



MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE «ABBES LAGHROUR» DE KHENCHELA  
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIE



Département des Sciences de la Matière

## MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER (LMD)

Filière: CHIMIE

Spécialité: CHIMIE ANALYTIQUE

OPTION : CHIMIE ANALYTIQUE ET ENVIRONNEMENT

# ETUDE THEORIQUE DE LA REACTION DE PRACETAMOL ET LA GUANINE PAR MODELISATION MOLECULAIRE

Présenté par :  
Mansouri marwa

Dirigé par :  
Dr. SAMAI SALIMA

Membres de jury :

Président :	Dr. Bouakkadia. A	MCA
Examineur :	Dr. Terroche. A	MCA

**ANNEE UNIVERSITAIRE :**  
**2022 -2023**



# Remerciements

*Louange à ALLAH, celui qui m'a prêté le courage et la volonté pour finir mon projet d'étude.*

*Je remercie sincèrement ma professeur et superviseure Mme Samai*

*Safima, d'avoir accepté de superviser mon mémoire. Je remercie également pour ses bons conseils et ses directives. Par-dessus tout, je la remercie pour notre humanité et sa confiance.*

*Je remercie également les membres du jury pour d'accepter de juger mon travail.*

*Enfin, je remercie toute particulièrement ma famille, mes amis et tous ceux qui m'ont encouragé dans ce parcours.*

*A tous merci...*



# Dédicace

*Pour chaque début de fin, la beauté de toute fin est le succès et l'atteinte de l'objectif.*

*Au soleil qui illuminait ma vie et m'entourait de ses forts sentiments « ma chère mère ».*

*À qui il a trouvé et exercé tous ses efforts et m'a soutenu physiquement et moralement, et au mieux de la capacité de mon cher Père de le grader et de prendre.*

*À ceux qui ont pris le même statut que les parents, chère tante, mon cher oncle et sa femme a été préservés et pris soin par Dieu.*

*À les étoiles que j'ai guidées pour éclairer mon chemin « mes frères » :  
Marwan, Yazid, Ilyas, Hichem, Toufik, Arafat.*

*À la source de mon bonheur, il n'y a aucun sens à la vie sans eux « mes sœurs » : Alatra, Nadira, Nour El-houda, Amira, Souria, Kenza,  
Bessma.*

*À ceux qui nous Avon ressemblé les circonstances, elles ont eu lieu dans nos  
cœurs*

*« mes chères amies » : Bessma, Nardjes, Ikram, Linda, Djihan.*

*Aux petites pousses : Yazen, Miral, Ghazel, Mirina, Hamid.*

*À toutes mes camarades et les enseignants de département des sciences de la  
matière de l'université de -khenchela-*

## Sommaire :

**Résumé**

**Abstract**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Liste des Abréviation**

*Introduction générale* : ..... 01

### *Chapitre 01: Généralités sur le paracétamol et la guanine*

1. Introduction :	03
1.1 Définition du paracétamol :	03
1.1.1 Origine et étymologie :	04
1.1.2 Historique :	05
1.2 Mécanisme d'action de paracétamol :	07
1.3 Utilisation et indications :	08
1.4 Posologies :	09
1.5 Contre-indications :	10
1.6 Précautions d'emploi :	10
2 Effets de paracétamol :	10
2.1 Sur humaine :	10
2.2 Sur les animaux :	10
2.3 Sur l'environnement :	11
3 Toxicité du paracétamol :	11
3.1 Toxicité aiguë :	12
3.2 Toxicité chronique :	12
4 Mécanisme de toxicité :	13
5 Chimie du paracétamol :	14
5.1 Caractéristique structurales :	14
5.2 La formule chimique :	14
5.2.1 Formule brute :	14
5.2.2 Formule développée :	14
5.3 Synthèse du paracétamol :	15
5.3.1 Principe de synthèse :	15
5.3.2 Procédés de synthèse :	16

