ثم يتم استخراج قيم RSQM من أجل لحساب (fb) وهي قيمة التدريب والاختبار والتنبؤ ، ثم تتم المقارنة بين هذه القيم والقيم الإحصائية الأخرى ، ولكن بسبب الأزمة الصحية وظروف الهالة إلى المنزل الذي كان علينا القيام به بسبب المرض ، لم نتخذ هذه الإجراءات في الممارسة وكنا راضين عن النظرية.

.

Introduction générale :

La liaison d'un médicament aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine sérique et α-acide glycoprotéine, est l'un des nombreux facteurs qui influencent l'ADME (Adsorption, distribution, métabolisme et excrétion) et la toxicité. La liaison d'un médicament aux protéines plasmatiques réduit la fraction libre du médicament dans la circulation sanguine qui serait autrement disponibles pour la pénétration dans les tissus pour atteindre la cible thérapeutique ou le rein pour l'élimination (Zhang *et al.* 2012). De nombreuses méthodes expérimentales sont disponibles pour mesurer la liaison aux protéines plasmatiques (ultrafiltration, ultracentrifugation, dialyse à l'équilibre, l'analyse frontale haute performance, micro extraction en phase solide (SPME), adsorption sur charbon, et micro dialyse in vivo).

Cependant, ces approches expérimentales pour le développement de nouveaux médicaments candidats sont assez chères et prennent du temps. Cela a entraîné un besoin urgent pour la modélisation computationnelle pour prédire la liaison d'un médicament protéique. Les approches prédictives comprennent des techniques de modélisation quantitatives structure-activité relation (QSAR), qui attirent de plus en plus les chimistes et les scientifiques dans l'industrie pharmaceutique (Helguera *et al.* 2008). Les modèles QSAR sont expecté à jouer un rôle important dans les sciences pharmaceutiques.

L'utilisation de ces méthodes alternatives à l'expérimentation sont devenue d'un grand intérêt et sont même recommandées dans les nouvelles règlementations afin d'obtenir les données nécessaires à l'enregistrement des substances.

L'élaboration des modèles mathématiques QSAR reliant les propriétés physicochimiques et les activités biologiques à la structure moléculaire permet, d'une part, d'expliquer l'origine de ces activités/propriétés et, d'autre part, de les prédire pour des molécules pour lesquelles les données expérimentales ne sont pas disponibles.

Ces méthodes sont à l'heure actuelle principalement utilisées pour le criblage des composés toxiques par exemple. La procédure de criblage consiste à utiliser ces méthodes pour prédire a priori les performances (ou la dangerosité) des substances pour des applications données. Ainsi, il est possible d'identifier les molécules présentant le plus fort potentiel pour la propriété/ l'activité attendue. Les premières applications de ces méthodes, basées sur des analyses statistiques, ont concerné principalement des applications biologiques, toxicologiques ou pharmaceutiques (Bellifa 2015)

La présente mémoire s'organise en quatre chapitres :

- ✓ Le premier chapitre est dédié à la présentation des paramètres pharmacocinétiques

- ✓ Le deuxième chapitre est une présentation de la théorie des réseaux de neurones. Après avoir exposé un aperçu historique sur les RN, nous détaillons les différents éléments de base de cet outil mathématique. Nous limitons notre présentation à des aspects qui sont utiles pour la suite de ce travail.
- ✓ Le troisième chapitre est une exposition des modèles *QSAR*. On y parlera des éléments nécessaires à l'élaboration de ces modèles, en particulier la base de données, les descripteurs moléculaires ainsi que la sélection des plus pertinents.
- ✓ Le quatrième chapitre est consacré, quant à lui, à l'élaboration du modèle *QSAR*, on discutera du volet matériels et méthodes, de la procédure de développement des modèles et des outils statistiques permettant d'analyser leur performance.

Enfin, une conclusion générale qui synthétise l'ensemble des résultats obtenus dans ce travail et des perspectives de recherche pour la continuité de cette mémoire.

I.1.Introduction:

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future. On peut distinguer schématiquement 4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament :

- ✓ Son absorption
- ✓ Sa diffusion dans l'organisme
- ✓ Son métabolisme
- ✓ Son élimination de l'organisme (1)

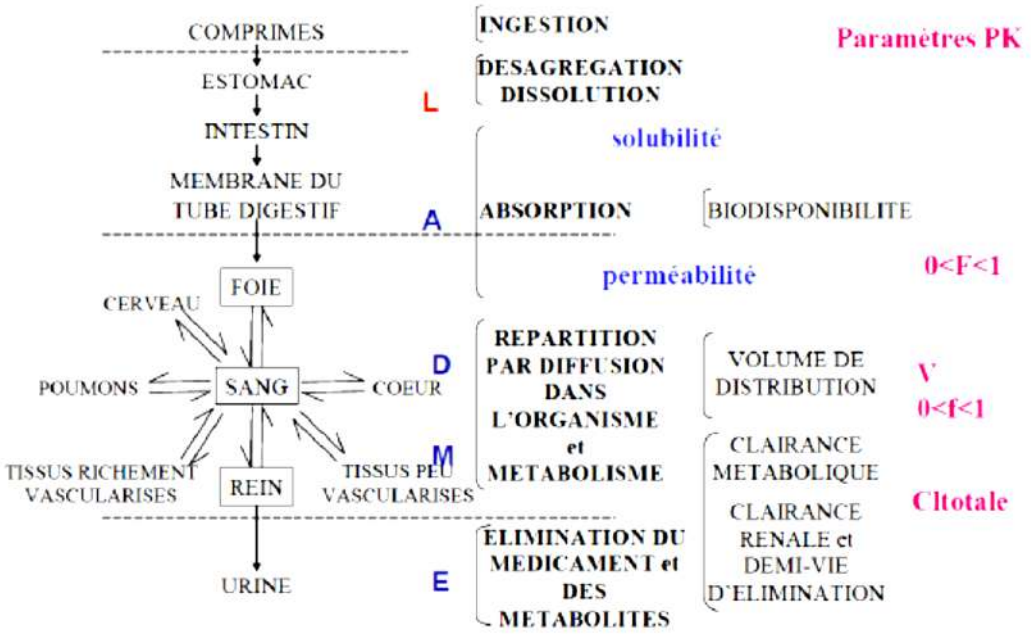


Figure I.1. Le trajet du médicament dans l'organisme. (2)

I.2. Absorption d'un médicament :

L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale (site de mesure). La voie d'administration du médicament influence cette première phase : la voie intraveineuse est la voie de référence puisque par définition, à la différence des autres voies (orale par exemple) toute la dose administrée atteint la circulation générale.

I.2.1 Modalités d'absorption :

Le médicament doit passer une barrière qui le sépare de la circulation générale (l'épithélium digestif lors d'une administration orale par exemple). Parmi les différents mécanismes, 2 sont importants :

I.2.1.1 Diffusion passive :

La diffusion passive est gouvernée par la loi de Fick :

$$Mt=Pk*A(C1-C2)$$

M/t = flux de médicament qui diffuse (unité de masse/temps)

Pk = coefficient de perméabilité (temps / cm2)

A = section de la surface de diffusion (cm2)

C1 et C2 = concentrations de médicament de part et d'autre de la membrane (unité de masse / par unité de volume).

Cette loi indique simplement que la diffusion passive se fait en suivant le gradient de concentration et jamais contre un gradient de concentration. C'est à dire que le médicament va du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré. Ce mécanisme n'est pas saturable et est non spécifique : il n'y a pas de compétition entre les molécules

I.2.1.2 Transport actif :

Contre un gradient/ saturable/ spécifique/ compétition++/ énergie++On appelle transport actif le passage d'une substance à travers une membrane contre un gradient de concentration. Ce système de transport est capable de former un complexe avec la molécule à transporter, la formation de ce complexe se fait sur l'une des faces de la membrane et sa dissociation sur l'autre, libérant ainsi la molécule transportée. Les principales caractéristiques de ce mécanisme sont :

- ✓ Il nécessite de l'énergie (par ex. de l'ATP).
- ✓ Il est spécifique d'une substance ou d'un type de substance, (par ex. le transport des acides aminés).
- ✓ Il permet l'entrée ou la sortie d'une molécule dans une cellule. Il est souvent bidirectionnel.
- ✓ C'est un mécanisme saturable.

- ✓ Il peut être inhibé et soumis à une compétition entre les molécules transportées (médicaments et substances endogènes, médicaments entre eux) ce qui entraîne une possibilité d'interactions médicamenteuses.

I.2.2. Les paramètres influents sur l'absorption : L'absorption est influencée par :

I.2.2.1.Les caractéristiques du médicament :

- ✓ Physico-chimiques : pKa (la forme non ionisée d'un médicament est absorbée plus facilement)
- ✓ Hydro/lipo solubilité
- ✓ Taille et morphologie de la molécule
- ✓ La forme galénique (sirop, comprimé, gélule…) qui détermine la vitesse de dissolution du médicament…

I.2.2.2.Les caractéristiques liées à l'individu :

- Le pH digestif
- La vitesse de vidange gastrique et la mobilité intestinale
- L'alimentation : repas riche en graisses…
- La prise associée de médicament (pansements digestifs, modificateurs de vidange gastrique)
- L'âge
- Les pathologies associées : digestives, cardiaques (diminution débit…)

I.2.3. Evaluation de l'absorption : la biodisponibilité

La biodisponibilité se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint. L'absorption digestive proprement dite, c'est-à-dire la quantité de principe actif atteignant la circulation systémique est difficile à mesurer puisque la circulation porte est d'accès peu aisé. L'approche de cette quantité disponible au niveau systémique se fait donc de manière indirecte à partir de la quantité de médicament dans le plasma prélevé au niveau périphérique, c'est à dire après le foie. La quantité de médicament qui atteint la circulation générale (ou systémique) est fonction de la quantité absorbée par l'épithélium digestif (et donc de la dose administrée) mais également, d'autres processus d'élimination pré-systémique :

Dégradation dans la lumière intestinale

Métabolisme au niveau des entérocytes (cf métabolisme),

Captage hépatique important au premier passage. Lorsque le médicament a une forte affinité pour l'hépatocyte et les enzymes hépatiques, une fraction de la dose absorbée est captée lors du premier passage, c'est à dire avant même d'atteindre la circulation générale. La quantité de médicament retrouvée dans la circulation systémique est alors diminuée. C'est l'effet de premier passage hépatique.

I.2.3.1.Le facteur quantitatif (F)

De la biodisponibilité ne peut être apprécié que par rapport à une forme de référence. On distingue ainsi :

La biodisponibilité absolue : une forme extra-vasculaire est comparée à la forme de référence qui est le médicament administré par voie intraveineuse puisque par définition toute la dose atteint la circulation générale.

La biodisponibilité relative : où la forme de référence est administrée par une autre voie que la voie intra-veineuse. Cette forme de référence peut être administrée par la même voie que la forme à tester, mais il s'agit soit d'une autre forme galénique (solution aqueuse, suspension..) soit d'une autre formulation d'une forme commercialisée depuis longtemps (cas des génériques).

En général la quantification du facteur (F) de biodisponibilité s'effectue par comparaison des surfaces sous la courbe des concentrations en fonction du temps (SSC) après administration de chaque forme séparément. Celles-ci sont en effet proportionnelles à la quantité de médicament présent dans la circulation générale (cf. figure ci-dessous).
F est obtenu selon :

F= SSCpo / SSCiv (biodisponibilité absolue)

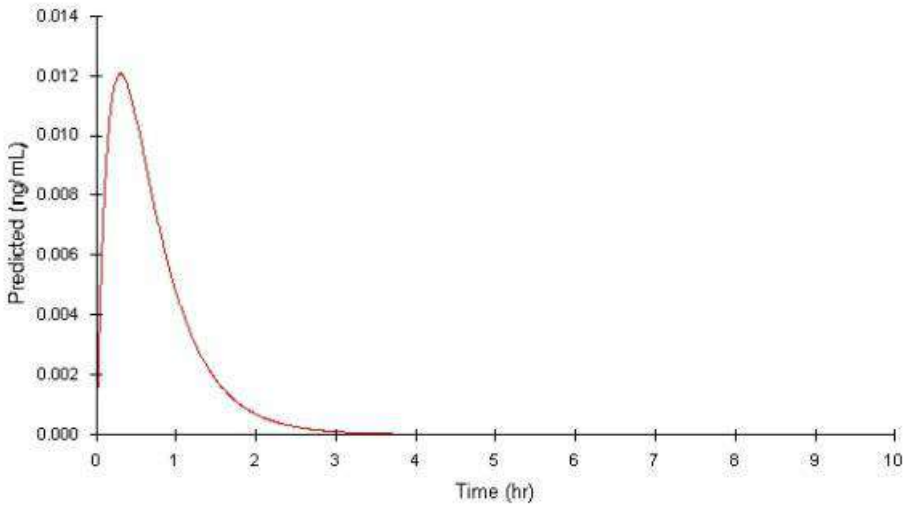


Figure I.2 : courbe facteur biodisponibilité**.**

I.2.3.2. Interprétation de la biodisponibilité :

On voit selon cette équation que si toute la dose administrée par voie orale est absorbée (comme en intra-veineux) la biodisponibilité absolue de ce produit sera 1.Une biodisponibilité absolue de 0,5 pour un produit signifie que seule la moitié de la quantité administrée est retrouvée dans le circulation générale. Ainsi, la dose contenue dans le comprimé ou la gélule ne reflète pas toujours la dose bio disponible F est donc par définition compris entre 0 et 1.

