



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

# MEMOIRE

Présenté à

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

## MASTER

Filière : **Chimie**

Option : Chimie Théorique et Computationnelle

Par :

**M<sup>elle</sup> BETTADJ Fatima Zohra Yasmine**

Sur le thème

---

### **Etude quanta-chimique et prédiction des propriétés pharmacocinétiques d'un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien**

---

Soutenu publiquement le 10 Septembre 2020 devant le jury composé de :

Mme KARA ZAITRI Lamia	Maître Assistant A	Université de Tlemcen	Président
Mr MEKELLECHE Sidi Mohamed	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur
Mr CHARIF Imad Eddine	Maître de Conférences A	Université de Tlemcen	Examineur
Mme BENCHOUK Wafaa	Maître de Conférences A	Université de Tlemcen	Encadrant
Mme BELLIFA Khadidja	Maître de Conférences B	Université de Tlemcen	Co-Encadrant

*Laboratoire de Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire (LATA2M), N° 53  
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*

°°° **Dédicaces** °°°

***J**e dédie ce modeste travail, à tous ceux et celles qui m'ont aidé et encouragé de près ou de loin tout le long de mon parcours, en particulier*

*A ma chère Maman*

*A mon cher fiancé Younes*

*A mes chères sœurs : Lamis et Nezha*

*A mon frère : Wail*

*A ma grand-mère maternelle*

*A mes cousines : Selma, Samira et Rihab*

*A mes amies : Sarra et Wafaa*

## ◦◦◦ REMERCIEMENTS ◦◦◦

*En tout premier lieu, je remercie ALLAH, tout puissant, qui nous a doté d'intelligence, et nous a maintenu en bonne santé pour mener à bien cette année d'étude.*

*Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au laboratoire de recherche « Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire LATA2M » domicilié à l'Université Abou-Bekr Belkaïd de Tlemcen. J'exprime mes vifs remerciements à Madame Latifa NEGADI Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, directrice de laboratoire de recherche LATA2M. Veuillez accepter toute ma reconnaissance et mon profond respect.*

*Je tiens à exprimer mon profond respect et mes remerciements les plus sincères à mon encadreur Madame Wafaa BENCHOUK, Maitre de conférences à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, pour m'avoir encadré et orienté avec une efficacité et une disponibilité permanente et de m'avoir fait bénéficier de ses connaissances. Je la remercie également pour sa gentillesse, sa patience, sa confiance, ses encouragements et ses précieux conseils. J'exprime également mes vifs remerciements à mon co-encadreur Madame Khadidja BELLIFA, Maitre de conférences à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, d'avoir répondu à mes questions et de m'avoir fait bénéficier de ses connaissances.*

*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Madame Lamia KARA ZAITRI, Maitre-assistant à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ce mémoire.*

*Je tiens à adresser mes vifs remerciements et l'expression de mon profond respect à Monsieur Sidi Mohamed MEKELLECHE, Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, Responsable de la formation master CTC, qui m'a fourni les outils nécessaires à la réussite de mes études, de m'avoir fait bénéficier de ses connaissances en chimie quantique et pour l'honneur d'avoir accepté d'examiner notre travail. Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance à Monsieur Imad Eddine CHARIF, Maitre de conférences à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, pour sa patience, sa disponibilité et pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant d'examiner notre travail.*

*J'adresse mes sincères remerciements également à Monsieur Bachir MOSTEFA-KARA Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen pour avoir répondu à mes questions sur la chimie organique, et de m'avoir fait bénéficier de ses connaissances. Je dédie un merci particulier à Mme Ghizlaine BEKKARA-RAMDANE MAMCHA, Docteur en pharmacie, pour m'avoir familiarisé avec la dispensation de médicaments.*

*Je tiens à remercier également tous les collègues du laboratoire de la Post-graduation de Chimie Théorique et Modélisation Moléculaire et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*Enfin, je ne peux passer outre ma reconnaissance envers les plus chères personnes ; ma mère, mon fiancé, et mes sœurs. Leur présence, leur écoute, leur confiance en moi et leur soutien constant m'assurent des bases solides me permettant de persévérer et de me surpasser. MERCI INFINIMENT.*

**Introduction Générale..... 1**

Références .....4

**CHAPITRE I : Généralités**

I. L'inflammation ..... 5

I. 1 Définition d'une inflammation ..... 5

I. 2 Symptômes d'une inflammation ..... 5

I. 3 Causes d'une inflammation ..... 6

I. 4 Pathologie inflammatoire ..... 6

I. 5 Types d'inflammation ..... 6

I. 6 Etapes d'une réponse inflammatoire ..... 7

I. 7 Médiateurs inflammatoires ..... 7

I. 8 Mécanisme d'une réponse inflammatoire ..... 8

II. Enzyme cyclooxygénase..... 10

II. 1 Description de l'enzyme cyclooxygénase ..... 10

II. 2 Découverte de l'enzyme cyclooxygénase ..... 10

II. 3 Isoformes de l'enzyme cyclooxygénase ..... 10

II. 4 Fonctionnement de l'enzyme cyclooxygénase ..... 12

II. 5 Expression de l'enzyme cyclooxygénase..... 12

II. 6 Structure de l'enzyme cyclooxygénase ..... 12

II. 7 Sites actifs de l'enzyme cyclooxygénase ..... 13

III. Anti-inflammatoire ..... 16

III. 1 Définition des Anti-Inflammatoires..... 16

III. 2 Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)..... 17

III. 3 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)..... 18

III. 4 Découverte des AINS ..... 18

III. 5 Classification des AINS..... 19

## Table des matières

---

III. 6 Préférence structurale des AINS.....	19
III. 7 Sélectivité des AINS.....	20
III. 8 Profènes .....	20
III. 9 Médicament Kétoprofène .....	22
Références .....	27

## CHAPITRE II : Méthodes de calcul

I. Chimie Quantique .....	29
I. 1 Description .....	29
I. 2 Théorie de la fonctionnelle de densité DFT .....	31
I. 3 Optimisation des géométries .....	35
I. 4 Thermochimie .....	35
I. 5 MEP (Molecular Electrostatic Potential) .....	37
I. 6 Indices de réactivités globales .....	37
II. Docking moléculaire.....	39
II. 1 Description.....	39
II. 2 Types de docking moléculaire .....	40
II. 3 Interactions ligand- récepteur.....	40
II. 4 Energie de Scoring $\Delta G$ .....	43
III. A D M E T.....	45
III. 1 Signification A D M E T .....	45
III. 2 In silico ADMET .....	47
III.3 Outil ADMETlab .....	47
III. 4 Paramètres A D M E T .....	49
IV. Règles Druglikeness.....	53
IV. 1 Description .....	53
IV. 2 Propriétés physicochimiques .....	53
IV. 3 Différentes règles.....	55

Références .....	57
<b>CHAPITRE III : Applications, Résultats et discussions</b>	
I. Hardwares, Softwares, Bases de données, et Serveurs .....	61
I. 1 Matériel Informatique (Hardwares).....	61
I. 2 Programmes (Softwares) .....	61
I. 3 Bases de données.....	62
I. 4 Serveur.....	62
II. Méthodologie de calcul.....	62
II. 1 Calculs quanta-chimique.....	62
II. 2 Calculs modélisation moléculaire .....	63
III. Résultats expérimentaux.....	63
III. 1 Structure expérimentale du médicament (S)-Kétoprofène .....	63
III. 2 Structure expérimentale des deux enzymes Prostaglandines G/H synthase 1 et 2 .....	66
IV. Résultats et discussions .....	68
IV. 1 Etude structurale .....	68
IV. 2 Conception des analogues du S-KTP .....	72
IV. 3 Etude Docking Moléculaire.....	74
IV. 4 Évaluation des paramètres pharmacocinétiques ADMET .....	82
IV. 5 Propriétés physico-chimiques.....	93
IV. 6 Application des règles Druglikeness .....	94
IV. 7 Analyse des modes de liaisons des composés étudiés .....	95
IV. 8 Sélectivité des composés R/S vis-à-vis COX-1/COX-2.....	101
IV. 9 Etude quanta-chimique.....	103
Références .....	109
<b>Conclusion .....</b>	<b>111</b>

# *Introduction Générale*

La découverte de médicaments est une activité coûteuse, longue et risquée [1]. De sa mise au point en recherche jusqu'à sa commercialisation, le cycle de vie d'un médicament est encadré par de nombreuses réglementations marquant ainsi les différentes étapes portant du développement de la molécule active jusqu'à la distribution du médicament sur le marché [1]. Sur 10 000 molécules testées, une seule sera commercialisée. C'est donc un processus extrêmement tardif et onéreux : il faut compter minimum 15 ans de recherche pour un coût total avoisinant le milliard d'euros [2].

De nos jours, les méthodes *in silico* sont de plus en plus employées dans les stratégies de conception de nouvelles molécules à visée thérapeutique « Drug design » [2]. Au cours des deux à trois dernières décennies, les méthodes de calcul ont évolué pour devenir des outils sophistiqués. Ces méthodes sont utilisées pour optimiser les produits chimiques afin d'obtenir une meilleure géométrie, étudier la sélectivité d'un médicament vis-à-vis d'une cible spécifique, ainsi elles sont adoptées pour estimer les propriétés physico-chimiques et les paramètres pharmacocinétiques telles que la solubilité, la biodisponibilité ou la toxicité. Les méthodes actuelles aident les approches expérimentales à la découverte de nouveaux médicaments, mais ne sont souvent pas encore suffisamment précises pour remplacer les approches expérimentales [3].

L'axe principal de ce travail se situe dans le domaine de bio-informatique. Plus précisément dans la recherche et la découverte de nouveaux médicaments pour des maladies qui peuvent être dangereuses comme l'inflammation, et cela en donnant un aperçu de l'état actuel des méthodes de conception de médicaments assistées par ordinateur et des développements récents.

L'inflammation est un phénomène affectant des millions de personnes à travers le monde. Il existe une grande variété de médiateurs inflammatoires impliqués dans différentes fonctions biologiques, dont la cyclooxygénase 2 (COX-2). Bien que de nombreux inhibiteurs sélectifs de COX-2 aient été développés et commercialisés [2], on cherche toujours à proposer de futures structures intéressantes présentant un meilleur profil anti-inflammatoire c'est-à-dire permettant d'améliorer les effets thérapeutiques et de minimiser les effets indésirables.

Nous nous sommes particulièrement intéressés au médicament kétoprofène (KTP), utilisé en thérapeutique en tant qu'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Nous avons étudié l'activité anti-inflammatoire de ce composé et nous avons orienté notre recherche vers la préparation d'une nouvelle série d'analogues possédant le même squelette de la molécule kétoprofène, pouvant être de meilleurs inhibiteurs plutôt sélectifs de la COX-2.



Dans le cadre de notre travail divers techniques bio-informatiques ont été utilisées :

- ✓ La chimie quantique qui est presque la base de toute méthode computationnelle, ses principes lui permettent de décrire avec précision la géométrie et les propriétés moléculaires d'une structure quelconque, cela ouvre un grand vol vers la découverte de nouveaux médicaments [1]. Pendant notre étude, les méthodes fondées sur la chimie quantique nous ont été indispensables, elles nous ont permis de concevoir les nouveaux pharmacophores dérivés de la molécule kétoprofène avec des structures bien raffinées, déterminer les propriétés électroniques des différents analogues ainsi de comprendre leur réactivité.
- ✓ Le docking moléculaire peut démontrer la faisabilité de toute réaction biochimique telle qu'elle est effectuée avant la partie expérimentale [4]. Le docking nous a servi comme outil de modélisation pour la génération de modèles permettant de prédire le mode d'interaction entre les différents analogues du kétoprofène et la cible COX-2, ainsi de comprendre les interactions entre les petites molécules (ligands) et la protéine cible (récepteur) qui mènent soit à l'activation ou l'inhibition de l'enzyme. Un tel type d'informations peut fournir une matière première pour la conception rationnelle du médicament.
- ✓ Les paramètres ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité) associés à la pharmacocinétique sont les paramètres clés à optimiser afin d'augmenter la possibilité pour une molécule de devenir un médicament approuvé. Un bon candidat médicament doit être rapidement et complètement absorbé par voie gastro-intestinale, distribué spécifiquement vers son site d'action dans le corps, métabolisé d'une manière à ne pas altérer les fonctions de l'organisme, et éliminé de manière appropriée sans causer des dommages [5]. C'est pourquoi il nous a été extrêmement important d'inclure le profil ADMET de chaque pharmacophore pour pouvoir décrire le comportement des molécules au sein du corps humain.
- ✓ Les règles druglikeness ce sont des critères de filtrage, la plupart du temps basés sur des propriétés physico-chimiques. Dans les années 1990, l'échec des candidats médicaments lors des phases cliniques était principalement imputable à de mauvaises performances pharmacocinétiques et de biodisponibilité [6]. Il est alors apparu nécessaire de prendre en compte ces critères dès les phases précoces de R&D (Research and Development) pour tenter de diminuer le taux d'échec des candidats-médicaments [6]. Nous avons utilisé ces règles pour

tester et voir si les molécules conçues possèdent des caractères susceptibles de faire d'elles des médicaments (autrement dénommé « Drug-likeness »).

Ce manuscrit est décomposé en trois chapitres :

- Le premier chapitre sera consacré à la description du processus inflammatoire, l'explication du mécanisme de l'inflammation, et la présentation de la cible cyclooxygénase. Il s'agit de comprendre l'intérêt de cette enzyme en tant que cible thérapeutique, d'étudier la structure de son site actif (forme, taille...etc.) afin de pouvoir cibler les différents types de molécules capables de s'y insérer et par la suite de modifier son activité. On définira également les inhibiteurs AINS de l'enzyme cyclooxygénase en s'intéressant en particulier à la molécule kétoprofène.
- Le deuxième chapitre concernera toutes les méthodes de calcul utilisées au cours de ce travail ; les méthodes basées sur la chimie quantique, la simulation docking moléculaire, les paramètres ADMET décrivant la pharmacocinétique d'un médicament, les propriétés physico-chimiques, et les règles druglikeness. Nous décrirons comment ces approches peuvent guider l'élaboration de molécules susceptibles de présenter de meilleures affinités envers une cible donnée.
- Enfin, le dernier chapitre sera consacré à l'application des différents outils de calculs ainsi qu'à l'analyse et à l'interprétation des résultats obtenus des études de modélisation moléculaire. L'analyse de ces résultats nous permettra de proposer de futures structures intéressantes à développer en tant qu'inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

Le manuscrit de ce mémoire est finalisé par la présentation des conclusions les plus importantes ainsi que les perspectives que l'on envisage de réaliser.

---

**Références**

- [1] Heifetz, A. «Quantum Mechanics in Drug Discovery: Methods in Molecular Biology», Ed.; Springer US: New York, NY, 2020.
- [2] Lagrade, N., Thèse « Méthodes de criblage virtuel in silico : importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine », Ecole doctorale Abbé Grégoire, 2014.
- [3] Lill, M. A.; « In Silico Drug Discovery and Design». Ltd.; Future Science: Purdue University, IN, USA, 2013.
- [4] Dar, A. M.; Mir, S.; J. Anal Bioanal Tech 2017, 08, 02.
- [5] Stryer L., Berg J. M., Tymoczko J. L.; « Biochimie ». Ed.; Lavoisier (7ème éd): Médecine Sciences, 2013.
- [6] Rayar, A. M ; Thèse « In silico drug design et chimie médicinale : développement de nouvelles molécules coumariniques, sélectives de la cyclooxygénase-2 », Ecole doctorale Abbé Grégoire, 2017.

# CHAPITRE I

## *Généralités*

## I. L'inflammation

### I. 1 Définition d'une inflammation

L'inflammation est un processus complexe qui intervient dans la défense de l'organisme face un dysfonctionnement tissulaire ou à tout élément étranger agressant le corps humain [1]. Cependant, elle peut avoir des effets néfastes si elle n'est pas régulée [2].

### I. 2 Symptômes d'une inflammation

L'inflammation est un mécanisme physiologique, caractérisée par cinq principaux symptômes, Aulus Cornelius Celsus a décrit quatre effets principaux de l'inflammation (Figure 1) qui sont ; rubor (*rougeur*), tumor (*gonflement*), dolor (*douleur*), et calor (*chaleur*) et finalement la *perte de fonction* qui a été ajoutée par Virchow [3].

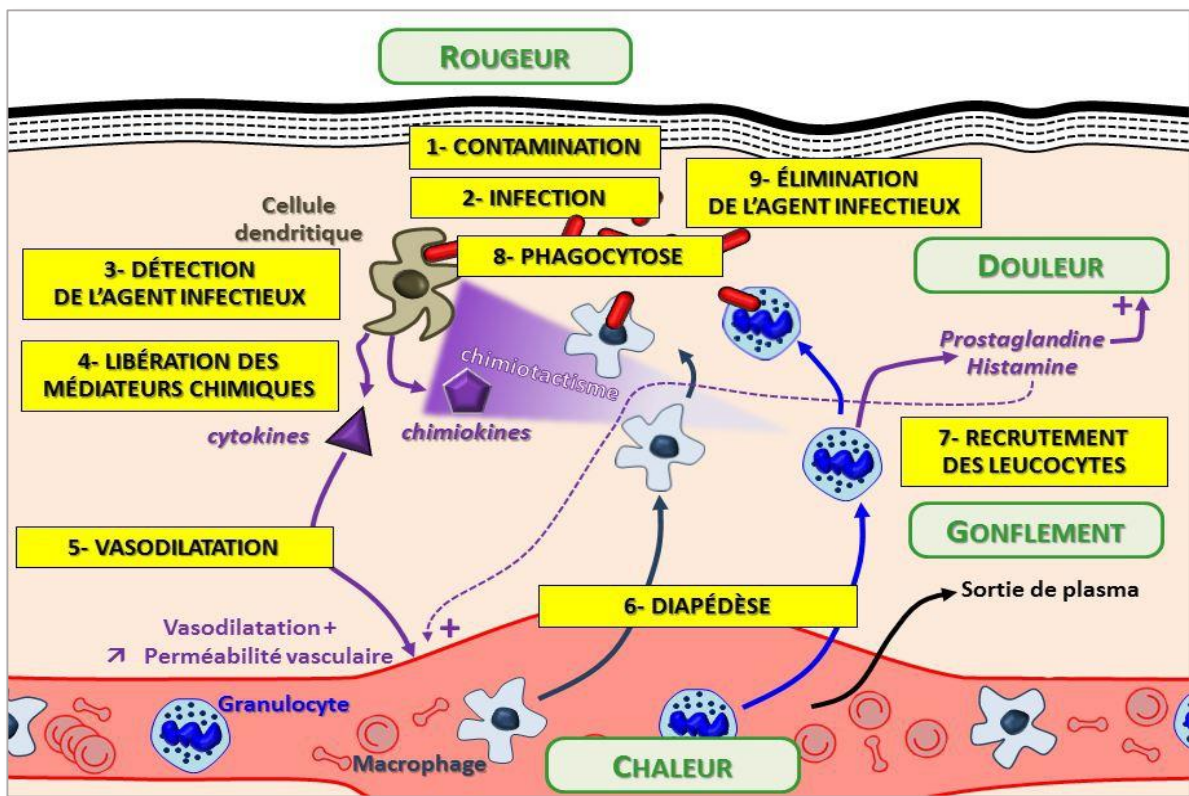


Figure 1. Symptômes d'une inflammation

### I. 3 Causes d'une inflammation

La réaction inflammatoire est la réponse de l'organisme à une agression ayant pour origine [4, 5] :

- **Des agents physiques** : chaleur, froid, rayonnements, traumatismes,...etc.
- **Des agents chimiques caustiques** : les acides, les bases, les toxines, les venins,...etc.
- **Des infections** : contamination par des micro-organismes types bactéries, virus, parasites champignons,...etc.
- **Des éléments solides exogènes ou endogènes** : piqûre d'insecte, pathogènes microbiens,...etc.
- **Des composés issus de la réaction immunitaire** : complexes immuns, anticorps cytotoxiques, cytokines,...etc.
- **Une agression dysimmunitaire** : anomalie de la réponse immunitaire, allergies, auto-immunité,...etc.

Quelle que soit la nature du facteur déclenchant, les manifestations de la réponse inflammatoire seront les mêmes mais avec des intensités et des durées variables [4].

### I. 4 Pathologie inflammatoire

L'inflammation est un problème majeur qui conduit au développement de plusieurs maladies humaines telles que le cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'athérosclérose, les maladies pulmonaires, l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéoporose, les maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, les maladies intestinales inflammatoires, l'obésité, et le vieillissement [3].

### I. 5 Types d'inflammation

#### I. 5. 1 L'inflammation aigue

L'inflammation aigue voire suraiguë, est la réponse typique du système immunitaire inné de quelques jours à quelques semaines, d'installation souvent brutale [2]. Elle est caractérisée par une évolution rapide de plusieurs taux de protéines plasmatiques [3]. Habituellement, elle disparaît spontanément ou avec un traitement [2].

### I. 5. 2 L'inflammation chronique

L'inflammation chronique se développe lorsqu'un antigène agit en persistant ou en s'aggravant qui évolue pendant plusieurs mois ou plusieurs années [3], ou suite à un échec de résolution de l'inflammation aiguë. Elle n'a aucune tendance à la guérison spontanée. L'inflammation chronique est la cause de plusieurs maladies humaines très graves [2].

### I. 6 Etapes d'une réponse inflammatoire

La réponse inflammatoire peut être divisée en trois phases [4] :

- **Une phase d'initiation** qui fait suite à un signal de danger qui met en jeu des effecteurs primaires.
- **Une phase d'amplification** avec la mobilisation et l'activation d'effecteurs secondaires.
- **Une phase de résolution** et de réparation qui tend à restaurer l'intégrité du tissu agressé.

Ces trois phases mettent en action différents systèmes et impliquent de nombreux médiateurs. La nature du développement de chacune de ces trois phases et la nature des effecteurs primaires et secondaires impliqués conditionnent le profil d'expression clinique et biologique de la réponse inflammatoire (aiguë ou chronique, locale ou systémique, protectrice ou délétère) [4].

### I. 7 Médiateurs inflammatoires

La réponse inflammatoire est contrôlée par une grande diversité de médiateurs de natures très différentes [5] :

- Les amines vasoactives : histamine, sérotonine, kinine (en particulier la bradykinine).
- Les radicaux libres et le NO.
- Les protéines du complément : les anaphylatoxines qui induisent l'inflammation, les opsonines, les protéines complexes d'attaque membranaire.
- Les lipidiques : l'acide arachidonique, les leucotriènes, **les prostaglandines pro-inflammatoire** (qui ont fait l'objet de notre travail).
- Les protéines inflammatoires hépatiques : la CRP, SAA, l'haptoglobine, le fibrinogène...etc.
- Les cytokines pro-inflammatoires.
- Les cytokines anti-inflammatoires.

## I. 8 Mécanisme d'une réponse inflammatoire

Dans notre travail on s'intéresse aux médiateurs lipidiques qui jouent un rôle majeur dans la réponse inflammatoire (voir [Schéma 1](#)). La biosynthèse des prostanoïdes, qui sont des médiateurs lipidiques se déroule en trois étapes [6] :

(a) La mobilisation d'un substrat d'acide gras, typiquement l'acide arachidonique (AA), à partir des phospholipides membranaires par l'action d'une phospholipase.

(b) Biotransformation de AA par la cyclooxygénase (COX) dans une action bifonctionnelle qui conduit à la génération de prostaglandine G2 (PGG2) instable par la réaction de cyclooxygénase, et sa conversion immédiate en prostaglandine H2 (PGH2) par la même enzyme dans une réaction de peroxydase.

(c) La conversion de PGH2 en prostanoïdes spécifiques par l'action de synthases et d'isomérases spécifiques.

L'acide arachidonique (AA), un acide gras insaturé à 20 atomes de carbone intégré dans les membranes cellulaires [7]. Il est libéré à partir de membranes lipidiques, par action de phospholipases telles que la phospholipase A2 (PLA2), la phospholipase C (PLC) ou la phospholipase D (PLD). Une fois libéré, l'AA peut être transformé en différents produits selon deux voies biochimiques principales [1].

- ✓ La première est celle où l'AA se lie avec la 5-lipooxygénase (LOX), une enzyme générant les HPETE (acides hydroxypéroxyeicosatétraénoïques). Ces derniers se transforment rapidement en leucotriènes (LT), lipoxines et HETE (acide hydroxyeicosatétraénoïque) [1].
- ✓ La seconde voie concerne les transformations de l'AA par la cyclooxygénase (COX) menant à la formation des **PGs** et des **TXs** [1].

Les isoformes COX catalysent deux réactions séquentielles. La réaction COX initiale convertit l'AA en prostaglandine G2 (PGG2). La réaction subséquente à la peroxydase (POX) réduit la PGG2 en prostaglandine H2 (PGH2) qui est ensuite convertie par diverses isomérases et synthases spécifiques aux cellules pour produire cinq prostaglandine PG primaires biologiquement actifs qui comprennent la prostaglandine D2 (PGD2), la prostaglandine E2 (PGE2), la prostaglandine F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ), la prostacycline (PGI2) et le thromboxane A2 (TxA2). Ces produits agissent comme des messagers secondaires en interagissant avec les récepteurs couplés aux protéines G prostanoïdes et d'autres récepteurs [7].



Les PGs sont présentes dans la plupart des cellules et tissus ce qui leur confère une grande variété de propriétés biologiques, spécifiques du tissu (ou cellule) à partir duquel elles sont produites [1]. Les PGs et les thromboxanes TXs sont des médiateurs importants de nombreux processus physiologiques ; ils régulent l'homéostasie vasculaire, la fonction rénale, l'ovulation et la parturition. Ceux-ci sont également responsables de la douleur et de la fièvre, qui accompagnent l'inflammation et les réponses associées [8]. Ainsi chaque PG et TX possèdent des fonctions particulières, et agissent sur différents tissus et organes [1].

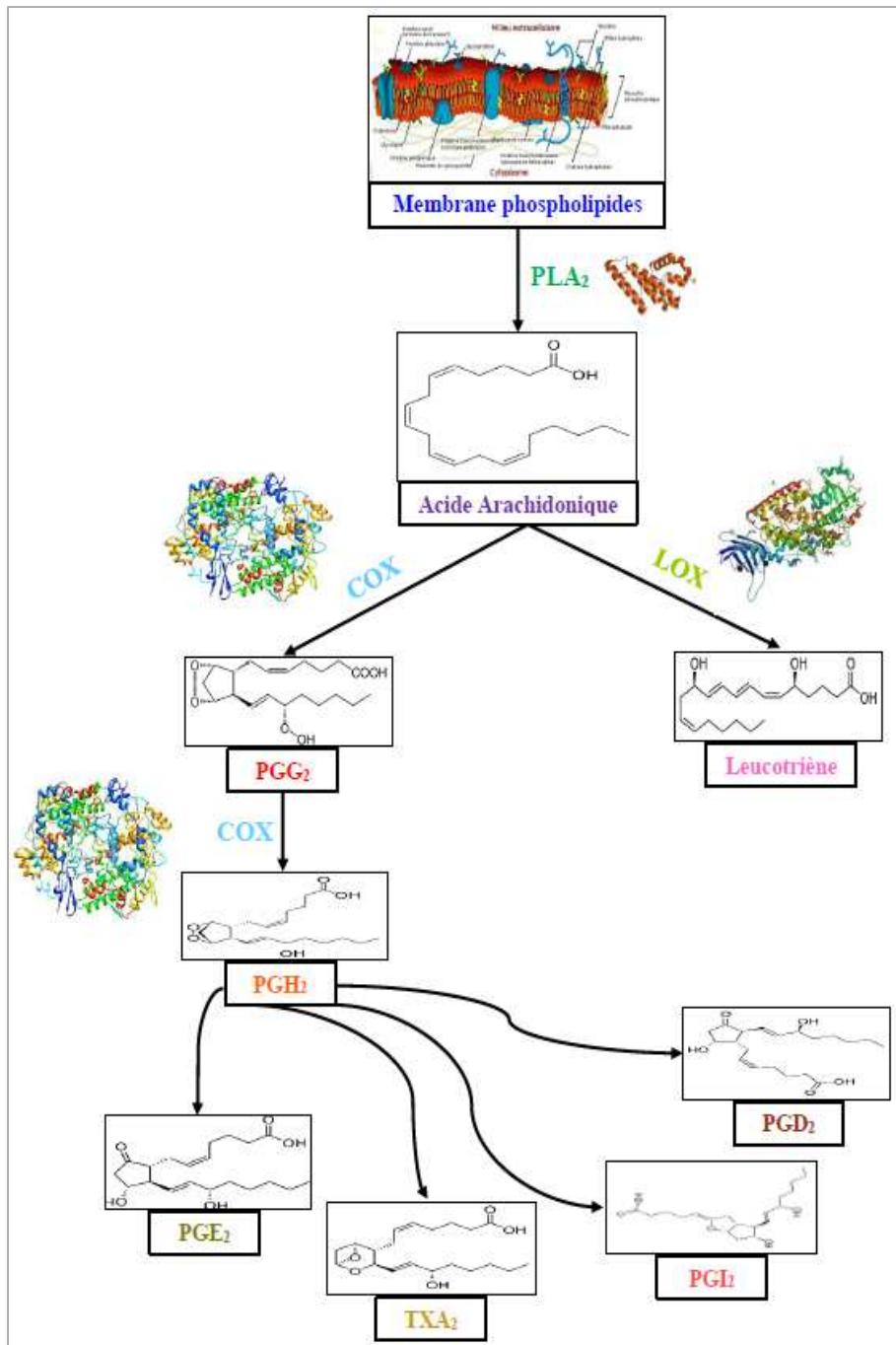


Schéma 1.

## II. Enzyme cyclooxygénase

### II. 1 Description de l'enzyme cyclooxygénase

La cyclooxygénase (COX) ou prostaglandine G/H synthase, est une enzyme glycosylée, homodimère [9] liée à la membrane et de nature bifonctionnelle, qui est capable de convertir l'acide arachidonique (AA), en prostaglandine G2 instable (PGG2) via la fonction oxygénase, puis en prostaglandine H2 (PGH2) plus stable via la fonction peroxydase [3], et ainsi responsable de nombreuses fonctions physiologiques, notamment au niveau musculaire [10].

### II. 2 Découverte de l'enzyme cyclooxygénase

La première préparation purifiée de l'enzyme COX a été signalée par Hemler et collaborateurs en 1976. Plus d'une décennie plus tard, plusieurs équipes (Herschman, Simmons, Dewitt, Smith) réussissent à cloner le gène de la COX en 1988 [1]. Cependant, dans les années 1990, Needleman suspecte pour la première fois l'existence d'une autre forme de la COX. Un an plus tard, la seconde isoforme est identifiée, codée par un gène différent de la première isoforme. Plus tard, le nom de COX-1 et COX-2 leur sera attribué selon leur découverte chronologique : COX-1 pour l'isoforme découverte en 1976 et COX-2 pour celle découverte en 1991 [1]. Une nouvelle tournure a été ajoutée à l'histoire de COX en 2002 avec la découverte d'une troisième isoforme COX-3 par Simmons et ses collègues [7].

### II. 3 Isoformes de l'enzyme cyclooxygénase

Deux principales isoformes des cyclooxygénases ont été décrites chez l'homme [9]. COX-1 et COX-2 sont des isoenzymes étant des protéines génétiquement indépendantes, les gènes humains des deux enzymes sont situés sur des chromosomes différents et présentent des propriétés différentes [6]. Une troisième isoforme, notée COX-3, a été mise en évidence, mais ne semble pas être capable de produire des PGs ayant une activité dans les tissus humains [11]. Cependant, il y a eu un succès limité dans l'isolement de l'enzyme résultante chez l'homme [9].

#### II. 3. 1 Cyclooxygénase 1 (COX-1)

La cyclooxygénase 1 est une protéine de taille 71kDa, composée de 576 acides aminés (AA). Elle est codée par un gène pour un ARNm de 2,8 kb du chromosome IX. C'est une hémoprotéine et une glycoprotéine qui est fixée à la membrane des cellules [10].

La COX-1 est une isoforme constitutive, présente dans la plupart des tissus de l'organisme. Elle est impliquée dans la production de PGs [11] qui interviennent dans les fonctions de «ménage» telles que la cytoprotection de l'homéostasie vasculaire, la fonction plaquettaire et l'antithrombogénèse, le flux sanguin rénal et gastro-intestinal, ainsi que dans la fonction rénale et la muqueuse intestinale prolifération [9] au niveau vasculaire (plaquettes sanguines, cellules endothéliales), au niveau de l'estomac et au niveau rénal [11] mais ne semble pas jouer un rôle dans le processus inflammatoire [8].

### II. 3. 2 Cyclooxygénase 2 (COX-2)

La cyclooxygénase 2 est une protéine de taille 72kDa, composée de 583 acides aminés (AA). Elle est codée par un gène pour un ARNm de 4,0 kb du chromosome I [11]. C'est une hémoprotéine et une glycoprotéine qui se trouve dans la membrane du réticulum endoplasmique et dans les feuillettes internes et externes de l'enveloppe nucléaire des monocytes, des cellules endothéliales et des fibroblastes. Cependant, COX-2 préfère se localiser dans l'enveloppe nucléaire où son activité est plus importante [10].

La COX-2 est une isoforme induite, qui n'est exprimée de manière constitutive que dans quelques tissus de l'organisme. [12] Elle fonctionne comme «un produit génique de réponse précoce immédiate dans les cellules inflammatoires et immunitaires» [8] pendant l'inflammation et dans différents processus physiologiques tels que l'ovulation, la placentation et la mitogènes (en particulier dans l'épithélium gastro-intestinal) [9].

### II. 3. 3 Cyclooxygénase 3 (COX-3)

La cyclooxygénase 3 est une protéine membranaire de taille 65kDa. Cette isoforme est une variante de la COX-1 et dérivée du même gène. La seule différence est la rétention de l'intron 1 du gène COX-1 dans COX-3 qui fait réduire l'activité cyclooxygénase d'environ 80% inférieure à celle de COX-1 [6].

La COX-3 se trouve principalement dans le système nerveux central et est également décrite dans plusieurs autres tissus tels que l'aorte humaine et les tissus du cœur, de l'endothélium, des reins et des neurones de rongeurs. La COX-3 est connue pour être moins puissante et produit moins de prostaglandine E2 que la COX-1 ou la COX-2 [9].

## II. 4 Fonctionnement de l'enzyme cyclooxygénase

Les cyclooxygénases catalysent la première étape engagée dans la synthèse des prostaglandines, de la prostacycline et des thromboxanes (appelés collectivement prostanoides) [9]. Les isoformes COX-1 et COX-2 catalysent toutes deux une réaction de cyclooxygénase dans laquelle le substrat AA et deux molécules d'O<sub>2</sub> moléculaire sont convertis en PGG<sub>2</sub> et une réaction de peroxydase dans laquelle PGG<sub>2</sub> est réduite en PGH<sub>2</sub> par une réduction de deux électrons [7].

## II. 5 Expression de l'enzyme cyclooxygénase

Lors d'un processus d'inflammation, l'expression de la COX-2 peut s'élever jusqu'à **20 à 80** fois comparée à l'état normal où elle est imperceptible, tandis que l'expression de COX-1 augmente de **2 à 3** fois comparée aux conditions basales [1].

La COX-2 produit des PGs impliquées dans la réponse inflammatoire. La particularité de COX-2 est que son induction implique la production d'une grande quantité de PGs pour une courte période. En effet, en cas d'inflammation, la protéine est surexprimée au bout d'une heure, atteint son maximum en 3h et son expression diminue au bout de 6 h [1].

## II. 6 Structure de l'enzyme cyclooxygénase

Les structures cristallines des isoformes COX humaines sont des homodimères assez structurellement homologues et cohérentes avec une identité de séquence élevée (environ **60%**) [6], il n'est pas surprenant que leurs structures tridimensionnelles soient presque superposables [13].