6	Caractéristique du paracétamol :.....	17
6.1	Caractéristique physico-chimiques :.....	17
6.2	Caractéristique pharmacologiques :.....	18
6.2.1	Pharmacodynamie :.....	18
6.2.2	Pharmacocinétique :.....	18
6.2.2.1	Absorption :.....	18
6.2.2.2	Distribution et plasmatique :.....	19
6.2.2.3	Biotransformation (Métabolisme) :.....	19
6.2.2.4	L'élimination du paracétamol :.....	20
7	Interactions du paracétamol :.....	21
7.1	Interactions médicamenteuses :.....	21
7.2	Interactions avec l'alcool :.....	21
8	Acide désoxyribonucléique :.....	22
8.1	Définition :.....	22
8.2	Les compositions chimiques d'AND :.....	22
8.3	La structure de l'ADN :.....	22
8.4	Les bases d'ADN :.....	23
9	Les menaces de paracétamol sur la Guanine :.....	23
9.1	Définition de la guanine :.....	23
9.2	Etymologie et synonymes :.....	24
9.3	Historique :.....	24
9.4	Chimie de la guanine :.....	24
9.4.1	Caractéristique structurales :.....	24
9.4.2	Synthèse de guanine :.....	25
9.4.3	Caractéristique physico-chimique de guanine :.....	26
9.5	La fonction de la guanine :.....	26
9.6	Effet de paracétamol sur la guanine :.....	26

### ***Chapitre 02: Les méthodes de calcul théorique***

1.	Introduction :.....	27
2.1	L'équation de Schrödinger :.....	27
2.2	Approximation de Born-Oppenheimer :.....	28
2.3	Théorie de la fonctionnelle de la densité :.....	28

2.4	Approximation utilisées dans le cadre de la théorie de la fonctionnelle de la densité :	29
2.4.1	Résolution numérique des équations de Kohn et Sham :	29-30
2.4.2	Approximation du gradient généralisé(GGA) :	31
2.4.3	L'approximation de la densité locale(LDA) :	31
2.5	Les fonctionnels hybrides :	32
2.6	Densité électronique :	32
2.7	Bases et fonctionnelles utilisées :	32
2.7.1	Les bases 6-31G et 6-311G :	32
2.7.2	La fonctionnelle B3LYP :	33
2.8	Méthode Hartree-Fock (ab initio):	33
2.8.1	Les méthodes dites non empiriques ou ab initio, admettent en général les Approximations suivantes :	34
3.	Logiciels utilisés :	35
3.1	Gaussian 09 :	35
3.2	Gauss View 05 :	36

### ***Chapitre 03: Modélisation moléculaire de paracétamol et la guanine***

1.	Introduction :	38
2.1	L'optimisation géométrique du paracétamol :	39
2.2	L'optimisation géométrique de la guanine :	40
3.	Etude géométrique des molécules étude :	41
4.	Les charges de Mulliken :	45
5.	Etude spectrale de paracétamol et la guanine :	48
5.1	Les fréquences du spectre IR de paracétamol :	49
5.2	Les fréquences du spectre IR de la guanine :	50
6.	La résonance magnétique nucléaire (RMN) :	53
7.	Etude des orbitales moléculaires :	58
8.	Le rayonnement ultraviolet (UV) :	60
8.1	Le rayonnement UV pour le paracétamol :	61
8.2	Le rayonnement UV pour la guanine :	61
9.	Potentiel électrostatique de la surface :	62
9.1	La PES de paracétamol :	62
9.2	La PES de la guanine.....	63

*Conclusion général*.....64

**Références bibliographique**

## **Résumé :**

Le paracétamol est l'amie chimique la plus proche du corps, en raison de sa capacité à réduire la chaleur corporelle et la douleur. Bien qu'il soit sûr la prise de doses excessives affecte le foie et les reins, ainsi que la guanine portant la plupart des traits génétique.

Ce travail fait partie de l'étude des caractéristiques géométrique et spectrales (IR, RMN, UV), l'énergie des orbitales HOMO-LUMO et la différence d'énergie entre eux, pour les deux molécules étudiées paracétamol et la guanine. Il a également expliqué la distribution des charges dans les molécules étudiées par la PES et la charge de Mulliken.

Cette étude vise à connaître de l'impact du paracétamol sur la guanine et conclure la réaction entre eux. Elle a été réalisée avec la méthode de fonctionnelle de la densité DFT B3LYP avec base 6-31G (d, p). A l'aide du logiciel « gaussien 09 », les calculs ont été complétés avec un programme d'assistant « gauss View 05 ».

**Les mots clé :** Le paracétamol, la guanine, DFT, HOMO, LUMO, la charge de Mulliken, PES, Etude géométrique et spectrales.