I.2.3.3.Le facteur vitesse

Le facteur de vitesse est apprécié par la constante de vitesse d'absorption Ka ou plus facilement par la concentration maximale (Cmax) et le temps pour atteindre cette concentration (T max).

Au même titre que la quantité absorbée, la vitesse d'absorption d'un médicament est un paramètre significatif pour le délai d'action d'un principe actif.

La vitesse de passage est un paramètre prépondérant pour les médicaments destinés à une action rapide (antalgique par exemple) en prise unique ou de courte durée. Pour les traitements chroniques, où une imprégnation constante est recherchée, la notion de Tmax est moins déterminante.

I.2.3.4.L'intérêt de l'étude de la biodisponibilité

1. La biodisponibilité absolue est déterminée lors de l'étude d'un nouveau médicament. La détermination de la biodisponibilité relative est utilisée pour comparer des formes galéniques ; elle est obligatoire pour tout changement de formulation (changement d'excipient...) et avant commercialisation d'un médicament « générique ». Un exemple classique permet de comprendre la nécessité de telles études est la survenue en 1972 en Angleterre d'intoxications digitaliques chez plusieurs patients liées une modification dans le procédé de fabrication de la digoxine (Lanoxine®) qui entraîna un doublement de sa biodisponibilité.

2. Il ne faut pas assimiler obligatoirement mauvaise biodisponibilité et faible efficacité. En effet, la mauvaise biodisponibilité peut provenir d'un captage hépatique au 1er passage. Il est possible que ce captage aboutisse à la transformation du médicament en métabolite pharmacologiquement actif. Dans ces conditions, malgré une faible biodisponibilité, le médicament administré par voie orale pourrait être aussi actif que par voie intraveineuse. C'est le cas du propranolol dont la biodisponibilité est de 30 % mais qui est métabolisé en 4-OH propranolol dont l'activité bloquante est comparable à celle du propranolol. A l'inverse, le vérapamil (inhibiteur calcique) avec une biodisponibilité de 15 % est, à dose identique, 7 à 10 fois moins actif par voie orale que par voie intraveineuse : ses métabolites sont beaucoup moins actifs que le produit inchangé.

3. Par définition, les pro-drogues (précurseurs de médicament) ont une biodisponibilité nulle ou très faible puisqu'ils ne sont pas retrouvés dans la circulation générale : ils sont rapidement transformés en molécules responsables de l'activité.

4. Une faible biodisponibilité ne serait pas gênante en soi si elle était constante pour un même individu et entre les individus. Ceci n'est pas le cas dans la réalité. Plus la biodisponibilité d'un médicament est faible, plus ses variations auront d'effet sur son profil pharmacocinétique. Exemple : la biodisponibilité d'un médicament varie au maximum de 5 % entre les individus. Si sa biodisponibilité est faible (10 % en moyenne par exemple) elle peut alors passer de 10 % à 15 % = 50 % d'augmentation relative. A l'inverse si sa biodisponibilité est forte (90 % en moyenne par exemple), une variation de 5 % aura beaucoup d'effet relatif.

I.3. Distribution

Une fois la circulation sanguine atteinte, les médicaments vont se distribuer dans l'organisme. Les caractéristiques physico-chimiques du médicament conditionnent son affinité pour les différents tissus mais d'autres facteurs vont influencer la distribution.

I.3.1 Fixation aux protéines plasmatiques

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

Ka

Médicament libre + Protéine libre ⇔ Complexe médicament-protéine

Forme libre forme liée

Ka : constante d'association ou d'affinité

Les substances "acides faibles" se fixent à l'albumine.

Les substances "bases faibles" se fixent préférentiellement a l'AAG alpha-1-glycoprotéine acide.

Il y a une possibilité d'interactions médicamenteuses par déplacement, s'il ya une compétition pour les mêmes sites de liaison.

La forme libre est seule active et diffuse vers les tissus.

La forme liée est une forme de transport ou de stockage.

Différentes protéines plasmatiques et structures cellulaires sont impliquées :

Albumine

Alpha1 glycoprotéine acide (AAG)

Lipoprotéines

Gammaglobulines

Cellules sanguines (érythrocytes, polynucléaires, lymphocytes, plaquettes)

La fixation aux protéines plasmatiques dépend beaucoup des caractéristiques acido-basiques du médicament schématiquement .

I.3.2.Interprétation de la défixation protéique :

Le seul pourcentage de fixation aux protéines est insuffisant pour comprendre les conséquences de la fixation sur la pharmacocinétique d'un médicament. En effet il existe un équilibre entre le plasma, les tissus et les voies d'élimination.

Lorsqu'il est défixé un médicament fortement fixé aux protéines plasmatiques est soit éliminé soit distribué vers les tissus. Si les voies de métabolisme sont efficaces, cette défixation n'aura le plus souvent aucune conséquence.

En pratique, la fixation protéique n'est à considérer que si elle est élevée (> 90 %) et si le médicament a une marge (ou un index) thérapeutique étroite (concentration toxique proche de concentration efficace).

I.3.3 Diffusion tissulaire :

Généralement, la distribution se fait dans l'espace extracellulaire (volume plasmatique + volume interstitiel) et peut aussi comprendre le volume cellulaire. Pour diffuser les médicaments doivent passer les membranes tissulaires. Dans certains tissus (foie…), la paroi vasculaire est composée de capillaires discontinus permettant une diffusion facile du médicament. A l'opposé dans d'autres organes (cerveau et barrière hémato-encéphalique…) la paroi vasculaire est composée de capillaires continus difficilement franchissables. Les mécanismes du passage trans-membranaire du médicament sont identiques à ceux exposés pour l'absorption digestive.

- La diffusion tissulaire est donc dépendante de
- Caractéristiques physico-chimiques du médicament (lipophilie)
- Capacité du médicament à franchir les parois vasculaires et cellulaires
- La fixation protéique (sanguine et tissulaire)
- Le débit sanguin tissulaire (très élevé pour le foie et le rein, faible pour l'os et la peau…

I.3.4.Interprétation de la diffusion tissulaire :

Les molécules fortement fixées aux tissus sont en quelque sorte « aspirées » du compartiment sanguin et les concentrations totales circulantes décroissent fortement, sans entraîner de modification du pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques s'il n'y a pas dissociation. A l'inverse, les molécules fortement liées aux protéines plasmatiques se trouveront essentiellement dans l'espace vasculaire (les tests d'exploration pour mesurer les différents volumes liquidiens à l'aide de colorants liés aux protéines sont fondés sur cette propriété).

I.3.5 Volume apparent de distribution :

Il est difficile de quantifier la distribution d'un médicament compte-tenu de l'impossibilité de mesurer les concentrations tissulaires, seul le secteur plasmatique étant facilement accessible. La relation entre la quantité totale de médicament présente dans l'organisme et la concentration observée au niveau plasmatique s'exprime par le Volume de distribution. Connaissant la dose administrée (D) et la concentration plasmatique (C) extrapolée à l'origine Co après injection intraveineuse, il est en effet simple de calculer ce Volume de distribution

$$V = \frac{\text{dose}}{Co}$$

Cette méthode est souvent fausse, à cause de l'imprécision régnant sur l'estimation de cette concentration à l'origine, du fait des phénomènes de distribution qui rendent hasardeuse toute extrapolation. Il est de loin préférable d'utiliser la relation qui existe entre la clairance et la constante d'élimination k.

$$V = \frac{Cl}{k} = \frac{\text{dose}}{\text{aire sous la courbe} \times k}$$

La valeur obtenue par ce calcul est en fait le volume apparent de distribution qui serait atteint en supposant une répartition homogène de la molécule dans un volume tel que la concentration de médicament serait partout identique à celle du plasma. Si une substance est fortement fixée au niveau tissulaire, la concentration plasmatique sera faible et le volume de distribution grand et réciproquement. Le volume de distribution n'est cependant pas une représentation anatomique de la répartition de la molécule Des médicaments comme les antidépresseurs imipraminiques peuvent atteindre des valeurs supérieures à mille litres (au lieu des 40 litres d'eau corporel de l'homme standard : 3 litres plasma + 12 litres de liquide interstitiel + 25 litres de liquide intra-cellulaire) reflétant les très faibles concentrations plasmatiques atteintes après des doses thérapeutiques.

Une des conséquences cliniques de cette caractéristique pharmacocinétique est qu'en cas d'intoxication par surdosage, il sera vain d'entreprendre une épuration extra-rénale par dialyse pour toutes les molécules à grand volume de distribution : le dialyseur n'ayant accès qu'à des quantités circulantes très faibles, l'efficacité de l'épuration sera insignifiante.

I.3.6 Facteurs modifiant la distribution

Volume liquidiens de l'organisme

- Age (nourrisson…)
- Déshydratation
- Rapport masse maigre/tissu adipeux
- Obésité
- Age
- Hémodynamique
- Etat de choc
- Insuffisance cardiaque chronique
- Modifications des protéines plasmatiques
- Diminution de la concentration d'albumine
- Grossesse
- Syndrome néphrotique
- Dénutrition
- Grands brûlés
- Cirrhose
- Diminution AAG
- Grossesse
- Contraceptifs oraux
- Age : nouveau-né
- Cirrhose
- Augmentation de la concentration AAG
- Etats inflammatoires
- Affections rhumatologiques
- Etats infectieux sévères

I.4 - Métabolisme et élimination des médicaments

L'élimination des médicaments de l'organisme résulte de l'addition de plusieurs processus. Elle comprend la capacité métabolique de différents organes, en premier lieu le foie et l'excrétion sous toutes ses formes, en particulier rénale (urine) mais aussi hépatique (bile).

I.4.1 Biotransformations

I.4.1.1 Définition

L'analyse du métabolisme d'un principe actif est avant tout une approche descriptive des diverses voies métaboliques et de leur importance relative, ainsi que des conséquences sur l'élimination du médicament.

Le terme de métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique. De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon, rein, intestin...). Néanmoins le principal site de biotransformation est situé au niveau hépatique, dans les enzymes des microsomes. Ceci est expliqué par le flux sanguin très important du foie, organe épurateur, par rapport aux autres organes : il reçoit environ 1,5 litres de sang par minute (1,2 l par la veine porte et 0,3 l par l'artère hépatique). Les hépatocytes contiennent un grand nombre d'enzymes impliquées dans la transformation des médicaments, en particulier les réactions d'oxydoréduction, les hydroxylations ou la rupture oxydative des liaisons N-C et O-C. L'élément fondamental de ce système enzymatique est le cytochrome P450 comprenant de nombreuses iso enzymes. Schématiquement on distingue 2 phases de métabolisme selon les processus de transformation induits par ces enzymes : les réactions de phase I et celles de phase II.

I.4.1.2 Réactions de phase I

Les réactions d'oxydation sont majoritairement localisées dans les microsomes hépatiques. Elles consomment du NADPH (nicotinamide phosphate réduit), de l'oxygène moléculaire et passent par les cytochromes P450. Les réactions de réduction sont beaucoup moins fréquentes et moins bien explorées. La réduction n'intervient pas exclusivement au niveau hépatique mais également dans l'intestin via la flore bactérienne. L'hydrolyse enfin est une voie métabolique banale, qui intervient dans le foie, dans différents tissus et même dans le plasma. Les enzymes de type des estérases sont le plus souvent non spécifiques. La réaction d'hydrolyse par clivage d'un ester ou d'un amide, est chez l'homme, très rapide. L'oxydation, la réduction et l'hydrolyse sont des biotransformations

regroupées sous le terme de « métabolisme de phase I » qui conduit à des dérivés dont les groupements fonctionnels sont le plus souvent des hydroxyles (-OH), des amines (-NH2) ou des carboxyles (-COOH).