Les deux enzymes contiennent trois oligosaccharides riches en mannose, dont l'un facilite le repliement des protéines. Un quatrième oligosaccharide, présent uniquement dans la COX-2, régule sa dégradation [13]. Chaque monomère COX se compose de trois domaines structuraux (Schéma 2) : un domaine N-terminal de type facteur de croissance épidermique (EGF), un domaine de liaison à la membrane (MBD) d'environ 48 acides aminés de longueur qui ancre la protéine à une foliole de la bicouche lipidique, et un grand domaine catalytique globulaire C-terminal avec le site actif COX qui accueille le substrat ou

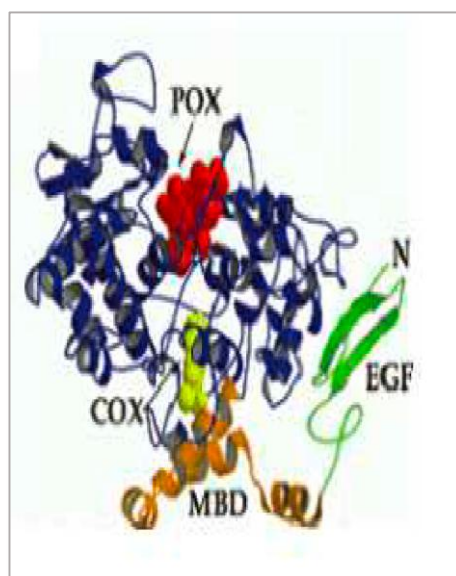


Schéma 2.

les inhibiteurs et la peroxydase qui contient le cofacteur hème. Ces sites sont distincts mais interconnectés fonctionnellement et structurellement [6].

Une différence singulière est à noter : 17 acides aminés de l'extrémité N-terminale de COX-1 sont absents chez la COX-2 et la COX-2 présente 18 acides aminés sur l'extrémité C-terminale qui ne se retrouvent pas dans la COX-1 [1].

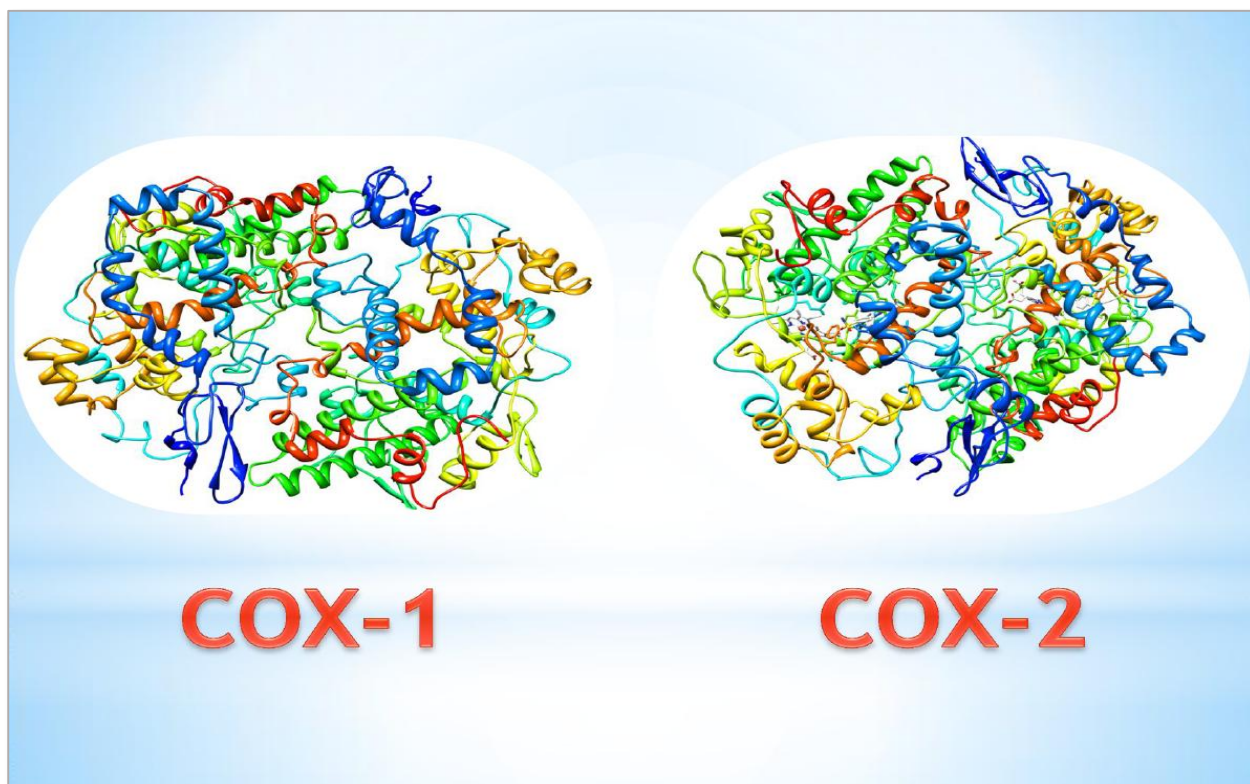


Schéma 3.

## II. 7 Sites actifs de l'enzyme cyclooxygénase

L'enzyme cyclooxygénase possède deux sites actifs : un site COX permettant de catalyser une réaction de cyclo-oxygénation et un site POX (peroxydase) permettant de catalyser une réaction de réduction [1]. Ces deux sites sont localisés sur des côtés opposés du domaine catalytique. Ces zones sont constituées de trois acides aminés, **ARG120**, **GLU524** et **TYR355** qui établissent un véritable réseau de liaisons hydrogène. L'alternance entre le maintien et la rupture de ce réseau de liaisons hydrogène joue le rôle d'ouverture et de fermeture au site actif. Ces zones participent également à l'inhibition dite « time-dependent » de tous les inhibiteurs [1].

Les sites actifs de la COX-1 et de la COX-2 présentent des structures tridimensionnelles très similaires et parmi les acides aminés conservés entre les 2 isoformes, certains se révèlent être essentiels [1] :

- **ARG120** : situé à l'entrée du site et intervenant dans la liaison des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et de l'AA.
- **TYR385** : intervient dans la réaction de cyclooxygénation.
- **SER530** : établit une liaison covalente notamment avec l'aspirine lors de la réaction d'acétylation.

Quelques différences majeures [1] entre les sites actifs de la COX-1 et de la COX-2 sont cependant à noter expliquant la spécificité de certains inhibiteurs pour chacune de ces deux protéines.

Premièrement, les sites actifs de COX-1 et COX-2 ont des formes et tailles différentes. Le site actif de COX-2 est plus large de plus de **17%** que COX-1, permettant l'introduction de diverses molécules plus volumineuses qui ne pourront pas s'insérer dans le site actif de COX-1. De plus, la COX-2 possède une seconde poche interne augmentant de **25%** le volume de son site actif [1].

Les principaux acides aminés expliquant la taille et l'environnement chimique différents dans le site de liaison se trouvent (voir [Schéma 4](#)) :

- En position **523**, une **isoleucine (ILE523)** dans COX-1, est remplacée par une **valine (VAL523)** dans COX-2. Ce résidu plus petit libère de la place dans le tunnel hydrophobe et facilite l'accès à la seconde poche supplémentaire. Cette poche est particulièrement connue pour être le site de liaison des inhibiteurs sélectifs de COX-2. Quant à l'**isoleucine** dans COX-1, son groupe éthyle encombre le passage de molécules plus volumineuses [1].
- En position **434**, une autre **isoleucine (ILE434)** est remplacée par une **valine (VAL434)** dans COX-2. Cette fois-ci, cette substitution offre une meilleure mobilité des chaînes latérales des résidus, c'est le cas notamment de **PHE518** qui en pivotant réduit les effets stériques et améliore l'accès à la seconde poche [1].
- En position **513**, une **histidine (HIS513)** est remplacée par une **arginine (ARG513)** dans COX-2. Ce résidu a montré de meilleures affinités avec les groupements sulfonamides des inhibiteurs sélectifs de COX-2 favorisant non seulement la formation de liaisons hydrogène mais aussi l'introduction de ces molécules dans le second site de liaison. L'**ARG513** joue également un rôle important dans les inhibitions dites « time-dependent », pour les inhibiteurs sélectifs de COX-2 [1].

- En position **503**, une **phénylalanine (PHE503)** est substituée par une **leucine (LEU503)** dans COX-2. Ce résidu pivote sa chaîne latérale de façon à augmenter l'espace à l'intérieur du site actif pour permettre un accès facile aux molécules sélectives et volumineuses dans la poche supplémentaire [1].

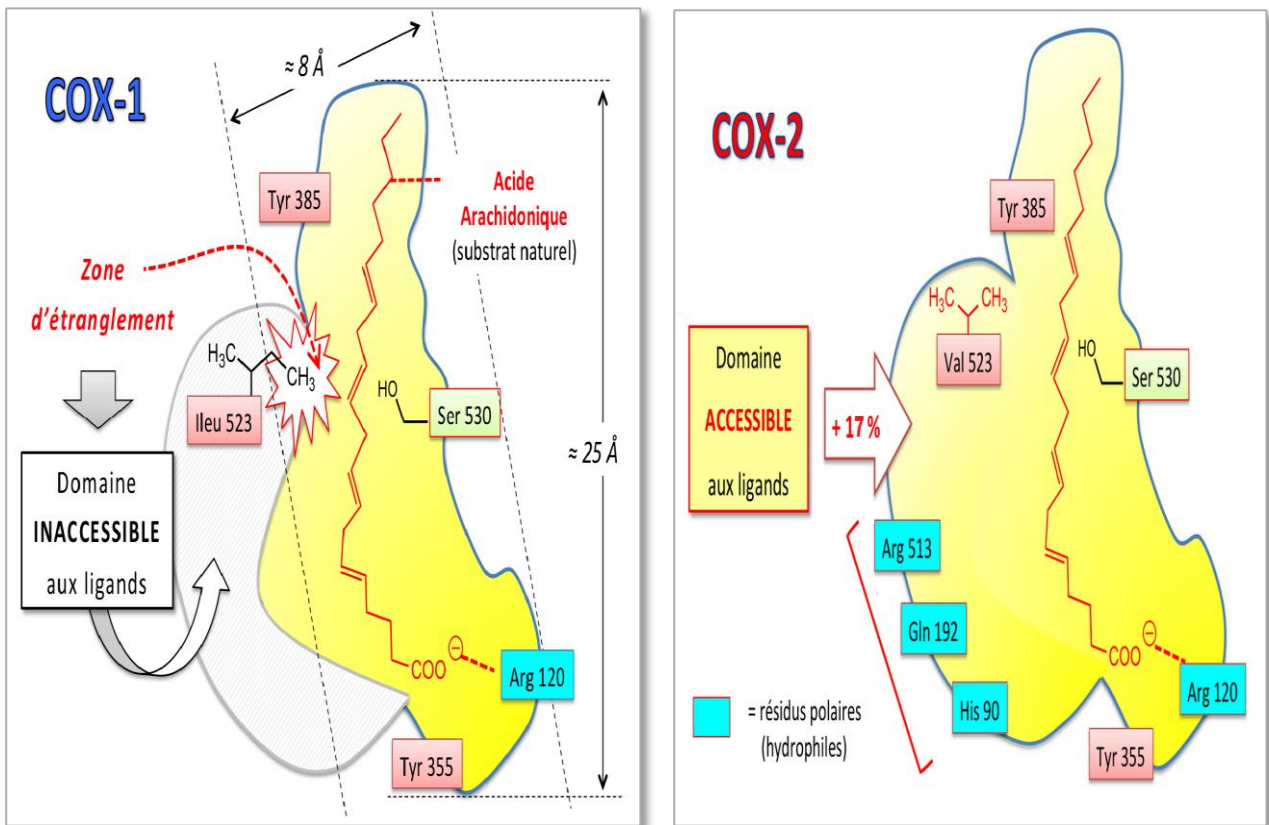


Schéma 4.

De plus, l'hélice D contenue dans le domaine MBD adopte une position différente dans COX-2 permettant à l'**ARG120** de pivoter. Ce mouvement participe également à un gain d'espace au sein du site actif [1].

La COX-2 présente aussi un deuxième réseau de liaisons hydrogène, formé au-dessus de la zone appelée « lobby », cette fois entre l'**ARG513**, le **GLU524**, et la **TYR355**, et démontrant une nouvelle fois, la flexibilité de la protéine. En effet l'établissement de ce deuxième réseau de liaisons hydrogène dans COX-2 implique un changement de conformation de la protéine expliquant ainsi sa flexibilité conformationnelle. Le lobby est une zone située au-dessus de la MBD, et est constituée de résidus tels que **PRO86**, **ILE89**, **LEU93** et **VAL116**. Certains inhibiteurs sont capables de se lier dans cette zone [1].

Tous ces changements rendent le site actif de COX-2 plus grand et beaucoup plus flexible que celui de COX-1, la flexibilité qui est surtout perçue au niveau de sa voûte apicale expliquant ainsi les nombreuses conformations adoptées par COX-2. La surface accessible aux molécules d'eau est aussi plus importante, permettant des interactions essentielles ligand-protéine [1].

### III. Anti-inflammatoire

#### III. 1 Définition des Anti-Inflammatoires

Les anti-inflammatoires constituent une importante classe de médicaments qui présentent différentes activités pharmacologiques de type anti-inflammatoire (*réduisant les symptômes de l'inflammation*), analgésique (*réduction de certains types de douleur*), antipyrétique (*abaissement de la température corporelle lorsque celle-ci est élevée*) et antiplaquettaire (*réduction de l'athérosclérose*). Il existe différentes familles d'anti-inflammatoires. Selon leur mode d'action, ils seront classés en deux catégories, les anti-inflammatoires stéroïdiens (**AIS**) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (**AINS**) (voir [Schéma 5](#)) [10].

De nombreux anti-inflammatoires sont disponibles dans une variété de formulations différentes telles que des comprimés, des injections et des gels et plusieurs sont disponibles dans les pharmacies «en vente libre» sans ordonnance [14].



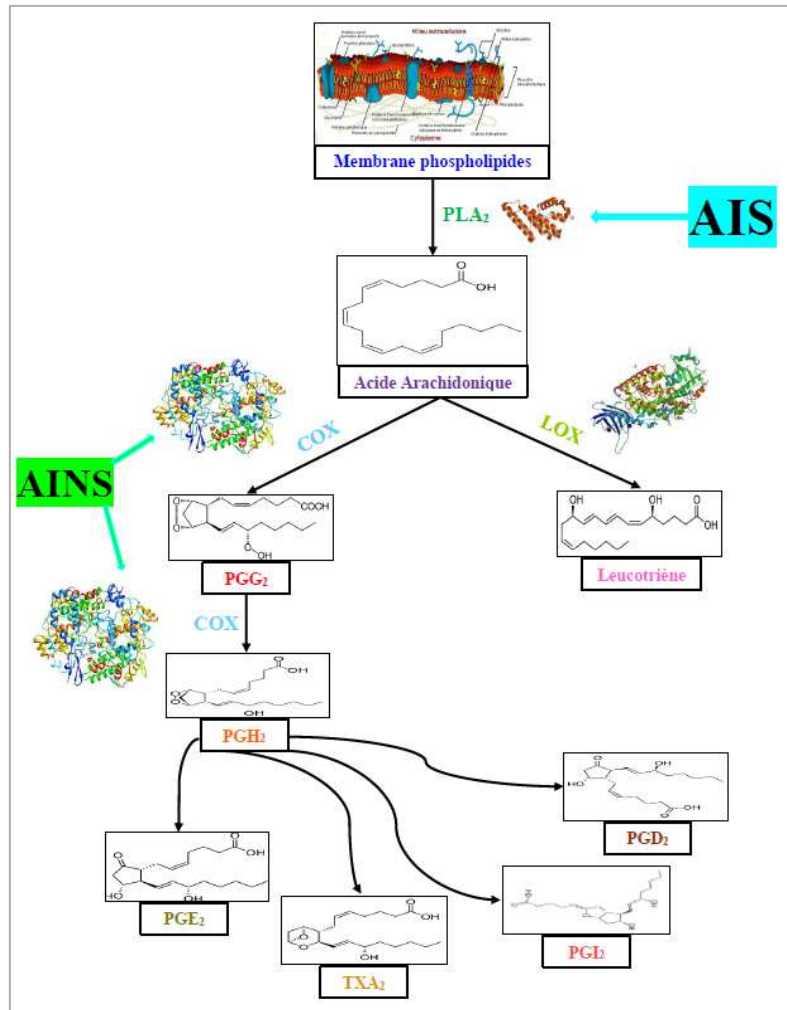


Schéma 5.

### III. 2 Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou glucocorticoïdes sont des molécules synthétiques dérivées des hormones naturelles (cortisone et cortisol) ou héli-synthétisés à partir d'extraits animaux ou végétaux. Ils ont des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et immunosuppressives [2].

Les AIS empêchent l'activation de la phospholipase A2 (PLA2), en bloquant à la fois la voie des prostaglandines et celles des leucotriènes [2]. Les glucocorticoïdes agissent à de multiples niveaux sur toutes les phases de l'inflammation qu'elle soit aiguë ou chronique. En outre, ils diminuent fortement la migration des polynucléaires et des monocytes/macrophages vers le site inflammatoire ainsi que la production des médiateurs inflammatoires, comme l'histamine, la sérotonine, la bradykinines, les cytokines et les ions superoxydes. Ils sont également responsables de

la diminution de la perméabilité capillaire et de l'augmentation de l'activité des ostéoclastes, ce qui conduit à la fragilisation des os [2].

Les glucocorticoïdes représentent le traitement le plus efficace des maladies inflammatoires chroniques telles que l'arthrite rhumatoïde et les maladies auto-immunes. Ils ont néanmoins l'inconvénient de réduire la défense de l'organisme et de provoquer des troubles qui peuvent être aigus (hypertension artérielle, dérégulation de la synthèse naturelle de glucocorticoïdes, ulcère gastroduodéal...etc.) ou chroniques tel que l'ostéoporose, les cataractes et la prise de poids [2].

### III. 3 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde. Ces médicaments ont un effet antalgique et antipyrétique associé à un effet anti-inflammatoire principal [2].

L'action principale des AINS résultent de l'inhibition de la cyclooxygénase et ainsi de la synthèse des prostaglandines. Les AINS inhibent compétitivement la biotransformation de l'acide arachidonique en prostaglandine H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) par la cyclooxygénase. Cette inhibition rend impossible la transformation de PGH<sub>2</sub> en prostanoïdes par les isomérases spécifiques [2].

Les effets thérapeutiques des AINS résultent en grande partie de l'inhibition de la COX-2 au niveau des sites d'inflammation, tandis que de nombreux effets secondaires associés aux AINS, sont attribués à l'inhibition des effets protecteurs des prostanoïdes produits par COX-1 [12].

### III. 4 Découverte des AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), parfois appelés « médicaments de type aspirine », sont parmi les médicaments les plus largement utilisés. L'aspirine elle-même a été introduite par Bayer en 1898 en remplacement de l'acide salicylique, qui était disponible sous forme synthétique depuis les années 1870 et comme constituant actif des préparations végétales (par exemple, l'écorce de saule) pendant de nombreux siècles avant cela. Depuis le début du XXe siècle, le nombre d'AINS a considérablement augmenté : *la phénylbutazone* a été introduite dans les années 40, les *fénamates* dans les années 50, l'*indométacine* dans les années 60, les *propionates* dans les années 70 et les *oxicams* dans les années 80. Les années 1990 ont vu un nouveau développement radical, l'introduction des *coxibs*. Il existe maintenant plus de 50 AINS différents sur le marché mondial [14].

### III. 5 Classification des AINS [8]

#### ❖ Acide carboxylique

- Acides et esters salicyliques : Asprin, Diflunisal, Benorylate, Trisalicylate, Salsalate, Sodium salicylate.
- Acide acétique.
- Acides phénylacétiques : Diclofenac, Aceclofenac, Fentiazac, Fenclofenac.
- Acides glucidiques et hétérocycliques : Etodolac, Indométhacin, Sulindac, Tolmetin, Tenidép, Zomepirac, Clopirac, Ketorolac, Trométhamine.
- Acides propénoïques : Carprofen, Fenbuten, Flurbiprofen, Ketoprofen (qui a fait l'objet de notre travail), Oxaprozin, Suproten, Tiaprofenic acid, Ibuprofen, Naproxen, Fenoprofen, Indoprofen, Benoxaprofen, Pirprofen.
- Acides fénamiques : Flutenamic, Mefenamic, Meclofenamic, Niflumic.

#### ❖ Acides énoliques

- Pyrazolones : Oxyphenbutazone, Phenylbutazone, Azapropazone, Feprazone.
- Oxicams : Piroxicam, Sudoxicam, Isoxicam, Tenoxicam, Meloxicam.

#### ❖ Composés non acides

- Nabumetone, Proquazone, Fluproquazone, Tiaramide, Befexamac, Flunizole, Tinoridine.

#### ❖ Divers

- Furanones à substitution diaryle : Rofecoxib.
- Pyrazoles à substitution diaryle : Celecoxib.
- Sulfonanilides : Nimesulide.

### III. 6 Préférence structurelle des AINS

Il existe pour l'ensemble des AINS des requis structuraux pour une bonne fixation au site actif des deux enzymes COX-1 et COX-2 [15].

- En premier lieu la présence d'un centre d'acidité (acide carboxylique, fonction énol, acide hydroxamique, sulfonamide ou cycle tétrazole) est essentielle pour mimer la fonction acide carboxylique de l'acide arachidonique et ainsi permettre une bonne interaction avec l'arginine 120 (**ARG120**) du site actif par liaison ionique ou liaison hydrogène.

- Ce centre d'acidité est espacé d'un système cyclique aromatique ou hétéroaromatique plan par un voire deux atomes au maximum. La distance entre le centre d'acidité et le noyau aromatique étant crucial pour l'interaction avec la cible. L'activité optimale étant obtenue pour une distance équivalente à un carbone, dès deux carbones l'activité décroît. Cette partie à forte densité électronique peut être responsable d'une liaison de Van der Waals.
- Aussi pour une meilleure inhibition de la COX la présence d'une seconde partie hydrophobe améliorera l'interaction de l'AINS avec la cible. Cette seconde partie hydrophobe, non coplanaire de la précédente, pourra être matérialisée par une chaîne alkyle ou un cycle aromatique, cette partie hydrophobe pouvant ou non être espacée du premier centre hydrophobe par un espaceur.

### III. 7 Sélectivité des AINS

L'interaction des AINS avec les cyclooxygénases est, soit mixte, conduisant alors à une inhibition des activités de la COX-1 et de la COX-2, soit plus sélective vis-à-vis de l'une ou l'autre cyclooxygénase : les inhibiteurs sélectifs de la COX-1 (aspirine à faible posologie), les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (exemples : célécoxib, lumiracoxib, étoricoxib). Les inhibiteurs non sélectifs des COX (comprenant la plupart des AINS) [16].

La sélectivité d'une molécule envers COX-2 est définie par le calcul du ratio de son IC50 sur COX-1 et de son IC50 sur COX-2, l'IC50 évaluant la concentration de la molécule nécessaire pour réduire de 50% la production de PGs [1].

- $IC_{50} (COX-1) / IC_{50} (COX-2) > 1 \Rightarrow$  inhibition préférentielle de COX-2
- $IC_{50} (COX-1) / IC_{50} (COX-2) < 1 \Rightarrow$  inhibition préférentielle de COX-1
- $IC_{50} (COX-2) / IC_{50} (COX-1) = 1 \Rightarrow$  inhibition non sélective

### III. 8 Profènes

Parmi les AINS, les dérivés de l'acide 2-phénylpropionique (*profènes*) ainsi que certains indoles (étodolac, sulindac) présentent la particularité de posséder un atome asymétrique en position  $\alpha$  de la fonction acide carboxylique, conférant une chiralité à ces molécules. Ces composés existent alors sous la forme de deux énantiomères de configuration spatiale opposée R (rectus) et S (sinister) (exemple : le **kétoprofène**) [17].

Des études portant sur les énantiomères de plusieurs AINS établissent par ailleurs que les énantiomères R possèdent un effet antinociceptif avec peu ou pas d'effet anti-inflammatoire tandis

que les énantiomères S possèdent ces deux propriétés. Cette dissociation isométrique confirme donc l'existence d'un effet antinociceptif central indépendant de l'action anti-inflammatoire au niveau de la lésion [16].

Cependant, les AINS chiraux sont commercialisés sous forme racémique, à l'exception de quelques un tel que le naproxène pour lequel seul l'énantiomère S est administré [17].

L'inversion chirale est une voie métabolique particulière aux profènes. La réaction consiste à convertir l'énantiomère inactif R en énantiomère S actif. L'inversion réciproque de S en R est rare. Le mécanisme d'inversion chirale, se décompose en trois étapes [17] (Voir Schéma 6)

- **La première étape** consiste en une thioestérification du profène par le coenzyme A (CoA). Cette réaction est catalysée, en présence d'ATP, par les acyl CoA synthétases ou ligases, localisées dans les microsomes, les mitochondries et les peroxysomes. Ces enzymes se distinguent par leur sélectivité de substrat: acides gras saturés de 10 à 18 carbones et insaturés de 16 à 22 carbones. La palmitoyl CoA synthétase semble être l'enzyme impliquée dans cette réaction. Cette étape est énantiosélective et ne concerne que l'énantiomère R.
- **La deuxième étape** est l'épimérisation de l'acyl CoA. Une 2-arylpropionyl-CoA épimérase, de localisation cytosolique ou mitochondriale, est responsable de cette réaction.
- Enfin, **la dernière étape** est l'hydrolyse de l'acyl CoA, sous l'action d'hydrolases microsomales ou mitochondriales, qui libère le CoA et un mélange des deux énantiomères R et S du profène.

L'inversion chirale est essentiellement hépatique mais d'autres organes sont également concernés comme le rein, l'intestin, le cœur, les poumons et le cerveau [17].

Ce phénomène d'inversion métabolique est variable en fonction de l'AINS et de l'espèce considéré. En ce qui concerne le **kétoprofène** par exemple, **80%** de ce profène subit une inversion chirale chez le rat, mais seulement **10%** s'inverse chez l'homme [17].

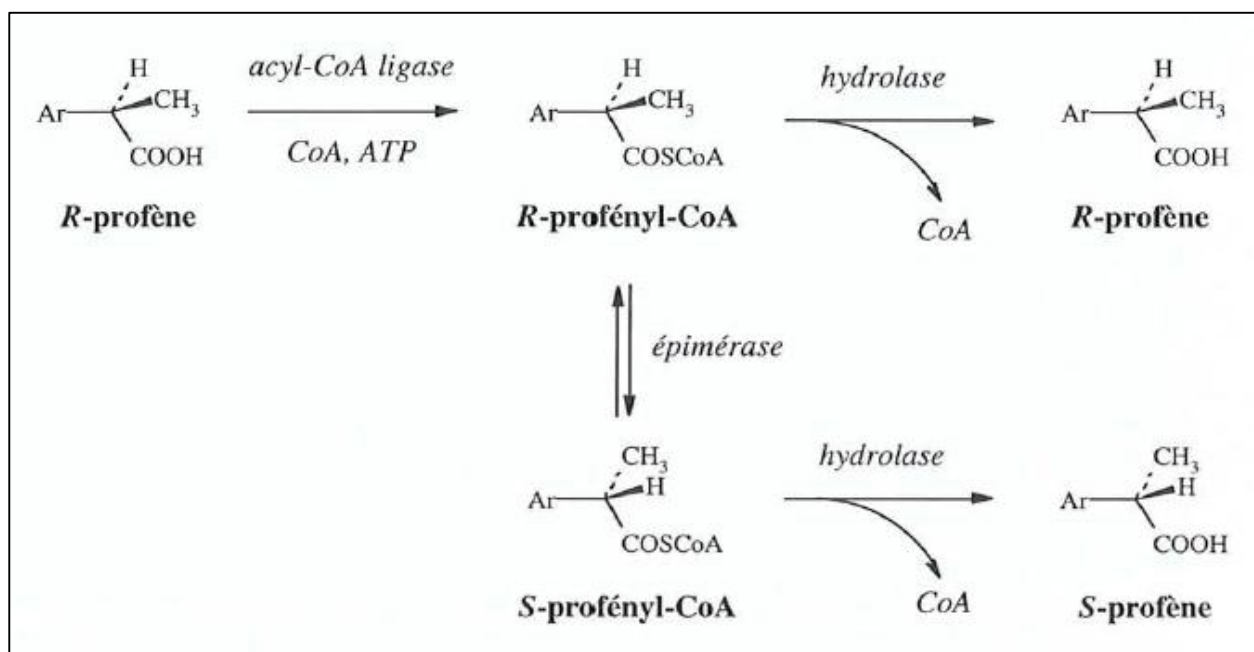
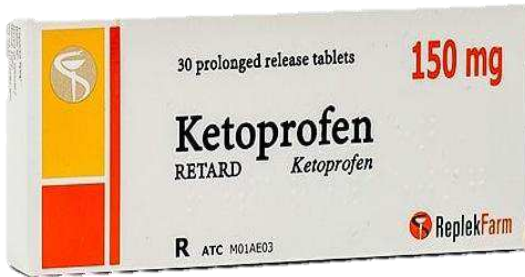


Schéma 6.

### III. 9 Médicament Kétoprofène

Le kétoprofène (*acide 2-(3-benzoylphényl)-propénoïque*) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui appartient à la famille des *acides 2-arylpropioniques* (*profènes*) [18] (Voir Schéma 7).

Le kétoprofène a été synthétisé par Rhône-Poulenc Research Laboratories, Paris, en 1967 et a été approuvé pour la première fois pour une utilisation clinique en France et au Royaume-Uni en 1973. Le médicament est actuellement commercialisé dans le monde entier sous diverses formes : gélules, solutions injectables, suppositoires et un gel topique [19].



Le médicament a un seul centre chiral au carbone  $\alpha$  de la fonction carboxylique. Il est cliniquement utilisé sous une forme racémique, bien que les activités pharmacologiques affichées par (S)-kétoprofène et (R)-kétoprofène soient significativement différentes. L'activité thérapeutique anti-inflammatoire de ce type de médicament réside presque exclusivement dans l'énantiomère (S) pur [18].

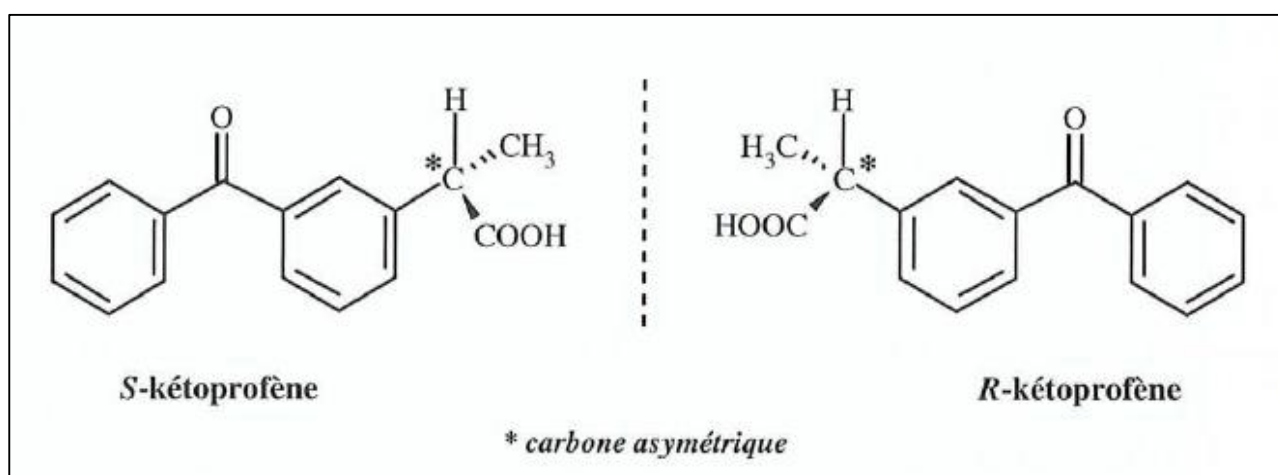


Schéma 7.

Il agit en inhibant de manière réversible les enzymes cyclooxygénases 1 et 2 (COX-1 et COX-2), ce qui diminue la production de précurseurs pro-inflammatoires de la prostaglandine [20]. Il est largement utilisé pour traiter et réduire la douleur, la fièvre, l'enflure ou l'inflammation dans des conditions telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, les analgésiques, les antipyrétiques, la spondylarthrite ankylosante et également les maladies non rhumatoïdes chez les enfants et les adultes. Son effet anti-inflammatoire est environ 160 fois supérieur à celui de l'aspirine [21].

### III. 9. 1 Pharmacocinétique du Kétoprofène

- **Absorption**

L'absorption du kétoprofène a été étudiée sous diverses formes posologiques, y compris les dispersions solides, les comprimés ou gélules oraux, les comprimés ou gélules à libération prolongée, les gels topiques, les microsphères, les microémulsions, les nano-capsules et les suppositoires rectaux [22].



Des études pharmacocinétiques chez des sujets humains ont montré que le kétoprofène administré par voie orale est rapidement absorbé, métabolisé et excrété [22] avec des concentrations plasmatiques maximales survenant en 0,5 à 2 heures. [23]. L'absorption est complète à plus de 90% [22].

- **Distribution**

La liaison du kétoprofène aux protéines plasmatiques est d'environ 99%. Par conséquent, il est principalement confiné au compartiment à plasma, comme en témoigne son volume de distribution apparent relativement petit [22].

- **Métabolisme**

Le kétoprofène est métabolisé dans le foie en métabolites inactifs qui sont éliminés par excrétion rénale. À l'instar des autres AINS, le kétoprofène est largement métabolisé en conjugués acyl-glucuronide par les enzymes microsomales hépatiques [22].

- **Excrétion**

Le kétoprofène est éliminé après un métabolisme pratiquement complet. L'élimination est si rapide que peu ou pas d'accumulation est déduit dans le plasma même après une administration répétée. Il est excrété dans l'urine sous forme inchangée [22].

- Le temps de demi-vie [23] :

Capsules conventionnelles : 1.1 - 4 heures.

Capsules à libération prolongée : 5.4 heures en raison d'une absorption retardée.

- La clairance plasmatique du kétoprofène est d'environ 0.08 L / kg / h avec un volume de distribution (Vd) de 0,1 L / kg après i.v. administration (administration intraveineuse) [22].

**III. 9. 2 Médicaments commercialisés du Kétoprofène [24]**

- BI-PROFENID LP
- KETOPROFENE ARROW
- KETOPROFENE BAYER
- KETOPROFENE BGR
- KETOPROFENE BIOGARAN
- KETOPROFENE EG
- KETOPROFENE GNR
- KETOPROFENE IREX
- KETOPROFENE IVAX
- KETOPROFENE LP ARROW
- KETOPROFENE LP BAYER
- KETOPROFENE LP BIOGARAN
- KETOPROFENE LP EG
- KETOPROFENE LP G GAM
- KETOPROFENE LP GNR
- KETOPROFENE LP IVAX
- KETOPROFENE LP MYLAN
- KETOPROFENE LP RANBAXY
- KETOPROFENE LP RPG
- KETOPROFENE LP SANDOZ
- KETOPROFENE LP TEVA
- KETOPROFENE LP ZENTIVA
- KETOPROFENE MACOPHARMA
- KETOPROFENE MACOSOL
- KETOPROFENE MEDISOL
- KETOPROFENE MYLAN
- KETOPROFENE MYLAN LP
- KETOPROFENE PHARMY II
- KETOPROFENE QUALIMED
- KETOPROFENE RANBAXY
- KETOPROFENE RATIO
- KETOPROFENE RATIOPHARM
- KETOPROFENE RPG
- KETOPROFENE RPG LP
- KETOPROFENE SANDOZ
- KETOPROFENE TEVA
- KETOPROFENE TEVA SANTE
- KETOPROFENE WINTHROP
- KETUM
- KETUM Gé
- KETUM LP Gé
- PROFEMIGR
- PROFENID
- PROFENID LP
- TOPFENA Gé
- TOPFENA LP
- TOPFENA LP Gé
- TOPREC
- TOPREC Enfant Nourrisson

**Références**

- [1] Lagrade, N.; thèse « Méthodes de criblage virtuel in silico : importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine », Ecole doctorale Abbé Grégoire, 2014.
- [2] Kada, S. Thèse « Recherche d'extraits de plantes médicinales doués d'activités biologiques », Université Ferhat Abbas Sétif 1, 2018.
- [3] Sharanya, C. S.; Haridas, M. « In Bioresources and Bioprocess in Biotechnology ». Ed.; Springer Singapore: Singapore, 2017.
- [4] Zerbato, M. Thèse « Intérêt du dosage par microméthode de la Protéine C Réactive au cabinet de pédiatrie, conseils à l'officine », Université Henri Poincaré, Nancy 1, 2010.
- [5] Mangeolle, M. Thèse « Intérêt des anti-inflammatoires naturels dans les douleurs inflammatoires liées à la pratique sportive, conseils à l'officine », Université Grenoble Alpes, 2018.
- [6] Zarghi, A.; Arfaei, S. J.; *Pharmaceutical Research. Iranian.* (2011), 10, 655-683.
- [7] Rao, P.; Knaus, E. E.; *J Pharm Pharm Sci* 2008, 11, 81.
- [8] Saraf, S. « NSAIDs : Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs : An Overview », Ed.; PharmaMed Press, 2008.
- [9] Riccardi, C.; Levi-Schaffer, F.; Tiligada, E. « Immunopharmacology and Inflammation », Eds.; Springer International Publishing: Cham, 2018.
- [10] Akriche, S.; Reguig, I. ; Thèse « Interactions Ligands-Protéine », Université des Frères Mentouri, Constantine, 2015.
- [11] Feddal-Bouchebaba, S. ; Thèse « Etude Structurale et Conception in silico de Molécules présentant un profil Anti-inflammatoire », Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene, 2018.
- [12] Brune, K.; Patrignani, P.; *J. of Pain Research* 2015, 8, 105–118.
- [13] Rouzer, C. A.; Marnett, L.; *J. J. Lipid Res.* 2009, 50, S29–S34.
- [14] Serhan, C. N.; Ward, P. A.; Gilroy, D. W.; « Fundamentals of Inflammation », Ed.; The Edinburgh Building, Cambridge CB2 8RU, UK, 2010.
- [15] Matthieu, G. thèse « Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation et conseils dans la pratique officinale quotidienne. Document étayé par une analyse d'ordonnances d'une pharmacie rurale », Université Angers, 2013.
- [16] Kresec, O.; Richard, D.; Busserolles, J.; Guastella, V.; Eschalier, A. 2007, 20, 1–9.

- 
- [17] Terrier, N. ; Thèse « Réactivité de métabolites d'acides carboxyliques (acylglucuronides, acyl CoA) avec les UDP glucuronosyltransférases », Université Henri Poincare, Nancy 1, 2000.
- [18] He, X.; Lin, R.; He, H.; Sun, M.; Xiao, D.; *Chromatographia* 2012, 75, 1355–1363.
- [19] Kantor, T. G. ; *Pharmacotherapy: J. Human Pharmacology and Drug Therapy* 1986, 6, 93.
- [20] Carbone, C.; Rende, P.; Comberiati, P.; Carnovale, D.; Mammì, M.; De Sarro, G.; *J Pharmacol Pharmacother* 2013, 4, 99.
- [21] Du, Y. ; Liu, J.; Hong, Z. ; *Proc. of SPIE Vol. 8909*, 89090M.
- [22] Rençber, S.; Karavana, S. Y.; Özyazici, Fabad, M. ; *J. Pharm. Sci.*, 2009, 34, 203-216.
- [23] <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01009>.
- [24] <https://www.doctissimo.fr/principe-actif-5516-KETOPROFENE.htm>.

## CHAPITRE II

### *Méthodes de calcul*

## I. Chimie Quantique

### I. 1 Description

La chimie quantique applique la mécanique quantique aux problèmes de chimie pour étudier les processus et les propriétés chimiques. Le comportement électronique et nucléaire des molécules étant responsable des propriétés chimiques, il ne peut être décrit adéquatement qu'à partir de l'équation du mouvement quantique (**équation de Schrödinger**) décrite dans l'équation (1) et des autres postulats fondamentaux de la mécanique quantique. L'influence de la chimie quantique est évidente dans toutes les branches de la chimie [1].

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

$\Psi$  : sont les fonctions propres de H.

$\mathbf{E}$  : sont les valeurs propres de H.

$\mathbf{H}$  : est l'hamiltonien total d'une molécule comportant N noyaux et n électrons. Son expression est donnée dans les formules (2) et (3).

$$\hat{H} = \hat{\mathbf{T}}_e + \hat{\mathbf{T}}_N + \hat{\mathbf{V}}_{eN} + \hat{\mathbf{V}}_{ee} + \hat{\mathbf{V}}_{NN} \quad (2)$$

$$\hat{H} = \frac{-\hbar^2}{2m} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \frac{\hbar^2}{2} \sum_{K=1}^N \frac{\Delta_K}{M_K} - \sum_{i=1}^n \sum_{K=1}^N \frac{Z_K e^2}{r_{iK}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{K=1}^N \sum_{L=1}^N \frac{Z_K Z_L e^2}{R_{KL}} \quad (3)$$

Cette équation procède cinq termes :

- Le premier terme  $\hat{\mathbf{T}}_e$  correspond à l'énergie cinétique de n électrons.
- Le deuxième terme  $\hat{\mathbf{T}}_N$  correspond à l'énergie cinétique de N noyaux.
- Le troisième  $\hat{\mathbf{V}}_{eN}$  terme correspond à l'énergie potentielle.
- Le quatrième  $\hat{\mathbf{V}}_{ee}$  terme correspond à l'énergie potentielle de répulsion électrons-électrons.
- Le cinquième  $\hat{\mathbf{V}}_{NN}$  terme correspond à l'énergie potentielle de répulsion noyaux-noyaux.

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées par la résolution de l'équation de Schrödinger sont multiples. On peut citer entre autres [2] :

- Structures et énergies moléculaires.
- Énergies et structures des états de transition.
- Fréquences de vibration, spectres IR et Raman.
- Propriétés thermochimiques.
- Énergies de liaison.
- Chemins réactionnels.
- Orbitales moléculaires.
- Charges atomiques.
- Moments multipolaires.
- Déplacements chimiques RMN et susceptibilités magnétiques.
- Affinités électroniques et potentiels d'ionisation.
- Polarisabilités et hyperpolarisabilités.
- Potentiels électrostatiques et densités électroniques.
- etc.

Or la résolution exacte de cette équation n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les ions hydrogénoïdes. Pour cela, il faut faire appel aux méthodes d'approximation. Les méthodes *ab initio* basées sur les équations de Hartree-Fock-Roothaan constituent le cadre général des méthodes de la chimie quantique. Cependant, ces méthodes présentent l'inconvénient majeur de ne pas tenir compte la corrélation électronique. Pour cette raison, ces méthodes ont laissé la place aux méthodes post-SCF (CI, MP2, ...) et aux méthodes DFT [2-4].

## I. 2 Théorie de la fonctionnelle de densité DFT

### I. 2. 1 Fondement de la théorie DFT

Historiquement, les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent Thomas (1927), Fermi (1927, 1928) et Dirac (1930) sur le modèle du gaz uniforme d'électrons non interagissant.

Le but des méthodes DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de relier la densité électronique à l'énergie. Cependant, la DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964 qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique.

La théorie de la fonctionnelle de densité consiste à remplacer la fonction d'onde multiélectronique qui dépende de  $4n$  variables ( $n$  = nombre d'électrons) par la densité électronique notée «  $\rho$  » qui ne dépend que de 3 variables seulement  $\rho(x, y, z)$ .

- **1<sup>er</sup> théorème de Hohenberg et Kohn**

« Pour une molécule à l'état fondamental, l'énergie, la fonction d'onde et toutes les autres propriétés électroniques sont déterminés uniquement par la densité de probabilité électronique  $\rho_0(x,y,z)$  (l'indice 0 signifie l'état fondamental) qui est en fonction de trois variables seulement ».

L'Hamiltonien  $\hat{H}$  s'écrit comme suit :

$$\hat{H} = \frac{-\hbar^2}{2m} \sum_{i=1}^n \Delta_i + \sum_{i=1}^n v(\mathbf{r}_i) + \sum_{i=1}^n \sum_{\substack{j=1 \\ i < j}}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (4)$$

Avec

$$v(\mathbf{r}_i) = - \sum_{K=1}^N \frac{Z_K e^2}{r_{iK}} \quad (5)$$

$v(\mathbf{r}_i)$ : Le potentiel externe, c'est l'énergie potentielle d'attraction de l'électron 'i' avec tous les noyaux supposés être fixes et qui sont externes par rapport au système d'électrons.

$$\int \rho_0(\vec{r}) d\vec{r} = n \quad (6)$$

$\rho_0(\mathbf{r})$ : La densité électronique de la molécule au point 'r' (ponctuelle). Si on intègre cette densité dans l'espace on trouve le nombre total d'électrons n.



L'énergie  $E_0$  est une fonctionnelle de  $\rho_0$ , s'écrit alors :

$$E_0 = E_0[\rho_0(\mathbf{r})] = \bar{T}[\rho_0] + \bar{V}_{Ne}[\rho_0] + \bar{V}_{ee}[\rho_0] \quad (7)$$

Avec

$\bar{T}[\rho_0]$  : Valeur moyenne de l'énergie cinétique des électrons.

$\bar{V}_{Ne}[\rho_0]$ : Valeur moyenne de l'énergie d'attraction électron-noyau.

$\bar{V}_{ee}[\rho_0]$ : Valeur moyenne de l'énergie de répulsion électron-électron.

- **2<sup>ème</sup> théorème de Hohenberg et Kohn**

« N'importe quelle densité d'essai  $\rho'(\mathbf{r})$  doit vérifier la relation (8) »

$$\int \rho'(\vec{\mathbf{r}}) d\vec{\mathbf{r}} = n \quad \text{et} \quad \rho'(\vec{\mathbf{r}}) \geq 0 \quad \forall \mathbf{r} \quad \text{On aura alors :}$$

$$E_0 \leq E[\rho'] \quad (8)$$

## I. 2. 2 Méthode de Kohn et Sham

La méthode de Kohn et Sham consiste à déterminer  $E_0$  à partir de  $\rho_0$ . Si on considère un système fictif 's' (système de référence) appelé système d'électrons non interagissant avec le même potentiel externe qu'un système d'électrons interagissant  $v_s(\mathbf{r})$  telle que :

$$\rho_s(\vec{\mathbf{r}}) = \rho_0(\vec{\mathbf{r}}) \quad (9)$$

L'Hamiltonien du système de référence s'écrit alors :

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^n \left( \frac{-\hbar^2}{2m} \Delta_i + v_s(\vec{\mathbf{r}}_i) \right) = \sum_{i=1}^n \mathbf{h}_i^{\text{KS}} \quad (10)$$

Avec

$$\mathbf{h}_i^{\text{KS}} = \frac{-\hbar^2}{2m} \Delta_i + v_s(\vec{\mathbf{r}}_i) \quad (11)$$

Pour un électron 'i' on peut écrire :

$$\mathbf{h}_i^{\text{KS}} \phi_i^{\text{KS}} = \epsilon_i^{\text{KS}} \phi_i^{\text{KS}} \quad (12)$$

Avec

$\phi_i^{\text{KS}}$ : Orbitale de Kohn et Sham pour l'électron 'i' du système de référence.

$\epsilon_i^{\text{KS}}$ : Énergie de l'orbitale de Kohn et Sham pour l'électron 'i' du système de référence.

### I. 2. 3 Energie d'échange corrélation

L'équation de KS peut s'écrire comme suit :

$$\Delta\bar{T}[\rho_0] = \bar{T}[\rho_0] - \bar{T}_s[\rho_0] \quad (13)$$

L'équation (13) représente la différence entre le système réel et le système d'électrons non interagissant.

$$\Delta\bar{V}_{ee}[\rho_0] = \bar{V}_{ee}[\rho_0] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (14)$$

L'équation (14) représente la différence entre la vraie répulsion électronique et la répulsion coulombienne moyenne entre deux densités ponctuelles.

On écrira alors l'énergie :

$$E[\rho_0] = \bar{T}_s[\rho_0] + \int \rho(\vec{r})v(\vec{r})d\vec{r} + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + \Delta\bar{T}[\rho_0] + \Delta\bar{V}_{ee}[\rho_0] \quad (15)$$

Donc l'énergie d'échange corrélation est définie, dans le cadre de la DFT, par la relation suivante :

$$\bar{E}_{xc}[\rho] = \Delta\bar{T}[\rho] + \Delta\bar{V}_{ee}[\rho] \quad (16)$$

### I. 2. 4 Fonctionnelles hybrides B3LYP

La fonction populaire B3LYP (Becke-3-Parameters-Lee-Yang-Parr) est une fonctionnelle d'échange-corrélation hybride. Elle est construite à base de trois termes d'échange et deux termes de corrélation.

$$E_{xc}^{\text{B3LYP}} = (1 - a_0 - a_x)E_x^{\text{LSDA}} + a_0E_x^{\text{HF}} + a_xE_x^{\text{B88}} + (1 - a_c)E_c^{\text{VWN}} + a_cE_c^{\text{LYP}} \quad (17)$$

Les trois paramètres  $\mathbf{a}_0$ ,  $\mathbf{a}_x$ ,  $\mathbf{a}_c$  sont des paramètres ajustés pour reproduire les énergies d'atomisation des molécules telle que :

$$\mathbf{a}_0 = 0.20 \quad \mathbf{a}_x = 0.72 \quad \mathbf{a}_c = 0.81$$

### I. 2. 5 La base 6-311++G (d, p)

La base 6-311G est une Split Valence-Triple Zeta (SV-TZ) dans laquelle les orbitales de cœur (couches internes) sont exprimées par une contraction de 6 gaussiennes primitives. Les orbitales de la split couche de valence sont exprimées par des contractions de 3, 1 et 1 primitives respectivement [4].

Il est possible de rajouter à chaque base d'orbitales de Pople des fonctions diffuses ou/et des fonctions de polarisation.

Les fonctions diffuses sont généralement les orbitales s et p et elles sont répertoriées par (+) avant le « G ». Le premier signifie qu'un ensemble de fonctions diffuses s et p sont rajoutées à tous les atomes à l'exception l'hydrogène (c'est-à-dire seulement aux atomes lourds) et le deuxième signifie qu'une fonction diffuse s est rajoutée à l'atome d'hydrogène. D'une façon plus précise, il s'agit de rajouter le même type de fonction avec un nombre quantique principal "n" plus grand. Ces dernières sont nécessaires pour traiter les espèces portant des charges formelles négatives (anions) ou pour décrire les propriétés moléculaires ; telles que les interactions intermoléculaires faibles ; comme les liaisons hydrogène et interactions de Van der Waals dépendant de la couche de valence c'est-à-dire une région très éloignée du noyau [4].

Pour tenir compte de l'effet de polarisation (les orbitales atomiques se déforment ; se polarisent dans une certaines direction) dû au rapprochement des atomes les uns des autres pour former une liaison ; des fonctions dites de polarisation sont ajoutées aux bases de type split valence. Ces fonctions sont désignées après le G par les orbitales p pour l'atome d'hydrogène, orbitales d pour les éléments de la deuxième période et orbitales f pour les métaux de transition. Une notation alternative est largement utilisée qui est (\*) [4].

### I. 3 Optimisation des géométries

Les méthodes conventionnelles pour prédire la structure 3D d'une molécule est la procédure d'optimisation de la géométrie. L'idée principale est d'optimiser la géométrie d'un système moléculaire donné en minimisant la déformation entre les atomes. Toute perturbation de la géométrie induira un changement du système, de manière à réduire cette perturbation à moins qu'elle ne soit empêchée par des forces extérieures. Le calcul de l'énergie totale peut être fait en utilisant des méthodes de simulation pour calculer la structure électronique telles que DFT (Density Functional Theory) [5].

### I. 4 Thermochimie

La prédiction de la thermochimie est cruciale pour la conception de produits chimiques dotés de nouvelles fonctionnalités, car des propriétés fondamentales telles que l'énergie libre de Gibbs, l'enthalpie, la capacité thermique et l'entropie standard sont nécessaires pour comprendre la stabilité et les énergies de réaction des composés dans le développement de méthodes de chimie quantique pour prédire la thermochimie, en particulier l'enthalpie de formation, sur la base d'une description théorique de la structure électronique moléculaire et du mouvement nucléaire [6].

#### I. 4. 1 Fonction de partition

La fonction de partition [4, 6] est considérée comme le ratio du nombre total de particules  $N$  (la somme des nombres de particules de chaque état énergétique) par rapport au nombre de particules contenues à l'état fondamental ( $n_0$ ). Elle est exprimée dans la formule suivante :

$$Q = \frac{N}{n_0} \quad (18)$$

Elle peut également être définie comme étant le produit de fonctions de partitions relatives aux quatre mouvements de translation, rotation, vibration, et électronique. Sa formule générale est donnée ci-contre :

$$Q(V, T, N) = q_{\text{translation}} q_{\text{rotation}} q_{\text{vibration}} q_{\text{électronique}} \quad (19)$$

La fonction de partition  $Q$  a un rôle central en thermodynamique statistique, car toutes les grandeurs thermodynamiques qui lui sont dépendantes peuvent être calculées directement à partir d'elle [4, 6].

#### I. 4. 2 Population de Boltzmann

Différentes approches (en particulier la mécanique quantique) permettent de modéliser, par exemple à partir de données spectroscopiques, la structure énergétique d'un système chimique donné, et de calculer, par exemple, les différents niveaux d'énergie accessibles (et les niveaux de dégénérescence correspondants) d'une molécule de composition donnée.

L'étape suivante consiste à voir comment la connaissance de ces niveaux d'énergie peut être utilisée pour rendre compte des propriétés globales, macroscopiques, du système considéré. C'est l'objet de la thermodynamique statistique : comprendre les relations entre les propriétés microscopiques de la matière et ses propriétés globales macroscopiques.

La distribution de Boltzmann permet de calculer les populations relatives des différents niveaux d'énergie d'un système donné [4].

La "formule de Boltzmann" donne le rapport entre les nombres de particules, respectivement  $N_i$  et  $N_j$ , occupant les états d'énergie  $E_i$  et  $E_j$ . Elle est donnée dans l'équation (20).

$$\frac{N_i}{N_j} = \text{Exp} \left( -\frac{E_i - E_j}{RT} \right) \quad (20)$$

La distribution de Boltzmann joue également un rôle très important dans la prédiction des populations (%) de chaque conformation d'une même structure [4], cela va nous permettre de classer et sélectionner la conformation la plus prédominante voire la plus stable. Une autre formule est utilisée dérivant de l'équation (20) est donnée ci-contre :

$$K_{i \leftrightarrow j} = \frac{[i]}{[j]} = \frac{Q_i}{Q_j} \text{Exp} \left( -\frac{G_i - G_j}{RT} \right) \quad (21)$$

### I. 5 MEP (Molecular Electrostatic Potential)

Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) est maintenant un outil classique dans l'analyse de l'activité chimique, en particulier dans la conception de médicaments [7]. Le potentiel MEP calculé sur une molécule isolée peut être considéré comme un indice de réactivité. Les informations disponibles comprennent l'activité du médicament ainsi que la structure topologique de la molécule [7]. Une façon populaire de visualiser la nature électrostatique des molécules consiste à utiliser les surfaces de potentiel électrostatique (ESP). Les surfaces ESP moléculaires sont générées en déplaçant systématiquement une sonde de charge unitaire autour de la surface de la molécule. À chaque point de surface, l'énergie ESP de la sonde est calculée et la surface moléculaire est ensuite colorée en conséquence.

Dans la découverte de médicaments, il est largement admis que la complémentarité électrostatique entre la protéine et le ligand est d'une importance cruciale afin d'obtenir une affinité et une sélectivité optimales. En règle générale, la stratégie consiste à générer des surfaces ESP de différents ligands et à les inspecter visuellement et à les comparer, si possible dans le contexte de la surface ESP de la protéine cible [8].

### I. 6 Indices de réactivités globales

La réactivité en chimie est un concept clé, car elle est fortement associée aux mécanismes réactionnels, ce qui permet de comprendre les réactions chimiques et d'améliorer les procédures de synthèse pour obtenir de nouveaux matériaux [2,9].

L'un des traits les plus importants du fonctionnel de densité est son aptitude à définir et à élucider des concepts chimiques importants de structure moléculaire et de réactivité. La DFT conceptuelle est une branche de DFT dans laquelle on essaie d'extraire de la densité électronique des concepts, et principes pertinents qui permettent de comprendre et de prédire le comportement chimique d'une molécule. Parr et ses collaborateurs, et plus tard une vaste communauté de chimistes théoriciens, ont été en mesure de donner des définitions précises de concepts chimiques déjà connus et utilisés depuis de nombreuses années dans diverses branches de la chimie. Ainsi la DFT est utile non seulement pour leur calcul, mais aussi de mieux les comprendre [2,9].

L'étude de la réactivité globale des molécules est basée sur le calcul des indices globaux telles que : le potentiel chimique ( $\mu$ ), la dureté globale ( $\eta$ ), la mollesse globale (S), l'indice d'électrophilie ( $\omega$ ), et l'indice de nucléophilie (N), déduits des propriétés électroniques à partir de la théorie fonctionnelle de densité conceptuelle. Ils sont déduits des valeurs de l'énergie des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO [2,9].

### I. 6. 1 Le potentiel chimique électronique ( $\mu$ )

Le potentiel chimique électronique  $\mu$  mesure la tendance des électrons à s'échapper d'une molécule [10]. Cette quantité peut être calculée à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO comme suit :

$$\mu = \frac{\epsilon_{\text{LUMO}} + \epsilon_{\text{HOMO}}}{2} \quad (22)$$

### I. 6. 2 La dureté globale ( $\eta$ )

La dureté globale  $\eta$  exprime la résistance d'un système au changement de son nombre d'électrons, qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte [11]. Cette quantité peut être calculée à partir des énergies HOMO et LUMO comme suit :

$$\eta = \epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}} \quad (23)$$

### I. 6. 3 La mollesse globale (S)

La mollesse globale S d'une molécule est exprimée comme l'inverse de la dureté et traduit une mesure de la polarisabilité de la molécule [11], elle est calculée par la formule suivante :

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (24)$$

### I. 6. 4 Indice d'électrophilie globale ( $\omega$ )

L'électrophilie globale  $\omega$  est défini comme la mesure de la stabilisation de l'énergie d'une molécule lorsqu'elle acquiert, une charge électronique supplémentaire de l'environnement [12]. Ce dernier est calculé par la formule suivante :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (25)$$

### I. 6. 5 Indice de nucléophilie globale (N)

La nucléophilie globale N est défini comme la mesure de la stabilisation de l'énergie d'une molécule lorsqu'elle cède, une charge électronique pour l'environnement qui l'entoure [13]. Ce dernier est calculé par la formule suivante :

$$N = \epsilon_{\text{HOMO}(\text{Nu})} - \epsilon_{\text{HOMO}(\text{TCE})} \quad (26)$$

On note que l'échelle de la nucléophilie est référencié par rapport à la molécule tétracyanoéthylène (TCE) prise comme une référence car elle présente la plus basse énergie HOMO dans une grande série de molécules.

## II. Docking moléculaire

### II. 1 Description

Le docking moléculaire ou autrement dit l'amarrage moléculaire est une procédure de simulation bio-informatique largement utilisée pour prédire la conformation d'un complexe récepteur-ligand, où le récepteur est généralement une protéine ou une molécule d'acide nucléique et où le ligand est soit une petite molécule soit une autre protéine [14]. La procédure générale de ces outils est divisible en 5 étapes : la représentation de la protéine, celle du ligand, l'échantillonnage conformationnel de la protéine et du ligand, et enfin l'attribution d'un score à chaque pose à travers une fonction de score. D'un point de vue algorithmique, ces méthodes essayent de réaliser la recherche conformationnelle et géométrique (translation / rotation) la plus exhaustive [15].

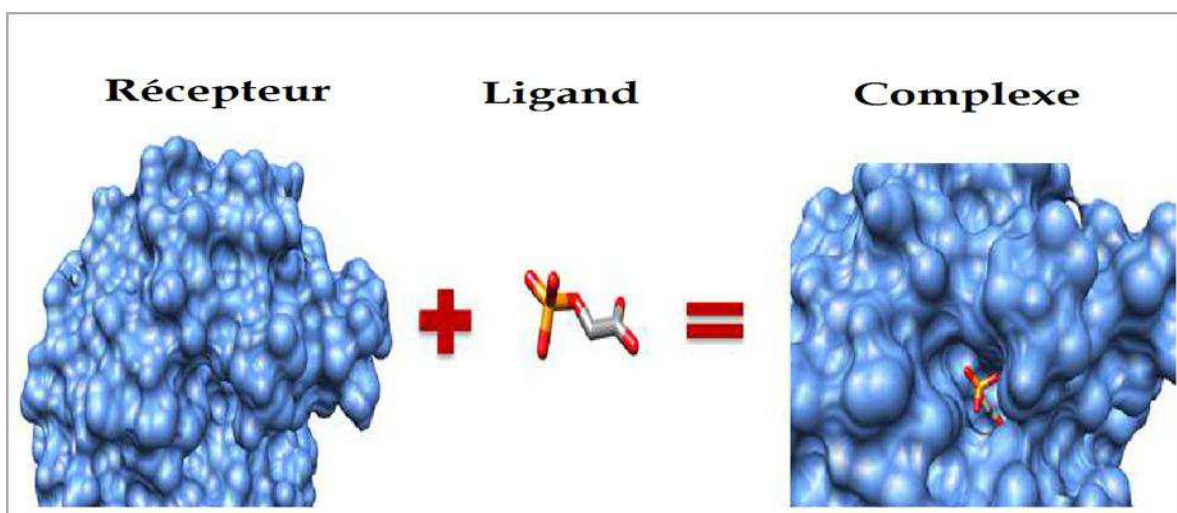


Figure 1. Représentation schématique du docking moléculaire.



## II. 2 Types de docking moléculaire

### II. 2. 1 Docking rigide

Le docking rigide, au cours duquel la protéine et le ligand sont tous les deux traités comme entièrement rigides. Ainsi, l'espace de recherche est très limité, ne considérant que trois degrés de liberté en translation et trois degrés de rotation. Cette simplification s'apparente à considérer un modèle de liaison de type "serrure-clé" où ni le ligand ni le récepteur ne subissent de réarrangements conformationnels suite à leur interaction. Le docking rigide est généralement employé pour l'amarrage entre deux macromolécules (docking protéine-protéine ou protéine/acide nucléique structuré) pour lesquelles les degrés de liberté sont trop importants pour réaliser un échantillonnage conformationnel efficace dans des temps de calculs raisonnables [16].

### II. 2. 2 Docking semi-flexible

L'approche courante, également un compromis entre la précision et le temps de calcul, consiste à traiter le ligand comme flexible tandis que le récepteur est maintenu rigide pendant l'amarrage [17]. Ainsi, l'échantillonnage des degrés de liberté du ligand s'ajoutent aux explorations translationnelles et rotationnelles. Ce type de docking repose sur l'hypothèse sommaire que la conformation du récepteur utilisée est apte à reconnaître le ligand [16].

### II. 2. 3 Docking flexible

Docking flexible considère à la fois la flexibilité du ligand et du récepteur. Les degrés de liberté conformationnels de ce dernier peuvent être limités à certaines chaînes latérales. Ce type de docking représente une approche plus réaliste en considérant des modèles de liaison du ligand au récepteur. En revanche, l'exploration de l'ensemble des degrés de liberté du ligand et du récepteur implique des difficultés importantes liées au temps de calculs nécessaires pour exploiter le docking flexible efficacement [16]. C'est ce qui empêche cette méthode d'être utilisée dans le criblage d'une grande base de données chimique [17].

## II. 3 Interactions ligand- récepteur

Les médicaments produisent leur effet en interagissant (de manière covalente ou non covalente) avec leur cible biologique dans le corps [18]. La majorité des médicaments approuvés sont des petites molécules organiques (ligands) qui modifient les processus biochimiques en interagissant avec les protéines. L'élucidation du mécanisme derrière la liaison de petits composés organiques aux protéines est donc très pertinente à la fois pour la découverte de médicaments et pour la

compréhension de nombreux processus biochimiques qui dépendent de la liaison d'un ligand à une protéine [18].

Les interactions non covalentes diffèrent des liaisons covalentes en ce qu'aucun électrons n'est partagé entre les atomes participants. Les interactions non covalentes sont donc généralement plus faibles que les liaisons covalentes. Ils sont néanmoins spécifiques, attractifs et surtout réversibles et peuvent être formés et rompus sans être associés à un coût énergétique important [18]. Les interactions non covalentes jouent un rôle clé dans les systèmes biologiques en ayant un impact sur la structure, la dynamique et la fonction des biomolécules. En outre, elles influencent également les propriétés physico-chimiques et les paramètres pharmacocinétiques de molécules telles que la solubilité, la distribution et la perméabilité, qui sont fortement des paramètres importants dans le développement de médicaments. Dans un complexe protéine-ligand, des interactions non covalentes peuvent être formées à la fois par voie intramoléculaire entre les acides aminés de la protéine et par voie intermoléculaire entre la protéine et le ligand. Les interactions qui se produisent simultanément dans un complexe peuvent s'influencer mutuellement et l'énergie d'interaction totale d'un certain nombre d'interactions non covalentes peut être supérieure ou inférieure à la somme des énergies d'interaction des interactions individuelles. Les interactions non covalentes peuvent donc interagir de manière « coopérative positive » ou « coopérative négative » [18].

### II. 3. 1 Liaison Hydrogène

Les liaisons hydrogène sont une classe largement étudiée d'interactions non covalentes qui est très importante dans les protéines et les complexes protéine-ligand. La liaison hydrogène est une interaction intéressante entre un hydrogène lié à un atome plus électronégatif que H (donneur) et un second atome électronégatif (accepteur). Les liaisons hydrogène ont des préférences géométriques claires (c'est-à-dire qu'elles sont directionnelles), où la force de l'interaction est affectée à la fois par l'angle et la distance entre le donneur et l'accepteur. De plus, les liaisons hydrogène se renforcent souvent mutuellement de manière coopérative positive. Les forces qui contribuent à l'énergie d'interaction dans une liaison hydrogène comprennent l'électrostatique, l'induction et la dispersion [18]. Les liaisons hydrogène peuvent être classées comme « classiques » ou « non classiques » selon les groupes donneurs et accepteurs participants.

- **Les liaisons hydrogène classiques** [18] impliquent généralement des accepteurs et des donneurs puissants (par exemple l'atome d'azote N ou l'oxygène O et H liés à N ou O) et sont généralement forts, hautement directionnels et dominés par des forces électrostatiques.

- **Les liaisons hydrogène non classiques** [18] impliquent soit
  - ✓ Un donneur faible et un accepteur fort (par exemple CH ••• O).
  - ✓ Un donneur fort et un accepteur faible (par exemple OH ••• arène).
  - ✓ Un donneur faible et un accepteur faible (par exemple CH ••• arène).

On note que les liaisons hydrogène non classiques ont généralement une composante de dispersion plus importante que les liaisons hydrogène classiques.

### II. 3. 2 Liaison Halogène

Les halogènes sont très souvent utilisés afin de modifier les paramètres pharmacocinétiques des molécules en modulant la réaction métabolique [15]. Grâce à leur forte électronégativité, ils peuvent être impliqués dans différentes interactions. Une liaison halogène correspond à une liaison hydrogène où l'hydrogène est remplacé par un halogène. Cependant, les deux possèdent des charges partielles très différentes : négative pour les halogènes et positive pour l'hydrogène. Afin d'expliquer pourquoi les halogènes sont capables de réaliser de telles liaisons [15].

Les halogènes, en particulier le fluor plus léger, sont des substituants largement utilisés en chimie médicinale [19]. Jusqu'à récemment, ils étaient simplement perçus comme des fractions hydrophobes et des bases de Lewis en fonction de leurs électronégativités. Contrairement à cette perception, les composés contenant du chlore, du brome ou de l'iode peuvent également former des contacts étroits dirigés de type  $R - X \cdots Y - R'$ , où l'halogène X agit comme un acide de Lewis et Y peut être n'importe quel groupement donneur d'électron. Cette interaction, appelée « liaison halogène » [19].

### II. 3. 3 Liaison aromatique

Les interactions aromatiques sont essentielles à la reconnaissance biologique, y compris l'interaction protéine-ligand, l'interaction ADN-ligand, les interactions médicament-récepteur, ...etc. [20]. Comme environ 20% d'acides aminés sont de nature aromatique, c'est pourquoi des interactions aromatiques ont été trouvées dans un large éventail de systèmes biologiques [20].

Les systèmes aromatiques, tels que le benzène, sont définis par des électrons  $\pi$  délocalisés au-dessus et au-dessous du cycle des atomes liés, prenant en sandwich des liaisons  $\sigma$  partiellement chargées positivement autour de la circonférence du cycle. Ce modèle simple est suffisant pour expliquer les interactions entre les cycles aromatiques (comme conséquence des interactions  $\pi - \pi$ ) et d'autres groupes fonctionnels interagissant avec les cycles  $\pi$  aromatiques. Sachant qu'il y a pas non

seulement les interactions  $\pi \cdots \pi$ , mais aussi les interactions OH  $\cdots \pi$ , NH  $\cdots \pi$ , CH  $\cdots \pi$  et cation  $\cdots \pi$ , qui impliquent une attraction électrostatique vers les électrons  $\pi$  et sont également d'intérêt dans les applications protéine-ligand et conception de médicaments [21]. Les substituants fonctionnels du groupe aromatique peuvent avoir des capacités de retrait ou de don d'électrons, qui modulent les interactions  $\pi$  [21].

## II. 4 Energie de Scoring $\Delta G$

### II. 4. 1 Energie d'interaction (ou de liaison) expérimentale [22, 23]

L'énergie libre de liaison expérimentale «  $\Delta G_{\text{bind}}^{\text{exp}}$  » est calculée à partir de la valeur IC<sub>50</sub> qui est la valeur moyenne de plusieurs dosages. Sa formule est décrite dans l'équation (27).

$$\Delta G_{\text{bind}}^{\text{exp}} = RT \ln K_d = RT \ln IC_{50} + c \quad (27)$$

Avec :

$$K_d = \frac{[\text{ligand}][\text{recepteur}]}{[\text{complexe}]} \quad (28)$$

**K<sub>d</sub>** : c'est une constante d'équilibre.

**c** : c'est une constante spécifique au test qui dépend de la concentration du substrat et de l'enzymatique.

**IC<sub>50</sub>** : c'est la concentration inhibitrice d'un composé qui permet d'inhiber 50% de l'activité d'un enzyme.

### II. 4. 2 Energie d'interaction théorique (Autodock Vina 1.0.2)

Autodock Vina est un programme de docking dérivé d'Autodock. Cependant, malgré son nom, l'algorithme de recherche ainsi que la fonction de scoring utilisés dans Autodock Vina sont différents de ceux d'Autodock, ce qui en fait un nouveau logiciel à part [24]. Ces programmes sont tous les deux conçus pour être capables de gérer la flexibilité de la protéine au cours du docking, via des torsions sur les chaînes latérales de résidus choisis qui sont traitées de la même façon que les torsions des ligands. De plus, il est plus rapide et permet de tirer avantage de multiples processeurs [24].

Autodock Vina utilise un algorithme de recherche d'optimisation globale stochastique de type Iterated Local Search déjà éprouvé par le programme de docking ICM (Internal Coordinate

Mechanics). Au cours du docking [24], plusieurs calculs parallèles vont être effectués à partir de conformations aléatoires. Chacun de ces calculs est réalisé sur un certain nombre de pas, qui consistent en une perturbation aléatoire de la conformation suivie d'une étape d'optimisation locale réalisée selon la méthode Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS). Après chaque pas, la conformation obtenue est acceptée ou rejetée selon le critère de Metropolis, le nombre de pas étant établi en fonction de la complexité du problème étudié, c'est à dire de la taille de l'espace de recherche et du nombre de torsions autorisées sur le ligand, voir sur la protéine lorsque c'est le cas. Les résultats de tous les calculs sont ensuite rassemblés afin de fournir une liste de solutions définitives classées en fonction de leur score.

La fonction de scoring utilisée par Autodock Vina permet de faire la somme des contributions intramoléculaires et intermoléculaires du système d'une manière inspirée par le programme Xscore qui utilise une fonction de score empirique. Elle combine ainsi les avantages des fonctions de score empiriques et « knowledge-based » [24].