I.4.1.3 Réactions de phase II

Les groupements fonctionnels issus des réactions de phase I peuvent être ensuite conjugués. C'est la réaction de phase II.

Les mécanismes de conjugaison chez l'homme font généralement appel à l'acide glucuronique, au glycocolle, au sulfate ou à l'acétyl.

Glucuroconjugaison. La conjugaison avec l'acide glucuronique est la plus fréquente des conjugaisons. Elle est catalysée par le système enzymatique de la glucuronyltransférase et concerne les molécules possédant un groupement hydroxylé, carboxylé ou aminé. Les glucuronides sont très hydrosolubles ce qui explique la facilité avec laquelle ils sont éliminés dans l'urine et la bile. Dans quelques cas, les esters sont instables et après hydrolyse dans l'urine ou le plasma redonnent la molécule mère.

I.4.1.4.Comprendre le métabolisme des médicaments

Lorsqu'un médicament est métabolisé, il l'est rarement de façon unique et plusieurs voies métaboliques sont possibles. Tous les métabolites ne sont d'ailleurs pas toujours identifiés (en particulier à cause des problèmes analytiques qui se posent pour les isoler, les caractériser et définir leur structure).

Il existe une certaine spécificité pour certains substrats : les différents cytochromes ont en fonction de leur structure protéique une affinité différente pour les divers substrats. Certains substrats modifient l'activité des enzymes responsables des biotransformations (augmentation = inducteur ; diminution = inhibiteur).

Certaines enzymes des voies de métabolisme du médicament sont soumises à des polymorphismes génétiques qui peuvent modifier leur activité métabolique. On distinguera alors des métaboliser lents, intermédiaires, rapides et même ultra-rapides. Ce facteur intervient dans la variabilité entre les individus de réponse à un médicament. Les médicaments qui ont une forte affinité pour les enzymes hépatiques ont après administration orale une faible biodisponibilité due à l'effet de premier passage hépatique.

I.4.2.Elimination :

I.4.2.1. Elimination hépatique

Outre ses capacités métaboliques, le foie participe à l'excrétion des médicaments hors de l'organisme par le biais du système biliaire. Après excrétion dans la bile, le médicament se retrouve dans la lumière intestinale où il peut être réabsorbé : c'est le cycle entéro-hépatique.

I.4.2.2.Elimination rénale

La plupart des molécules sont éliminées dans les urines, soit sous forme inchangée, soit sous forme de produits de dégradation. Le plus souvent les médicaments ou leurs métabolites ont une masse moléculaire bien inférieure à 5000 et sont de ce fait filtrés par le glomérule. Seule la partie non fixée est filtrée.

La réabsorption tubulaire intervient tout au long du néphron. Il s'agit le plus souvent d'un processus passif qui est influencé par le degré d'ionisation du médicament : seule la fraction non ionisée au Ph urinaire est réabsorbée. Cette propriété est utilisée dans certains surdosages pour accélérer l'élimination du médicament en alcalinisant les urines pour bloquer la réabsorption.

Une sécrétion active est également observée pour quelques molécules, entre autres des cations ou anions qui sont sécrétés dans la lumière du tubule par des systèmes de transport spécifiques, consommant de l'énergie et à capacité saturable. On peut donc observer des phénomènes de compétition.

I.4.2.3. Autres voies d'excrétion

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

I.4.3 Quantification du métabolisme et de l'élimination

I.4.3.1 Notion de clairance

La capacité globale de l'organisme à éliminer une molécule est la clairance, définie comme le volume de plasma totalement épuré par unité de temps ; elle est ainsi habituellement exprimée comme un débit en ml/min. La clairance totale est égale à la somme des clairances de chaque

organe susceptible d'intervenir dans l'élimination du médicament : clairance rénale, hépatique, intestinale, pulmonaire, etc. La notion de clairance recouvre deux aspects complémentaires l'un de l'autre : la biotransformation du composé parent en métabolites dans les différents organes (foie++, intestin, peau, etc.), l'excrétion du composé inchangé par les voies classiques (rein++, voies biliaires, sueur, larmes, etc.). On peut aussi définir la clairance d'un organe qui traduit la capacité de cet organe à extraire un médicament d'un volume sanguin par unité de temps. On s'intéresse plus particulièrement à la clairance hépatique et la clairance rénale.

I.4.3.2 Notion de coefficient d'extraction :

Pour un organe on a :

Clairance = Débit sanguin(Q) × Coefficient d'extraction de l'organe

$$E = \frac{\text{concentration sanguine artérielle}(Ca) - \text{concentration sanguine veineuse}(Cv)}{\text{concentration sanguine artérielle}(Ca)}$$

La capacité d'un organe à éliminer un médicament est ainsi exprimée par la fraction du flux sanguin le traversant qui est complètement épurée du médicament par unité de temps. Cette fraction est définie comme le coefficient d'extraction E. Les médicaments peuvent ainsi être divisés en plusieurs groupes selon leur comportement au niveau de l'organe. On définit classiquement les médicaments en :

- Fortement extraits si E > 0,7
- Moyennement extraits quand 0,3 < E < 0,7
- Faiblement extraits quand E < 0,3

Lorsque la molécule est totalement extraite du sang lors de son passage à travers l'organe, la clairance (Cl) du médicament est égale au débit sanguin à travers ce même organe :

$$E = \frac{Ca - 0}{Ca} = 1$$

Or Cl = Q × E donc ici Cl = Q.

Exemple : D'une façon simple, la clairance hépatique indique le volume virtuel de sang perfusant le foie qui est totalement débarrassé du médicament par unité de temps. Le flux sanguin hépatique est normalement de 1,5 l/mn chez l'adulte de 70 kg. Si le médicament est essentiellement éliminé sous

forme de métabolites par le foie et que son coefficient d'extraction est de 0,50, la clairance hépatique de ce produit sera donc de 0,75 l/mn pour ce sujet. A contrario, un coefficient d'extraction proche de zéro signifie que la clairance hépatique est très faible et donc qu'il ne participe pas à l'élimination de ce médicament. (1)

I.4.3.3 Clairance hépatique :

- La clairance hépatique se décompose en deux :
- Clairance métabolique
- Clairance biliaire
- Clairance métabolique

Elle dépend d'une part de la clairance intrinsèque qui est la capacité du ou des systèmes enzymatiques hépatiques à métaboliser le médicament indépendamment des autres facteurs (débit sanguin par exemple). Elle traduit la fonction brute du foie.
Elle dépend d'autre part de la fraction libre plasmatique du médicament qui est fonction du degré de fixation protéique. (1)

On peut alors distinguer 2 situations :

Lorsque le foie extrait fortement un médicament (Eh > 0,7), l'élimination métabolique est dite débit-dépendent. En effet Eh tend vers 1 alors Clh = Qh × Eh = Qh. Tous les facteurs qui influenceront le débit hépatique (cf infra) modifieront donc l'élimination de ce médicament.

Lorsque le foie extrait faiblement un médicament (Eh < 0,3), l'élimination dépend de la clairance métabolique (fraction libre du médicament et clairance intrinsèque).

Clairance biliaire

C'est la capacité du système biliaire à éliminer le médicament. Ce système élimine principalement les molécules de forte masse moléculaire. La sécrétion biliaire est le plus souvent active par le biais de transporteurs. (1)

I.4.3.4.Facteurs influencant la clairance hépatique :

- Modification du débit sanguin hépatique : Insuffisance cardiaque ; Shunt porto-cave, repas, médicaments (béta-bloquants, verapamil…)

- Modification de la clairance intrinsèque : Induction & Inhibition enzymatique (cf supra) ; polymorphismes génétiques ; insuffisance hépato-cellulaire ; hypoxie ; âge
- Modification de la fraction libre : cf distribution
- Modification de la clairance biliaire : cholestase intra et extrahépatique. (1)

I.4.3.5. Clairance rénale

On a par définition Clr = Qr × Er

Mais aussi :

Cl rénale = Cl filtration + Cl sécrétion - Cl réabsorption

I.4.3.5.Facteurs influencant la clairance rénale

- ✓ Modification du débit de filtration glomérulaire : Insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, âge
- ✓ Modification de la sécrétion tubulaire : Insuffisance rénale ; insuffisance cardiaque ; âge ; interaction médicamenteuse
- ✓ Modification de la réabsorption tubulaire : pH, débit fraction filtrée, âge
- ✓ Modification de la fraction libre : cf distribution. (1)

I.4.3.6. Calcul de la clairance

La clairance sanguine totale (ou systémique) est généralement calculée à partir des données sanguines du médicament obtenues après injection intraveineuse (bolus) selon la formule :

$$Cl = \frac{\text{dose}}{\text{aire sous la courbe}}$$

Si l'on administre le médicament par voie orale, il faut dans le calcul de la clairance tenir compte de la fraction qui atteint réellement la circulation, ce que l'on exprime par :

$$Cl = \frac{F \times \text{dose orale}}{\text{aire sous la courbe après voie orale}}$$

Où F est la biodisponibilité.

Remarque :

Si l'on ne pondère pas par la fraction F, cela revient à surestimer la clairance ; à l'extrême si la molécule n'est que peu résorbée au niveau du tractus gastro-intestinal, les concentrations sanguines seront très faibles, la surface sous la courbe tendra vers zéro et la clairance sera très élevée, donnant l'illusion d'une grande capacité d'élimination d'une dose de médicament alors qu'en fait ce médicament n'a jamais atteint la circulation. (1)

La clairance rénale est aussi facilement calculable puisque l'on peut doser dans les urines la quantité de médicament éliminé. Par contre, la clairance hépatique est difficile à quantifier (la clairance biliaire nécessiterait de réaliser des prélèvements biliaires, la clairance intrinsèque est difficile à mesurer…). (1)

On peut alors la déduire en considérant :

Clairance totale = Clairance rénale + Clairance non rénale (= hépatique notamment). (1)

I.4.4. Demi-vie d'un médicament

Un paramètre synthétique est largement utilisé pour exprimer l'élimination d'un médicament de l'organisme : la demi-vie. La t1/2 correspond au temps nécessaire pour passer d'une concentration plasmatique à sa moitié, quel que soit le niveau de cette concentration. Le facteur de proportionnalité, entre la dose administrée et la concentration plasmatique, est le volume de distribution. Une autre manière d'exprimer la même notion est de considérer la t1/2 comme le temps mis pour diminuer de moitié la quantité totale de molécule contenue dans l'organisme quelle que soit la dose. Généralement la demi-vie est calculée à partir des concentrations plasmatiques mesurées durant la phase d'élimination. (1)

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K_e} \text{ et } K_e = \frac{Log(C_1 / C_2)}{t_2 - t_1}$$

C1 est la concentration au temps 1 et C2 la concentration au temps 2.

L'élimination de la molécule inchangée ne peut se faire qu'à partir des organes d'élimination, en contact avec le sang ou le plasma. Comme par ailleurs la quantité de médicament dans le sang ou le plasma à tout moment dépend du volume de distribution, la vitesse de disparition du médicament dépendra à la fois de la clairance et du volume de distribution. D'où :

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \times V_d}{Cl}$$

Pour une clairance élevée, les molécules à petit volume de distribution, donc à concentrations plasmatiques élevées, seront éliminées avec une demi-vie courte et réciproquement. La t1/2 n'est ainsi qu'un résumé de deux paramètres physiologiques caractéristiques de chaque molécule, la clairance et le volume de distribution. La demi-vie n'est donc pas le reflet unique de l'élimination du médicament mais un critère composite lié à la distribution et à l'élimination de celui-ci.

Ainsi, des situations cliniques existent où la t1/2 reste constante alors que l'élimination du médicament est altérée. Mais Cl et Vd ont varié de la même proportion dans le même sens (c'est le cas chez l'insuffisant rénal pour certains médicaments).