Les fonctions de score implémentées dans le programme standalone Xscore sont de type empirique, c'est à dire qu'elles sont conçues pour être capable de reproduire les valeurs d'affinité observées expérimentalement en réalisant la somme de termes simples et indépendants [24]. Cette méthodologie possède un avantage certain en termes de temps de calcul en comparaison d'approches basées sur la mesure des interactions qui sont les fonctions dérivées des champs de force.

Les fonctions de Xscore décrivent la variation de l'énergie au cours de la liaison ligand-protéine sous la forme [24] :

$$\Delta G_{\text{bind}}^{\text{cal}} = \Delta G_{\text{vdw}} + \Delta G_{\text{Hbond}} + \Delta G_{\text{déformation}} + \Delta G_{\text{hydrophobe}} + \Delta G_0 \quad (29)$$

Où

$\Delta G_{\text{vdw}}$  : représente les interactions de van der Waals entre le ligand et la protéine.

$\Delta G_{\text{Hbond}}$  : les liaisons hydrogène.

$\Delta G_{\text{déformation}}$  : les énergies de déformation.

$\Delta G_{\text{hydrophobe}}$  : les interactions hydrophobes.

$\Delta G_0$  : une constante qui inclut de manière implicite la perte entropique liée à la formation du complexe.

### III. A D M E T

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 sa future utilisation [25]. La pharmacocinétique d'un médicament est caractérisée par quatre étapes : l'Absorption (A), la Distribution (D), le Métabolisme (M) et l'Excrétion (E). En plus, un candidat médicament doit présenter un profil de sécurité acceptable dans toutes les études toxicologiques (T) requises.

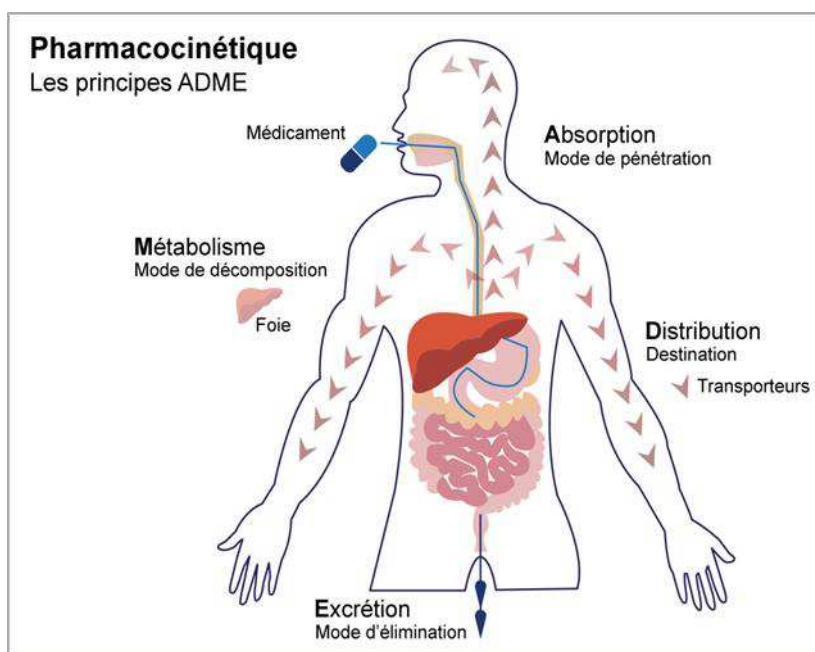


Figure 2. Principes ADME

#### III. 1 Signification A D M E T

##### III. 1. 1 Absorption

L'absorption d'un médicament est le premier processus qu'une molécule doit parcourir pour atteindre la circulation systémique (sanguine). Les propriétés du médicament et la voie d'administration influenceront la biodisponibilité globale du composé [26]. La vitesse d'absorption du médicament dépendent de plusieurs facteurs : les caractéristiques physico-chimiques, la forme posologique pharmaceutique, des facteurs physiologiques...etc. [27].

### III. 1. 2 Distribution

Le terme distribution de médicaments décrit le transfert de masse réversible d'un médicament d'un endroit à un autre dans le corps. Une fois que les molécules de médicament ont été absorbées (c'est-à-dire lorsqu'elles sont déjà dans la circulation systémique), elles peuvent s'étendre vers le liquide interstitiel et, par la suite, vers l'espace intracellulaire. Cependant, la distribution sera également influencée par des événements de liaison non spécifiques et réversibles aux protéines plasmatiques et aux éléments tissulaires [27].

### III. 1. 3 Métabolisme

Le métabolisme par les enzymes de biotransformation médicamenteuse implique la conversion enzymatique de médicaments en métabolites médicamenteux. Les réactions de biotransformation peuvent être globalement classées en réactions de fonctionnalisation (réactions de phase I) et en réactions de conjugaison ou de synthèse (réactions de phase II). Les réactions de fonctionnalisation impliquent la création d'un groupe fonctionnel ou la modification d'un groupe existant. Les réactions synthétiques impliquent le couplage du médicament ou de l'un de ses métabolites de phase I avec une diversité de groupements [27].

### III. 1. 4 Excrétion

L'excrétion fait référence au processus physiologique d'élimination du médicament de la circulation systémique [26]. Généralement une fraction de la dose administrée peut être excrétée sous forme de molécules médicamenteuses inchangées, tandis que, simultanément, l'autre fraction est soumise au métabolisme avant l'excrétion ou, dans certains cas, le métabolisme sera une condition préalable à l'excrétion du médicament [27].

### III. 5. 5 Toxicité

La toxicité est le degré auquel une substance peut endommager un organisme ou une sous-structure de l'organisme, comme les cellules et les organes, et reste l'une des raisons les plus importantes de l'échec du développement de médicaments à un stade avancé. Une priorité essentielle dans le développement de médicaments est l'identification précoce de la toxicité grave avant que le temps et les ressources ne soient dépensés aux stades avancés [28].

### III. 2 *In silico* ADMET

*In silico* ADMET est l'utilisation de la modélisation informatique pour comprendre les relations structure-propriété et pour prédire les propriétés du DMPK (métabolisme et pharmacocinétique des médicaments) à partir de la structure du composé [29]. L'objectif de *in silico* ADMET est de guider la conception de nouveaux composés aux paramètres ADMET meilleurs. Le plus souvent, une approche QSPR (relation quantitative structure-propriété) est utilisée pour relier la structure d'un composé à la propriété en question. Il est important de noter que ces outils *in silico* ne sont pas toujours destinés à remplacer les mesures expérimentales, mais sont étroitement liés au test préclinique qu'ils tentent de prédire et sont idéalement appliqués par les chimistes et les scientifiques, en présynthétique pour guider le prochain cycle de synthèse [29]. Le résultat attendu d'un tel effort est d'accélérer le processus d'optimisation des médicaments en réduisant le nombre de cycles de synthèse nécessaires pour identifier un candidat médicament de qualité. De plus, les outils ADMET *in silico* peuvent être utilisés pour prioriser les tests *in vitro* destinés à être synthétisés [29].

### III. 3 Outil ADMETlab

La recherche et développement pharmaceutique (R&D) actuel est un investissement à haut risque qui est généralement confronté à des échecs inattendus voire désastreux à différents stades de la découverte de médicaments [30]. L'une des principales raisons des échecs de R&D est les lacunes d'efficacité et de sécurité qui sont largement liées aux paramètres d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME) et à diverses toxicités (T). Dong et ses collaborateurs [30] ont développé une plate-forme Web appelée ADMETlab pour l'évaluation ADMET systématique des produits chimiques sur la base d'une base de données ADMET entièrement collectée comprenant 288 967 molécules.

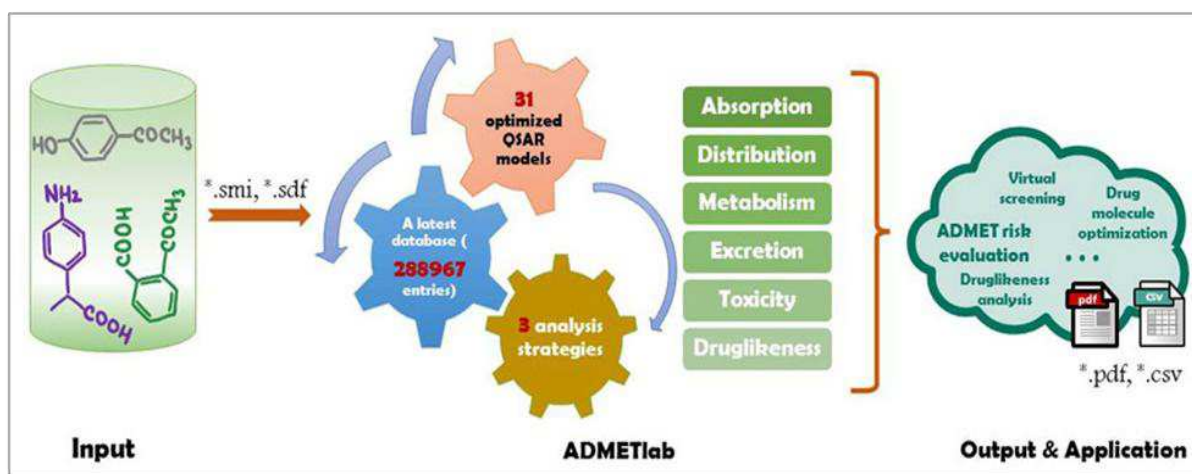
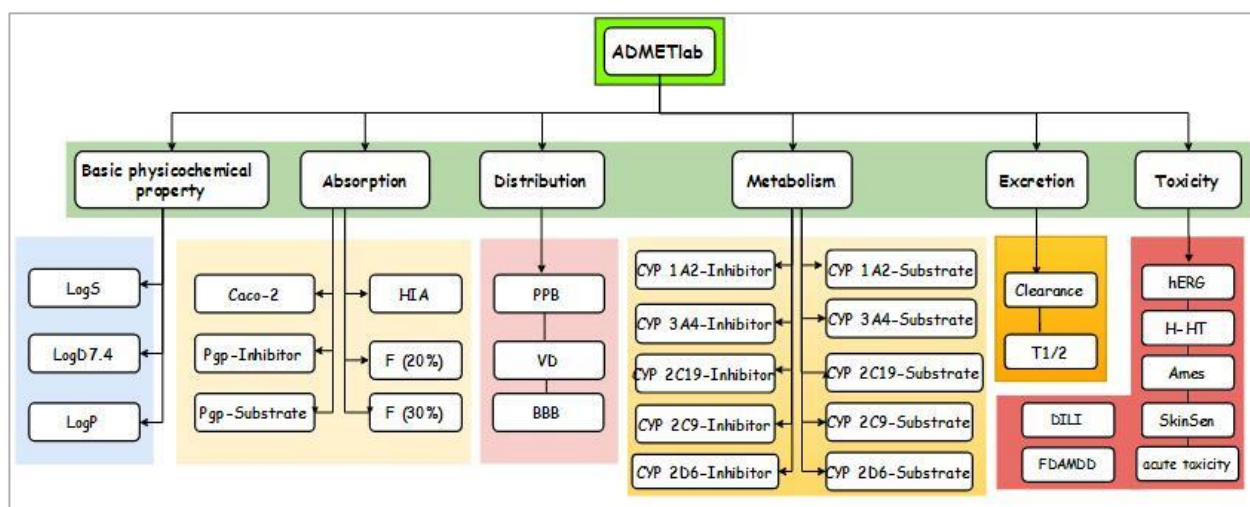


Figure 3. Outil ADMETlab



Plusieurs modules fonctionnels de la plate-forme permettent facilement aux utilisateurs d'effectuer :

- ✓ Six analyses 'druglikeness' pour déterminer le degré de "druglike" d'une substance par rapport à des facteurs. Cinq règles et un modèle de prédiction : Lipinski, Ghose, Oprea, Veber et Varma et un modèle de classification bien exécuté.
- ✓ 31 prédiction ADMET : 3 propriétés physico-chimiques ; 6 paramètres pour l'absorption ; 3 paramètres pour la distribution ; 10 paramètres pour le métabolisme ; 2 paramètres pour l'excrétion, 7 paramètres pour la toxicité.



**Figure 4.** Différents paramètres ADMET calculés par ADMETlab.

La plate-forme Web ADMETlab est conçue sur la base de Django en Python et est librement accessible sur <http://admet.scbdd.com>.

Pour les outils de modélisation *in silico* de notre étude, six algorithmes de modélisation différents ont été appliqués pour développer des modèles de régression ou de classification QSAR pour les propriétés liées à l'ADMET : random forests (RF), support vector machine (SVM), recursive partitioning regression (RP), partial least square (PLS), naïve Bayes (NB) et decision tree (DT) [30].

### III. 4 Paramètres A D M E T

#### III. 4. 1 Absorption

##### III. 4. 1. 1 Caco-2 (colon adenocarcinoma)

- **Définition** : Caco-2 fait référence aux cellules cancéreuses épithéliales du côlon humain qui sont utilisées comme modèle d'absorption intestinale humaine de médicaments. Ces cellules sont utilisées en raison du fait que lorsqu'elles sont cultivées, elles forment des jonctions serrées entre les cellules, ce qui les fait ressembler au mouvement paracellulaire des composés à travers la monocouche. De plus, les cellules Caco-2 sont connues pour exprimer des protéines de transport, des protéines d'efflux et des enzymes de conjugaison qui sont des voies courantes d'entrée transcellulaire et de transformation métabolique de substances externes [31, 32].
- **Suggestion** : [33, 34]
  - Mauvaise Absorption : Caco-2 < -5.15 cm/s
  - Bonne Absorption : Caco-2 > -5.15 cm/s

##### III. 4. 1. 2 HIA (Human intestinal absorption)

- **Définition** : La propriété HIA fait référence au processus par lequel les médicaments administrés par voie orale sont absorbés du système gastro-intestinal dans la circulation sanguine du corps humain [35].
- **Suggestion** : [33, 36]
  - Mauvaise Absorption : Valeur = NON → HIA < 30%
  - Bonne Absorption : Valeur = OUI → HIA ≥ 30%

##### III. 4. 1. 3 F% (Oral Bioavailability)

- **Définition** : La biodisponibilité prédite d'une molécule est une détermination mathématique de la probabilité qu'elle présente une biodisponibilité orale [37]. C'est l'étendue fractionnaire de la dose du médicament qui atteint finalement le site d'action thérapeutique et est symbolisée quantitativement en F% [38].
- **Suggestion** : [33,39, 40]
  - Mauvaise Absorption : Valeur = NON → F% < 20%
  - Bonne Absorption : Valeur = OUI → F% ≥ 20%

### III. 4. 2 Distribution

#### III. 4. 2. 1 PPB (Protein Plasma Binding)

- **Définition** : La liaison aux protéines plasmatiques humaines (PPB) est cruciale pour la distribution du médicament libre biodisponible dans les tissus corporels. Il est également pertinent pour les interactions médicamenteuses impliquant des médicaments fortement liés aux protéines [41].
- **Suggestion** : [33,42]
  - Mauvaise Distribution :  $PPB \leq 90\%$
  - Bonne Distribution :  $PPB > 90\%$

#### III. 4. 2. 2 BBB (Blood–Brain Barrier)

- **Définition** : La barrière hémato-encéphalique, également connue sous le nom de BHE, est un terme utilisé pour décrire les propriétés particulières du système vasculaire du système nerveux central (SNC). Les vaisseaux du SNC ne présentent pas de pores dans les cellules endothéliales (non fenêtrées) et ils contiennent un certain nombre de propriétés qui régulent étroitement l'échange de molécules, d'ions et de cellules. Toutes ces propriétés rendent les vaisseaux du SNC très restrictifs et, par conséquent, cela devient un obstacle à la délivrance de médicaments dans le SNC. Ce contrôle précis de l'homéostasie du SNC permet une fonction neuronale appropriée et protège également le tissu neural des toxines et des agents pathogènes, et les altérations de ces propriétés de barrière sont une composante importante de la pathologie et de la progression de différentes maladies neurologiques [43].
- **Suggestion** : [33, 44]
  - Mauvaise Distribution : Valeur = NON
  - Bonne Distribution : Valeur = OUI

### III. 4. 3 Métabolisme

- **Définition** : Le cytochrome P450 est une famille d'isozymes responsables de la biotransformation de plusieurs médicaments [45, 46]. Les enzymes CYP450 sont ainsi nommées car elles sont liées aux membranes d'une cellule (cyto) et contiennent un pigment hémique (chrome et P) qui absorbe la lumière à une longueur d'onde de 450 nm lorsqu'elle est exposée au monoxyde de carbone. Il existe plus de 50 enzymes CYP450, mais les enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 et CYP3A5 métabolisent 90% des médicaments. Ces enzymes sont principalement exprimées dans le foie [47], mais elles sont

également présentes dans l'intestin grêle, les poumons, le placenta et les reins. Le métabolisme des médicaments via le système du cytochrome P450 est devenu un déterminant important de la survenue de plusieurs interactions médicamenteuses pouvant entraîner des toxicités médicamenteuses, une réduction de l'effet pharmacologique et des réactions indésirables aux médicaments [45, 46].

### III. 4. 3. 1 CYP450 Substrat

- **Définition** : La propriété CYP450 Substrat fait référence à un médicament ou à un produit chimique qui subira une réaction chimique ou métabolique avec l'enzyme CYP450 pour produire des produits ou des métabolites différents du substrat d'origine qui peuvent être toxiques [45, 46].
- **Suggestion** : [33, 42, 48-51]
  - Mauvais Métabolisme : Valeur = OUI
  - Bon Métabolisme : Valeur = NON

### III. 4. 3. 2 CYP450 Inhibiteur

- **Définition** : La propriété CYP450 inhibiteur fait référence à un médicament ou à un produit chimique capable de se lier à l'enzyme CYP450 et agit pour stopper ou diminuer l'activité de l'enzyme [45, 46].
- **Suggestion** : [33, 42, 48-51]
  - Mauvais Métabolisme : Valeur = OUI
  - Bon Métabolisme : Valeur = NON

## III. 4. 4 Excrétion

### III. 4. 4. 1 $T_{1/2}$ (Temps demi-vie)

- **Définition** : Le temps nécessaire à la concentration d'un composé dans la circulation systémique pour réduire de moitié est appelé demi-vie ( $t_{1/2}$ ) [42].
- **Suggestion** : [33, 42]
  - Mauvaise Excrétion :  $T_{1/2} < 3h$
  - Excrétion Moyenne :  $3h < T_{1/2} < 8h$
  - Bonne Excrétion :  $T_{1/2} > 8h$

### III. 4. 4. 2 CL (Clearance)

- **Définition** : La clairance (Cl) est un paramètre important pour les chercheurs scientifiques. Il indique la rapidité avec laquelle le composé est extrait de la circulation systémique (circulation sanguine) et éliminé. La clairance se produit principalement dans deux organes : les reins et le foie [42].
- **Suggestion** : [33, 42]
- Mauvaise Excrétion :  $CL < 5 \text{ mL/min/kg}$
- Excrétion Moyenne :  $5 \text{ mL/min/kg} < CL < 15 \text{ mL/min/kg}$
- Bonne Excrétion :  $CL > 15 \text{ mL/min/kg}$

### III. 4. 5 Toxicité

#### III. 4. 5. 1 hERG (Human Ether-à-go-go-Related Gene)

- **Définition** : hERG, également connu sous le nom de gène lié à l'éther-a-go-go, code le canal potassique Kv11.1 et joue un rôle clé dans la génération de potentiels d'action cardiaque. Par conséquent, l'inhibition des canaux hERG est associée à un allongement de l'intervalle QT et à une mort cardiaque subite. En raison de cet effet important, il est d'une importance majeure d'évaluer le blocage hERG par des composés au début de la découverte de médicaments [52].
- **Suggestion** : [32, 42, 53, 54]
- Risque de Toxicité : Valeur = OUI
- Pas de Risque de Toxicité : Valeur = NON

#### III. 4. 5. 2 AMES

- **Définition** : Le test d'Ames est un test pour déterminer la capacité d'un produit chimique ou d'un médicament à induire des mutations dans l'ADN. Ce test est basé sur l'idée que l'ADN est chimiquement égal dans différents organismes vivants et, par conséquent, les bactéries peuvent être utilisées pour identifier les cancérrogènes humains potentiels d'une manière plus efficace [55].
- **Suggestion** : [33, 56]
- Risque de Toxicité : Valeur = OUI
- Pas de Risque de Toxicité : Valeur = NON

### III. 4. 5. 3 LD50

- **Définition** : La détermination de la toxicité aiguë exprimée en dose létale médiane (LD50) est une étape majeure dans la découverte de médicaments. La valeur LD50, définie comme la dose qui, lorsqu'elle est administrée dans un essai de toxicité aiguë, il est susceptible d'entraîner la mort chez 50% des animaux traités pendant une période de temps donnée [57, 58].
- **Suggestion** : [33, 58, 59]
  - Forte Toxicité :  $1 \text{ mg/kg} < \text{LD50} < 50 \text{ mg/kg}$
  - Toxicité Moyenne :  $51 \text{ mg/kg} < \text{LD50} < 500 \text{ mg/kg}$
  - Faible Toxicité :  $501 \text{ mg/kg} < \text{LD50} < 5000 \text{ mg/kg}$

## IV. Règles druglikeness

### IV. 1 Description

Les «règles» sont basées sur l'observation des propriétés physicochimiques. Ces règles sont largement utilisées comme filtres pour prioriser les composés les plus susceptibles d'être des médicaments candidats [32]. Selon leur définition, ces filtres incorporent des recherches de sous-structures pour des groupes toxiques ou réactifs et / ou comprennent des limites sur les propriétés moléculaires qui peuvent être généralement utiles dans la conception de médicaments, c'est-à-dire non spécifiques pour les types de maladies [60]. La première règle qui a été découverte était celle de Lipinski (1996) qui a connue ensuite plusieurs transformations pour donner naissance aux autres règles variantes.

### IV. 2 Propriétés physicochimiques

#### IV. 2. 1 Poids moléculaire (MW)

Le poids moléculaire d'un médicament ou d'une substance chimique est par la suite la somme totale de l'addition des poids atomiques de tous les atomes élémentaires qui composent le médicament ou la substance. Le poids moléculaire est généralement enregistré en unité de grammes par mole (g/mol) [61].

#### IV. 2. 2 Solubilité (Log S)

La solubilité dans l'eau fait référence à la capacité d'une substance (ou d'un soluté) à se dissoudre dans l'eau. La solubilité dans l'eau d'une substance est décrite avec le coefficient de solubilité « Log S » [62].

- *Suggestion* : [33, 63, 64]
- Faible solubilité :  $\text{Log S} < 10$
- Solubilité Moyenne :  $10 < \text{Log S} < 60$
- Forte solubilité :  $\text{Log S} > 60$

#### IV. 2. 3 Hydrophobicité (Log P, MCLog P, Log D)

Un coefficient de partage (P) ou coefficient de distribution (D) est le rapport des concentrations d'un composé dans un mélange de deux solvants non miscibles à l'équilibre. Ce rapport est donc une comparaison des solubilités du soluté dans ces deux liquides. Le coefficient de partage (P) se réfère généralement au rapport de concentration des espèces non ionisées du composé a pH neutre, tandis que le coefficient de distribution (D) se réfère au rapport de concentration de toutes les espèces du composé (ionisé plus non ionisé) a pH non neutre [65].

- *Suggestion* : [33, 66]
- Mauvaise perméabilité des bicouches lipidiques :  $\text{Log P} < 0$
- Mauvaise solubilité aqueuse :  $\text{Log P} > 3$

#### IV. 2. 4 Liaison Hydrogène (n.Hacc, n.Hdon)

- **n.Hacc** : La somme des atomes accepteurs. Un atome accepteur a toujours une ou plusieurs paires d'électrons solitaires capables d'établir une liaison Hydrogène.
- **n.Hdon** : La somme des atomes donateurs. La somme des atomes de la molécule qui ont les caractéristiques nécessaires d'être donneur d'Hydrogène.

#### IV. 2. 5 Paramètres géométriques

- **n.At** : C'est la somme de tous les atomes composant la molécule.
- **n.Cyl** : C'est le nombre de cycles présent dans la molécule.
- **n.LR** : C'est le nombre des liaisons rigides qui assurent une position relative bien déterminée, constante dans le temps, quelles que soient la nature et l'intensité des agitations extérieures, dans les conditions normales d'utilisation.

- **n.LF** : C'est le nombre de liaisons flexibles qui permettent un déplacement relatif limité. La position relative des atomes est fonction de l'intensité des agitations extérieures. Ce type de liaison permet d'amortir les chocs et de réduire les vibrations provoquées par des agitations variables dans le temps.

#### IV. 2. 6 Surface Polaire Topologique (TPSA)

La surface polaire (PSA) ou surface polaire topologique (TPSA) d'une molécule est définie comme la somme de la surface de tous les atomes ou molécules polaires, principalement l'oxygène et l'azote, y compris également leurs atomes d'hydrogène attachés [67].

#### IV. 2. 7 Réfractivité Molaire (MR)

La réfractivité molaire est une mesure de la polarisabilité totale d'une mole d'une substance et dépend de la température, de l'indice de réfraction et de la pression [68].

### IV. 3 Différentes règles

**IV. 3. 1 Lipinski (1996) [33, 69]** : pour qu'une structure obéisse à la règle de Lipinski, il faut que :

- $MW \leq 500$
- $\text{Log } P \leq 5$
- $n.Hacc \leq 10$
- $n.Hdon \leq 5$

**IV. 3. 2 Ghose (1998) [33, 70]** : pour qu'une structure obéisse à la règle de Ghose, il faut que :

- $-5.6 < \text{Mlog}P < -0.4$
- $160 < MW < 480$
- $40 < MR < 130$
- $20 < n.At < 70$

**IV. 3. 3 Oprea (1999) [33, 71]** : pour qu'une structure obéisse à la règle d'Oprea, il faut que :

- $n.Cyl \geq 3$
- $n.LR \geq 18$
- $n.LF \geq 6$



**IV. 3. 4 Veber (2002) [33, 72]** : pour qu'une structure obéit à la règle de Veber, il faut que :

- |                   |    |                    |
|-------------------|----|--------------------|
| - $n.LF \leq 10$  | Ou | - $n.Hacc \leq 12$ |
| - $TPSA \leq 140$ |    | - $n.Hdon \leq 12$ |

**IV. 3. 5 Varma (2009) [33, 73]** : pour qu'une structure obéit à la règle de Varma, il faut que :

- $MW \leq 500$
- $TPSA \leq 125$
- $-5 < \log D < -2$
- $n.Hacc + n.Hdon \leq 9$
- $n.LF \leq 12$

**Références**

- [1] Levine, I. N. ; « Quantum Chemistry », Ed.; Pearson: Boston (Seventh edition), 2014.
- [2] Benchouk, W. Thèse « Etude théorique des réactions de cycloaddition dipolaires-1,3», Université Abou Bekr Belkaïd, Tlemcen, 2011.
- [3] Sadallah, N. ; Mémoire « Analyse quato-chimique des effets de substituants sur les propriétés optiques des cycles conjugués » Université Abou Bekr Belkaïd, Tlemcen, 2019.
- [4] Mekelleche, S. M. cours « Chimie Quantique 2», Université Abou Bekr Belkaïd, Tlemcen, 2018.
- [5] Jensen, F.; Introduction to Computational Chemistry, 3rd Edition, Wiley, 2016.
- [6] El-Hadj Saïd, A. ; Thèse « Etude Théorique Thermochimique et Cinétique des Antioxydants Phénoliques et Polyphénoliques », Université Abou Bekr Belkaïd, Tlemcen, 2018.
- [7] Pèpe, G.; Siri, D.; Reboul, J. P.; J. Molecular Structure: THEOCHEM 1992, 256, 175.
- [8] Rathi, P. C.; Ludlow, R. F.; Verdonk, M. L.; J. Med. Chem. 2019.
- [9] Benchouk, W. ; cours «Réactivité Chimique Théorique 2», Université Abou Bekr Belkaïd, Tlemcen, 2018.
- [10] Parr, R. G.; Wang, W. ; « Density Theory for atoms and Molecules», Oxford University Press: Oxford, 1989.
- [11] Pearson, R. G.; J. Am. Chem. Soc, 1983, 105, 7512.
- [12] (a) Parr, R.G.; Szentpaly. L.V.; Liu, S.; J. Am.Chem. Soc. 1999, 121, 1922. (b) Perez, P. ; Domingo, L. R. ; Aurell, M. J. ; Contreras, R. ; Tetrahedron 2003, 59, 3117. (c) Domingo, L. R. ; Arno, M., Contraras, R. ; Perez, P. ; J. Phys. Chem. 2002, 106, 952.
- [13] Domingo, L. R. ; Duque-Norena, M. ; Chamorro, E. ; J. Mol. Struct. 2009, 895, 86.
- [14] Hernandez-Santoyo, A.; Yair, A.; Altuzar, V.; Vivanco-Cid, H.; Mendoza-Barrer, C. « In Protein Engineering - Technology and Application; Ogawa », Ed.; InTech, 2013.
- [15] Desaphy, J. ; Thèse « L'analyse structurale de complexes protéine/ligand et ses applications en chémozéomique », Université de Strasbourg, 2013.
- [16] Chevrollier, N. ; Thèse « Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin », Université Paris Sud, 2019.
- [17] Meng, X.Y.; Zhang, H.X.; Mezei, M.; Cui, M.; Curr Comput Aided Drug 2011, 7, 146.
- [18] Berg, L.; Thèse « Exploring non-covalent interactions between drug-like molecules and the protein acetylcholinesterase », Université Sweden, 2017.

- [19] Wilcken, R. ; Zimmermann, M. O.; Lange, A.; Joerger, A. C.; Boeckler, F. M. J. *Med. Chem.* 2013, 56, 1363–1388.
- [20] Singh, V. P. *Science and Technology Journal*, 2015, 3.
- [21] Williams, M. A., Daviter, T.; « Protein-Ligand Interactions: Methods and Applications », Eds.; *Methods in Molecular Biology*; Humana Press: Totowa, NJ, 2013.
- [22] Khan, Y. S. ; Gutiérrez-de-Terán, H.; Aqvist, J. ; *J. Biochemistry* 2018, 57, 1236–1248.
- [23] Klebe, G.; « In Drug Design », Ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2013.
- [24] Elkaim, J. ; Thèse « Drug Design In Silico Criblage Virtuel De Protéines À Visée Thérapeutique », L'université De Bordeaux, 2011.
- [25] Pozzan, A. ; «chapter 18 : QM Calculations in ADMET Prediction» in «Quantum Mechanics in Drug Discovery, *Methods in Molecular Biology*, 2114, 2020.
- [26] Dowty, M. E.; Messing, D. M.; Lai, Y.; Kirkovsky, L. L.; « In ADMET for Medicinal Chemists », Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2010.
- [27] Talevi, A.; Quiroga, P. A. M.; « ADME Processes in Pharmaceutical Sciences: Dosage, Design, and Pharmacotherapy Success » Eds.; Springer International Publishing: Cham, 2018.
- [28] Wang, Y.; Xing, J.; Xu, Y.; Zhou, N.; Peng, J.; Xiong, Z.; Liu, X.; Luo, X.; Luo, C.; Chen, K.; Zheng, M.; Jiang, H. *Quart. Rev. Biophys.* 2015, 48, 488–515.
- [29] Lombardo, F.; Desai, P. V.; Arimoto, R.; Desino, K. E.; Fischer, H.; Keefer, C. E.; Petersson, C.; Winiwarer, S.; Broccatelli, F. *J. Med. Chem.* 2017, 60, 9097–9113.
- [30] Dong, J.; Wang, N.N.; Yao, Z.-J.; Zhang, L.; Cheng, Y.; Ouyang, D.; Lu, A.-P.; Cao, D. S. *J. Cheminform* 2018, 10, 29.
- [31] Van Breemen, R. B.; Li, Y. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2005, 1, 175–185.
- [32] Luo, S.; Pal, D.; Shah, S. J.; Kwatra, D.; Paturi, K. D.; Mitra, A. K. *J. Mol. Pharmaceutics* 2010, 7, 412–420.
- [33] <http://admet.scbdd.com/home/interpretation/>.
- [34] Wang, N. N.; Dong, J.; Deng, Y.-H.; Zhu, M.-F.; Wen, M.; Yao, Z.-J.; Lu, A.-P.; Wang, J.-B.; Cao, D.-S. *J. Chem. Inf. Model.* 2016, 56, 763–773.
- [35] <https://dev.drugbankplus.com/guides/terms/human-intestinal-absorption>.
- [36] Wang, N.N.; Huang, C.; Dong, J.; Yao, Z.-J.; Zhu, M.-F.; Deng, Z.-K.; Lv, B.; Lu, A.-P.; Chen, A. F.; Cao, D.-S. *RSC Adv.* 2017, 7, 19007–19018.
- [37] <https://dev.drugbankplus.com/guides/terms/predicted-bioavailability>.
- [38] Kim, M. T.; Sedykh, A.; Chakravarti, S. K.; Saiakhov, R. D.; Zhu, H. *Pharm Res* 2014, 31, 1002–1014.

- [39] Tian, S.; Li, Y.; Wang, J.; Zhang, J.; Hou, T. J. *Mol. Pharmaceutics* 2011, 8, 841–851.
- [40] Ma, C. Y.; Yang, S. Y.; Zhang, H.; Xiang, M. L.; Huang, Q.; Wei, Y. Q.; *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2008, 47, 677-682.
- [41] Lill, M. A.; « In Silico Drug Discovery and Design ». Ltd.; Future Science: Purdue University, IN, USA, 2013.
- [42] Kerns, E. H.; Di, L.; « Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: From ADME to Toxicity Optimization », Ed.; Elsevier; Academic Press: Amsterdam ; Boston, 2008.
- [43] Daneman, R.; Prat, A. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015, 7, a020412.
- [44] Pardridge, W. M.; *J. Neurochemistry* 2002, 70, 1781–1792.
- [45] Ogu, C. C.; Maxa, J. L.; *Baylor University Medical Center Proceedings* 2000, 13, 421.
- [46] Guengerich, F. P.; *J. Chem. Res. Toxicol.* 2008, 21, 70–83.
- [47] Samer, C. F.; Lorenzini, K. I.; Rollason, V.; Daali, Y.; Desmeules, J. A. *J. Mol Diagn Ther* 2013, 17, 165–184.
- [48] Veith, H.; Southall, N.; Huang, R.; James, T.; Fayne, D.; Artemenko, N.; Shen, M.; Inglese, J.; Austin, C. P.; Lloyd, D. G.; Auld, D. S. *J. Nat Biotechnol* 2009, 27 (11), 1050–1055.
- [49] Rostkowski, M.; Spjuth, O.; Rydberg, P. J. *Bioinformatics* 2013, 29, 2051–2052.
- [50] Carbon-Mangels, M.; Hutter, M. C. ; *J. Mol. Inf.* 2011, 30, 885–895.
- [51] Zaretski, J.; Matlock, M.; Swamidass, S. J.; *J. Chem. Inf. Model.* 2013, 53, 3373–3383.
- [52] Zhang, C.; Zhou, Y.; Gu, S.; Wu, Z.; Wu, W.; Liu, C.; Wang, K.; Liu, G.; Li, W.; Lee, P. W.; Tang, Y. J.; *Toxicol. Res.* 2016, 5, 570–582.
- [53] Sanguinetti, M. C.; Mitcheson, J. S. *Trends in Pharmacological Sciences* 2005, 26, 119.
- [54] Wang, S.; Sun, H.; Liu, H.; Li, D.; Li, Y.; Hou, T. J. *Mol. Pharmaceutics* 2016, 13, 2855–2866.
- [55] Modi, S.; Li, J.; Malcomber, S.; Moore, C.; Scott, A.; White, A.; Carmichael, P. J. *Comput Aided Mol Des* 2012.
- [56] Xu, C.; Cheng, F.; Chen, L.; Du, Z.; Li, W.; Liu, G.; Lee, P. W.; Tang, Y. J. *Chem. Inf. Model.* 2012, 52, 2840–2847.
- [57] Walum, E.; *J. Environmental Health Perspectives.* 1998, 106, 497– 503.
- [58] Lei, T.; Li, Y.; Song, Y.; Li, D.; Sun, H.; Hou, T. ; *J. Cheminform* 2016, 8, 6.
- [59] Zhu, H.; Martin, T. M.; Ye, L.; Sedykh, A.; Young, D. M.; Tropsha, A.; *J. Chem. Res. Toxicol.* 2009, 22, 1913–1921.
- [60] Aymar, G. W. L. ; Thèse « Simulation numérique et approche orientée connaissance pour la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques », Université Henri Poincaré, 2010.

- 
- [61] <https://dev.drugbankplus.com/guides/terms/molecular-weight>.
- [62] <https://dev.drugbankplus.com/guides/terms/log-s>.
- [63] She, B.; MING Y.; «Drug design - from entry to the master(Chinese Edition) », East China University of Science and Technology Press, 2000.
- [64] Lipinski, C. A.; J. of Pharmacological and Toxicological Methods 2000, 44, 235–249.
- [65] [https://fr.qwe.wiki/wiki/Partition\\_coefficient](https://fr.qwe.wiki/wiki/Partition_coefficient).
- [66] Testa, B; Van de Waterbeemd, H., Folkers, G.; Guy, R.; «pharmacokinetic Optimization in Drug Research», Wiley-VCH, Weinheim, 2001.
- [67] [https://en.wikipedia.org/wiki/Polar\\_surface\\_area](https://en.wikipedia.org/wiki/Polar_surface_area).
- [68] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Réfractivité\\_molaire](https://fr.wikipedia.org/wiki/Réfractivité_molaire).
- [69] Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Advanced Drug Delivery Reviews 2001, 24.
- [70] Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. J. Comb. Chem. 1999, 1, 55–68.
- [71] Oprea, T. I.; Journal of Computer-Aided Molecular Design, 2000, 14, 251–264.
- [72] Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H.-Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. J. Med. Chem. 2002, 45, 2615–2623.
- [73] Varma, M. V. S.; Obach, R. S.; Rotter, C.; Miller, H. R.; Chang, G.; Steyn, S. J.; El-Kattan, A.; Troutman, M. D. J. Med. Chem. 2010, 53, 1098–1108.

## CHAPITRE III

*Applications, Résultats et  
discussions*

## I. Hardwares, Softwares, Bases de données, et Serveurs

### I. 1 Matériel Informatique (Hardwares)

Dans notre étude, nous avons utilisé le matériel informatique suivant :

- ✓ Un ordinateur ayant une mémoire de 8.00 GO et un processeur Intel(R) Core(TM) i7-3770 CRU @ 3.40GHz, sous le système d'exploitation 64 bits.
- ✓ Un calcul intensif ou calcul haute performance HPC ALTAIR de l'Université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen (HPC : High Performance Computing)

### I. 2 Programmes (Softwares)

Dans notre étude, nous avons utilisé les différents programmes suivant :

- *Mercury* (version 3.8) [1] : pour visualiser et analyser les structures cristallines en 3D et convertir les données structurales en une variété de formats.
- *Gaussian G09* [2a] & *GaussView* (version 6.0) [2b] : pour l'optimisation et la visualisation des géométries, le calcul des fréquences, l'analyse thermochimie et la visualisation du potentiel électrostatique moléculaire MEP.
- *HyperChem* (version 8.0.10) [3] : pour la superposition atome par atome des géométries expérimentales et le calcul des déviations absolues (RMS).
- *Chimera* (version 1.14) [4] : pour réaliser des calculs de modélisation moléculaire.
- *Autodock Vina* (version 1.1.2) [5] : pour effectuer des simulations du docking moléculaire. Générer les meilleurs modes de positionnement et explorer les interactions des liaisons non-covalentes probables entre les différents ligands et le récepteur.
- *Discovery Studio 2020* [6] : pour visualiser les interactions non-covalentes qui existent au sein des complexes ligand-récepteur générés après un calcul docking moléculaire.
- *Open Babel* (version 3.0.0) [7] : pour convertir les structures 3D en SMILE.
- *MarvinView* (version 20.9) [8] : pour calculer les propriétés physico-chimiques.

### I. 3 Bases de données

- *Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)* [9]

Nous avons utilisé la base de données CCDC pour obtenir la géométrie initiale du (S)-Kétoprofène (**S-KTP**) qui correspond à la structure RX (ORTEP) obtenue expérimentalement à l'état cristallin.

- *Protein Data Bank (PDB)* [10]

Nous avons utilisé la base de données PDB pour obtenir les coordonnées du domaine de liaisons des deux protéines Prostaglandine G/H synthase 2 (**COX-2**) et Prostaglandine G/H synthase 1 (**COX-1**) cristallisées.

### I. 4 Serveur ADMETlab

- *ADMETlab* [11]

Nous avons utilisé le serveur web ADMETlab pour la prédiction des paramètres pharmacocinétiques ADMET, des propriétés physico-chimiques, et la vérification des règles druglikeness.

## II. Méthodologie de calcul

### II. 1 Calculs quanto-chimique

- Les géométries d'équilibre ont été optimisées au niveau DFT/B3LYP 6-311++G(d,p).
- La détermination des déviations standards (RMS) en superposant les molécules est réalisée avec le programme HyperChem.
- Les fréquences vibratoires harmoniques ont été calculées au niveau DFT/B3LYP 6-311++G(d,p) pour confirmer l'obtention des points stationnaires.
- Le calcul de l'énergie interne  $U^\circ$ , l'enthalpie  $H^\circ$ , l'entropie  $S^\circ$  et l'enthalpie libre  $G^\circ$  à une température de 25°C et une pression  $P = 1$  atm en utilisant les formules de la thermodynamique statistique implémentées dans le programme GAUSSIAN a été effectué au niveau DFT/B3LYP 6-311++G(d,p).
- Afin de prédire les sites réactifs pour une attaque électrophile / nucléophile des différentes molécules, le MEP a été calculé au niveau DFT/B3LYP 6-311++G(d,p) en utilisant les géométries optimisées.



- Afin de mettre en évidence le caractère électrophile / nucléophile des différentes molécules, nous avons calculé : le potentiel chimique électronique  $\mu$ , la dureté globale  $\eta$ , l'indice d'électrophilie global  $\omega$  et l'indice de nucléophilie global  $N$ , en utilisant les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO avec le niveau de calcul DFT/B3LYP 6-311++G(d,p).

## II. 2 Calculs modélisation moléculaire

- La simulation docking moléculaire a été effectuée avec le programme Autodock Vina implémenté dans USCF Chimera qui utilise l'algorithme d'optimisation locale de Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS) et la fonction de scoring XScore.
- Les paramètres pharmacocinétiques ADMET, les propriétés physico-chimiques, et les règles druglikeness, ont été calculés en insérant le SMILE de chaque pharmacophore dans le serveur web ADMETlab.

## III. Résultats expérimentaux

### III. 1 Structure expérimentale du médicament (S)-Kétoprofène

Le médicament est le racémique de l'acide (RS)-2-(3-benzoylphényl) propénoïque (RS)-KTP. L'énantiomère R est appelé dexkétoprofène noté R-KTP. Soit S-KTP l'énantiomère S nommé kétoprofène (voir [Schéma 1](#)).

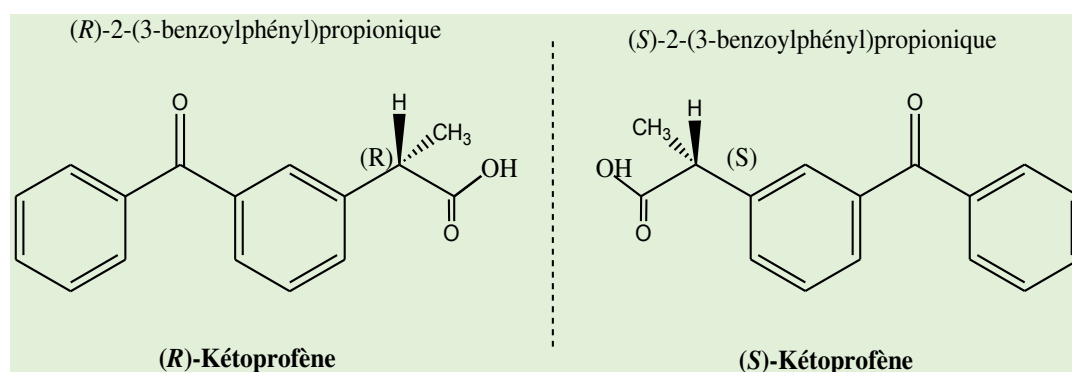


Schéma 1.

En se basant sur des études expérimentales réalisées par Rossi, P. et ces collaborateurs [12, 13] sur un échantillon de kétoprofène pour but, l'obtention de la structure cristalline et moléculaire de l'énantiomère **S-KTP** pur, il s'est avéré que le médicament peut exister sous deux formes distinctes :

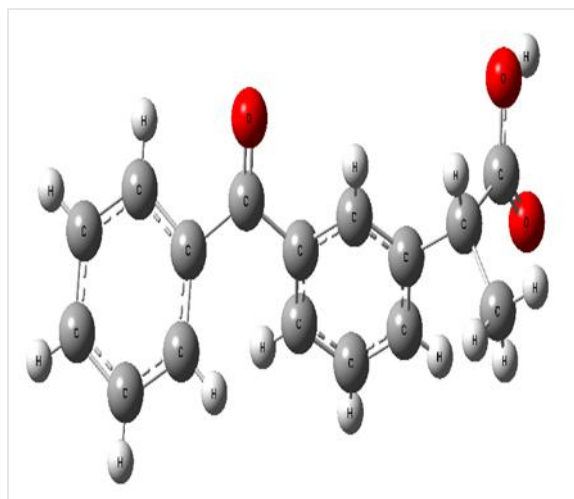
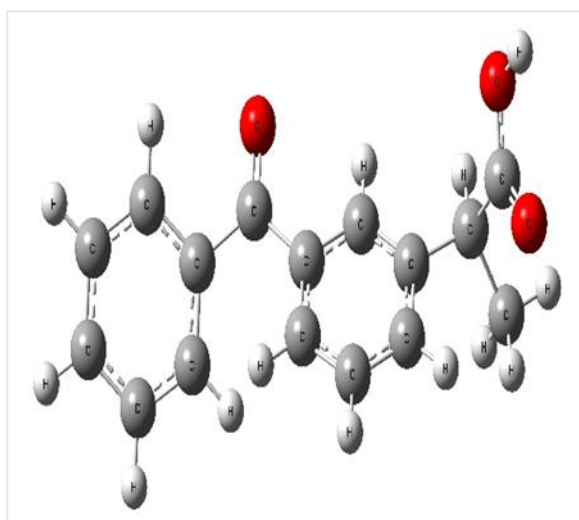
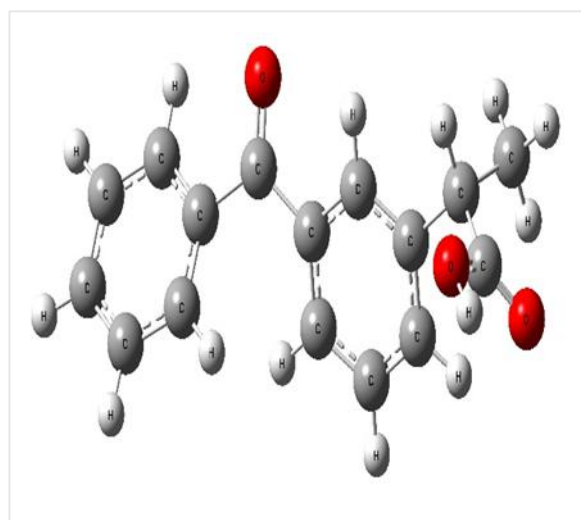
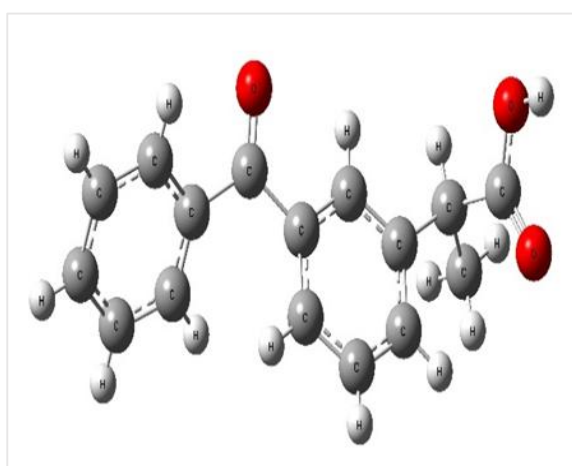
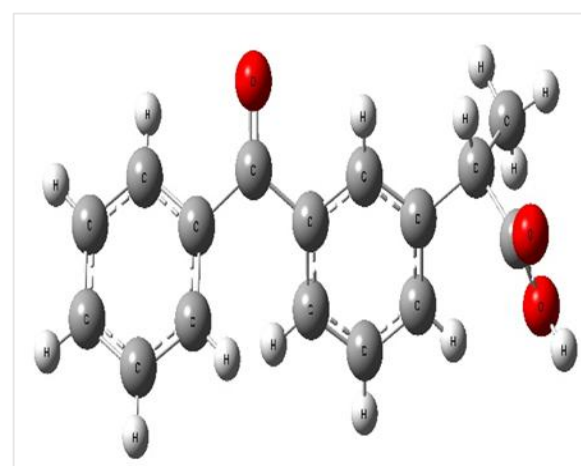
- ✓ Soit un mélange racémique (**RS**)-**KTP**, c'est-à-dire la coexistence des deux énantiomères **R-KTP** et **S-KTP** simultanément,
- ✓ Soit la présence de deux molécules indépendantes avec deux conformations différentes de l'énantiomère **S-KTP**.

En s'inspirant des travaux expérimentaux récents [12, 13], nous avons obtenu cinq géométries expérimentales du kétoprofène, parmi celles-ci il y a une seule structure pour l'énantiomère **R-KTP** et quatre structures pour l'énantiomère **S-KTP** notées **S-KTP-1**, **S-KTP-2**, **S-KTP-3** et **S-KTP-4** (voir [Tableau 1](#)).

**Tableau 1** : Résumé des résultats expérimentaux du kétoprofène affirmé par la base de données CCDC.

	Stœchiométrie	Refcode CSD	Date de déposition	Numéro	Chiralité
<b>R-KTP</b>	C16 H14 O3	KEMRUP01	01/10/2018	1870885	R
<b>S-KTP-1</b>	C16 H14 O3	MIRGAY01	01/10/2018	1870887	S
<b>S-KTP-2</b>	C16 H14 O3	MIRGAY01	01/10/2018	1870887	S
<b>S-KTP-3</b>	C16 H14 O3	MIRGAY02	08/05/2019	1914726	S
<b>S-KTP-4</b>	C16 H14 O3	MIRGAY02	08/05/2019	1914726	S

Les géométries initiales des cinq composés : **R-KTP**, **S-KTP-1**, **S-KTP-2**, **S-KTP-3** et **S-KTP-4** correspondant aux structures RX obtenues expérimentalement à l'état cristallin [12, 13] sont présentées dans la [Figure 1](#).

**R-KTP****S-KTP-1****S-KTP-2****S-KTP-3****S-KTP-4**

**Figure 1.** Structures expérimentales correspondant aux structures RX obtenues expérimentalement à l'état cristallin.

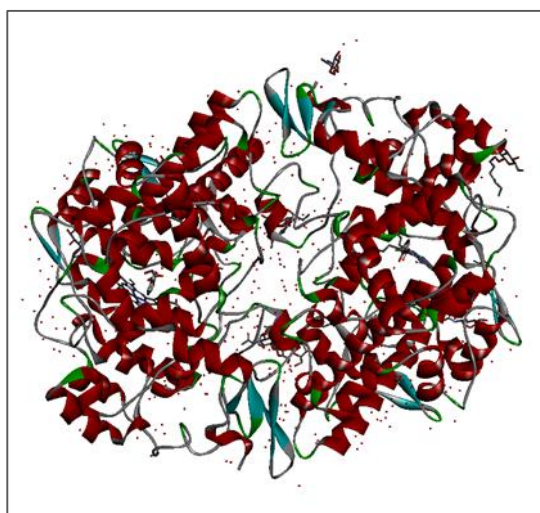
### III. 2 Structure expérimentale des deux enzymes Prostaglandines G/H synthase 1 et 2

L'enzyme cible de notre étude est connue sous l'appellation Prostaglandine G/H synthase, cette dernière existe sous deux isoformes. La première isoforme est désignée par **COX-1** (Code ID : **6Y3C**). Soit **COX-2** (Code ID : **5F1A**) la deuxième isoforme de la Prostaglandines G/H synthase (voir [Tableau 2](#)).

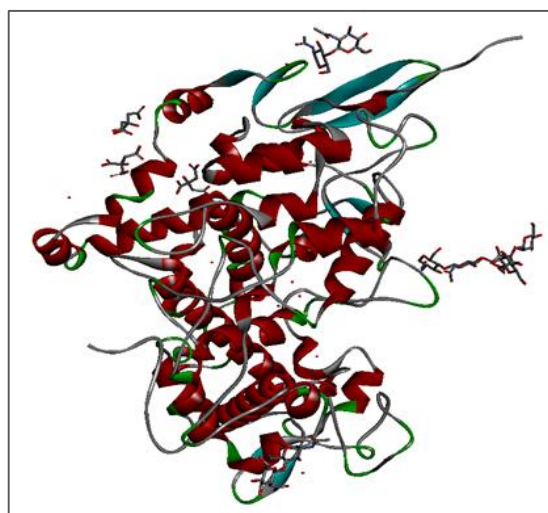
**Tableau 2** : Résumé des résultats expérimentaux des deux enzymes Prostaglandines G/H synthase COX-2/COX-1 affirmé par la base de données PDB.

	Titre	Code ID	Date de déposition	Chaîne	Organisme
<b>COX-2</b>	Prostaglandine G/H synthase 2	5F1A	30/11/2015	A, B	Etre humain
<b>COX-1</b>	Prostaglandine G/H synthase 1	6Y3C	18/02/2020	A	Etre humain

Les structures 3D des deux enzymes ont été obtenues sous forme PDB à partir de la banque de données de protéines (voir [Figure 2](#)).



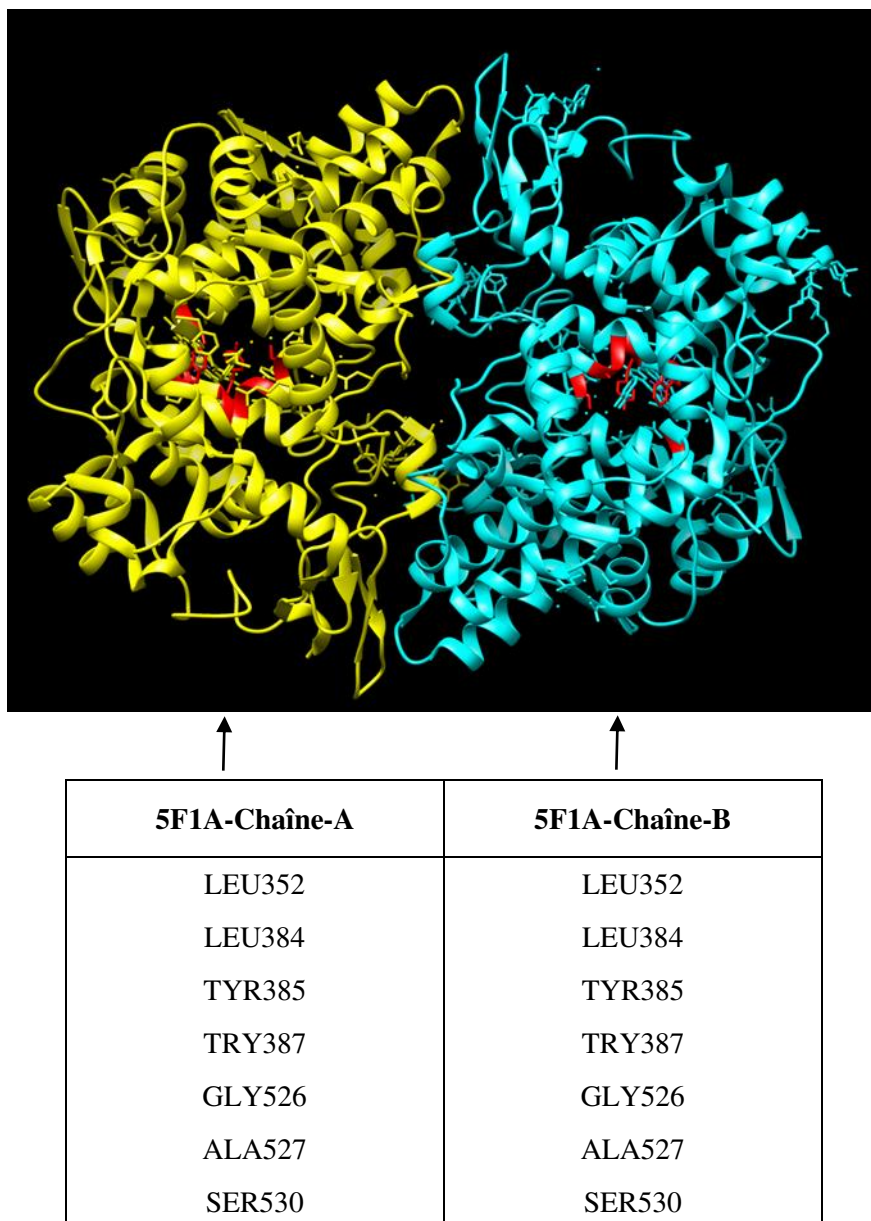
**COX-2 : 5F1A**



**COX-1 : 6Y3C**

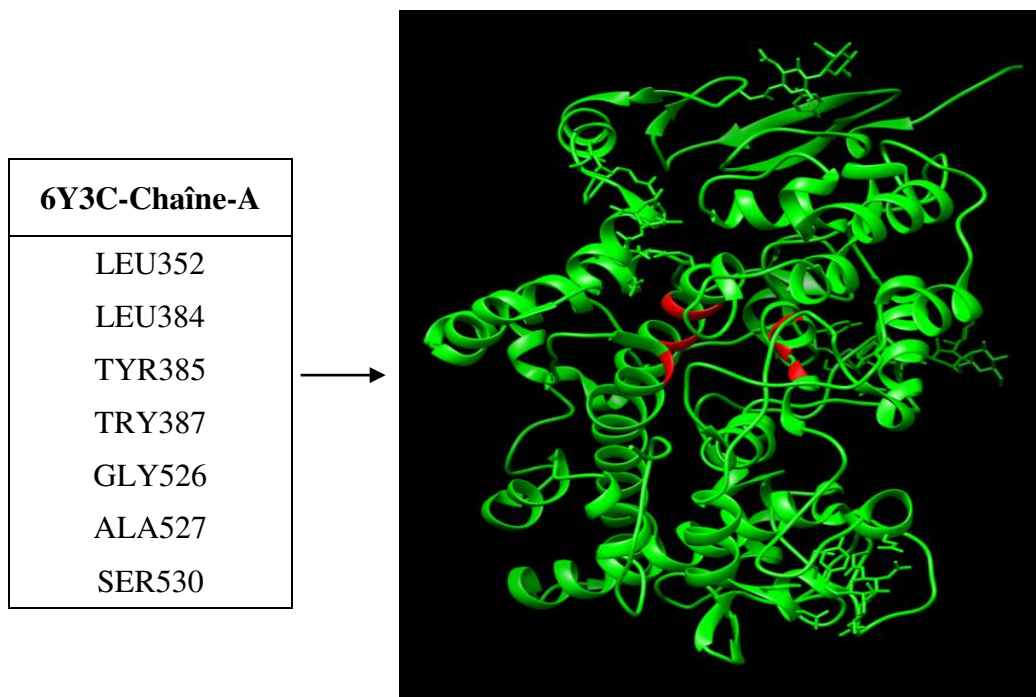
**Figure 2.** Structure expérimentale des deux enzymes Prostaglandines G/H synthase COX-2 et COX-1.

Lucido, M. J. et ces collaborateurs [14] ont étudiés l'action d'un anti-inflammatoire « Aspirine » sur l'enzyme cyclooxygénase « hu-COX-2 » pour déterminer la structure cristalline exacte du complexe résultant « Aspirine-5F1A ». Les auteurs ont réussi à localiser le site actif de l'enzyme 5F1A (voir [Figure 3](#)).



**Figure 3.** Visualisation des acides aminés à l'intérieur du site actif de l'enzyme cyclooxygénase « hu-COX-2 ».

La différence majeure entre la structure de COX-1 et COX-2 est une substitution d'ILE523 dans COX-1 par VAL523 dans COX-2. Cette différence structurelle rend les inhibiteurs de la COX-2 accessibles pour le site actif. D'autres différences (voir **Chapitre I**) dans la structure apportent des changements qui se traduisent par un site actif légèrement agrandi de COX-2 par rapport à COX-1. Cette conclusion nous a orienté à adopter les mêmes acides aminés du site actif de la COX-2 pour la COX-1 (voir [Figure 4](#)) [15].



**Figure 4.** Visualisation des acides aminés à l'intérieur du site actif de l'enzyme cyclooxygénase « hu-COX-1 ».

## IV. Résultats et discussions

### IV. 1 Etude structurale

#### ❖ Structure du Kétoprofène KTP

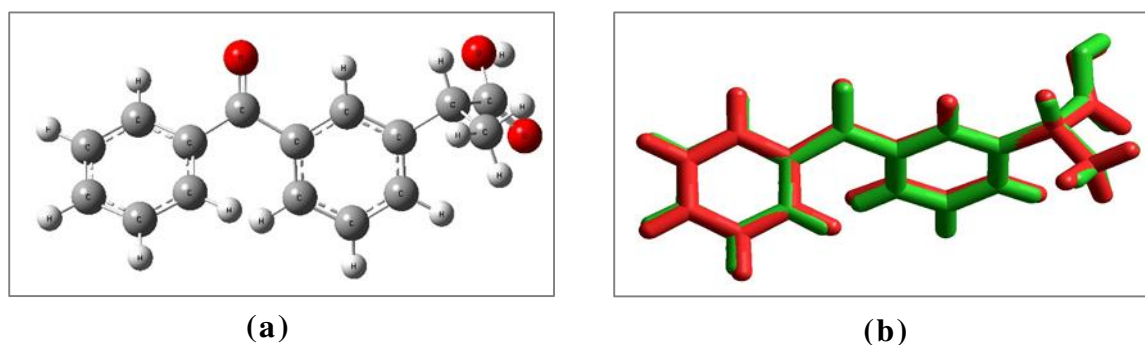
Les données des rayons X sont disponibles pour une seule structure de (R)-kétoprofène et quatre structures de (S)-kétoprofène dans la base de données CCDC (voir [Figure 1](#)). Le choix d'une seule structure **S-KTP** s'impose. Pour la sélectionner, nous avons calculé les populations de Maxwell-Boltzmann pour un couple d'énantiomères. On note que la structure **R-KTP** a été considérée comme un modèle de référence. Les optimisations des géométries ont été réalisées en phase gazeuse. Le [Tableau 3](#) présente les énergies E, les énergies libres G, les fonctions de partition Q et les populations de Boltzmann calculées au niveau DFT/B3LYP 6-311++G(d,p).

**Tableau 3** : Énergies B3LYP 6-311++G(d,p) (E, u.a.) , énergies libres (G, u.a.), fonctions de partition Q et populations de Boltzmann pour les composés **R-KTP**, **S-KTP-1**, **S-KTP-2**, **S-KTP-3** et **S-KTP-4**

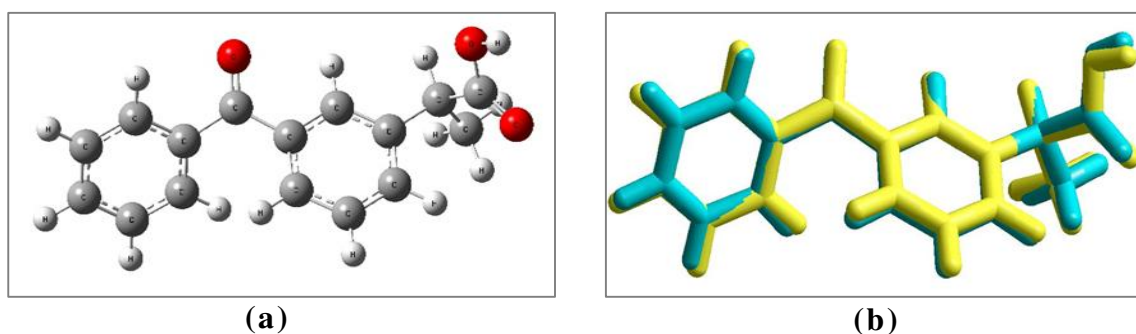
	E (u.a)	G (u.a)	Q	Population
<b>R-KTP</b>	-844.063793609	-843.848656	2.69273E+21	49.80
<b>S-KTP-1</b>	-844.063793575	-843.848660	2.70293E+21	50.20
<b>R-KTP</b>	-844.063793609	-843.848656	2.69273E+21	32.59
<b>S-KTP-2</b>	-844.063992543	-843.849121	3.40330E+21	67.41
<b>R-KTP</b>	-844.063793609	-843.848656	2.69273E+21	<b>49.89</b>
<b>S-KTP-3</b>	-844.063793611	-843.848658	2.69923E+21	<b>50.11</b>
<b>R-KTP</b>	-844.063793609	-843.848656	2.69273E+21	81.12
<b>S-KTP-4</b>	-844.062348223	-843.847224	2.85578E+21	18.88

À partir du calcul des populations, on remarque que le couple d'énantiomères **R-KTP** / **S-KTP-3** forme le meilleur mélange racémique avec une population **49.89** / **50.11** par rapport aux autres couples énantiomériques. En conclusion, la structure **S-KTP-3** a été considérée comme la géométrie expérimentale du (S)-kétoprofène **S-KTP** pour notre travail.

La superposition atome par atome des structures **R-KTP** et **S-KTP** obtenues expérimentalement par les RX avec celles qu'on a optimisées au niveau DFT/B3LYP 6-311++G(d,p) est donnée dans les [Figures 5](#) et [6](#), respectivement.



**Figure 5** : Superposition atome par atome de la structure (a) optimisée (rouge) avec la structure (b) expérimentale (vert) du composé **R-KTP**. (RMS=0.195Å)



**Figure 6** : Superposition atome par atome de la structure (a) optimisée (jaune) avec la structure (b) expérimentale (cyan) du composé **S-KTP**. (RMS=0.208Å)

Les faibles écarts absolus (RMS) entre les coordonnées géométriques calculées et expérimentales montrent que la méthode DFT/B3LYP 6-311++G(d,p) est un niveau de calcul adéquat pour l'optimisation de la géométrie des structures de type KTP.

#### ❖ Structure de l'enzyme cyclooxygénase

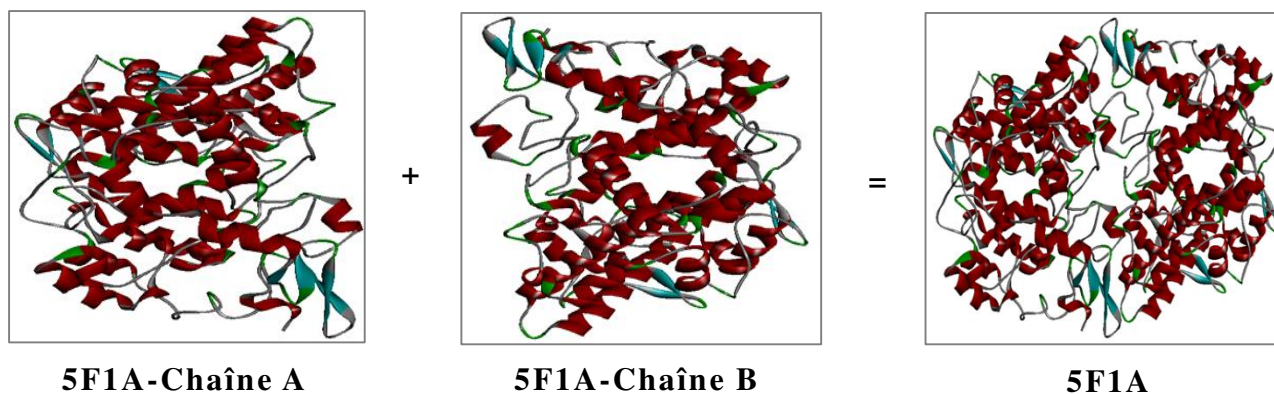
- Les structures initiales des enzymes cyclooxygénases **COX-1** (Code ID : **6Y3C**) et **COX-2** (Code ID : **5F1A**) ont été obtenues à partir de la banque de données de protéines PDB.
- Préparation des structures nécessaires (récepteurs) pour la réalisation du docking moléculaire à l'aide de l'outil Autodock Vina implémenté dans USCF Chimera.
- Elimination du solvant (molécules d'eau) ainsi que toutes les petites molécules (résidus) contenus dans les deux structures protéiques ; **COX-2** (Code ID : **5F1A**) et **COX-1** (Code ID : **6Y3C**).
- Séparation des deux chaînes A et B composant l'enzyme cyclooxygénase 2 (Code ID : **5F1A**) pour pouvoir traiter chacune indépendamment.
- Ajout des atomes d'hydrogène polaires aux fichiers des macromolécules.
- Une boîte de grille tridimensionnelle a été définie pour englober le site actif et le ligand. Le centre de la boîte de grille a été fixé. Les dimensions et le centre de la boîte de grille pour les deux chaînes A et B du récepteur **5F1A** et pour la chaîne A du récepteur **6Y3C** sont données ci-contre (voir [Tableau 4](#)).



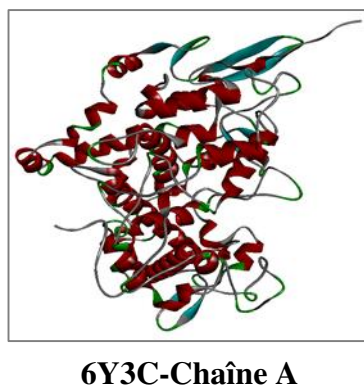
**Tableau 4 :** Boîte de grille tridimensionnelle du site actif correspondant aux récepteurs 5F1A-Chaîne A, 5F1A-Chaîne B et 6Y3C-Chaîne A.

	Boîte 5F1A-Chaîne A	Boîte 5F1A-Chaîne B	Boîte 6Y3C-Chaîne A
<b>Centre</b>	x = +42.19	x = +36.50	x = -34.96
	y = +23.82	y = +18.00	y = -48.22
	z = +240.29	z = +196.60	z = +5.98
<b>Taille</b>	x = 25.00	x = 20.00	x = 20.00
	y = 20.00	y = 25.00	y = 20.00
	z = 20.00	z = 20.00	z = 20.00

Les structures protéiques des deux enzymes **COX-2** et **COX-1** après préparation sont illustrées dans les [Figures 7](#) et [8](#), respectivement.



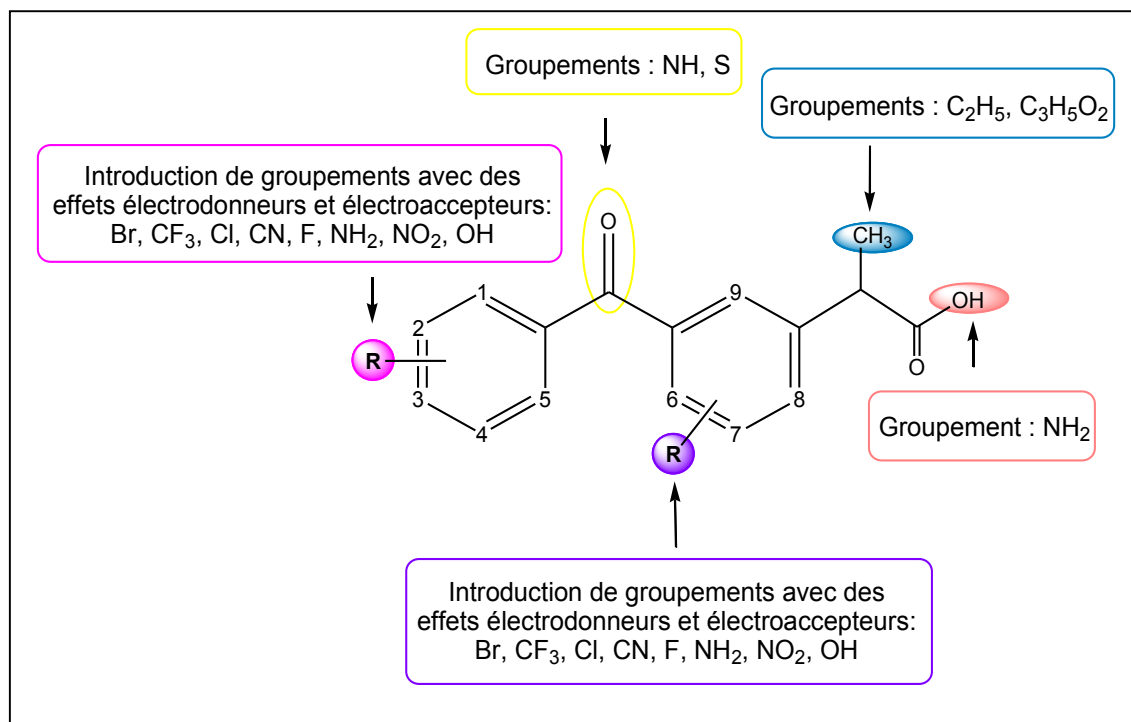
**Figure 7.** Structure 3D des récepteurs 5F1A-Chaîne A, 5F1A-Chaîne B et 5F1A de l'enzyme cyclooxygénase **COX-2** (Code ID : **5F1A**).