Les études pharmacocinétiques chez les malades qui n'utilisent que la demi-vie comme l'indicateur de l'élimination se trouvent parfois faussées car elles négligent le fait qu'une pathologie donnée puisse modifier la clairance et/ou le volume de distribution : si l'on est dans le cas où Vd et Cl sont diminués, tous les deux de la même proportion, la t1/2 calculée selon l'équation restera inchangée mais les concentrations plasmatiques du médicament auront augmenté et ce de façon potentiellement importante. Les risques de toxicité peuvent augmenter en même temps. (1)

En pratique, la t1/2 intervient dans la réflexion pour établir le rythme posologique. Elle permet d'estimer le temps mis pour atteindre le plateau d'équilibre (5t1/2 dans tous les cas) et la fluctuation de concentrations entre les prises. Lorsqu'un médicament est administré en chronique, le profil des concentrations dépendra du rapport entre la t1/2 et l'intervalle entre les prises. Lorsque la dose administrée est totalement éliminée avant la dose suivante, le profil de concentrations sera une succession de pics identiques à une prise unique. Si au contraire, une prise médicamenteuse intervient alors que la dose précédente n'est pas éliminée, cette nouvelle dose vient s'ajouter au reste présent dans l'organisme : il y a accumulation jusqu'à l'obtention du plateau d'équilibre, en 4 à 5 t1/2 instant où la quantité apportée par chaque prise compense la quantité éliminée entre deux prises. Plus l'intervalle entre deux administrations est petit en comparaison de la t1/2, plus le reliquat auquel vient s'ajouter la nouvelle dose est grand et plus la molécule s'accumule dans l'organisme. (1)

I.5.Influences physiologiques et physiopathologiques sur la pharmacocinétique des médicaments :

Il est utile de préciser qu'en terme de pharmacocinétique les diverses pathologies ont des répercussions qui ne se limitent pas à l'organe atteint. Ainsi l'insuffisance cardiaque modifie le débit sanguin hépatique, lui-même impliqué dans le coefficient d'extraction hépatique des

médicaments. L'insuffisance cardiaque modifie également la clairance rénale, le flux sanguin rénal ou la filtration glomérulaire. Elle a en outre des répercussions sur la biodisponibilité des médicaments : le flux sanguin musculaire est diminué, entraînant une diminution de la résorption après injection intramusculaire. Il est de plus très vraisemblable que chez l'homme l'insuffisance cardiaque s'accompagne d'une diminution du flux sanguin mésentérique et intestinal. Chez l'animal (chien) par exemple, la vitesse de résorption de la digoxine est expérimentalement modifiée lors des changements de débit sanguin intestinal. (1)

On distingue néanmoins 2 grandes pathologies modifiant la pharmacocinétique des médicaments :

I.5.1.L'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale a des conséquences cardiaques et métaboliques : il y a souvent diminution de la fixation aux protéines plasmatiques du fait de la modification de structure des protéines, l'hypoalbuminémie, la compétition avec les substances endogènes. L'élimination urinaire diminue parallèlement à la filtration glomérulaire. Les médicaments fortement éliminés par le rein nécessiteront donc une adaptation posologique. Deux options sont alors possibles :

Diminuer la dose en conservant le rythme d'administration : cette méthode a pour effet de diminuer la concentration au pic mais d'augmenter la concentration résiduelle

Augmenter l'intervalle d'administration de la même dose.

L'estimation de la clairance de la créatinine est le moyen le plus simple et le plus sur d'estimer la fonction rénale. (1)

Selon la formule de Cookcroft :

$$Cl\ \text{créatinine} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Poids (kgs)}}{\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/l})} \times \begin{matrix} 1.03 \text{ pour les femmes} \\ 1.24 \text{ pour les hommes} \end{matrix}$$

I.5.2.L'insuffisance hépatique :

L'insuffisance hépatique, même si elle est beaucoup plus difficile à quantifier que l'insuffisance rénale, reste assurément une des pathologies les plus importantes quant à la répercussion qu'elle peut avoir sur la pharmacocinétique d'un médicament. Néanmoins, les modifications induites sont plus complexes car :

- La sévérité de la maladie est difficile à appréhender et donc le niveau de la clairance intrinsèque
- Il existe de nombreuses perturbations de la synthèse de protéines plasmatiques
- L'excrétion biliaire est difficilement quantifiable…

Enfin l'âge est un facteur important de modification de la pharmacocinétique des médicaments en modifiant l'excrétion rénale & hépatique. (1)

http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/cinetique.html

II .1. Introduction :

Les réseaux de neurones connaissent depuis quelques années un succès croissant dans divers domaines des sciences de l'ingénieur, celui du génie des procédés n'échappe pas à cette règle. Dans ce chapitre, nous nous intéressons à l'application des réseaux de neurones aux bioprocédés. Dans un premier temps, nous rappelons les définitions et notations de bases relatives aux réseaux de neurones. Nous poursuivons en exposant les types et la méthodologie d'apprentissage. Nous présentons aussi, d'une manière générale, les étapes de conception d'un réseau de neurones : le choix des entrées et des sorties, l'élaboration de la base de données et de la structure du réseau…etc. Nous terminons ce chapitre par la présentation de diverses applications qui sont destinées à montrer que dans le domaine des bioprocédés, les réseaux de neurones sont susceptibles d'apporter des solutions efficaces et élégantes.

II.2. Historique :

En 1943, Mac Culloch et Pitts ont proposé le premier modèle de neurone biologique (Davalo et Naïm 1989). Ce dernier, appelé aussi neurone à seuil, a été inspiré des récentes découvertes en biologie. Ce sont des neurones logiques (0 ou 1). Ces deux physiciens ont montré que les neurones formels peuvent réaliser des fonctions logiques.

En 1949, le psychologue Donald Hebb a introduit, dans son ouvrage "The Organization of Behavior", le terme connexionisme pour parler des modèles massivement parallèles et connectés. Il a proposé de nombreuses règles de mise à jour des poids dont la plus connue à cette époque est la "règle de Hebb" (Hebb 1949, Davalo et Naïm 1989).

En 1958, le psychologue Frank Rosenblatt a développé le modèle du perceptron (Rosenblatt 1958). Il s'agit d'un réseau de neurones, capable d'apprendre à différencier des formes simples et à calculer certaines fonctions logiques. Il est inspiré du système visuel. Il a réussi à l'appliquer dans la reconnaissance des formes. Au début des années 60, les travaux de Rosenblatt ont vécu un grand intérêt dans le milieu scientifique. Mais en 1969, deux scientifiques américains appelés Minsky et Papert (Minsky et Papert 1969, Davalo et Naïm 1989) ont publié un livre dans lequel ont démontré les limites du perceptron proposé par Rosenblatt. En particulier, son incapacité réside à la résolution des problèmes non linéaires.

Les travaux se sont ralentis considérablement jusqu'aux années 80. En 1982, Hopfield a fini par démontrer l'intérêt des réseaux entièrement connectés (Hopfield 1982, Davalo et Naïm 1989). Parallèlement, Werbos a conçu un mécanisme d'apprentissage pour les réseaux multicouches de type perceptron : la rétro-propagation (en anglais back-propagation). Cet algorithme, qui permet de propager l'erreur vers les couches cachées, sera popularisé en 1986 dans un livre "Parallel Distributed Processing" par Rumelhart et McClelland (Rumelhart et

McClelland 1986). En 1989 Moody et Darken (Moody et Darken 1989) exploitent quelques résultats de l'interpolation multi variables pour proposer le Réseau à Fonctions de base Radiales (RFR), connu sous l'appellation anglophone "Radial Basis Function network" (RBF). Ce type de réseau se distingue des autres types de réseaux de neurones par sa représentation locale (Talbi 2011).

Depuis ces travaux, les applications des réseaux de neurones n'ont cessé de croître. Les applications en sont multiples et variées.

II.3. Propriétés des réseaux de neurones :

Les réseaux de neurones ont pour but de modéliser des processus, à partir d'exemples de couples entrées / sorties. Ils ont la propriété **d'approximation universelle** : un réseau de neurones comportant un nombre fini de neurones cachés, de même fonction d'activation, et un neurone de sortie linéaire, est capable d'approcher uniformément, avec une précision arbitraire, toute fonction bornée suffisamment régulière, sur un domaine fini de l'espace de ses variables.

De plus, il s'agit d'***approximateurs parcimonieux*** : une approximation par un réseau de neurones nécessite en général moins de paramètres que les approximateurs usuels.

Le nombre de paramètres nécessaires pour obtenir une précision donnée augmente en effet linéairement avec le nombre de variables pour un réseau de neurones, alors qu'il croît exponentiellement pour un modèle linéaire par rapport aux paramètres. Cette propriété est très importante, car les réseaux de neurones demandent de ce fait moins d'exemples que d'autres approximateurs pour l'apprentissage.

II.4. Architecture des réseaux de neurones :

On distingue deux grandes familles de réseaux de neurones : les réseaux bouclés et les réseaux non bouclés (Figure II.1).

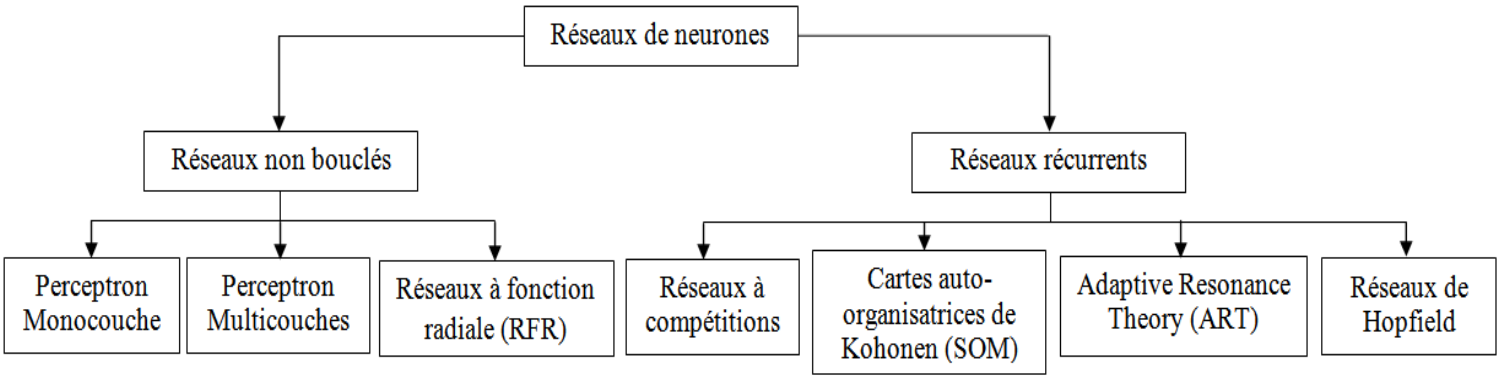


Figure II.1. Réseaux de neurones les plus utilisés .

II.5. Réseau de neurones non bouclé (en anglais feedforward) :

Un réseau de neurones non bouclé est donc représenté graphiquement par un ensemble de neurones connectés entre eux, l'information circulant des entrées vers les sorties sans "retour en arrière" (Bishop 1995). On constate que le graphe d'un réseau non bouclé est acyclique. En effet, si on se déplace dans ce type de réseau à partir d'un neurone quelconque en suivant les connexions, on ne peut pas revenir au neurone de départ. Les neurones qui effectuent le dernier calcul de la composition de fonctions sont les neurones de sortie. Ceux qui effectuent des calculs intermédiaires sont les neurones cachés (Figure II.5).

Les réseaux non bouclés à couche sont structurés tel que les neurones qui appartiennent à une même couche ne soient pas connectés entre eux, chacune des couches recevant des signaux de la couche précédente et transmettant le résultat de ses traitements à la couche suivante. Les deux couches extrêmes correspondent à la couche d'entrée qui reçoit ses entrées du milieu extérieur d'une part et à la couche de sortie qui fournit le résultat des traitements effectués d'autre part. Les couches intermédiaires sont appelées couches cachées, leur nombre est variable (Chamekh 2007).

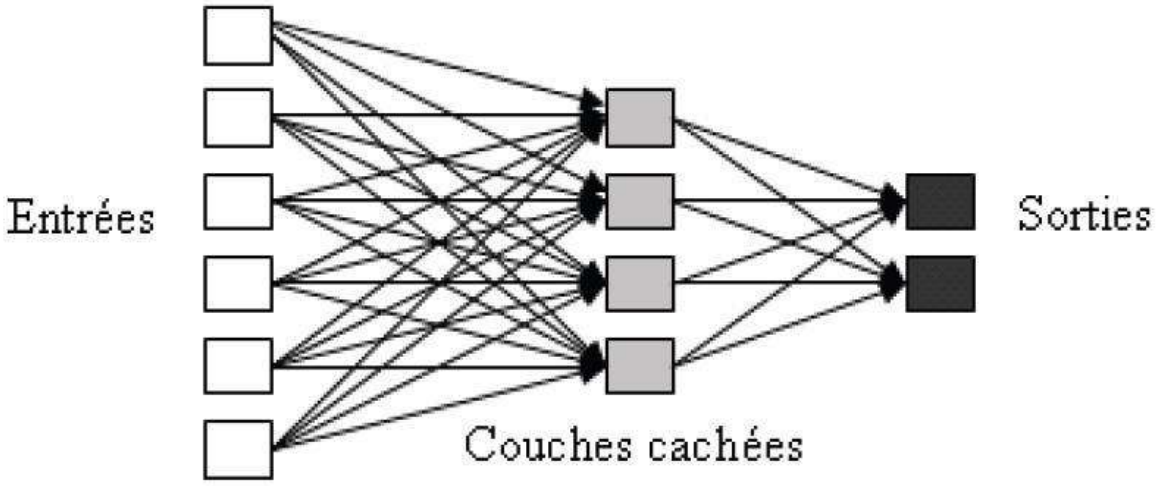


Figure II.2. Structure d'un réseau de neurones non bouclé (Chamekh 2007).