**Figure 8.** Structure 3D du récepteur 6Y3C-Chaîne A de l'enzyme cyclooxygénases **COX-1** (Code ID : **6Y3C**).

## IV. 2 Conception des analogues du S-KTP

Pour concevoir des analogues du **S-KTP** potentiellement anti-inflammatoires, nous avons envisagé plusieurs modifications structurales qui sont basées sur différentes stratégies (A, B, C et D). Ces modifications sont illustrées dans le [Schéma 2](#).



**Schéma 2.**

- ✓ **Stratégie A** : remplacement de la fonction cétone par les groupements NH et S. Deux analogues ont été conçus (voir [schéma 3a](#)).
- ✓ **Stratégie B** : remplacement du groupe méthyle lié au carbone asymétrique par d'autres groupements tel que C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> et C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Deux analogues ont été conçus (voir [schéma 3b](#)).
- ✓ **Stratégie C** : remplacement du groupement OH de la fonction carboxylique par le groupement NH<sub>2</sub>. Un seul analogue a été conçu (voir [schéma 3c](#)).
- ✓ **Stratégie D** : fonctionnalisation des noyaux aromatiques par différents groupements en introduisant divers substituants donneurs ou accepteurs (Br, CF<sub>3</sub>, Cl, CN, F, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> et OH) pour but de créer des liaisons hydrogène ou/et des liaisons hydrophobes. Un seul atome H en position 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 9 du composé **S-KTP** a été remplacé par ces groupements. Cela apporterait une diversité supplémentaire intéressante. Soixante-douze (72) analogues ont été conçus (voir [schéma 3d](#)).

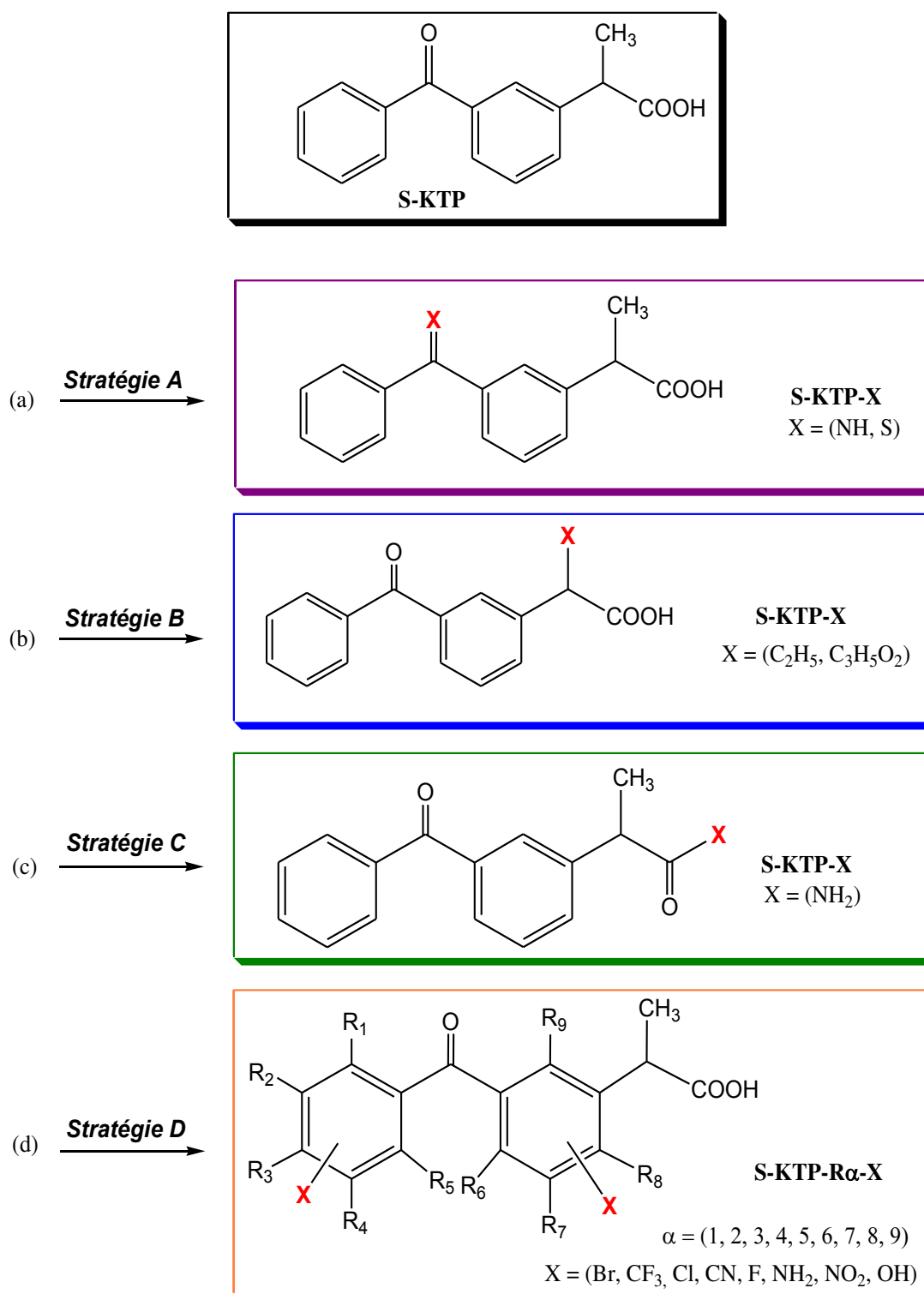


Schéma 3.

Les 77 dérivés conçus ont été optimisés au niveau DFT/B3LYP 6-311++G(d,p). Après vérification des fréquences vibratoires, il s'est avéré que toutes les fréquences sont positives cela veut dire que ce sont des points stationnaires.

### IV. 3 Etude Docking Moléculaire

Afin de trouver la meilleure position pour le ligand « S-KTP » dans le site de liaison du récepteur « COX-2 : 5F1A (chaînes A et B) », nous avons effectué une simulation docking moléculaire. Le calcul consiste à modéliser les modes de positionnement et évaluer les interactions ligand-récepteur. Les résultats sont illustrés dans le [Tableau 5](#). Expérimentalement [16-22], l'énergie libre d'interaction calculée pour le kétoprofène est de  $\Delta G_{\text{exp}} = -9.1 \pm 0.3$  kcal/mol.

**Tableau 5** : Énergie d'interaction ( $\Delta G$ , kcal/mol) calculé par docking moléculaire du composé **S-KTP**.

	$\Delta G$ (kcal/mol)	
	5F1A-Chaîne A	5F1A-Chaîne B
<b>S-KTP</b>	-8.9	-8.7

Les résultats de cette étude sont comme suit :

- ✓ Le docking moléculaire du **S-KTP** au sein du site actif de la protéine **5F1A** donne une énergie d'interaction de ; -8.9 kcal/mol pour la chaîne A, et -8.7 kcal/mol pour la chaîne B (voir [Tableau 5](#)).
- ✓ La comparaison entre l'énergie d'interaction « l'inhibiteur **S-KTP** avec la cible **COX-2** » calculée ( $\Delta G_{\text{cal}} = -8.9$  kcal/mol chaîne A / -8.7 kcal/mol chaîne B) avec celle déterminée expérimentalement ( $\Delta G_{\text{exp}} = -9.1 \pm 0.3$  kcal/mol), nous rassure sur la fiabilité du protocole employé pendant la simulation docking moléculaire simulé avec Autodock Vina.
- ✓ Les analyses visuelles des complexes formés suite à l'interaction du ligand **S-KTP** avec les deux chaînes A et B de l'enzyme **5F1A** sont données dans les [Tableaux 6](#) et [7](#), respectivement. Les [Figures 9](#) et [10](#) illustrent le positionnement du **S-KTP** dans le site actif de 5F1A-Chaîne A et 5F1A-Chaîne B, respectivement. Sachant que :

Catégorie	Type
<b>Liaison Hydrogène</b>	- H : Conventional Hydrogen Bond - C : Carbon Hydrogen Bond
<b>Liaison Halogène</b>	- F : Halogen (Fluorine)
<b>Liaison Aromatique</b>	- A : Alkyl - PA : Pi-Alkyl - Pi-Sig : Pi-Sigma - Pi-Sul : Pi-Sulfur - Pi-Pi S : Pi-Pi Stacked - A-Pi S : Amide-Pi Stacked

**Tableau 6** : Résultats de docking du ligand **S-KTP** au niveau du site actif du récepteur **5F1A-Chaîne A** (COX- 2)

Complexe	Acides Aminés	Distance (Å)	Type
<b>S-KTP</b> + <b>5F1A-Chaîne A</b>	ARG120	1.944	H
	VAL349	4.905	Pi-A
	LEU352	5.266	Pi-A
	LEU352	5.362	Pi-A
	VAL523	4.912	Pi-A
	GLY526 ; ALA527	3.791	A-Pi S
	ALA527	3.931	Pi-Sig
	ALA527	5.034	Pi-A
	SER530	2.611	H

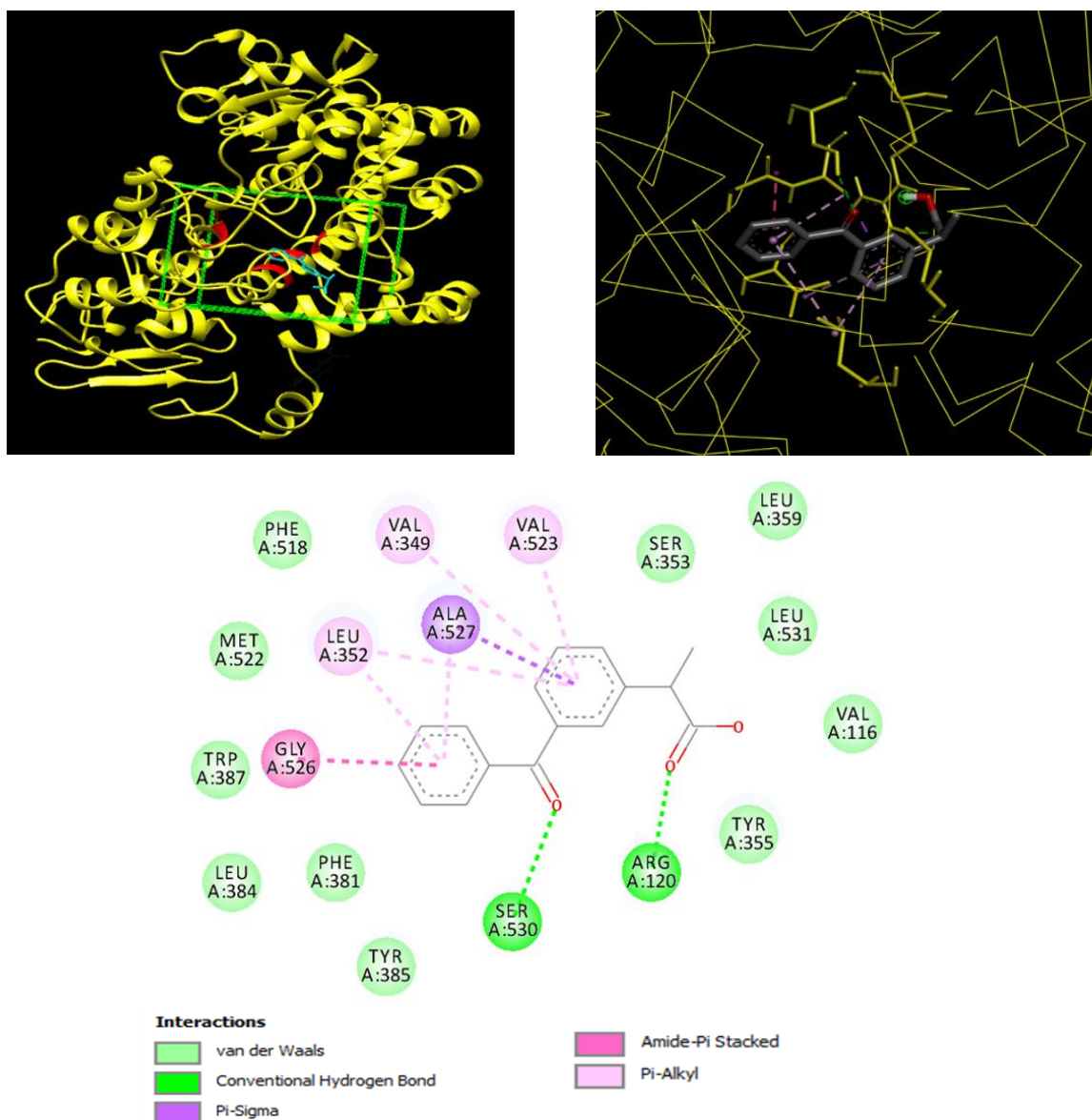
**Tableau 7** : Résultats de docking du ligand **S-KTP** au niveau du site actif du récepteur **5F1A-Chaîne B** (COX- 2)

Composé	Acides Aminés	Distance (Å)	Type
<b>S-KTP</b> + <b>5F1A-Chaîne B</b>	VAL349	5.438	Pi-A
	LEU352	4.587	Pi-A
	TYR355	2.311	H
	LEU359	5.455	Pi-A
	TYR385	2.621	H
	VAL523	4.364	Pi-A
	ALA527	4.562	Pi-A
	ALA527	4.741	Pi-A

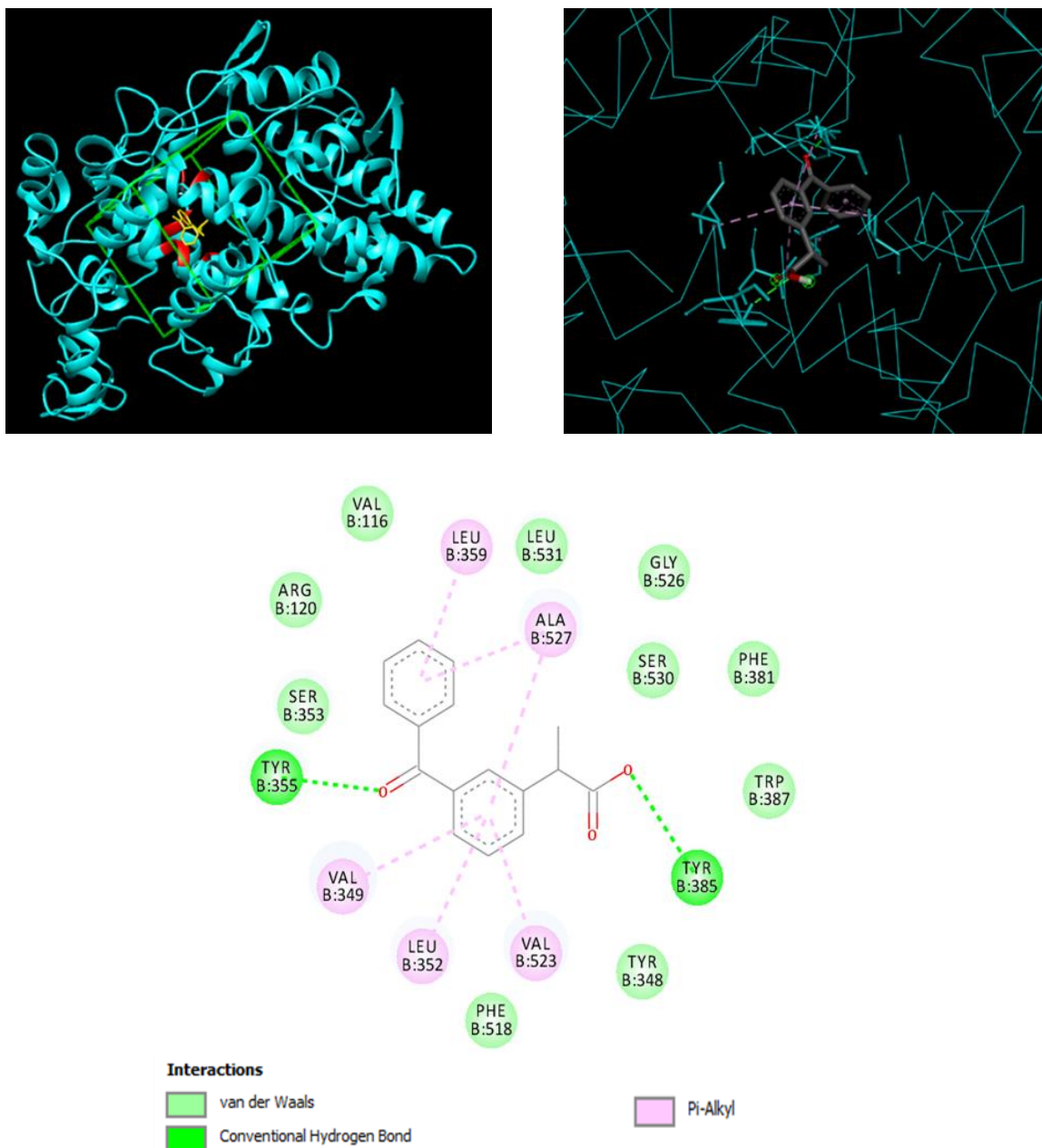
L'analyse des résultats des [Tableaux 6](#) et [7](#) montre que :

- ✓ Le composé **S-KTP** forme deux liaisons hydrogène avec la chaîne **A** du **5F1A** au sein du site actif. La première liaison est située entre le SER530 de l'enzyme et l'oxygène (O) de la fonction cétone (C=O) de l'inhibiteur avec une distance de 2.611Å. La deuxième liaison, distante de 1.944Å, est formée entre ARG120 de l'enzyme et l'oxygène (O) de la fonction carboxylique (COOH) de l'inhibiteur. Le complexe « **S-KTP-5F1A-Chaîne A** » est stabilisé également par de nombreuses interactions hydrophobiques faisant intervenir les résidus VAL349, LEU352, VAL523, GLY526, et ALA527 (voir [Figure 9](#)).

- ✓ De même, le composé **S-KTP** forme deux liaisons hydrogène avec la chaîne **B** du **5F1A** au sein du site actif. La première liaison est située entre le TYR355 de l'enzyme et l'oxygène (O) de la fonction cétone (C=O) de l'inhibiteur avec une distance de 2.311Å. La deuxième liaison, distante de 2.621Å, est formée entre TYR385 de l'enzyme et l'oxygène (O) de la fonction carboxylique (COOH) de l'inhibiteur. Le complexe « **S-KTP-5F1A-Chaîne B** » est stabilisé également par de nombreuses interactions hydrophobiques faisant intervenir les résidus VAL349, LEU352, LEU359, VAL523, et ALA527 (voir [Figure 10](#)).



**Figure 9** : Représentation (3D) du positionnement du composé **S-KTP** dans le site actif du récepteur **5F1A-Chaîne A** et le diagramme à deux dimensions (2D) des interactions **S-KTP-5F1A-Chaîne A**.



**Figure 10** : Représentation (3D) du positionnement du composé **S-KTP** dans le site actif du récepteur **5F1A-Chaîne B** et le diagramme à deux dimensions (2D) des interactions **S-KTP-5F1A-Chaîne B**.

Nous avons effectué par la suite une simulation docking moléculaire sur les analogues du **S-KTP** conçus selon les stratégies A, B, C et D. Au total, 77 composés issus de la substitution ont fait l'objet d'une campagne de docking moléculaire à l'égard de la protéine **5F1A**. Nous avons considéré les deux chaînes **A** et **B** pour permettre une utilisation plus complète de la **COX-2**. Les résultats docking moléculaire pour 154 calculs sont représentés ci-contre.

Le calcul consiste à modéliser les interactions et évaluer l'affinité ligand-récepteur. On note que le meilleur résultat (score) pour le docking se réfère au complexe ligand-protéine ayant la plus faible énergie d'interaction  $\Delta G$ . Les résultats de cette étude sont donnés dans le [Tableau 8](#) pour les stratégies (A, B et C) et dans le [Tableau 9](#) pour la stratégie (D).

**Tableau 8 :** Énergie d'interaction ( $\Delta G$ , kcal/mol) calculée par docking moléculaire des composés issus des stratégies A, B et C.

		$\Delta G$ (kcal/mol)	
		<i>5F1A-Chaîne A</i>	<i>5F1A-Chaîne B</i>
<b>Kétoprofène</b>	S-KTP	-8.9	-8.7
<b>Stratégie A</b>	S-KTP-NH	-8.9	-8.6
	S-KTP-S	-8.3	-8.7
<b>Stratégie B</b>	S-KTP-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-7.3	-8.8
	S-KTP-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	-7.5	-8.7
<b>Stratégie C</b>	S-KTP-NH <sub>2</sub>	-8.8	-8.9

L'analyse du [Tableau 8](#) montre que le docking moléculaire des analogues « **S-KTP-NH**, **S-KTP-S**, **S-KTP-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>**, **S-KTP-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>** et **S-KTP-NH<sub>2</sub>** » conçus sur la base des stratégies A, B et C présente ; soit un score approximativement proche, ou un score suprême à celui du composé de départ **S-KTP**. Ceci prouve que ces composés ne peuvent pas être des meilleurs inhibiteurs potentiels de la cible **COX-2**.



**Tableau 9** : Énergie d'interaction ( $\Delta G$ , kcal/mol) calculée par docking moléculaire des composés issus de la stratégie D.

		$\Delta G$ (kcal/mol)							
		S-KTP-R1-Br	S-KTP-R1-CF <sub>3</sub>	S-KTP-R1-Cl	S-KTP-R1-CN	S-KTP-R1-F	S-KTP-R1-NH <sub>2</sub>	S-KTP-R1-NO <sub>2</sub>	S-KTP-R1-OH
<b>A</b>		-9.0	-9.2	-9.0	-9.7	-8.9	-8.8	-9.2	-8.9
<b>B</b>		-8.9	-9.2	-9.0	-9.7	-9.2	-8.9	-9.2	-9.0
		S-KTP-R2-Br	S-KTP-R2-CF <sub>3</sub>	S-KTP-R2-Cl	S-KTP-R2-CN	S-KTP-R2-F	S-KTP-R2-NH <sub>2</sub>	S-KTP-R2-NO <sub>2</sub>	S-KTP-R2-OH
<b>A</b>		-8.9	-9.6	-8.9	-9.1	-9.3	-8.8	-9.3	-8.8
<b>B</b>		-8.7	-10.1	-8.7	-9.7	-9.4	-8.5	-9.2	-8.5
		S-KTP-R3-Br	S-KTP-R3-CF <sub>3</sub>	S-KTP-R3-Cl	S-KTP-R3-CN	S-KTP-R3-F	S-KTP-R3-NH <sub>2</sub>	S-KTP-R3-NO <sub>2</sub>	S-KTP-R3-OH
<b>A</b>		-7.7	-7.7	-8.3	-7.7	-9.0	-8.2	-7.4	-8.4
<b>B</b>		-8.4	-9.8	-8.7	-8.5	-9.0	-8.5	-9.0	-8.5
		S-KTP-R4-Br	S-KTP-R4-CF <sub>3</sub>	S-KTP-R4-Cl	S-KTP-R4-CN	S-KTP-R4-F	S-KTP-R4-NH <sub>2</sub>	S-KTP-R4-NO <sub>2</sub>	S-KTP-R4-OH
<b>A</b>		-8.8	-9.4	-8.9	-9.0	-9.3	-8.8	-9.1	-8.8
<b>B</b>		-9.1	-10.1	-9.0	-9.2	-9.4	-8.7	-9.3	-8.6
		S-KTP-R5-Br	S-KTP-R5-CF <sub>3</sub>	S-KTP-R5-Cl	S-KTP-R5-CN	S-KTP-R5-F	S-KTP-R5-NH <sub>2</sub>	S-KTP-R5-NO <sub>2</sub>	S-KTP-R5-OH
<b>A</b>		-9.0	-9.2	-8.8	-9.7	-8.8	-8.9	-9.1	-8.9
<b>B</b>		-8.9	-9.1	-9.1	-9.7	-9.2	-9.1	-9.2	-9.0
		S-KTP-R6-Br	S-KTP-R6-CF <sub>3</sub>	S-KTP-R6-Cl	S-KTP-R6-CN	S-KTP-R6-F	S-KTP-R6-NH <sub>2</sub>	S-KTP-R6-NO <sub>2</sub>	S-KTP-R6-OH
<b>A</b>		-5.9	-7.2	-7.8	-7.4	-8.2	-7.6	-6.5	-7.7
<b>B</b>		-8.7	-9.0	-8.9	-9.1	-8.9	-8.8	-8.6	-8.7
		S-KTP-R7-Br	S-KTP-R7-CF <sub>3</sub>	S-KTP-R7-Cl	S-KTP-R7-CN	S-KTP-R7-F	S-KTP-R7-NH <sub>2</sub>	S-KTP-R7-NO <sub>2</sub>	S-KTP-R7-OH
<b>A</b>		-8.6	-7.0	-8.9	-8.9	-9.2	-8.6	-8.9	-8.7
<b>B</b>		-9.1	-8.8	-9.3	-9.6	-9.4	-9.1	-9.6	-9.1
		S-KTP-R8-Br	S-KTP-R8-CF <sub>3</sub>	S-KTP-R8-Cl	S-KTP-R8-CN	S-KTP-R8-F	S-KTP-R8-NH <sub>2</sub>	S-KTP-R8-NO <sub>2</sub>	S-KTP-R8-OH
<b>A</b>		-6.9	-7.7	-7.7	-7.2	-8.4	-7.6	-7.7	-7.9
<b>B</b>		-8.5	-9.1	-8.9	-8.9	-8.9	-8.7	-8.2	-8.7
		S-KTP-R9-Br	S-KTP-R9-CF <sub>3</sub>	S-KTP-R9-Cl	S-KTP-R9-CN	S-KTP-R9-F	S-KTP-R9-NH <sub>2</sub>	S-KTP-R9-NO <sub>2</sub>	S-KTP-R9-OH
<b>A</b>		-7.4	-8.5	-8.3	-7.7	-9.2	-7.9	-8.0	-8.7
<b>B</b>		-8.3	-8.0	-8.4	-8.5	-9.1	-8.8	-8.6	-8.7

L'analyse du [Tableau 9](#) montre que le docking moléculaire pour certains analogues conçus sur la base de la stratégie D présente des énergies d'interaction faibles à celui du composé de départ **S-KTP** (une faible énergie signifie une bonne affinité entre le ligand et le récepteur).

Par la suite, les ligands avec une énergie libre ( $\Delta G$ ) plus faible ont été considérés comme les résultats les plus appropriés. Sur la base des scores de docking, les résultats ont été classés selon l'ordre d'activité décroissante (voir [Tableau 10](#)).

Par conséquent, pour le reste de notre travail, seulement 20 composés ont été sélectionnés et prévu pour être les systèmes les plus actifs puisqu'ils se caractérisent par une énergie de liaison plus basse comparant au composé de départ **S-KTP**. On note qu'on a pris en considération le composé **S-KTP-R8-NH<sub>2</sub>** possédant un score de -7.6 kcal/mol (Chaîne A) / -8.7 kcal/mol (Chaîne B) pour un éventuel test ADMET. Les 21 composés sont illustrés dans le [Schéma 4](#).

**Tableau 10** : Énergie d'interaction ( $\Delta G$ , kcal/mol) calculée par docking moléculaire des 21 composés issus de la stratégie D.

	$\Delta G$ (kcal/mol)	
	<i>5F1A-Chaîne A</i>	<i>5F1A-Chaîne B</i>
<b>S-KTP</b>	-8.9	-8.7
<b>S-KTP-R1-CN</b>	-9.7	-9.7
<b>S-KTP-R5-CN</b>	-9.7	-9.7
<b>S-KTP-R2-CF<sub>3</sub></b>	-9.6	-10.1
<b>S-KTP-R4-CF<sub>3</sub></b>	-9.4	-10.1
<b>S-KTP-R2-F</b>	-9.3	-9.4
<b>S-KTP-R4-F</b>	-9.3	-9.4
<b>S-KTP-R2-NO<sub>2</sub></b>	-9.3	-9.2
<b>S-KTP-R7-F</b>	-9.2	-9.4
<b>S-KTP-R1-CF<sub>3</sub></b>	-9.2	-9.2
<b>S-KTP-R1-NO<sub>2</sub></b>	-9.2	-9.2
<b>S-KTP-R5-CF<sub>3</sub></b>	-9.2	-9.1
<b>S-KTP-R9-F</b>	-9.2	-9.1
<b>S-KTP-R2-CN</b>	-9.1	-9.7
<b>S-KTP-R4-NO<sub>2</sub></b>	-9.1	-9.3
<b>S-KTP-R5-NO<sub>2</sub></b>	-9.1	-9.2
<b>S-KTP-R4-CN</b>	-9.0	-9.2
<b>S-KTP-R1-Cl</b>	-9.0	-9.0
<b>S-KTP-R3-F</b>	-9.0	-9.0
<b>S-KTP-R1-Br</b>	-9.0	-8.9
<b>S-KTP-R5-Br</b>	-9.0	-8.9
<b>S-KTP-R8-NH<sub>2</sub></b>	-7.6	-8.7

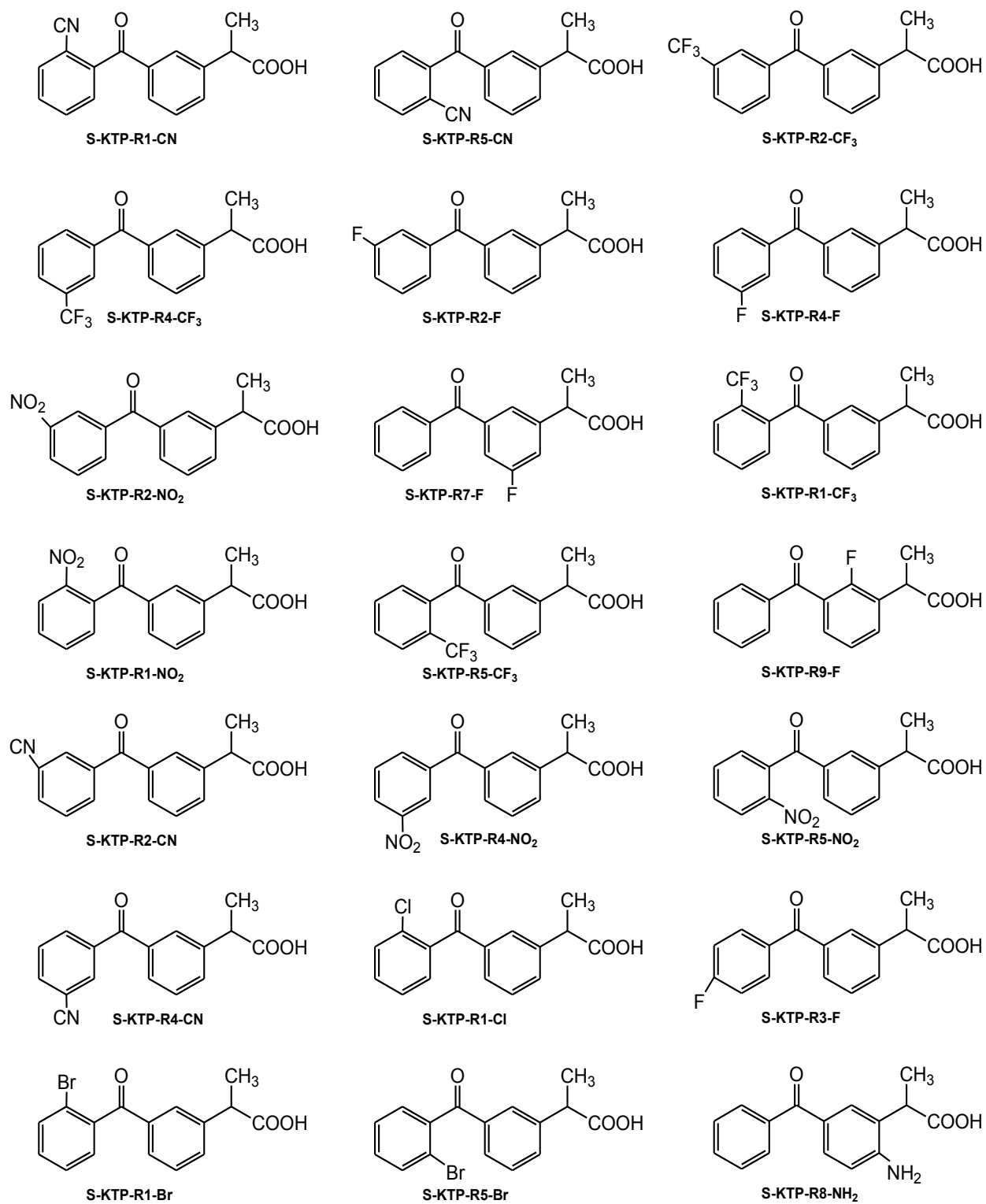


Schéma 4.

#### IV. 4 Évaluation des paramètres pharmacocinétiques ADMET

Plusieurs études soutiennent le fait qu'un bon candidat médicament doit posséder, en plus d'une activité élevée envers la cible, des propriétés ADMET compatibles avec une application biologique. Dans ce contexte, il était indispensable de conforter notre étude par une évaluation de certains paramètres pharmacocinétiques régissant les critères ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, et Toxicité) des meilleurs composés issus de l'étude docking moléculaire. Leurs paramètres ont été comparés avec ceux du kétoprofène. Les paramètres pharmacocinétiques ADMET expérimentales du kétoprofène sont donnés dans le premier chapitre.

##### IV. 4. 1 Absorption (A)

Un bon candidat médicament doit être rapidement et complètement absorbé dans la circulation systémique (sanguine). Dans notre travail, nous avons prédit trois paramètres pharmacocinétiques correspondant à l'absorption, à savoir : Caco-2 (colon adénocarcinome), HIA (Human intestinal absorption) et F% (Oral Bioavailability) à l'aide du serveur ADMETLab. Les résultats sont regroupés dans le [Tableau 11](#). On rappelle que chaque paramètre a été défini dans le deuxième chapitre.

L'analyse du [Tableau 11](#) montre que :

- Les 21 composés possèdent une réponse positive (Oui) au paramètre F%. Les candidats présentent une biodisponibilité orale. Cela nous mène à dire que ces pharmacophores peuvent être administrés par voie orale et par la suite une dose du médicament peut atteindre finalement le site d'action thérapeutique.
- Les 21 composés présentent une réponse positive (Oui) au paramètre HIA. Cela veut dire que les candidats administrés par voie orale sont absorbés du système gastro-intestinal dans la circulation sanguine du corps humain.
- Les 21 composés possèdent des valeurs de Caco-2 supérieures à -5.15 ( $> -5.15$  cm/s). Ceci montre que ces composés ne sont pas potentiellement cancérogènes par leurs modes d'absorption intestinale.

**Tableau 11** : Prédiction de trois paramètres pharmacocinétiques correspondant à l'absorption (A) du médicament S-KTP et ses 21 analogues : Caco-2 (colon adenocarcinoma), HIA (Human intestinal absorption) et F% (Oral Bioavailability).

<b>Absorption</b>			
	<b>Caco-2 (cm/s)</b>	<b>HIA</b>	<b>F%</b>
<b>S-KTP</b>	-4.487	Oui	Oui
<b>S-KTP-R1-CN</b>	-4.581	Oui	Oui
<b>S-KTP-R5-CN</b>	-4.581	Oui	Oui
<b>S-KTP-R2-CF<sub>3</sub></b>	-4.692	Oui	Oui
<b>S-KTP-R4-CF<sub>3</sub></b>	-4.692	Oui	Oui
<b>S-KTP-R2-F</b>	-4.536	Oui	Oui
<b>S-KTP-R4-F</b>	-4.536	Oui	Oui
<b>S-KTP-R2-NO<sub>2</sub></b>	-4.724	Oui	Oui
<b>S-KTP-R7-F</b>	-4.530	Oui	Oui
<b>S-KTP-R1-CF<sub>3</sub></b>	-4.687	Oui	Oui
<b>S-KTP-R1-NO<sub>2</sub></b>	-4.692	Oui	Oui
<b>S-KTP-R5-CF<sub>3</sub></b>	-4.687	Oui	Oui
<b>S-KTP-R9-F</b>	-4.525	Oui	Oui
<b>S-KTP-R2-CN</b>	-4.578	Oui	Oui
<b>S-KTP-R4-NO<sub>2</sub></b>	-4.724	Oui	Oui
<b>S-KTP-R5-NO<sub>2</sub></b>	-4.692	Oui	Oui
<b>S-KTP-R4-CN</b>	-4.578	Oui	Oui
<b>S-KTP-R1-Cl</b>	-4.519	Oui	Oui
<b>S-KTP-R3-F</b>	-4.535	Oui	Oui
<b>S-KTP-R1-Br</b>	-4.575	Oui	Oui
<b>S-KTP-R5-Br</b>	-4.575	Oui	Oui
<b>S-KTP-R8-NH<sub>2</sub></b>	-4.763	Oui	Oui

**Conclusion sur l'absorption (A) :**

*Le kétoprofène ainsi que les 21 composés peuvent être administrés par voie orale, et ne sont pas potentiellement cancérigènes par leur mode d'absorption intestinale ce qui rend possible leur accès au sang.*

#### IV. 4. 2 Distribution (D)

Un bon candidat médicament doit être distribué spécifiquement vers son site d'action dans le corps. Dans notre travail, nous avons prédit deux paramètres pharmacocinétiques correspondant à la distribution, à savoir : PPB (Protein Plasma Binding) et BBB (Blood–Brain Barrier) à l'aide du serveur ADMETlab. Les résultats sont regroupés dans le [Tableau 12](#). On rappelle que chaque paramètre a été défini dans le deuxième chapitre.

**Tableau 12** : Prédiction de deux paramètres pharmacocinétiques correspondant à la distribution (D) du médicament S-KTP et ses 21 analogues : PPB (Protein Plasma Binding) et BBB (Blood–Brain Barrier).

Distribution		
	PPB (%)	BBB
<b>S-KTP</b>	92.533	Oui
<b>S-KTP-R1-CN</b>	91.637	Oui
<b>S-KTP-R5-CN</b>	91.637	Oui
<b>S-KTP-R2-CF<sub>3</sub></b>	94.504	Oui
<b>S-KTP-R4-CF<sub>3</sub></b>	94.504	Oui
<b>S-KTP-R2-F</b>	93.203	Oui
<b>S-KTP-R4-F</b>	93.203	Oui
<b>S-KTP-R2-NO<sub>2</sub></b>	91.518	Oui
<b>S-KTP-R7-F</b>	92.986	Oui
<b>S-KTP-R1-CF<sub>3</sub></b>	94.371	Oui
<b>S-KTP-R1-NO<sub>2</sub></b>	91.408	Oui
<b>S-KTP-R5-CF<sub>3</sub></b>	94.371	Oui
<b>S-KTP-R9-F</b>	92.377	Oui
<b>S-KTP-R2-CN</b>	91.442	Oui
<b>S-KTP-R4-NO<sub>2</sub></b>	91.518	Oui
<b>S-KTP-R5-NO<sub>2</sub></b>	91.408	Oui
<b>S-KTP-R4-CN</b>	91.442	Oui
<b>S-KTP-R1-Cl</b>	94.389	Oui
<b>S-KTP-R3-F</b>	90.958	Oui
<b>S-KTP-R1-Br</b>	94.802	Oui
<b>S-KTP-R5-Br</b>	94.802	Oui
<b>S-KTP-R8-NH<sub>2</sub></b>	92.565	Oui

L'analyse du [Tableau 12](#) montre que

- Les 21 composés présentent une réponse positive (Oui) au paramètre BBB. Donc les candidats peuvent être distribués sans qu'ils aient de problèmes vis-à-vis le système nerveux central (SNC), c'est-à-dire ces derniers n'impliquent pas de pathologies lors de leur distribution.
- Les 21 composés possèdent des pourcentages de PPB supérieur à 90% (> 90%). Ceci montre que les candidats peuvent former une liaison aux protéines plasmatiques humaines, ce qui est crucial pour la distribution d'un médicament potentiel dans les tissus corporels.
- Pour le kétoprofène **S-KTP**, on constate un très faible écart entre la valeur du pourcentage PPB (92.533%) prédite par le serveur ADMETlab et celle trouvée expérimentalement (99%).

#### **Conclusion sur la distribution (D) :**

*Le kétoprofène ainsi que les 21 composés ne possèdent pas un caractère toxique lors de leur délivrance dans le système nerveux central, ainsi ils peuvent formés une liaison aux protéines plasmatiques humaines. D'après ces deux prédictions on peut dire que le kétoprofène ainsi que les 21 composés peuvent être distribués spécifiquement vers leur site d'action thérapeutique dans le corps humain.*

#### **IV. 4. 3 Métabolisme (M)**

Un bon candidat médicament doit être métabolisé d'une manière à ne pas altérer les fonctions de l'organisme. Dans notre travail, nous avons prédit deux paramètres pharmacocinétiques correspondant au métabolisme, à savoir : CYP450 Substrat (P450 CYP Substrat) et CYP450 Inhibiteur (P450 CYP Inhibitor) à l'aide du serveur ADMETlab. Les résultats sont regroupés dans le [Tableau 13](#). On mentionne que chaque paramètre a été défini dans le deuxième chapitre.

On rappelle que :

- Les notations 1A2, 3A4, 2C9, 2C19 et 2D6 représentent les enzymes CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6, respectivement. Ce sont des isoformes de Cytochrome P450 (CYP450) qui métabolisent 90% des médicaments. Ces enzymes sont principalement exprimées dans le foie.
  
- Le test P450 CYP Substrat est réalisé pour confirmer si le médicament qui subira une réaction chimique ou métabolique avec une ou plusieurs isoforme de l'enzyme CYP450 va produire des produits ou des métabolites différents du substrat d'origine qui peuvent être toxiques.
  - ✧ Une réponse négative (Non) (effet non substrat) à ce test confirme un bon métabolisme du médicament, c'est-à-dire que le médicament ne génère pas de produits toxiques.
  - ✧ Une réponse positive (Oui) (effet substrat) à ce test confirme un mauvais métabolisme du médicament, c'est-à-dire que le médicament génère des produits toxiques.
  
- Le test P450 CYP Inhibiteur est réalisé pour voir si le médicament a le pouvoir de stopper ou de diminuer l'activité d'une ou de plusieurs isoforme de l'enzyme CYP450. L'inhibition de cette enzyme est une source importante d'interactions médicamenteuses indésirables étant donné que les changements dans l'activité enzymatique CYP peuvent affecter le métabolisme des médicaments.
  - ✧ Une réponse négative (Non) (effet non inhibiteur) à ce test confirme un bon métabolisme du médicament, c'est-à-dire pas d'influence sur l'activité des isoformes de l'enzyme CYP450.
  - ✧ Une réponse positive (Oui) (effet inhibiteur) à ce test confirme un mauvais métabolisme du médicament, c'est-à-dire une influence sur l'activité des isoformes de l'enzyme CYP450.



**Tableau 13** : Prédiction de deux paramètres pharmacocinétiques correspondant au métabolisme (M) du S-KTP et ses 21 analogues : CYP450 Substrat (P450 CYP Substrat) et CYP450 Inhibiteur (P450 CYP Inhibitor).

	Métabolisme									
	P450 CYP Substrat					P450 CYP Inhibiteur				
	1A2	3A4	2C9	2C19	2D6	1A2	3A4	2C9	2C19	2D6
<b>S-KTP</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>S-KTP-R1-CN</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>S-KTP-R5-CN</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>S-KTP-R2-CF<sub>3</sub></b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>S-KTP-R4-CF<sub>3</sub></b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>S-KTP-R2-F</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>S-KTP-R4-F</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>S-KTP-R2-NO<sub>2</sub></b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
<b>S-KTP-R7-F</b>	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>S-KTP-R1-CF<sub>3</sub></b>	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
<b>S-KTP-R1-NO<sub>2</sub></b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
<b>S-KTP-R5-CF<sub>3</sub></b>	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
<b>S-KTP-R9-F</b>	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
<b>S-KTP-R2-CN</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>S-KTP-R4-NO<sub>2</sub></b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
<b>S-KTP-R5-NO<sub>2</sub></b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
<b>S-KTP-R4-CN</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>S-KTP-R1-Cl</b>	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>S-KTP-R3-F</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>S-KTP-R1-Br</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
<b>S-KTP-R5-Br</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
<b>S-KTP-R8-NH<sub>2</sub></b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non

Les résultats du [Tableau 13](#) montrent que :

- Le kétoprofène ainsi que 10 composés « **S-KTP-R1-CN**, **S-KTP-R5-CN**, **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>**, **S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>**, **S-KTP-R2-F**, **S-KTP-R4-F**, **S-KTP-R2-CN**, **S-KTP-R4-CN**, **S-KTP-R3-F** et **S-KTP-R8-NH<sub>2</sub>** » présentent une réponse négative (Non) aux tests P450 CYP substrat / inhibiteur, donc ces derniers présentent un bon métabolisme.
- Une réponse positive (Oui) aux tests P450 CYP Substrat vis-à-vis l'activité des enzymes P450 CYP (1A2, 2C9 et 2C19) confirme un mauvais métabolisme pour les cinq candidats « **S-KTP-R7-F**, **S-KTP-R1-CF<sub>3</sub>**, **S-KTP-R5-CF<sub>3</sub>**, **S-KTP-R9-F** et **S-KTP-R1-Cl** ».

- Une réponse positive (Oui) aux tests P450 CYP inhibiteur vis-à-vis l'activité de l'enzyme CYP2C9 confirme un mauvais métabolisme pour les neuf candidats « **S-KTP-R2-NO<sub>2</sub>**, **S-KTP-R1-CF<sub>3</sub>**, **S-KTP-R1-NO<sub>2</sub>**, **S-KTP-R5-CF<sub>3</sub>**, **S-KTP-R9-F**, **S-KTP-R4-NO<sub>2</sub>**, **S-KTP-R5-NO<sub>2</sub>**, **S-KTP-R1-Br** et **S-KTP-R5-Br** ».

#### **Conclusion sur le métabolisme (M) :**

*On conclue que les tests P450 CYP Substrat et P450 CYP Inhibiteur font ressortir 10 candidats « S-KTP-R1-CN, S-KTP-R5-CN, S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>, S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>, S-KTP-R2-F, S-KTP-R4-F, S-KTP-R2-CN, S-KTP-R4-CN, S-KTP-R3-F et S-KTP-R8-NH<sub>2</sub> » pouvant être métabolisés d'une manière à ne pas altérer les fonctions de l'organisme.*

#### **IV. 4.4 Excrétion (E)**

Un bon candidat médicament doit être éliminé de manière appropriée sans causer de dommages. Dans notre travail, nous avons prédit deux paramètres pharmacocinétiques correspondant à l'excrétion, à savoir : le temps demi-vie ( $T_{1/2}$ ) exprimé en heure (h) et la Clairance (CL) exprimé en (mL/min/kg) à l'aide du serveur ADMETlab. Les résultats sont regroupés dans le [Tableau 14](#). On mentionne que chaque paramètre a été défini dans le deuxième chapitre.

On rappelle que :

- Pour une bonne excrétion médicamenteuse, il faut que le temps de demi-vie  $T_{1/2}$  (temps nécessaire à la concentration d'un composé dans la circulation systémique pour réduire de moitié) soit supérieur à 8 heures. Pour une mauvaise excrétion, le  $T_{1/2}$  soit inférieur à 3h.
- On note que la clairance CL d'une substance est le volume de solution totalement épuré (à concentration constante) de cette substance par unité de temps. Pour une ;
  - ✧ Mauvaise Excrétion il faut que la clairance soit inférieure à 5 mL/min/kg.
  - ✧ Excrétion Moyenne il faut que la clairance soit comprise entre 5 et 15 mL/min/kg.
  - ✧ Bonne Excrétion il faut que la clairance soit supérieure à 15 mL/min/kg.

**Tableau 14** : Prédiction de deux paramètres pharmacocinétiques correspondant à l'excrétion (E) du médicament S-KTP et ses 21 analogues : temps demi-vie ( $T_{1/2}$ ) exprimé en heure (h) et la clairance (CL) exprimé en (mL/min/kg).

	Excrétion	
	$T_{1/2}$ (h)	CL (mL/min/kg)
<b>S-KTP</b>	1.078	0.784
<b>S-KTP-R1-CN</b>	1.254	1.029
<b>S-KTP-R5-CN</b>	1.254	1.029
<b>S-KTP-R2-CF<sub>3</sub></b>	1.459	1.148
<b>S-KTP-R4-CF<sub>3</sub></b>	1.459	1.148
<b>S-KTP-R2-F</b>	1.294	1.186
<b>S-KTP-R4-F</b>	1.294	1.186
<b>S-KTP-R2-NO<sub>2</sub></b>	0.956	1.000
<b>S-KTP-R7-F</b>	1.308	1.165
<b>S-KTP-R1-CF<sub>3</sub></b>	1.632	1.158
<b>S-KTP-R1-NO<sub>2</sub></b>	1.045	1.070
<b>S-KTP-R5-CF<sub>3</sub></b>	1.632	1.158
<b>S-KTP-R9-F</b>	1.432	1.230
<b>S-KTP-R2-CN</b>	1.175	1.066
<b>S-KTP-R4-NO<sub>2</sub></b>	0.956	1.000
<b>S-KTP-R5-NO<sub>2</sub></b>	1.045	1.070
<b>S-KTP-R4-CN</b>	1.175	1.066
<b>S-KTP-R1-Cl</b>	1.367	0.834
<b>S-KTP-R3-F</b>	1.282	1.162
<b>S-KTP-R1-Br</b>	1.455	0.698
<b>S-KTP-R5-Br</b>	1.455	0.698
<b>S-KTP-R8-NH<sub>2</sub></b>	1.172	1.531

L'analyse du [Tableau 14](#) montre que :

- Le médicament kétoprofène (CL = 0.784 mL/min/kg) et les 21 candidats (CL = 0.698 – 1.531 mL/min/kg) présentent une clairance inférieure à 5 mL/min/kg.
- Le médicament kétoprofène ( $T_{1/2}$  = 1.078 h) et les 21 candidats ( $T_{1/2}$  = 0.956 h – 1.632 h) présentent un temps de demi-vie inférieur à 3 heures.
- On rappelle que le temps de demi-vie expérimental du kétoprofène est de 1 à 2 heures.

**Conclusion sur l'excrétion (E) :**

En conséquence une excrétion mauvaise simulée par le temps de demi-vie  $T_{1/2}$  et la clairance CL pour le médicament de départ et les 21 candidats.

**Remarque :**

La plupart des AINS sont des médicaments à faible clairance, ils sont éliminés après un métabolisme pratiquement complet. L'élimination est si rapide que peu ou pas d'accumulation est déduit dans le plasma même après une administration répétée. Généralement environ 80% des AINS administrés sont excrétés dans l'urine, principalement sous forme de métabolite glucuroconjugué. Cela provoque une diminution des niveaux de glucuronidation et par la suite un dysfonctionnement hépatique. C'est l'un des effets indésirables de cette catégorie de médicaments. [23,24]

**IV. 4. 5 Toxicité (T)**

Un candidat médicament doit présenter un profil de sécurité acceptable dans toutes les études toxicologiques requises. Le serveur ADMETlab utilise des descripteurs permettant non seulement de déterminer le profil de sécurité mais aussi de simuler les degrés des effets toxiques potentiels d'un composé vis-à-vis plusieurs tests. Dans notre travail, nous avons simulé la toxicité potentielle des composés par le test de hERG, le test d'Ames et la toxicité aiguë LD50. Les résultats sont regroupés dans le [Tableau 15](#). On mentionne que chaque paramètre a été défini dans le deuxième chapitre.

On rappelle que :

- Une réponse positive (Oui) au test hERG confirme l'inhibition du gène hERG et cela est une source majeure d'un déclenchement de problèmes cardiaques plus au moins graves.
- Une réponse positive (Oui) au test d'Ames confirme que le composé a la capacité d'induire des mutations dans l'ADN.
- La détermination de la toxicité aiguë exprimée en dose létale médiane (LD50, mg/kg) est une étape majeure dans la découverte de médicaments. On parle d'une :
  - ✧ Forte Toxicité si :  $1 \text{ mg/kg} < \text{LD50} < 50 \text{ mg/kg}$
  - ✧ Toxicité Moyenne si :  $51 \text{ mg/kg} < \text{LD50} < 500 \text{ mg/kg}$
  - ✧ Faible Toxicité si :  $501 \text{ mg/kg} < \text{LD50} < 5000 \text{ mg/kg}$

**Tableau 15** : Prédiction de deux paramètres pharmacocinétiques correspondant à la toxicité (T) du médicament S-KTP et ses 21 analogues : le test de hERG, le test d'Ames et la toxicité aiguë LD50.

	Toxicité		
	hERG	AMES	LD50 (mg/kg)
<b>S-KTP</b>	Non	Non	885.770
<b>S-KTP-R1-CN</b>	Non	Non	760.437
<b>S-KTP-R5-CN</b>	Non	Non	760.437
<b>S-KTP-R2-CF<sub>3</sub></b>	Non	Non	1325.062
<b>S-KTP-R4-CF<sub>3</sub></b>	Non	Non	1325.062
<b>S-KTP-R2-F</b>	Non	Non	663.755
<b>S-KTP-R4-F</b>	Non	Non	663.755
<b>S-KTP-R2-NO<sub>2</sub></b>	Non	Oui	785.381
<b>S-KTP-R7-F</b>	Non	Non	594.303
<b>S-KTP-R1-CF<sub>3</sub></b>	Non	Non	1742.754
<b>S-KTP-R1-NO<sub>2</sub></b>	Non	Oui	706.449
<b>S-KTP-R5-CF<sub>3</sub></b>	Non	Non	1742.754
<b>S-KTP-R9-F</b>	Non	Non	532.118
<b>S-KTP-R2-CN</b>	Non	Non	861.119
<b>S-KTP-R4-NO<sub>2</sub></b>	Non	Oui	785.381
<b>S-KTP-R5-NO<sub>2</sub></b>	Non	Oui	706.449
<b>S-KTP-R4-CN</b>	Non	Non	861.119
<b>S-KTP-R1-Cl</b>	Non	Non	875.975
<b>S-KTP-R3-F</b>	Non	Non	647.154
<b>S-KTP-R1-Br</b>	Non	Non	791.918
<b>S-KTP-R5-Br</b>	Non	Non	791.918
<b>S-KTP-R8-NH<sub>2</sub></b>	Non	Non	828.393

L'analyse des résultats du [Tableau 15](#) montre que :

- Les 21 composés y compris le kétoprofène présentent un test hERG négatif (Non). Ces candidats ne tendent pas à développer des problèmes cardiaques.
- Les quatre composés «**S-KTP-R2-NO<sub>2</sub>**, **S-KTP-R1-NO<sub>2</sub>**, **S-KTP-R4-NO<sub>2</sub>**, et **S-KTP-R5-NO<sub>2</sub>**» sont potentiellement toxiques, ils présentent des réponses positives (Oui) au test d'Ames. En évidence, on constate que ces candidats possèdent un groupement fonctionnel Nitro (NO<sub>2</sub>) en différentes positions du cycle benzylique.

- Les 21 composés y compris le kétoprofène présentent une faible toxicité. En effet la dose létale médiane LD50 des candidats est comprise entre 532.118 (mg/kg) pour le **S-KTP-R9-F** et 1742.754 (mg/kg) pour le **S-KTP-R1-CF<sub>3</sub>**.

#### ***Conclusion sur la toxicité (T) :***

*En conséquence, 17 candidats présentent un profil de sécurité potentiellement acceptable dans les études toxicologiques en se référant aux différents tests (test de hERG test d'Ames) et à la détermination du degré de la toxicité aiguë LD50.*

#### ***Conclusion sur le filtrage ADMET***

- ✓ On rappelle que parmi les 21 candidats considérés, nous avons pris en compte le composé **S-KTP-R8-NH<sub>2</sub>**. On remarque que le candidat possède des paramètres ADMET compatibles avec une application biologique mais une faible activité envers la cible chose qu'on a affirmé avec l'étude docking moléculaire. Par conséquent, on constate que la conception rationnelle de nouveaux analogues d'un médicament doit être basée sur les deux stratégies : la simulation docking moléculaire et la prédiction des paramètres pharmacocinétiques ADMET.
- ✓ On constate qu'il y a parmi les 20 candidats sélectionnés ayant présenté un meilleur score inférieur à celui du médicament de départ **S-KTP** « -8.9 kcal/mol (chaîne A) / -8.7 kcal/mol (chaîne B) » quelques-uns qui n'atteignent pas les phases cliniques à cause de leurs paramètres pharmacocinétiques défavorables. En conséquence, seulement 9 composés « **S-KTP-R1-CN**, **S-KTP-R5-CN**, **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>**, **S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>**, **S-KTP-R2-F**, **S-KTP-R4-F**, **S-KTP-R2-CN**, **S-KTP-R4-CN**, et **S-KTP-R3-F** » présentent une bonne affinité envers la cible **COX-2** (5F1A) et un bon profil ADMET. Ces composés peuvent être proposés comme nouveaux candidats-médicaments.

Pour le reste de notre travail, nous avons sélectionnés seulement les quatre premiers candidats. Il s'agit de « **S-KTP-R1-CN**, **S-KTP-R5-CN**, **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>** et **S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>** ».

#### IV. 5 Propriétés physico-chimiques

Afin d'appliquer les différentes règles druglikeness, il était indispensable de conforter notre étude par évaluation de certaines propriétés physico-chimiques. Nous avons calculé le poids molaire (MW), la solubilité (Log S), l'hydrophobicité (Log D<sub>7.4</sub>, Log P, MCLogP) et la constante d'acidité (pKa) (voir [Tableau 16](#)). Dans le [Tableau 17](#), nous avons reporté le nombre d'Accepteur d'Hydrogène (n.Hacc), le nombre de Donneur d'Hydrogène (n.Hdon), la Surface Polaire Topologique (TPSA), la réfractivité Molaire (MR) et certaines propriétés géométriques : nombre d'atomes (n.At), nombre de cycles (n.Cyl), nombre de liaisons rigides (n.LR) et nombre de liaisons flexibles (n.LF). On mentionne que chaque propriété a été définie dans le deuxième chapitre.

**Tableau 16 :** Propriétés physico-chimiques du S-KTP et des quatre composés sélectionnés.

	Stœchiométrie	MW (g/mol)	LogS	LogD <sub>7.4</sub>	LogP	MCLogP	pKa
<b>S-KTP</b>	C16 H14 O3	254.285	48.901	0.389	3.106	3.106	4.65
<b>S-KTP-R1-CN</b>	C17 H13 N O3	279.295	37.417	0.220	2.977	2.977	4.14
<b>S-KTP-R5-CN</b>	C17 H13 N O3	279.295	37.417	0.220	2.977	2.977	4.14
<b>S-KTP-R2-CF<sub>3</sub></b>	C17 H13 F3 O3	322.282	2.872	0.768	4.125	4.125	4.52
<b>S-KTP-R4-CF<sub>3</sub></b>	C17 H13 F3 O3	322.282	2.872	0.768	4.125	4.125	4.52

**Tableau 17 :** Surface Polaire Topologique (TPSA), Réfractivité Molaire (MR) et certaines propriétés géométriques du S-KTP et des quatre composés sélectionnés.

	n.Hdon	n.Hacc	n.At	n.Cyl	n.LR	n.LF	TPSA	MR
<b>S-KTP</b>	1	2	33	2	16	4	54.37	72.367
<b>S-KTP-R1-CN</b>	1	3	34	2	18	4	78.16	77.082
<b>S-KTP-R5-CN</b>	1	3	34	2	18	4	78.16	77.082
<b>S-KTP-R2-CF<sub>3</sub></b>	1	2	36	2	19	5	54.37	77.369
<b>S-KTP-R4-CF<sub>3</sub></b>	1	2	36	2	19	5	54.37	77.369

L'analyse des résultats du [Tableau 16](#) montre que :

- Le médicament kétoprofène présente une solubilité de (LogS = 48.901), comprise entre 10 et 60, cela indique que sa solubilité aqueuse est modérée (moyennement soluble dans l'eau). En effet, la valeur du coefficient de partage (LogP = 3.106) qui est supérieure à 3 (LogP >3) nous affirme l'information. Par conséquent le kétoprofène possède un caractère hydrophobe.

- Cependant, on note que les deux candidats « **S-KTP-R1-CN** et **S-KTP-R5-CN** » présentent une solubilité modérée ( $\text{LogS} = 10 - 60$ ), alors que les deux autres « **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>**, et **S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>** » présentent une faible solubilité dans l'eau. Ces informations sont confirmées par les valeurs élevées du coefficient de partage LogP. Ceci démontre le caractère hydrophobe de nos composés rendant leur solubilité dans les milieux aqueux difficile et facile dans les lipides.

#### IV. 6 Application des règles druglikeness

Bien que les chimistes médicaux et les scientifiques pharmaceutiques aient utilisé des propriétés de diverses façons depuis de nombreuses années, l'élaboration des règles druglikeness est devenue très utile. Les règles ont été utilisées chez Pfizer pour quelques années avant leur publication et depuis sont devenues largement utilisées et surtout indispensables.

Dans notre travail, cinq règles druglikeness ont été appliquées sur le médicament kétoprofène et les quatre candidats, à savoir : la règle Lipinski (1996), la règle Ghose (1998), la règle Oprea (1999), la règle Veber (2002) et la règle Varma (2009). Les critères de chaque règle sont rappelés dans le [Tableau 18](#). En se basant sur les propriétés illustrées dans les [Tableaux 16](#) et [17](#) et en appliquant les critères de chaque règle, nous avons obtenu les résultats qui sont résumés dans le [Tableau 19](#).

**Tableau 18** : Critères des cinq règles druglikeness : Lipinski, Ghose, Oprea, Veber et Varma.

Règles	Lipinski	Ghose	Oprea	Veber	Varma
critères	MW ≤ 500 Log P ≤ 5 n.Hacc ≤ 10 n.Hdon ≤ 5	- 5.6 < MclogP < -0.4 160 < MW < 480 40 < MR < 130 20 < n.At < 70	n.Cyl ≥ 3 n.LR ≥ 18 n.LF ≥ 6	n.LF ≤ 10 TPSA ≤ 140 Ou n.Hacc ≤ 12 n.Hdon ≤ 12	MW ≤ 500 TPSA ≤ 125 -5 < log D < -2 n.Hacc + n.Hdon ≤ 9 n.LF ≤ 1

**Tableau 19** : Application des critères des cinq règles druglikeness sur le S-KTP et les quatre composés.

	Lipinski	Ghose	Oprea	Veber	Varma
<b>S-KTP</b>	100.00%	100.00%	0.00%	100.00%	100.00%
<b>S-KTP-R1-CN</b>	100.00%	100.00%	33.33%	100.00%	100.00%
<b>S-KTP-R5-CN</b>	100.00%	100.00%	33.33%	100.00%	100.00%
<b>S-KTP-R2-CF<sub>3</sub></b>	100.00%	100.00%	33.33%	100.00%	100.00%
<b>S-KTP-R4-CF<sub>3</sub></b>	100.00%	100.00%	33.33%	100.00%	100.00%



L'analyse des résultats du [Tableau 19](#) montre que :

- Le kétoprofène et les quatre composés « **S-KTP-R1-CN**, **S-KTP-R5-CN**, **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>**, et **S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>** » répondent aux critères des quatre règles Lipinski, Ghose, Veber et Varma. En franchissant ces filtres cela nous a indiqué sur leur tendance à être administrés par voie orale sans poser de problèmes.
- Par ailleurs, on constate que le médicament kétoprofène ainsi que les quatre composés n'obéissent pas aux critères de la règle Oprea. Mais malgré cela, on remarque une amélioration des analogues (**33%**) par rapport à la molécule de départ (**0%**).

#### IV. 7 Analyse des modes de liaisons des composés étudiés

L'analyse visuelle est une étape complémentaire du calcul docking moléculaire. Elle permet de montrer si les orientations des ligands au sein des complexes simulés par Autodock Vina sont correctement orientées dans le site actif de la protéine cible. L'analyse visuelle permet d'avoir une vision sur les types de liaisons formées entre le site actif du récepteur et le ligand, ainsi que les distances exprimées en Å.

On rappelle que la structure 3D de la protéine Prostaglandine G/H synthase 2 (COX-2) a été obtenue sous forme PDB (code ID : **5F1A**). Le site actif des deux chaînes de cette protéine est :

Chaîne-A : LEU352 ; LEU384 ; TYR385 ; TRY387 ; GLY526 ; ALA527 et SER530.

Chaîne-B : LEU352 ; LEU384 ; TYR385 ; TRY387 ; GLY526 ; ALA527 et SER530.

L'analyse visuelle des quatre candidats « **S-KTP-R1-CN**, **S-KTP-R5-CN**, **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>**, et **S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>** » est donnée dans les [Tableaux 20](#), [21](#), [22](#) et [23](#), respectivement. En utilisant le logiciel de visualisation Discovery studio, nous avons identifié les acides aminés de la COX-2 impliqués dans les différents types de liaisons non-covalentes formées avec les inhibiteurs « **S-KTP-R1-CN**, **S-KTP-R5-CN**, **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>** et **S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>** ».

**Tableau 20** : Résultats de docking du ligand S-KTP-R1-CN au niveau du site actif du récepteur cible 5F1A-Chaîne A/ B (COX-2) et le diagramme à deux dimensions (2D) des interactions.

S-KTP-R1-CN							
$\Delta G$ (kcal/mol)	AA (chaîne A)	Distances (Å)	Type	$\Delta G$ (kcal/mol)	AA (chaîne B)	Distances (Å)	Type
-9.7	A:ARG120	2.023	H	-9.7	B:ARG120	1.919	H
	A:ARG120	2.050	H		B:ARG120	1.856	H
	A:VAL349	4.886	Pi-A		B:VAL349	4.911	Pi-A
	A:LEU352	5.019	Pi-A		B:MET522	5.862	Pi-Sul
	A:LEU352	5.353	Pi-A		B:VAL523	4.925	Pi-A
	A:VAL523	4.937	Pi-A		B:ALA527	4.166	Pi-A
	A:ALA527	3.965	Pi-Sig		B:ALA527	5.177	Pi-A
	A:ALA527	5.180	Pi-A		B:SER530	2.293	H
	A:SER530	2.312	H		B:SER530	2.720	H
A:SER530	2.619	H					

**Interactions**

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Alkyl

**Interactions**

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sulfur
- Pi-Alkyl

**Tableau 21** : Résultats de docking du ligand S-KTP-R5-CN au niveau du site actif du récepteur cible 5F1A-Chaîne A/ B (COX-2) et le diagramme à deux dimensions (2D) des interactions.

S-KTP-R5-CN							
$\Delta G$ (kcal/mol)	AA (chaîne A)	Distances (Å)	Type	$\Delta G$ (kcal/mol)	AA (chaîne B)	Distances (Å)	Type
-9.7	A:ARG120	2.048	H	-9.7	B:ARG120	1.867	H
	A:VAL349	4.909	Pi-A		B:VAL349	4.840	Pi-A
	A:LEU352	4.912	Pi-A		B:LEU352	5.499	Pi-A
	A:LEU352	5.396	Pi-A		B:LEU352	5.499	Pi-A
	A:PHE518	5.894	Pi-Pi S		B:MET522	5.965	Pi-Sul
	A:VAL523	4.948	Pi-A		B:VAL523	5.007	Pi-A
	A:ALA527	3.981	Pi-Sig		B:ALA527	4.138	Pi-A
	A:ALA527	5.138	Pi-A		B:ALA527	5.133	Pi-A
	A:SER530	2.241	H		B:SER530	2.278	H
	A:SER530	2.676	H		B:SER530	2.639	H

**Interactions**

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Alkyl

**Interactions**

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sulfur
- Pi-Alkyl

**Tableau 22** : Résultats de docking du ligand S-KTP-R2-CF<sub>3</sub> au niveau du site actif du récepteur cible 5F1A-Chaîne A/ B (COX-2) et le diagramme à deux dimensions (2D) des interactions.

S-KTP-R2-CF <sub>3</sub>							
$\Delta G$ (kcal/mol)	AA (chaîne A)	Distances (Å)	Type	$\Delta G$ (kcal/mol)	AA (chaîne B)	Distances (Å)	Type
-9.6	A:ARG120	2.026	H	-10.1	B:GLN192	3.145	F
	A:TRP387	5.170	Pi-A		B:GLN192	3.316	F
	A:VAL349	4.708	Pi-A		B:LEU352	3.299	F
	A:VAL349	5.088	Pi-A		B:SER353	3.425	Pi-Sig
	A:LEU352	3.978	Pi-Sig		B:LEU352	4.548	Pi-A
	A:PHE518	5.214	Pi-A		B:ALA516	4.083	A
	A:MET522	2.575	F		B:PHE518	2.908	H
	A:MET522	3.576	F		B:PHE518	3.316	F
	A:MET522	4.961	A		B:PHE518	5.316	Pi-A
	A:VAL523	3.351	C		B:VAL523	3.314	Pi-Sig
	A:VAL523	5.305	Pi-A		B:VAL523	3.695	Pi-Sig
	A:GLY526	3.254	C		B:VAL523	4.754	Pi-A
	A:GLY526	3.354	C		B:VAL523	4.824	A
	A:ALA527	3.842	Pi-Sig		B:SER530	2.097	H
	A:ALA527	5.454	Pi-A				
A:SER530	2.703	H					

**Interactions**

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Halogen (Fluorine)
- Pi-Sigma
- Alkyl
- Pi-Alkyl
- Unfavorable Donor-Donor

**Interactions**

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Halogen (Fluorine)
- Pi-Sigma
- Alkyl
- Pi-Alkyl

**Tableau 23** : Résultats de docking du ligand S-KTP-R4-CF<sub>3</sub> au niveau du site actif du récepteur cible 5F1A-Chaîne A/ B (COX-2) et le diagramme à deux dimensions (2D) des interactions.

S-KTP-R4-CF <sub>3</sub>							
$\Delta G$ (kcal/mol)	AA (chaîne A)	Distances (Å)	Type	$\Delta G$ (kcal/mol)	AA (chaîne B)	Distances (Å)	Type
-9.4	A:ARG120	1.893	H	-10.1	B:GLN192	3.190	F
	A:ARG120	2.047	H		B:GLN192	3.199	F
	A:TRP387	5.011	Pi-A		B:SER353	3.436	Pi-Sig
	A:VAL349	4.760	Pi-A		B:LEU352	3.372	F
	A:VAL349	5.144	Pi-A		B:LEU352	4.583	Pi-A
	A:LEU352	3.977	Pi-Sig		B:ALA516	3.983	A
	A:PHE518	5.180	Pi-A		B:PHE518	2.807	H
	A:MET522	2.495	F		B:PHE518	3.306	F
	A:MET522	4.888	A		B:PHE518	5.437	Pi-A
	A:VAL523	5.274	Pi-A		B:MET522	5.981	Pi-Sul
	A:GLY526	3.131	C		B:VAL523	3.296	Pi-Sig
	A:GLY526	3.588	C		B:VAL523	3.723	Pi-Sig
	A:ALA527	3.905	Pi-Sig		B:VAL523	4.840	Pi-A
	A:ALA527	5.461	Pi-A		B:VAL523	4.889	A
	A:SER530	2.745	H		B:SER530	2.105	H

**Interactions**

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Halogen (Fluorine)
- Pi-Sigma
- Alkyl
- Pi-Alkyl

**Interactions**

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Halogen (Fluorine)
- Pi-Sigma
- Pi-Sulfur
- Alkyl
- Pi-Alkyl

Dans le [Tableau 24](#), nous avons résumé et comparé les résultats docking moléculaire des quatre candidats avec le kétoprofène.