II.6. Réseau de neurones bouclé (ou récurrent) :

Un réseau de neurones bouclé est schématisé par un graphe de connexions qui est cyclique. Lorsqu'on se déplace dans le réseau en suivant le sens des connexions, il est possible de trouver au moins un chemin qui revient à son point de départ (un tel chemin est désigné sous le terme de "cycle"). Ainsi, un retard entier multiple de l'unité de temps choisie est attaché à chaque connexion d'un réseau de neurones bouclé (ou à chaque arrête de son graphe). Une grandeur à un instant donné ne peut pas être fonction de sa propre valeur au même instant.

Tout cycle du graphe du réseau doit avoir un retard non nul (Chamekh 2007). La figure II.6 représente un exemple de réseau de neurones bouclé. Les chiffres dans les carrés indiquent le retard attaché à chaque connexion, exprimé en multiple de l'unité de temps. Ce réseau contient un cycle, qui part du neurone 3 et revient à celui-ci en passant par le neurone 4. La connexion de 4 vers 3 ayant un retard d'une unité de temps.

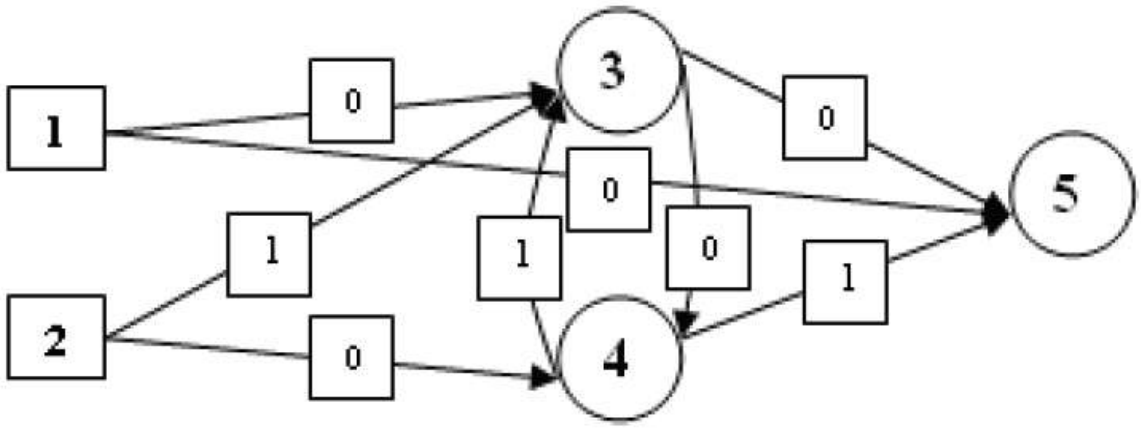


Figure II.3 : Réseau de neurones bouclé

II.7. Types d'apprentissage des réseaux de neurones :

L'apprentissage est vraisemblablement la propriété la plus intéressante des réseaux de neurones. L'apprentissage est une phase du développement du réseau de neurones durant laquelle on calcule les poids des neurones de telle manière que les sorties du réseau soient aussi proches que possible des sorties désirées. Les procédures d'apprentissage sont divisées, elles aussi, en deux grandes catégories : apprentissage supervisé et apprentissage non supervisé (Hassoun 1995).

II.7.1. Apprentissage supervisé :

L'apprentissage supervisé implique l'existence d'un professeur qui a pour rôle d'évaluer le succès (ou l'échec) du réseau quand il lui est présenté un stimulus connu (on dit que ce stimulus est un exemple appartenant à la base d'apprentissage). Cette supervision consiste à renvoyer au réseau une information lui permettant de faire évoluer ses connexions (parfois aussi sa propre architecture) afin de faire diminuer son taux d'échec. L'information peut être explicite, sous la forme d'une mesure de l'erreur commise, par exemple, ou globalement sur l'ensemble des exemples de la base. C'est ce qui se passe dans le cas du perceptron. Mais elle peut être plus implicite (apprentissage par renforcement), sous forme d'une simple appréciation (bon ou mauvais, punition ou récompense), sans mesure d'erreur et même être

globale, sur l'ensemble des tâches que le réseau doit exécuter. Dans ce dernier cas, il est facile de comprendre que l'apprentissage est le plus difficile, la difficulté majeure consistant pour le réseau à identifier les étapes du processus qui sont responsables de l'échec ou du succès (Hassoun 1995).

II.7.2. Apprentissage non supervisé :

L'apprentissage non supervisé implique la fourniture à un réseau autonome d'une quantité suffisante d'exemples contenant des répétitions (autrement dit de la redondance), telles que celui-ci en dégage les régularités automatiquement. Ces réseaux sont souvent appelés auto-organisateurs, ou encore à apprentissage compétitif. Dans l'apprentissage non supervisé, les données ne contiennent pas d'informations sur une sortie désirée, il n'y a pas de superviseur ou expert humain. Il s'agit de déterminer les paramètres du réseau de neurones suivant un critère à définir. Dans ce cas, les exemples présentés à l'entrée provoquent une auto adaptation du réseau afin de produire des valeurs de sortie qui soient proches en réponse pour des valeurs d'entrées similaires. Ce type d'apprentissage possède souvent moins de complexité dans le calcul par rapport à l'apprentissage supervisé. Bien entendu, l'architecture du réseau, préalablement définie par son utilisateur, est une forme de supervision (Hassoun 1995).

II.8. Les réseaux de neurones les plus utilisés :

La Figure II.4 représente les réseaux de neurones les plus utilisés dans la littérature. Dans ce qui suit, nous allons faire une description de chacun d'eux.

II.8.1. Le perceptron monocouche (perceptron simple) :

Le perceptron est le premier modèle des réseaux de neurones inventé en 1957 par Frank Rosenblatt (Rosenblatt 1958). C'est un réseau simple, puisqu'il ne se compose que d'une couche d'entrée et d'une couche de sortie. Il peut aussi être utilisé pour faire de la classification et pour résoudre des opérations logiques simples, il suit généralement un apprentissage supervisé (Talbi 2011).

II.8.2. Le perceptron multicouche (en anglais Multi Layer Perceptron) :

C'est une extension du précédent, avec une ou plusieurs couches cachées entre l'entrée et la sortie (Keedwell et Narayanan 2005). Chaque neurone dans une couche est connecté à tous les neurones de la couche précédente et de la couche suivante. Il peut résoudre des problèmes non linéairement séparables et des problèmes logiques plus compliqués (Talbi 2011). Il suit un apprentissage supervisé, ce réseau a été choisi dans la suite de nos travaux.

II.8.3. Les réseaux à fonction radiale :

Les réseaux à fonction de bases radiales (RFR) ou plus simplement réseaux à bases radiales ont été proposés par Moody et Darken (Moody et Darken 1989). Les RFR seront donc employés dans les mêmes types de problèmes que les perceptrons multicouches à savoir, en classification et en approximation de fonctions, particulièrement. L'apprentissage le plus utilisé pour les RFR est le mode hybride (Talbi 2011).

II.8.4. Les cartes auto-organisatrices de Kohonen (SOM) :

Les cartes topologiques ou cartes auto organisatrices ont été introduites pour la première fois par Kohonen en 1982 (Kohonen 1982). Ce sont des réseaux à apprentissage non-supervisé qui établissent une carte discrète, ordonnée topo-logiquement, en fonction de patterns d'entrée. Le réseau forme ainsi une sorte de treillis dont chaque noeud est un neurone associé à un vecteur de poids. La correspondance entre chaque vecteur de poids est calculée pour chaque entrée. Par la suite, le vecteur de poids ayant la meilleure corrélation, ainsi que certains de ses voisins, vont être modifiés afin d'augmenter encore cette corrélation (Talbi 2011).

II.8.5. Les réseaux de Hopfield :

Les réseaux de Hopfield (Hopfield 1982) sont des réseaux récurrents et entièrement connectés. Dans ce type de réseau, chaque neurone est connecté à chaque autre neurone et il n'y a aucune différence entre les neurones d'entrée et de sortie. Ils fonctionnent comme une mémoire associative non-linéaire et sont capables de trouver un objet stocké en fonction de représentations partielles ou bruitées. L'application principale des réseaux de Hopfield est l'entrepôt de connaissances, mais aussi la résolution de problèmes d'optimisation. Le mode d'apprentissage utilisé ici est le mode non-supervisé (Talbi 2011).

II.8.6. Les réseaux ART :

Les réseaux ART (en anglais Adaptive Resonance Theory) sont des réseaux à apprentissage par compétition (Carpenter et Grossberg 1987, Carpenter et Grossberg 1988). Dans ce genre de réseau, les vecteurs de poids ne seront adaptés que si l'entrée fournie est suffisamment proche d'un prototype déjà connu par le réseau. Il est à noter qu'il existe deux principaux types de réseaux ART : les ART-1 pour des entrées binaires et les ART-2 pour des entrées continues. Le mode d'apprentissage des ART peut être supervisé ou non (Talbi 2011).

II.9. Application des réseaux de neurones en bioprocédés :

Durant les dernières années, la littérature scientifique relative aux réseaux de neurones (RN) s’est enrichie considérablement par la publication des travaux relatant des applications

diverses telles que la modélisation, la reconnaissance des formes, l'optimisation et le contrôle des bioprocédés, tous sujet d'intérêt en biotechnologie. Les ouvrages de Baughman et Liu (Baughman et Liu 1995), Montague et Morris (Montague et Morris 1994), Basheer et Hajmeer (Basheer et Hajmeer 2000) et Nicoletti (Nicoletti 2009) donnent des aperçus sur les applications des RN en bioprocédés. Plusieurs applications sont résumées.

II.9.1. Modélisation et prédiction :

Plusieurs exemples, sur la modélisation et la prédiction par les RN, sont cités dans la littérature. À titre d'exemple, l'estimation en ligne des concentrations de la biomasse, du glucose et de l'éthanol par un réseau récurrent ayant pour entrées : les mesures antérieures, les conditions du processus et les entrées de commande du processus. Zhu et ces collaborateurs (Zhu *et al.* 1996) ont utilisé un RN pour décrire la production à grande échelle de lysine et ont prédit avec succès la formation du produit à partir des mesures en ligne et la simulation récursive de la consommation du sucre. Galván et ces co-auteurs (Galván *et al.* 1996) ont utilisé les réseaux de neurones dans l'ajustement de données cinétiques complexes des réactions chimiques, ils ont démontré que cette modélisation s'avère très utile lorsque les mécanismes cinétiques ne sont pas bien saisis et que suffisamment de données sur le processus sont disponibles. Les RN peuvent remplacer les modèles (semi-) mécanistiques, parce que, une fois ajusté, ils sont mathématiquement robuste, facile à utiliser et rapide (Fontaine et Germain 2001).

Dans le travail de Shene et co-auteurs (Shene *et al.* 1999)**,** deux réseaux de neurones différents (un réseau neuronal de type feedforward et un réseau neuronal hybride) ont été conçus pour prédire les variables d'état dans la fermentation batch de l'éthanol en tenant compte de l'effet de la composition du milieu et de la température. Becker et ces collaborateurs (Becker *et al.* 2002) ont appliqué un RN dynamique pour la modélisation de la fermentation de la bière, suivie d'une optimisation des profils de température afin de réduire le temps de fermentation. Saraceno et co-autheurs (Saraceno *et al.* 2009) ont simulé la fermentation de *lactosérum de fromage ricotta* pour la production d'éthanol au moyen d'un modèle neuronal hybride multiple, obtenu par couplage d'un réseau neuronal de type perceptron multicouches avec les équations de bilan de masse pour le lactose, l'éthanol et la biomasse. Nasr et ces collaborateurs (Nasr *et al.* 2013) ont développés un modèle neuronal de type rétro-propagation pour estimer le profil de production d'hydrogène en fonction du temps

dans les études batch, les entrées du RN sont : le *pH* initial, les concentrations initiales du su

II.9.2. Capteurs logiciels (en anglais soft sensors) :

Les RN sont aussi appliquées pour le développement de capteurs logiciels à des fins d'estimation et de contrôle. Généralement les mesures on line sont reliées aux mesures off line des états du processus (Di Massimo *et al.* 1992, Karim *et al.* 1997, Ye *et al.* 1998, Linko *et al.* 1999). Par exemple, les mesures on line tel que le *pH*, l'ammoniac et la vitesse d'agitation ont été appliqués pour prédire les niveaux de biomasse et de produit dans le travail de Jin et co-auteurs (Jin *et al.* 1996) etbstrat et de la biomasse, la température et le temps.

Linko et co-auteurs (Linko *et al.* 1997). Yuan et Vanrolleghem (Yuan et Vanrolleghem 1999) ont appliqué les RN pour la prédiction on line des profils de concentration de pénicilline.
En outre, les informations spécifiques du processus comme la phase du processus et le temps de fermentation peuvent être utilisées comme des inputs additionnels (Di Massimo *et al.* 1992). Les capteurs logiciels peuvent aussi être appliqués pour remplacer les procédures analytiques couteuses et difficiles. Kang et ces collaborateurs (Kang *et al.* 1998) ont développé un capteur logiciel pour la mesure de la concentration de l'acide clavulanique. Une autre nouveauté est le nez électronique (Bachinger et Mandenius 2000).

II.9.3. Reconnaissance des formes (en anglais pattern recognition) :

Les RN sont appliqués pour la détection des irrégularités du processus, pour réduire la variabilité du processus, pour la prédiction on line de la performance du processus et pour détecter les défauts des capteurs (Glassey *et al.* 1997). Un autre exemple est l'application d'un RN à auto-organisation (Kohonen) pour établir un rapport entre les données de la qualité des semences pour prédire la performance de la phase finale de la fermentation (Ignova *et al.* 1999) ; Par ailleurs, la phase finale atypique de la fermentation peut être détectée dès le début. L'application des RN auto-associative pour la détection d'anomalie on line a été proposée par Shimizu et co-auteurs (Shimizu *et al.* 1998) et aussi appliquée dans la production de virginiamycin par Huang et ces collaborateurs (Huang *et al.* 2002).

II.9.4. Optimisation :

Les RN ont été appliqués pour l'optimisation à base de modèle des milieux de culture en mode batch par kennedy et co-auteurs (Kennedy *et al.* 1992, Kennedy et Spooner 1996), qui a abouti à une grande réduction dans les expériences par comparaison à l'approche classique basée sur les plans d'expérience.

La combinaison des RN avec les algorithmes évolutionnaires, tel que les algorithmes génétiques, a donné naissance à une nouvelle approche qui a prouvé et ne cesse de prouver son efficacité et sa robustesse dans l'optimisation des milieux de culture de *Lactobacillus plantarum* (Desai *et al.* 2006), optimisation des constituants du milieu pour la production de lipase (Haider *et al.* 2008), optimisation de la production de scléroglucane (Desai *et al.* 2008), optimisation de la production de L-asparagine (Gurunathan et Sahadevan 2011) et optimisation de la production de lipase (Nelofer *et al.* 2012).

II.9.5. Contrôle :

Les RN sont souvent appliquées au sein des schémas de contrôle en tant que modèles, estimateurs d'état ou optimiseur. Schenker et Agarwal (Schenker et Agarwal 1998) ont étudié différent type de structures neuronales pour le contrôle prédictif des réacteurs chimiques. Kovarova et ces collaborateurs (Kovarova-Kovar *et al.* 2000) ont utilisé un modèle neuronal en combinaison avec une optimisation on line pour l'adaptation de la trajectoire d'alimentation durant la production de riboflavine.

II.10. Conclusion :

Ce chapitre introduit les notions de base sur les réseaux de neurones artificiels (RN). Après un historique sur l'apparition des RN et la présentation du modèle biologique et mathématique du neurone, les différentes architectures des RN ainsi que leurs types d'apprentissage sont présentés. Dans un deuxième temps, nous avons exposé les RN les plus utilisés ainsi que les différentes étapes de conception d'un réseau de neurones. Nous avons terminé ce chapitre par la présentation de différent travaux relatant des applications diverses des RN en bioprocédés notamment dans la modélisation, la prédiction, la reconnaissance des formes, l'optimisation et le contrôle.

III.1. Généralités sur la modélisation QSPR/QSAR :

Une relation QSPR/QSAR est un modèle ou une formule mathématique qui permet de relier, d'une manière quantitative, la structure d'une molécule à une propriété ou à une activité donnée. Les méthodes QSPR/QSAR sont de plus en plus utilisées, du fait de la croissance des moyens de calculs (machines, logiciels,...). Récemment, on assiste à la mise en place d'un nouveau règlement REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) qui recommande l'utilisation des méthodes alternatives pour limiter le recours à l'expérimentation.

En fait, les premiers travaux QSPR/QSAR remontent au 19ème siècle. En effet, dès 1868, Crum-Brown et Fraser ont postulé l'existence de relations entre les activités physiologiques et les structures chimiques en reliant les variations de l'activité biologique à des modifications structurales (Crum Brown *et al.* 1868)**.**

Cependant, à cette époque, les structures moléculaires n'étaient pas encore connues. Une avancée importante vers les modèles QSPR/QSAR proprement dits a été réalisée grâce au développement des équations de Hammett dans lesquelles les constantes σ caractérisent de manière quantitative les vitesses de réactions pour les composés organiques.

$$\mathrm{Log}KK_{\circ}=\sigma\rho \qquad \text{(III.1)}$$

Ou K et $K_{\circ}$ sont les constantes respectives de la réaction étudiée et de celle d'une référence et ρ une constante de réaction dépendant du type de réaction.

Les premiers travaux utilisant la méthodologie QSPR/QSAR telle qu'employée actuellement sont dus à Hansch et Free et Wilson. D'un côté, Hansch a proposé des modèles reliant directement l'activité biologique des composés avec les propriétés hydrophobes, électroniques et stériques à l'échelle moléculaire. D'un autre côté, Free et Wilson ont développé des modèles empiriques, dits de contributions de groupes, pour l'étude de l'activité biologique.

Au cours de ces dernières décennies, l'utilisation des méthodes QSPR/QSAR n'a pas cessé de progresser. Elle est même devenue indispensable en chimie pharmaceutique, en toxicologie et pour la conception de médicaments.

III.2. Principe des méthodes QSPR/QSAR :

Le principe des méthodes QSPR/QSAR est d'établir 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

de composés chimiques similaires à l'aide de méthodes d'analyses de données. La forme générale d'un tel modèle est la suivante :

Propriété/ Activité = f (D1, D2,… Dn…)

D1, D2, …Dn sont des descripteurs des structures moléculaires.

L'objectif d'une telle méthode est d'analyser les données structurales afin de détecter les facteurs déterminants pour la propriété /activité mesurée. Pour ce faire, différents types d'outils statistiques peuvent être employés :

- Régressions linéaires simples et multiples,
- Régressions aux moindres carrées partielles (PLS),
- Arbres de décision,
- Réseaux de neurones,
- Algorithmes génétiques, Vecteurs Machines.

Une fois cette relation est établie et validée, elle peut alors être employée pour la prédiction de la propriété /activité de nouvelles molécules, pour lesquelles les valeurs expérimentales ne sont pas disponibles. De tels modèles peuvent être également utilisés pour mieux comprendre les mécanismes et les modes d'action.

III.3. Méthodologie générale d'une étude QSPR/QSAR :

La méthodologie générale d'une étude QSAR/QSPR est la suivante :

a) Constituer une base de données à partir des mesures expérimentales fiables de la propriété ou de l'activité de chaque composé.

b) Sélectionner les descripteurs en relation avec la propriété ou l'activité étudiée.

c) Diviser cette base de données, aléatoirement, en une série d'apprentissage (training set) qui contient généralement les 2/3 de la base de données et une série de test (test set) constituée par le 1/3 restant.

d) Etablir des modèles mathématiques en utilisant la série d'apprentissage.

e) Caractériser les modèles élaborés par leurs indices de validation internes et vérifier leur robustesse par un test de hasardisation (Randomization) de la variable dépendante Y (réponse).

f) Valider les modèles élaborés en utilisant la série de test et calculer leurs paramètres statistiques de validation externe.

g) Explorer et exploiter les modèles validés pour comprendre les mécanismes et les modes d'action

III.3.1. Bases de données :

Un modèle QSPR est très dépendant des données expérimentales de référence. Le choix de la base de données est décisif dans le développement de tel modèle. Pour être de qualité, une base de données doit être composée de données expérimentales aussi fiables que possible obtenues en suivant un protocole unique puisque les erreurs sur celles-ci se propageront dans le modèle final. Il y'a plusieurs éléments à vérifier dans les étapes de nettoyage d'une base de données. Il faut tout d'abord vérifier que les structures sont correctes d'un point de vue chimique (règle de valence, …), des structures erronées entrainent la génération de mauvais descripteurs et donc de mauvais modèles.

III.3.2. Descripteurs moléculaires :

De nombreuses recherches ont été menées, au cours de ces dernières décennies, pour trouver la meilleure façon de représenter l'information contenue dans la structure des molécules et ces structures elles-mêmes en un ensemble de nombres réels appelés descripteurs qui sont soit théoriques ou empiriques :

III.3.2.1. Les descripteurs moléculaires théoriques :

Les descripteurs 1D : sont accessibles à partir de la formule brute de la molécule et décrivent des propriétés globales du composé comme le nombre d'atomes et la masse moléculaire,…etc. Ces descripteurs sont couramment utilisés du fait de leur extrême simplicité. Cependant, ils peuvent poser problème pour une bonne interprétation des mécanismes d'interaction du fait qu'ils ne permettent pas de tenir en compte des effets stériques et d'isomérie.

Les descripteurs 2D: sont calculés à partir de la formule développée de la molécule. On distingue :

- ***Les indices 2D constitutionnels* :** qui caractérisent les différents composants de la molécule. Il s'agit par exemple du nombre de liaisons simples ou multiples, du nombre de cycles,…etc.

- ***Les indices 2D topologiques* :** peuvent être obtenus à partir de la structure 2D de la molécule, et donnent des informations sur sa taille, sa forme globale et ses ramifications.

Exemples : indice de Wiener, indice de Randić, indice de connectivité de valence de Kier-Hall, indice de Bala ban, …etc. Ces descripteurs 2D permettent de prédire les propriétés physiques mais sont insuffisantes pour expliquer certaines propriétés et activités biologiques comme la toxicité.

- ***Les descripteurs 3D* :** sont évalués à partir des positions relatives des atomes dans l'espace, et décrivent des caractéristiques plus complexes. Leurs calculs nécessitent donc de connaitre la géométrie 3D de la molécule.
- ***Les descripteurs 3D géométriques* :** les plus importants sont le volume moléculaire, la surface accessible au solvant, le moment principal d'inertie.
- ***Les descripteurs 3D électroniques* :** permettent de quantifier les différents types d'interactions inter- et intramoléculaires, de grande influence sur l'activité biologique des molécules. Le calcul de la plupart de ces descripteurs nécessite la recherche de la géométrie pour laquelle l'énergie est minimale, et fait souvent appel à la chimie quantique

III.3.2.2. Descripteurs moléculaires empiriques :

Les descripteurs empiriques peuvent être divisés en deux classes générales à la première reflète les interactions électroniques intramoléculaires (descripteurs structurels) alors que la seconde tient compte des interactions intermoléculaires dans les milieux condensés tels que les liquides et les solutions (descripteurs de solvatation)

III.3.3. Méthodes d'analyse des données :

Pour élaborer un modèle QSPR/QSAR nous avons besoin d'une méthode d'analyse de données, cette méthode permet de quantifier la relation qui existe entre la propriété/Activité et la Structure (descripteurs). Il existe plusieurs méthodes pour construire un modèle et analyser les données statistiques de ce dernier, certaines sont linéaires telles que la régression linéaire multiple (MLR), la régression aux moindres carrés partiels (PLS), d'autres sont non linéaires comme les arbres de décisions, les réseaux de neurones… ces méthodes sont disponibles dans des logiciels tels que, Excel, Origin Microcal, Minitab, Statistica, SPSS et R (Ghasemi et al 2007 ; Duprat *et al.* 1998 ;

III.3.3.1. Interprétation et validation d'un modèle QSPR/QSAR :

Une fois développé, le modèle doit être interprété en analysant tous les paramètres statistiques de ce modèle, sa qualité doit être aussi étudiée, cette qualité est vérifiée par ce que l'on appelle validation. Sa robustesse, c'est-à-dire l'influence des composés de la série d'apprentissage sur le modèle, est estimée par des méthodes de validation interne. Afin d'estimer son pouvoir prédictif, des données expérimentales supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer la capacité du modèle à prédire ces valeurs c'est ce que l'on appelle validation externe. Enfin, il est important de savoir quel type de molécules utilisées avec quel modèle. On parle alors de domaine d'applicabilité

III.3.3.1.1. Validation interne :

Dans le passé, la validation interne d'un modèle QSPR/QSAR a été réalisée en utilisant la validation croisée LOO (leave-one out) ou LMO (leave-many out). Ce processus consiste à extraire un certain nombre k de molécules du jeu initial à N molécules et à construire un nouveau modèle avec les (N-k) molécules restantes à l'aide des descripteurs choisis (seules les constantes de la régression changent). Ce processus est ensuite réitéré pour retirer et prédire les valeurs de toutes les molécules de la série d'apprentissage. En fonction du nombre de molécules retirées à chaque itération, on parlera de Leave-One-Out (LOO) ou de Leave-Many-Out (LMO) selon qu'une ou plusieurs molécules est (sont) retirée(s). Dans ces dernières années, d'autres méthodes sont utilisées pour faire la validation interne, tel que la hasardisation de la réponse (Y-Randomization).