**Tableau 24** : Résumé et comparaison du calcul docking moléculaire.

L. Hydrogène	n	AA Chaîne A	n	AA Chaîne B
S-KTP	2	ARG120, SER530	2	TYR355, TYR385
S-KTP-R1-CN	4	ARG120, SER530	4	ARG120, SER530
S-KTP-R5-CN	3	ARG120, SER530	3	ARG120, SER530
S-KTP-R2-CF <sub>3</sub>	5	ARG120, VAL523, GLY526, SER530	2	PHE518, SER530
S-KTP-R4-CF <sub>3</sub>	5	ARG120, GLY526, SER530	2	PHE518, SER530

L. Halogène	n	AA Chaîne A	n	AA Chaîne B
S-KTP	0	–	0	–
S-KTP-R1-CN	0	–	0	–
S-KTP-R5-CN	0	–	0	–
S-KTP-R2-CF <sub>3</sub>	2	MET522	4	GLN192, LEU352, PHE518
S-KTP-R4-CF <sub>3</sub>	1	MET522	4	GLN192, LEU352, PHE518

L. Aromatique	n	AA Chaîne A	n	AA Chaîne B
S-KTP	7	VAL349, LEU352, VAL523, GLY526, ALA527	6	VAL349, LEU352, LEU359, VAL523, ALA527
S-KTP-R1-CN	6	VAL349, LEU352, VAL523, ALA527	5	VAL349, MET522, VAL523, ALA527
S-KTP-R5-CN	7	VAL349, LEU352, PHE518, VAL523, ALA527	6	VAL349, LEU352, MET522, VAL523, ALA527
S-KTP-R2-CF <sub>3</sub>	8	TRP387, VAL349, LEU352, PHE518, MET522, VAL523, ALA527	6	SER353, LEU352, ALA516, PHE518, VAL523
S-KTP-R4-CF <sub>3</sub>	8	TRP387, VAL349, LEU352, PHE518, MET522, VAL523, ALA527	7	SER353, LEU352, ALA516, PHE518, MET522, VAL523

Les résultats de cette étude montrent que :

- Le premier type de liaison est caractérisé par l'établissement de liaisons hydrogène classiques avec les aminoacides ARG120 et SER530 (parfois avec TYR355, TYR385, PHE518). On note que l'interaction de ces deux aminoacides ARG120 et SER530 est très importante pour l'inhibition de l'activité enzymatique de la COX-2. Les quatre ligands « S-KTP-R1-CN, S-KTP-R5-CN, S-KTP-R2-CF<sub>3</sub> et S-KTP-R4-CF<sub>3</sub> » possèdent ce mode de liaison. En plus des liaisons Hydrogène classiques, les candidats « S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>, et S-KTP-R2-CF<sub>3</sub> »

forment un autre type de liaisons Hydrogène non classiques, intervenant dans ceci les acides aminés VAL523, et GLY526.

- Le deuxième type de liaison est caractérisé par l'établissement de liaisons halogène avec les acides aminés GLN192, LEU352, PHE518, et MET522. Ce type est très utilisé afin de modifier les paramètres pharmacocinétiques des molécules en modulant la réaction métabolique. Dans notre travail les liaisons halogène sont établies seulement avec les deux composés « **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>** et **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>** ».
- Le dernier type de liaison est caractérisé par l'établissement de liaisons hydrophobiques autrement dit les liaisons aromatiques avec les acides aminés VAL349, LEU352, LEU359, TRP387, ALA516, PHE518, MET522, VAL523, GLY526, et ALA527. Elles sont essentielles à la reconnaissance biologique. Les quatre inhibiteurs « **S-KTP-R1-CN**, **S-KTP-R5-CN**, **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>** et **S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>** » présentent un nombre important de liaisons hydrophobiques.
- En comparant les interactions des quatre dérivés conçus par rapport à ceux de la molécule tête de série **S-KTP**, on remarque une grande évaluation dans le nombre d'interactions entre les ligands « **S-KTP-R1-CN**, **S-KTP-R5-CN**, **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>** et **S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>** » et le récepteur « **5F1A** ». Cela veut dire que les analogues possèdent une meilleure affinité envers la cible et ils sont potentiellement de bons inhibiteurs.

#### IV. 8 Sélectivité des composés R/S vis-à-vis COX-1/COX-2

Le médicament kétoprofène existe sous deux formes énantiomères : (S)-kétoprofène et (R)-kétoprofène. On rappelle que l'activité thérapeutique anti-inflammatoire de ce type de médicament réside presque exclusivement dans l'énantiomère **S** (voir **chapitre I**). Il agit en inhibant de manière réversible les enzymes cyclooxygénases COX-1 et COX-2 ce qui diminue la production de précurseurs pro-inflammatoires de la prostaglandine.

Afin de prouver la sélectivité R/S du kétoprofène et des quatre composés, nous avons effectué une simulation docking moléculaire et calculer les énergies d'interactions correspondantes. Par la suite, nous avons utilisé la structure 3D de la protéine Prostaglandine G/H synthase 1 (COX-1) obtenue sous forme PDB (code ID : **6Y3C**) pour étudier une autre éventuelle sélectivité

(COX-2/COX-1) des candidats. Les résultats des énergies d'interactions sont regroupés dans le [Tableau 25](#).

**Tableau 25** : Sélectivité des composés R/S vis-à-vis COX-1/COX-2 prédite avec l'énergie d'interaction ( $\Delta G$ , kcal/mol) calculée par docking moléculaire.

	$\Delta G$ (kcal/mol)		
	COX-2		COX-1
	5F1A-ChaînA	5F1A-ChaînB	6Y3C-ChaînA
<b>S-KTP</b>	-8.9	-8.7	-8.0
<b>R-KTP</b>	-8.2	-8.7	-7.6
<b>S-KTP-R1-CN</b>	-9.7	-9.7	-7.3
<b>R-KTP-R1-CN</b>	-9.4	-8.9	-7.7
<b>S-KTP-R5-CN</b>	-9.7	-9.7	-7.2
<b>R-KTP-R5-CN</b>	-9.4	-8.9	-7.2
<b>S-KTP-R2-CF<sub>3</sub></b>	-9.6	-10.1	-8.2
<b>R-KTP-R2-CF<sub>3</sub></b>	-8.9	-9.8	-8.2
<b>S-KTP-R4-CF<sub>3</sub></b>	-9.4	-10.1	-8.3
<b>R-KTP-R4-CF<sub>3</sub></b>	-8.9	-9.9	-8.3

L'analyse des résultats du [Tableau 25](#) montre que :

- Le docking moléculaire du **S-KTP** au sein du site actif de la protéine **5F1A** donne une énergie libre de -8.9 kcal/mol (chaîne A) / -8.7 kcal/mol (chaîne B) plus faible que celle obtenue avec le **R-KTP** -8.2 kcal/mol (chaîne A) / -8.7 kcal/mol (chaîne B). Ce résultat confirme que l'activité thérapeutique anti-inflammatoire du médicament réside presque exclusivement dans l'énantiomère **S-KTP**. Mêmes constatations révélées pour les quatre composés. Les scores obtenus pour les énantiomères (S) des candidats sont plus faible.
- Le docking moléculaire de la molécule de départ **S-KTP**, et ses quatre dérivés « **S-KTP-R1-CN**, **S-KTP-R5-CN**, **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>**, et **S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>** » envers le site actif de la **COX-2** (5F1A) présente un score plus faible à celui obtenu envers le site actif de la **COX-1** (6Y3C). En conséquence, les candidats sont potentiellement des inhibiteurs sélectifs de la COX-2.



## IV. 9 Etude quanto-chimique

### IV. 9. 1 Etude thermochimie

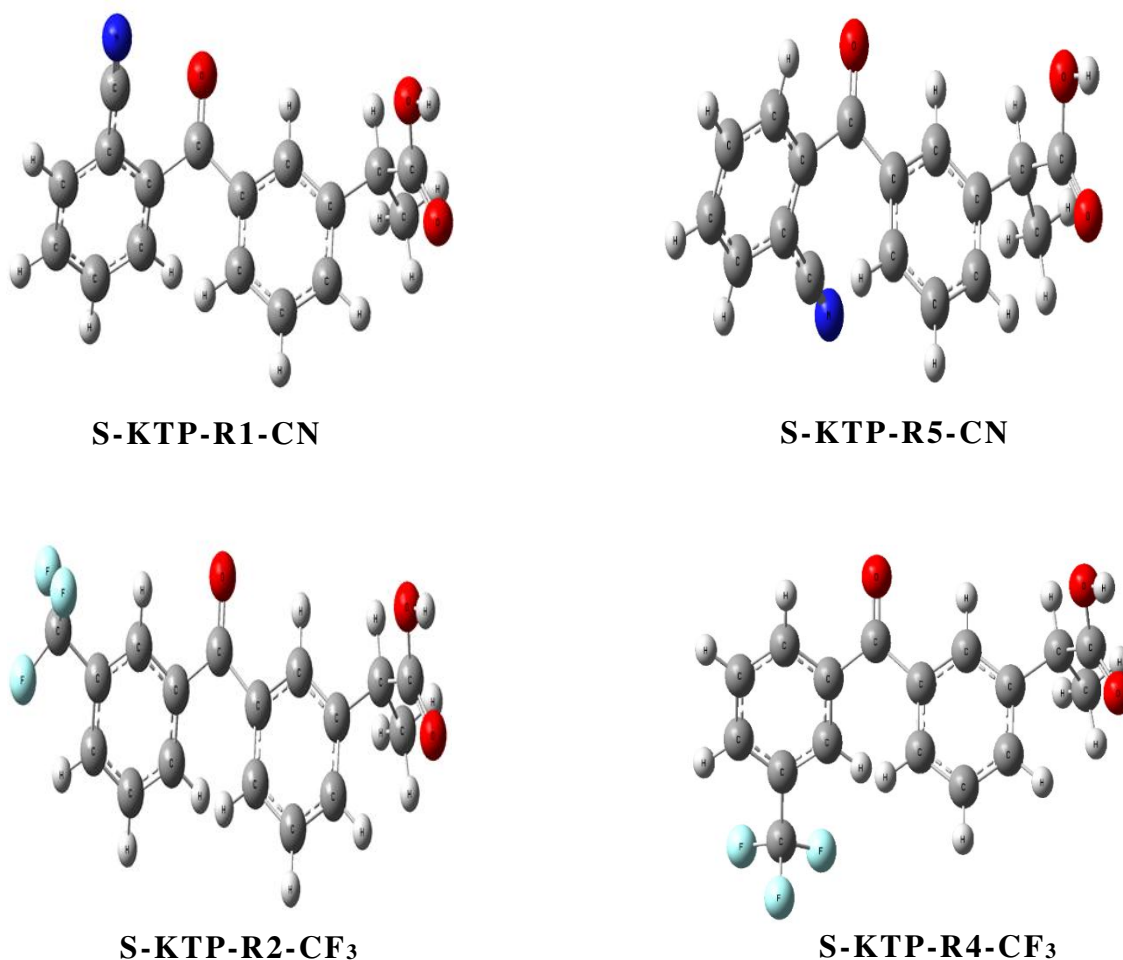
Les géométries du **S-KTP** et des composés « **S-KTP-R1-CN**, **S-KTP-R5-CN**, **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>** et **S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>** » ont été optimisées en phase gazeuse au niveau DFT/B3LYP 6-311++G(d,p) (voir [Figure 11](#)). La détermination des énergies  $U^\circ$ ,  $H^\circ$ ,  $S^\circ$ , et  $G^\circ$  ainsi que le moment dipolaire  $\mu$  est indispensable dans notre travail pour prouver que les deux couples « **S-KTP-R1-CN**, et **S-KTP-R5-CN** » et « **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>** et **S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>** » n'optimisent pas vers la même structure et les positions R1/R5 et R2/R4 ne sont pas identique. Les résultats sont reportés dans le [Tableau 26](#).

**Tableau 26** : Énergie DFT/B3LYP 6-311++G(d,p) (E, u.a.), énergie interne ( $U^\circ$ , u.a.), enthalpie ( $H^\circ$ , u.a.), entropie ( $S^\circ$ , Cal mol/K), l'enthalpie libre ( $G^\circ$ , u.a.) et le moment dipolaire ( $\mu$ , Debye) calculé pour le S-KTP et les quatre candidats.

	<b>E</b> (u.a)	<b>U</b> (u.a)	<b>H</b> (u.a)	<b>S</b> (Cal mol/K)	<b>G</b> (u.a)	<b><math>\mu</math></b> (Debye)
<b>S-KTP</b>	-844.06379	-843.78543	-843.78452	134.979	-843.84865	2.4863
<b>S-KTP-R1-CN</b>	-936.32306	-936.044576	-936.04363	145.960	-936.11298	5.9878
<b>S-KTP-R5-CN</b>	-936.32383	-936.045430	-936.04448	145.840	-936.11378	4.1684
<b>S-KTP-R2-CF<sub>3</sub></b>	-1181.21175	-1180.92548	-1180.92453	156.879	-1180.99908	4.2014
<b>S-KTP-R4-CF<sub>3</sub></b>	-1181.21224	-1180.92598	-1180.92502	156.931	-1180.99959	1.2203

Les résultats de cette étude montrent que :

- Les composés « **S-KTP-R1-CN** et **S-KTP-R5-CN** » sont deux molécules distinctes, bien qu'elles présentent ; des énergies d'interaction égales envers la cible 5F1A, les mêmes paramètres pharmacocinétiques ADMET, et les mêmes propriétés physico-chimiques. D'après le [Tableau 26](#) on constate qu'elles possèdent des énergies approximativement similaires mais des moments dipolaires carrément différents.
- Les composés « **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>** et **S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>** » sont deux molécules distinctes, bien qu'elles présentent ; des énergies d'interaction presque égales envers la cible 5F1A, les mêmes paramètres pharmacocinétiques ADMET, et les mêmes propriétés physico-chimiques. D'après le [Tableau 26](#) on constate qu'elles possèdent des énergies approximativement similaires mais des moments dipolaires carrément différents.



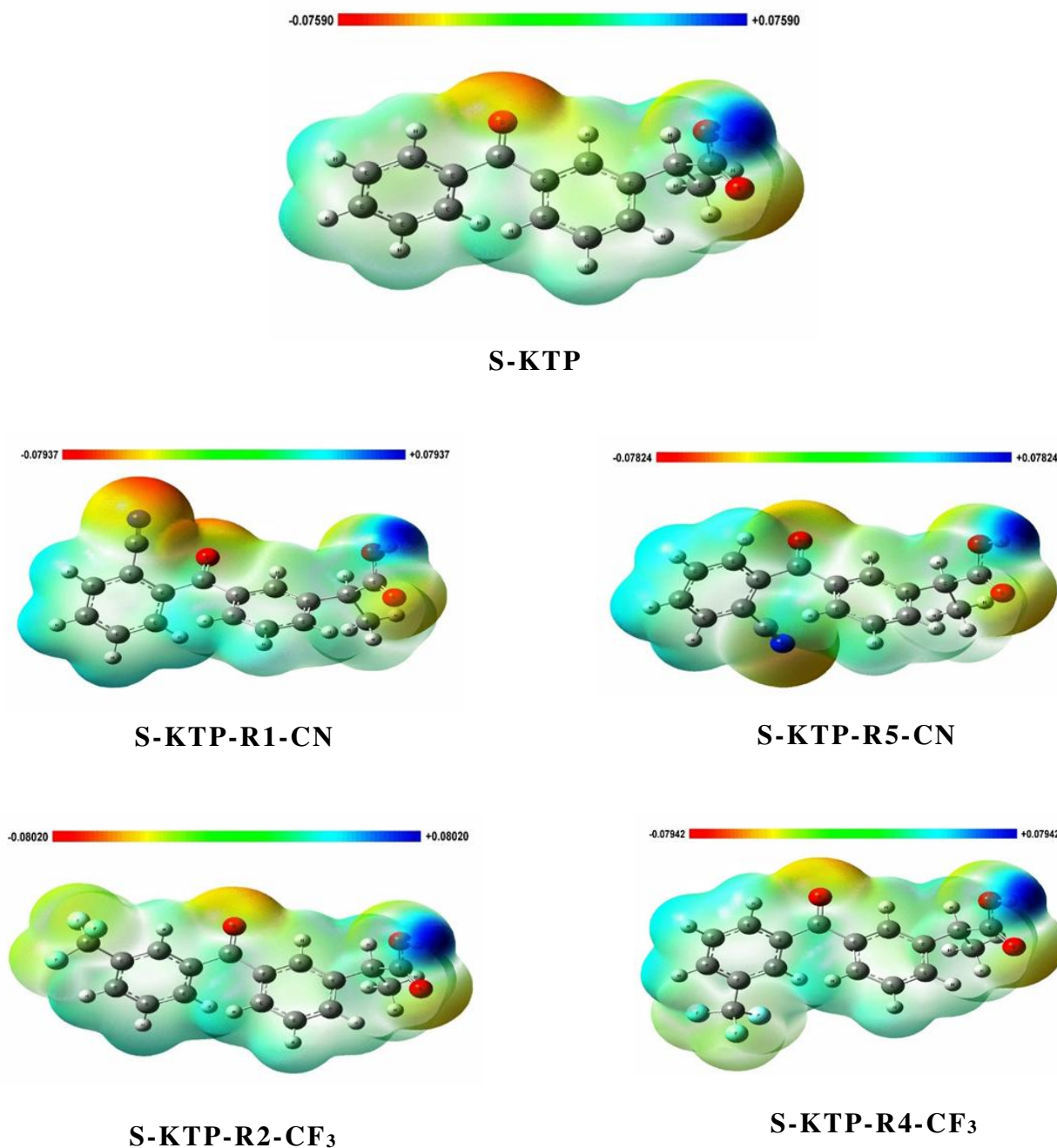
**Figure 11.** Structures optimisées au niveau DFT/B3LYP 6-311++G(d,p) des quatre analogues du S-KTP.

#### IV. 9. 2 Potentiel Electrostatique Moléculaire (MEP)

Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) qui est lié à la densité électronique est un descripteur très efficace pour la détermination ; des sites préférentiels pour des attaques électrophiles / nucléophiles, ainsi que des interactions impliquant la formation des liaisons hydrogène [25].

Afin de prédire les sites réactifs pour une attaque électrophile / nucléophile pour les composés « **S-KTP-R1-CN**, **S-KTP-R5-CN**, **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>**, et **S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>** », le MEP a été calculé au niveau DFT/B3LYP 6-311++G(d,p) en utilisant les géométries optimisées en phase gazeuse. Les spectres de couleurs du potentiel électrostatique sont représentés par des couleurs différentes (voir [Figure 12](#)). L'évolution d'un caractère nucléophile vers un caractère électrophile obéi à l'ordre ; rouge < orange < jaune < vert < bleu. On note que les régions positives (bleu) de MEP sont liées à une réactivité nucléophile et les régions négatives (rouge) sont liées à une réactivité électrophile (voir [Figure 12](#)). Le code de couleurs des différents candidats est dans un intervalle compris :

- entre  $-0.0759 \sim +0.0759$  pour le composé **S-KTP**
- entre  $-0.0794 \sim +0.0794$  pour le composé **S-KTP-R1-CN**
- entre  $-0.0782 \sim +0.0782$  pour le composé **S-KTP-R5-CN**
- entre  $-0.0802 \sim +0.0802$  pour le composé **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>**
- entre  $-0.0794 \sim +0.0794$  pour le composé **S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>**



**Figure 12.** Potentiels électrostatiques moléculaires (MEP) du composé S-KTP et ses quatre analogues.

L'analyse des résultats de cette étude montrent que :

- Comme on peut le voir sur la carte MEP, on constate que les régions négatives (rouge) sont principalement localisées sur les atomes d'oxygène "O" ; de la fonction cétone ( $-C=O$ ) et la fonction carboxylique ( $-COOH$ ) du **S-KTP** et des quatre composés. Cela fait référence aux liaisons Hydrogène classiques qui peuvent être formées avec les aminoacides ARG120 et SER530.
- Pour les deux composés « **S-KTP-R1-CN** et **S-KTP-R5-CN** », en plus des deux centres négatives en commun avec le **S-KTP** il existe une autre région négative (rouge) qui est le groupement cyanure "CN" positionné en R1 et R5 respectivement. Ce groupement permet la formation de nouvelles liaisons Hydrogène classiques avec l'acide aminé SER530.
- Pour les deux composés « **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>** et **S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>** », on aperçoit des zones vertes entourant les atomes de fluor "F". Cela justifie le fait que ces deux molécules possèdent en plus des liaisons Hydrogènes classiques en commun avec le **S-KTP** une autre forme de liaisons Hydrogène désignées par non classiques. L'origine de ces liaisons est l'introduction du groupement "CF<sub>3</sub>" dans les positions R2 et R4 respectivement. Ce groupement permet la formation de nouvelles liaisons Hydrogène non classiques (type C) principalement avec l'acide aminé GLY526.
- D'après les représentations on remarque une accumulation de charges positives (bleu) est positionnée sur l'atome d'hydrogène "H" de la fonction carboxylique ( $-COOH$ ). Cela explique la facilité de l'arrachement de cet hydrogène et par la suite le fort caractère acide des différentes molécules de types acide propénoïques.
- En conséquence, le résultat fourni par cette étude est adéquat avec l'analyse visuelle des interactions non covalentes existantes au sein des différents complexes formés après simulation docking moléculaire.

#### IV. 9. 3 Etude de la réactivité des composés avec les indices globaux dérivant de la DFT conceptuelle

Les énergies HOMO / LUMO, potentiel chimique électronique  $\mu$ , dureté chimique  $\eta$ , électrophilie globale  $\omega$ , et la nucléophilie globale  $N$  du kétoprofène **S-KTP** et ses analogues « **S-KTP-R1-CN**, **S-KTP-R5-CN**, **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>** et **S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>** » sont données dans le [Tableau 27](#).

**Tableau 27** : Énergies (HOMO/LUMO, eV), potentiel chimique électronique ( $\mu$ , eV), dureté chimique ( $\eta$ , eV), électrophilie globale ( $\omega$ , eV) et nucléophilie globale ( $N$ , eV) du kétoprofène S-KTP et ses analogues.

	HOMO	LUMO	$\mu$	$\eta$	S	$\omega$	N
<b>S-KTP</b>	-7.06	-2.17	-4.61	4.89	75.68	2.18	2.43
<b>S-KTP-R1-CN</b>	-7.43	-2.54	-4.99	4.89	75.69	2.54	2.05
<b>S-KTP-R5-CN</b>	-7.35	-2.50	-4.92	4.84	76.37	2.50	2.14
<b>S-KTP-R2-CF<sub>3</sub></b>	-7.37	-2.49	-4.93	4.88	75.81	2.49	2.11
<b>S-KTP-R4-CF<sub>3</sub></b>	-7.36	-2.50	-4.93	4.86	76.09	2.50	2.12

L'analyse du [Tableau 27](#) montre que :

- Les valeurs du potentiel chimique  $\mu$  des candidats sont approximativement similaires à celui du médicament **S-KTP**. On rappelle que le potentiel chimique électronique  $\mu$  mesure la tendance des électrons à s'échapper d'une molécule. Donc on conclue que les candidats ont une tendance semblable avec le médicament.
- Les quatre candidats « **S-KTP-R1-CN**, **S-KTP-R5-CN**, **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>**, **S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>** » et le **S-KTP** présentent les mêmes valeurs de la dureté chimique  $\eta$ . En conséquence, les candidats ont la même résistance au changement de leurs nombre d'électrons que le médicament **S-KTP**, qu'il s'agit d'un gain ou d'une perte.
- Une faible différence d'électrophilie globale  $\omega$  entre le médicament et les candidats de l'ordre de 0.32 eV. Les analogues ont le même pouvoir électrophilique que le médicament kétoprofène **S-KTP**.
- Une faible différence de nucléophilie globale  $N$  entre le médicament et les candidats de l'ordre de 0.38 eV. Les analogues ont le même pouvoir nucléophilique que le médicament kétoprofène **S-KTP**.

---

Par conséquent, les quatre analogues « **S-KTP-R1-CN**, **S-KTP-R5-CN**, **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>**, **S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>** » possèdent le même caractère de réactivité que le médicament **S-KTP**, qu'il soit électrophile ou nucléophile vis-à-vis l'enzyme ciblé COX-2.

## Références

- [1] Mercury 3.8 (Build RC 2), copyright CCDC 2001-2016. <https://www.ccdc.cam.ac.uk>.
- [2] (a) Gaussian 09, Revision B.01, Frisch, M. J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H. et al. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.  
(b) Frisch, M. J.; Nielsm, A. B.; Holder, A. J. Gaussview User Manual Gaussian, Pittsburgh, 2008.
- [3] HyperChem® Release 7 for Windows®, Getting Started, 2002.
- [4] UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. Pettersen, E.F.; Goddard, T. D.; Huang, C. C.; Couch, G. S.; Greenblatt, D. M.; Meng, E. C.; Ferrin, T. E.; *J Comput Chem.* 2004, 25, 1605-12.
- [5] Trott, O.; Olson, A. J.; AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading, *Journal of Computational Chemistry*, 2010, 31, 455-461.
- [6] Version ADS (v20.1.0.19295), Accelrys, San Diego, USA.
- [7] O'Boyle, N. M. ; Banck, M. ; James, C. A. et al. Open Babel: An open chemical toolbox. *J Cheminform*, 2011, 3, 33.
- [8] MarvinView (20.9), ChemAxon (<http://www.chemaxon.com>).
- [9] The Cambridge Structural Database; Groom; C. R.; Bruno; I. J.; Lightfoot, M. P. and Ward, S. C.; *Acta Cryst.* (2016). B72, 171-179.
- [10] The Protein Data Bank H.M. Berman, Westbrook, J.; Feng, Z.; Gilliland, G.; Bhat, T. N.; Weissig, H.; Shindyalov, I. N.; Bourne, P. E. (2000) *Nucleic Acids Research*, 28: 235-242.
- [11] Dong, Jie; Wang, N. N.; Yao, Z. -J; Zhang, L.; Cheng, Y.; Ouyang, D.; Lu, A. -P.; Cao, D. S.; ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. *Journal of Cheminformatics*, 2018, 10:29.
- [12] Rossi, P.; Paoli, P.; Ienco, A.; Biagi, D.; Valleri, M.; Conti, L. *Acta Crystallogr C Struct Chem* 2019, 75, 783–792.
- [13] Pawlędzio, S.; Makal, A.; Trzybiński, D.; Woźniak, K. *IUCr J* 2018, 5, 841–853.
- [14] Lucido, M. J.; Orlando, B. J.; Vecchio, A. J.; Malkowski, M. G. J. *Biochemistry* 2016, 55, 1226–1238.
- [15] Rayar, A. M, thèse « In silico drug design et chimie médicinale : développement de nouvelles molécules coumariniques, sélectives de la cyclooxygénase-2 », Ecole doctorale Abbé Grégoire, 2017.

- 
- [16] Khan, Y. S.; Gutiérrez-de-Terán, H.; Åqvist, J. ; J. Biochemistry 2018, 57, 1236–1248.
- [17] Warner, T. D.; Giuliano, F.; Vojnovic, I.; Bukasa, A.; Mitchell, J. A. and Vane, J. R.; Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1999, 96, 7563–7568.
- [18] O’Neill, G. P.; Mancini, J. A.; Kargman, S.; Yergey, J.; Kwan, M. Y.; Falguyret, J. P.; Abramovitz, M.; Kennedy, B. P.; Ouellet, M. and Cromlish, W. Mol. Pharmacol. 1994, 45, 245–254.
- [19] Glaser, K.; Sung, M.-L.; O’Neill, K.; Belfast, M.; Hartman, D.; Carlson, R.; Kreft, A.; Kubrak, D.; Hsiao, C.-L. and Weichman; B. J. Pharmacol. 1995, 281, 107–111.
- [20] Brideau, C.; Kargman, S.; Liu, S.; Dallob, A. L.; Ehrich, E. W.; Rodger, I. W.; and Chan, C. C.; Inflammation Res., 1996, 45, 68–74.
- [21] Cryer, B., and Feldman, M. J. Med., 1998, 104, 413–421.
- [22] Houtzager, V., Ouellet, M., Falguyret, J. P., Passmore, L. A., Bayly, C., and Percival, M. D. J. Biochemistry, 1996, 35, 10974–10984.
- [23] Birmingham, B.; Buvanendran, A. « Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Acetaminophen, and COX-2 Inhibitors. In Practical Management of Pain ». Ed.; Elsevier, 2014.
- [24] Rençber, S.; Karavana, S. Y.; Özyazici, M. F.; J. Pharm. Sci., 2009, 34, 203-216.
- [25] Murray, J. S.; Sen, K.; Molecular, Amsterdam, The Netherlands, 1996.



## *Conclusion Générale*

Dans le cadre de ce travail nous nous sommes intéressés à l'étude *in silico* d'analogues du kétoprofène (anti-inflammatoire non stéroïdien) et de proposer de futures structures intéressantes à développer en tant qu'inhibiteurs sélectifs de la COX-2. À cet égard, nous avons suivi un cheminement de méthodes citées ci-contre.

Nous avons effectué une simulation docking moléculaire sur les analogues du kétoprofène conçus selon différentes modifications structurales. Au total, 77 composés issus de la substitution ont fait l'objet d'une campagne de docking moléculaire à l'égard de la protéine Prostaglandine G/H synthase COX-2 (Code ID : 5F1A). Seulement 20 composés ont été sélectionnés et prévu pour être les systèmes les plus actifs puisqu'ils se caractérisent par une énergie de liaison plus basse comparant au kétoprofène.

Parmi les 20 analogues sélectionnés ayant présenté un meilleur score, 11 candidats n'atteignent pas les phases cliniques à cause de leurs paramètres pharmacocinétiques ADMET défavorables. En conséquence, seulement 9 candidats présentent un bon profil ADMET. En effet

- les 9 candidats peuvent être potentiellement administrés par voie orale, et ne sont pas cancérogènes par leur mode d'absorption intestinale ce qui rend possible leur accès au sang.
- les 9 candidats ne possèdent pas d'effet toxique potentiel lors de leur délivrance dans le système nerveux central, ainsi ils peuvent formés une liaison aux protéines plasmatiques humaines. Les candidats peuvent être distribués spécifiquement vers leur site d'action thérapeutique dans le corps humain.
- Les 9 candidats peuvent être potentiellement métabolisés d'une manière à ne pas altérer les fonctions de l'organisme.
- La simulation de l'excrétion des 9 candidats est mauvaise ; ce qui correspond à l'objectif recherché comme concernant la plupart des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Les 9 candidats présentent un profil de sécurité potentiellement acceptable dans les études toxicologiques.

Par la suite nous avons adopté seulement les quatre premiers candidats qui présentent les meilleures énergies d'interaction ligand-récepteur.

Les propriétés physico-chimiques des quatre meilleurs candidats sélectionnés démontrent un caractère hydrophobe de nos composés ce qui rend leur solubilité dans les milieux aqueux difficile et facile dans les lipides. En effet, nous avons constaté également que les candidats répondent aux règles Druglikeness : Lipinski, Ghose, Veber et Varma, ce qui indique que ces composés peuvent être administrés par voie orale sans poser de problèmes.

Le calcul docking moléculaire confirme d'une part l'activité thérapeutique des candidats réside potentiellement dans l'énantiomère (S). En effet, les scores obtenus pour les énantiomères (S) des candidats sont plus faibles que ceux obtenus pour les énantiomères (R). D'autre part, les résultats docking moléculaire montrent que les candidats sont des inhibiteurs potentiellement sélectifs de la COX-2 et non sélectif de la COX-1.

Les orientations des ligands (quatre candidats) simulés par Autodock Vina sont correctement orientées dans le site actif de la protéine cible COX-2 (5F1A). Par ailleurs, en comparant les interactions des quatre dérivés conçus par rapport à ceux de la molécule tête de série kétoprofène, on remarque une grande évaluation dans le nombre d'interactions entre les ligands et le récepteur « 5F1A ». Cela veut dire que les analogues possèdent une meilleure affinité envers la cible et ils sont potentiellement de bons inhibiteurs.

L'étude quanto-chimie a été basée principalement sur l'évaluation du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) et les indices globaux dérivant de la DFT conceptuelle. Le calcul du MEP des quatre candidats révèle de nouveaux sites négatif préférentiels impliquant la formation de nouvelles liaisons hydrogène (classique et non classique). En conséquence, ce résultat nous a permis de comprendre l'origine de l'augmentation potentielle de l'activité anti-inflammatoire des candidats. Par ailleurs, les indices démontrent que les candidats ont le même pouvoir électrophile/nucléophile que le kétoprofène et possèdent la même résistance au changement de leurs nombre d'électrons qu'il s'agit d'un gain ou d'une perte.

Enfin, notre étude *in silico* portant sur la modélisation des interactions, l'évaluation de l'affinité ligand-récepteur par les meilleurs scores, l'évaluation des différentes propriétés physicochimiques et paramètres pharmacocinétiques ADMET, application des règles Druglikeness et l'étude quanto-chimie a montré que les composés « **S-KTP-R1-CN**, **S-KTP-R5-CN**, **S-KTP-R2-CF<sub>3</sub>** et **S-KTP-R4-CF<sub>3</sub>** » peuvent être proposés comme nouveaux candidats-médicaments. Les résultats obtenus au cours de ce travail ne sont que préliminaires. Il conviendrait d'approfondir cette recherche en testant expérimentalement l'activité anti-inflammatoire.

---

Comme perspectives possibles à ce travail, nous envisageons :

- ✧ Appliquer ces approches théoriques pour étudier *in silico* les analogues d'autres médicaments par exemple : anti-inflammatoire stéroïdien, antibiotique, antihistaminique, antihormonal, antalgique...etc., et de proposer de futures structures intéressantes à développer en tant qu'inhibiteurs sélectifs de la cible.
- ✧ Une étude approfondie du travail avec la dynamique moléculaire afin d'étudier les effets de solvants pour avoir une approche sur le milieu biologique.
- ✧ Une étude approfondie du travail avec le calcul des indices locaux de réactivité et application de différentes analyses de population : ELF, AIM et NBO afin de comprendre les différentes interactions ligand-récepteur.
- ✧ Une étude QM/MM du mécanisme d'inversion chirale de l'énantiomère inactif R en énantiomère S actif des anti-inflammatoires non stéroïdiens catalysé par différentes enzymes.

## الخلاصة

الهدف من العمل المقدم في هذه المذكرة هو دراسة السيليكو لنظائر كيتوبروفين (عقار مضاد للالتهاب غير ستيرويدي) واقتراح جزيئات مستقبلية مثيرة للاهتمام يتم تطويرها كمنشطات انتقائية لـ COX-2. استخدمنا الأساليب النظرية التالية:

- الالتحام الجزيئي
- توقع حركية الدواء ADMET
- قواعد Drug-likeness
- دراسة كمية كيميائية

**الكلمات المفتاحية:** الكيتوبروفين، COX-2، تصميم الأدوية، الالتحام الجزيئي، ADMET، قواعد drug-likeness، DFT.

## Résumé

L'objectif du travail présenté dans ce mémoire est l'étude in silico des analogues du kétoprofène (anti-inflammatoire non stéroïdien) et de proposer de futures structures intéressantes à développer en tant qu'inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Nous avons utilisé les approches théoriques suivantes :

- Simulation docking moléculaire.
- Prédiction des paramètres pharmacocinétique ADMET.
- Prédiction des propriétés physico-chimiques et application des règles druglikeness.
- Etude quato-chimique.

**Mots clés:** Kétoprofène, COX-2, Conception des médicaments, Docking moléculaire, ADMET, Règles druglikeness, DFT.

## Abstract

The aim of the work presented in this memorandum is the in silico study of analogues of ketoprofen (non-steroidal anti-inflammatory drug) and to propose interesting future structures to be developed as selective inhibitors of COX-2. We used the following theoretical approaches:

- Molecular docking simulation.
- Prediction of ADMET pharmacokinetic parameters.
- Predictions of physico-chemical properties and application of druglikeness rules.
- Quantum-chemical study.

**Keywords:** Ketoprofen, COX-2, Drug design, Molecular docking, ADMET, Druglikeness rules, DFT.