Y-Randomization

Afin de s'assurer qu'un modèle QSPR est fiable, les tests d'Y-randomization sont une des techniques les plus employées. En effet, il n'est pas rare d'obtenir des corrélations fortuites (Ou chance corrélation), c'est-à-dire un modèle affichant de bons résultats statistiques (R2, SD) pour l'apprentissage, mais impliquant des descripteurs qui ne sont pas reliés à la propriété/activité modélisée. Ces modèles aléatoires peuvent être détectés par la procédure Y-randomization. Elle consiste à mélanger aléatoirement les propriétés/activités expérimentales pour la série d'apprentissage en utilisant les mêmes descripteurs, de nouveaux modèles sont obtenus. Ces derniers doivent avoir des performances très faibles. Cependant, la validation interne est insuffisante pour étudier le pouvoir prédictif d'un modèle. Pour cette raison la validation externe du modèle est devenue une norme et une partie obligatoire dans la modélisation QSPR/QSAR.

III.3.3.1.2. Validation externe

Cette méthode consiste à prédire la propriété/activité d'une série de molécules appelée généralement série de test qui ne sont pas dans la série de développement du modèle, cette validation est caractérisée par les paramètres R2 (test) R2cv (test). Récemment plusieurs études ont montré l'insuffisance des paramètres R2, R2CV pour vérifier le pouvoir prédictif des modèles QSAR. Par conséquent, d'autres paramètres doivent être vérifiés pour cet objectif. Ces paramètres sont connus sous le nom « critères de validation externe » ou souvent appelés « critères de Trophsa »

III.3.3.1.3 Domaine d'applicabilité :

Comme les modèles QSAR sont utilisés pour la prise de décisions relatives aux augmentations de gestion des produits chimiques, la fiabilité des prévisions du modèle est une préoccupation croissante.

Un modèle QSAR/QSPR ne peut pas être considéré comme un modèle universel, parce qu'il est développé sur un nombre limité de composés qui ne couvrent pas tout l'espace chimique. Par conséquent l'activité/propriété prédite d'un composé, chimiquement dissimilaire au jeu d'apprentissage, ne pourra pas être considérée fiable.

Le domaine d'applicabilité (DA) permet de définir la zone dans laquelle un composé pourra être prédit avec confiance. Le DA correspond donc à la région de l'espace chimique incluant les composés du jeu d'apprentissage et les composés similaires, proches dans ce même espace. Ils existent plusieurs méthodes pour la détermination de domaine d'applicabilité d'un modèle QSPR/QSAR parmi ces méthodes on trouve la méthode de « leverage » cette méthode est basée sur la variation des résiduels standardisés de la variable dépendante avec « leverage » (la distance entre les valeurs des descripteurs et leurs moyennes). Si un composé a un résiduel et un leverage qui dépasse le seuil h*=3p/n (ou p est le nombre de descripteurs plus 1 et n le nombre d'observations), ce composé est considéré en dehors du domaine d'applicabilité du modèle élaboré.

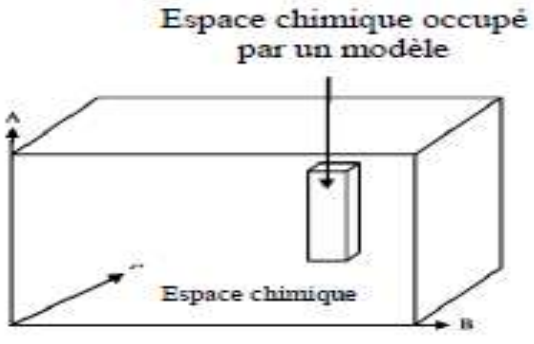


Figure III.1. Représentation schématique du domaine d'applicabilité d'un modèle QSPR/QSAR

III.4. Applications des méthodes QSPR/QSAR :

Les applications des méthodes QSPR/QSAR sont très nombreuses, elles touchent tous les domaines ou la structure chimique intervient, entre autre on peut citer :

- **Propriétés physico-chimiques** : point d'ébullition, Point de fusion, densité, indice de réfraction, température critique, viscosité, solubilité, pression de vapeur, tension superficielle, Coefficients de partition : eau/octanol, air/eau, huile/air, lait/plasma.
- **Activités biologiques** : Anti VIH, Anti malaria, Anti Diabète, Anti Cancer, Anti-oxydante, Antiinflammatoire… (Selzer *et al.* 1996).
- **Autres propriétés/activités** :
- Prédiction de la toxicité aquatique des composés chimiques vis-à-vis des espèces environnementales (Tetko *et al.* 2008)
- Toxicité des nanoparticules
- Toxicité des pesticides et des colorants
- Propriétés inhibitrices de corrosion
- Concentration micellaire critique
- Prédiction de plusieurs propriétés dangereuses telle que l'explosibilité et l'inflammabilité de certaines familles de molécules chimiques.
- Conception des médicaments et de nombreux autres produits tels que les agents tensio-actifs, parfums, les colorants et les produits de la chimie fine.

IV.1. Introduction :

Ce chapitre traite la modélisation du taux de fixation de certains médicaments aux protéines plasmatiques. Pour ce faire, on commencera par une première partie intitulée "procédure de développement des modèles prédictives". Cette dernière comportera quatre axes. Dans le premier axe, on relatera les diverses étapes de l'élaboration de la base de données nécessaire au fonctionnement des méthodes d'apprentissage statistique qu'on utilisera. Dans notre cas, le paramètre à modéliser (c'est-à-dire la sortie) est le taux de fixation aux protéines plasmatiques pour un ensemble de médicaments. Le second axe sera consacré aux calculs des descripteurs par le logiciel Dragon 1.0.

Le troisième axe traitera la méthode permettant de sélectionner les descripteurs pertinents qui constitueront la base de données, elle revêt une importance capitale car elle conditionne la qualité du modèle qui sera obtenu. Le quatrième et dernier axe se portera sur le développement des modèles QSAR. Il sera question de l'ensemble des étapes permettant l'élaboration de deux modèles linéaire (par RLM) et non linéaire (par RNA) de prédiction du taux de fixation aux protéines plasmatiques. Pour estimer les performances des deux modèles, nous utiliserons un certain nombre d'indicateurs statistiques.

La seconde partie de ce chapitre se veut une application à l'élaboration de modèles QSAR pour la prédiction du taux de fixation aux protéines plasmatiques. On y discutera des résultats obtenus.

IV.2. Procédure de développement des modèles prédictives :

La figure IV.1 présente un schéma simplifié de la procédure adopté pour la modélisation prédictive de *fb*. Cette procédure comprend 6 étapes : Collecte de données, calcul des descripteurs moléculaires, le prétraitement de la base de données et la génération du modèle, qui permet l'établissement de relations statistiquement significatives entre la propriété ciblée (taux de fixation aux protéines plasmatique) et les valeurs des descripteurs.

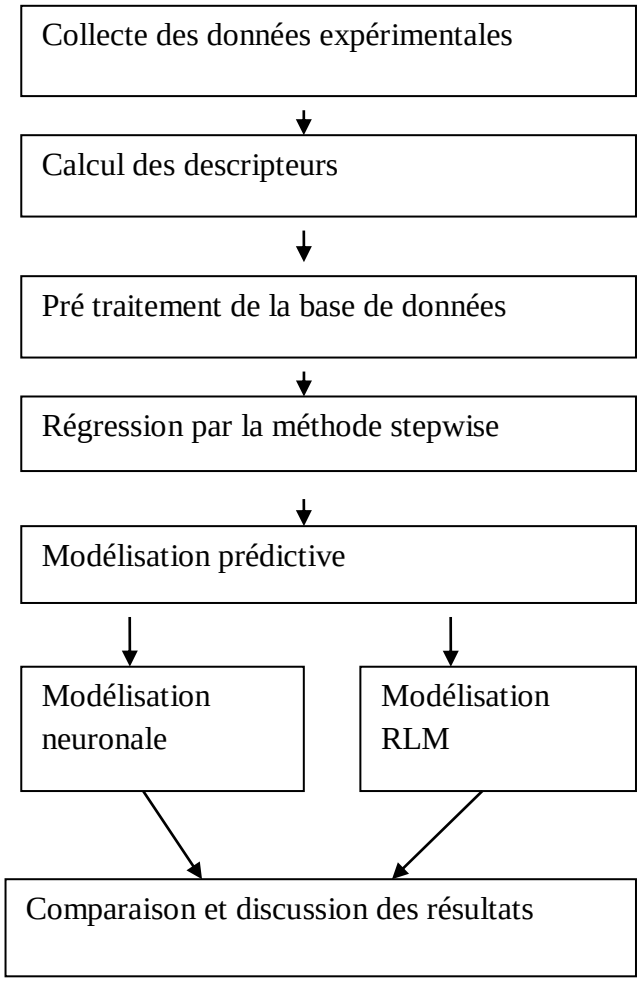


Figure IV.1. Schéma de la procédure utilisée pour la sélection des descripteurs les plus pertinent.

IV.2.1. Collecte des données :

La fraction expérimentale du médicament lié aux protéines plasmatiques (*fb*) d'une série de 277 médicaments a été tiré de la littérature (Alberts DS *et al.* 1979, Atiba *et al.* 1987, Goodman *et al.* 1996, Weber C *et al.* 1999, Anderson *et al.* 2002, Turner *et al.* 2004, Goodman *et al.* 2006, Goodman *et al.* 2011). L'ensemble de données a été divisé au hasard en trois sous-ensembles : une base d'apprentissage (78% : 216 médicaments), une base de test (19% : 54 molécules) et une base pour la validation (3% : 7 composés).

IV.2.2. Calcul des descripteurs :

La représentation numérique de la structure moléculaire a été évaluée en termes de descripteurs moléculaires. La notation SMILES nécessaire au calcul des descripteurs a été tirée à partir du site DrugBank database (www.drugbank.ca). Sur les figures IV.2 ci-dessous,

nous donnons la capture d'écran du site utilisé. Ces notations ont été utilisées pour générer 1666 descripteurs répartis en vingt catégories : constitutional (0D), topological (2D), walk and path counts (2D), connectivity indices (2D), information indices (2D), two-dimensional autocorrelations (2D), edge adjacency indices (2D), Burden eigenvalues (2D), topological charge indices (2D), eigenvalue-based indices (2D), Randic molecular profiles (3D), geometrical descriptors (3D), RDF descriptors (3D), 3D-MoRSE descriptors (3D), WHIM descriptors (3D), GETAWAY descriptors (3D), functional group counts (1D), atom-centered fragments (1D), charge descriptors (1D), et molecular properties (1D). Tous les descripteurs ont été obtenus par le biais du programme en ligne E-Dragon 1,0 (www.vcclab.org). Sur le tableau IV.1 ci-après, est répertorié le nombre de descripteurs obtenus par catégorie

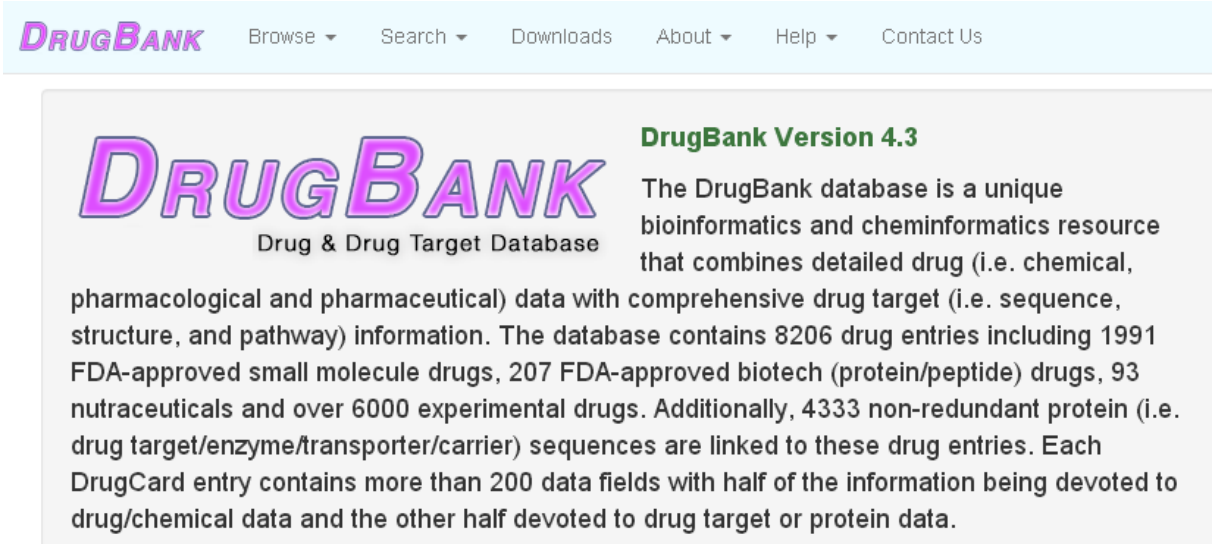


Figure IV.2. Capture d'écran du site intitulé DrugBank version 4.3 (www.drugbank.ca).

IV.2.3. Sélection des descripteurs les plus influents :

Le prétraitement de la base de données a pour finalité d'éliminer les descripteurs qui ne sont pas pertinents afin d'éviter le phénomène de sur-apprentissage. Il s'agit alors de la réduction de la dimension de l'espace des variables (descripteurs) du modèle avec l'élimination des entrées qui n'ont pas ou possèdent peu d'influence sur la sortie (taux de fixation aux protéines plasmatiques). Une procédure basée sur un pré traitement de la base de données et une régression pas à pas (forword stepwise regression) ont été utilisé pour la sélection des descripteurs les plus pertinents suivants les étapes suivantes :

1. On calcule le minimum et le maximum pour chaque descripteur à l'aide d'un programme STATISTICA, puis on enlève les descripteurs qui ont le maximum et le minimum égaux.

2. On élimine le descripteur qui possède la même valeur de plus de 75% des échantillons.

3. On calcule la déviation standard relative (RSD) pour chaque descripteur et on élimine ceux ayant des valeurs de RSD inférieures à 0.05.

4. On obtient alors une matrice qui représente la corrélation entre la *fb* et les descripteurs retenus. On classe les descripteurs selon la valeur décroissante du coefficient de corrélation. On prend le descripteur ayant la plus grande corrélation et on le compare aux autres descripteurs de la matrice. Ceux dont la valeur du coefficient de corrélation est supérieure à 0.75 sont éliminés à leur tour. On répète la même chose avec le descripteur classé juste après le premier et ainsi de suite.

5. On utilise un programme basé sur la méthode stepwise pour la sélection des descripteurs les plus pertinents parmi ceux obtenus à l'étape 4.

IV.2.4. Développement des modèles prédictives :

Les deux méthodes utilisées pour l'établissement des modèles QSAR sont la régression linéaire multiple (RLM) et les réseaux de neurones artificiels (RNA).

IV.2.4.1. La régression linéaire multiple (RLM) :

La régression linéaire multiple est un outil statistique dont l'objectif est d'établir une relation linéaire entre une propriété d'intérêt (taux de fixation aux protéines plasmatique) et un ensemble de variables (descripteurs dans notre cas) et ce suivant l'équation IV.1 suivante :

$$fb = a0 + \Sigma aidi \quad \textbf{(IV.1)}$$

Où *di* représente les descripteurs moléculaires, *ai* leur coefficient et *a0* est une constante (appelé intercept).

IV.2.4.2. Les réseaux de neurones artificiels (RNA) :

Les Réseaux de Neurones Artificiels (RNA) sont particulièrement bien adaptés pour les modèles QSAR / QSPR en raison de leur capacité à extraire des informations non-linéaires présentes dans la matrice de données. Pour trouver un modèle non linéaire entre les descripteurs moléculaires sélectionnés selon la méthode pas à pas et le taux de fixation aux protéines plasmatiques, l'utilisation de la méthode RNA est nécessaire et est devenue une technique de modélisation importante. Elle est largement utilisée pour les études de QSAR non linéaires et est un outil puissant pour construire des modèles prédictifs. Le type de réseaux de neurones retenu pour ce travail est le perceptron multicouche (PMC). Le perceptron multicouche est un des réseaux de neurones les plus utilisés pour des problèmes d'approximation, de classification et de prédiction.

IV.3 : Tableau des donnes :

Et comme nous savons tous qui chaque médicament a de nombreux paramètres qui le distinguent et mentionnent le volume de distribution et T ½ et concentration et température et nombreux autres paramètres et nous sommes à travers nos recherches approfondies sur la connaissance de ces paramètres pour chaque type de médicament et bien sur par l'assistance le professeur qui nous supervise et interroge de nombreux médecins et pharmaciens , bien sur ,en utilisant des livres et toues ces données que nous trouvons sur la page de références et bien sur , n'oublions pas de mentionner les mérites des médecines de l'état de Médéa et de leur pharmaciens qui sont à l'intérieur de l'état et à travers toutes ces recherches et nous efforts pour essayes de collecter des informations . relativement à chaque type de médicament , nous avant atteint un nombre important de médicaments que nous connaissons maintenant les paramètres , dont chaque classe est présente devant vous , et c'est tout ce que nous , en tant qu'étudiants , avons pu obtenir sur celui-ci dans l'espoir qu'il suffira pour mener à bien notre projet réfléchi.

Médicament	**Vd (l/kg)**	**CL (min/ml/kg)**	**Référance**	
Acebutolol	1,33	4,21	Hinderling et al, (1984a)	
Alprenolol	1,07	0,26	Hinderling et al, (1984a)	
Amitriptyline	15	0,12	Schulz et al (1985)	
Amodipine	16	0,59	Meredith and Elliott (1992)	
Amoxiciline	0,21	2,24	Sjovall et al (1986)	
Ampicillin	0,28	1,39	Ehmebo et al (1979)	
Atenolol	1,11	2,4	Hinderling et al, (1984a)	
Betamethasone	1,4	0,14	Petersen et al (1983)	
Bufuralol	1,86	0,06	Hinderling et al, (1984a)	
Bupivacaine	0,9	2,19	Brum (1989)	
Cefaclor	0,36	1,02	Sides et al, (1988), Brumfitt and Hamilton	
Cefadroxil	0,24	3,91	Welling al, (1985)	
Cefprozil	0,4	3,48	Wiseman and Benfield (1993)	
Cephalexin	0,14	4,28	Spyker et al (1978)	

Tableau I : les paramètres des médicaments.

Conclusion générale :

La finalité de la recherche en chimie est la mise sur le marché de nouveaux produits ayant par rapport aux produits existants, au moins un avantage sur le plan de l'efficacité, de la tolérance ou du prix. Comment choisir et arriver à ces nouveaux produits ? En chimie thérapeutique par exemple, malgré des travaux considérables, il ne semble pas exister de procédé permettant de prévoir à coup sûr les actions pharmacologiques d'une substance de structure entièrement nouvelle. Seuls quelques processus généraux d'innovation sont à la base de la découverte de médicaments : le hasard, la chimie combinatoire, le criblage et l'inspiration à partir des structures de substances à activité biologique connue.

Les études des RQSA s'assignent comme objectif de relier l'activité biologique d'une série de composés homologues à leurs structures chimiques ou plutôt à leurs propriétés physico-chimiques. Ils permettent de :

- Connaître les facteurs qui gouvernent l'activité,
- Prédire l'efficacité des composés synthétisés ou non synthétisés,
- Orienter la recherche vers de nouveaux composés actifs.

Les QSAR permettent ainsi de réduire le nombre de produits synthétisés, et par conséquent les coûts dépensés dans ce domaine. Elles se servent de certaines méthodes statistiques pour la modélisation des relations entre l'activité et la structure chimique des composés. L'objectif de cette mémoire était de mettre au point un modèle statistique de prédiction du taux de fixation des médicaments aux protéines plasmatiques. Cette étude s'intègre dans le cadre de la quantification de ce taux sans recourir à l'expérimentation animale. Cette dernière, en plus du fait qu'elle est coûteuse et laborieuse, est décriée par une multitude d'organisations de défense des animaux. Pour atteindre cet objectif, les modèles QSAR ont été établis en utilisant deux méthodes d'apprentissage statistique : la régression linéaire multiple et les réseaux de neurones artificiels à 3 couches (une couche d'entrées, une couche cachée et une couche de sortie). Dans ce contexte, quatre axes de recherche ont été menés.

Sans les conditions sanitaires, nous étions censés comparer les deux modèles et choisir le meilleur, donc nous étions satisfaits du côté théorique, car la situation sanitaire n'était pas possible, nous n'avons pas pu compléter le côté application.

Références bibliographiques

Chapitre I

- http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/cinetique.html
- G. M. Mittag-Leffler, SopraIafunsione E_(x), rend. Accad. Lincei, se 5, 13, (1904).
- Ritschel WA. Handbook of Basic Pharmacokinetics. 3 ed: Drug Intelligence Publications, Inc. (1986).
- Besson M, principe de la pharmacocinétique appliquée à la clinique. Service de pharmacologie et toxicologie cliniques des hôpitaux universitaires de Genève(2008).
- Mendoume-NZE J.S: Les hydrogels et les nanogels : des formes galéniques innovantes pour une libération ciblée des principes actifs. Faculté de pharmacie, Université de Nantes(2008).
- Users\bc\Desktop\pharmaco3an-parametres_pharmacocinetiques2017.pdf
- **Pharmacie.ma. (2006)**. "Le métabolisme des médicaments." cours
- **Pharmacorama. (2016)**. "Le médicament dans le sang." CdM Editions
- **Pharmaomédicale. (2016)**. " cours du site du collège national de pharmacologie médicale." **Toutain P. L. et Bousquet-Melou A. (2004)**. "La biodisponibilité et son évaluation." *European Medicines Evaluation Agency*
- **Urbani D., Roussel-Ragot P., Personnaz L. et Dreyfus G. (1994)**. The selection of neural models of nonlinear dynamical systems by statistical tests. Neural Networks for Signal Processing [1994] IV. Proceedings of the 1994 IEEE Workshop.

Chapitre II

- Dreyfus, G., *et al.* , Réseaux de neurones, méthodologie et applications. Paris: Eyrolles, 2ème édition, 2004
- NCOFFEY, J. J. (1972) Effects of protein binding of drugs on areas under plasma concentration time curves. J. *pharm. Sci.* 61
- GER-THIEMER, E. (1977) Pharmacokinetics. Kinetic aspects of absorption, distribution, and elimination of
- Drugs. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 47, pp. 63 123, VAN ROSSUM, J. M. (Ed). Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New: 138

  LIN, Y. J., GARG, D. C., WAGNER, J. G. and WEIDLER, D. J. (1978) Novel method of estimating volume of distribution of a drug obeying Michaelis-Menten elimination kinetics. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 6: 197-207.

Chapitre III

- Réseaux de neurones: Méthodologie et applications. Paris, France, Eyrolles.
- «Critical assessment of QSAR models of environmental toxicity against Tetrahymena-pyriformis: focusing on applicability domain and over fitting by variable selection ". *J. Chem.Inf. Model.* 48: 1733.
- QSPR study for estimation of acidity constants of some aromatic acids derivatives using multiple linear regression (MLR) analysis. J. Mol. Struct. (T heochem) 805, 27-32.
- Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 11th Edition. New York, Mc Graw-Hill" Exploring QSAR: hydrophobic, electronic and steric constants ".Washington, DC: Am. Chem. Soc.
- «Assessing the reliability of a QSAR model's predictions ". *J. Mol. Graph. Model* 23:503-523.