## **Abstract:**

Paracetamol is the closest chemical friend of the body, because of its ability to reduce body heat and pain. Although it is safely taking excessive doses performs the liver and kidneys, as well as guanine wearing most genetic traits.

This work is part of the study geometric and spectral characteristics (IR, UV and NMR), the energy of HOMO-LUMO orbitals and the difference in energy between them to tow molecules paracetamol and guanine. He also explained the distribution of charges in the molecules studies by ESP and charge of Milliken.

This study aims to know the impact of paracetamol on guanine and conclude the reaction between them. It was made with the method of the DFT functional density B3LYP with base 6-31G (d, p). Using the “Gaussian 09” software, the calculations have been completed with “Gauss View 05” assistant program.

**Keywords:** Paracetamol, Guanine, DET, HOMO, LUMO, Charges of Milliken, EPS, geometric and spectral study.

# Liste des figures

Liste des Figures		
Figure	Titer	Page
Figure 1	Les médicaments à base de paracétamol	04
Figure 2	Formules chimique des antalgiques dérivés de l'aniline	05
Figure 3	Schéma de mécanisme d'action de paracétamol	08
Figure 4	Métabolisme de paracétamol (métabolisme toxiques et non toxiques)	13
Figure 5	Les groupes fonctionnels présents dans la molécule du paracétamol	14
Figure 6	La formule développée du paracétamol	15
Figure 7	Synthèse du paracétamol	16
Figure 8	Les différentes voies d'élimination du paracétamol	20
Figure 9	La composition chimique de nucléide	22
Figure 10	Structure d'un acide nucléique	23
Figure 11	La structure de guanine	25
Figure 12	Schéma décrivant le processus itératif de résolution des équations de Kohn – Sham	30
Figure 13	Interface de Calcule en Gaussian09	35
Figure 14	Interface graphique du logiciel Gaussian	36
Figure 15	Représentation schématique de quelques étapes d'un calcul en Gaussian 09	37
Figure 16	L'optimisation géométrique de paracétamol en DFT B3LYP/ 6-31G (d, p)	39
Figure17	L'optimisation géométrique de la guanine en DFT B3LYP/ 6-31G (d, p)	40
Figure 18	La charges de Mulliken de paracétamol optimisé par DFT B3LYP/ 6-31G (d, P).	45
Figure 19	La charges de Mulliken de la guanine optimisé par DFT B3LYP/ 6-31G (d, P)	47
Figure 20	Description des différents éléments d'un spectroscope IR ou UV-visible	48
Figure 21	Le spectre IR de paracétamol obtenu en DFT B3LYP/6-31G (d, p)...	49
Figure 22	Le spectre IR de paracétamol	50
Figure 23	Le spectre IR de la guanine obtenu en DFT B3LYP/6-31G (d, p)	51
Figure 24	: Le spectre IR de la guanine	51
Figure 25	RMN C13 de paracétamol optimisé par DFT B3LYP/ 6-31G (d, p)	54
Figure 26	RMN C13 de la guanine optimisé par DFT B3LYP/ 6-31G (d, p)	54
Figure 27	: RMN H1 de paracétamol optimisé par DFT B3LYP/ 6-31G (d, p)	56
Figure 28	RMN H1 de la guanine optimisé par DFT B3LYP/ 6-31G (d, p)	56

## Liste des figures

---

<b>Figure 29</b>	Tracés des orbitales frontières impliquées dans les transitions d'absorption électronique de paracétamol	61
<b>Figure 30</b>	Tracés des orbitales frontières impliquées dans les transitions d'absorption électronique de la guanine	61
<b>Figure 31</b>	Le potentiel électrostatique de la surface pour le paracétamol	62
<b>Figure 32</b>	Le potentiel électrostatique de la surface pour la guanine	63

# Liste des tableaux

## Liste des tableaux

Tableaux	Page
<b>Tableau 01</b> : Posologies du paracétamol.	<b>09</b>
<b>Tableau 2</b> : Différents étapes cliniques de l'intoxication aiguë par paracétamol.	<b>12</b>
<b>Tableau 03</b> : Caractéristique physico-chimiques du paracétamol.	<b>17</b>
<b>Tableau 04</b> : Caractéristique physico-chimiques de la guanine.	<b>26</b>
<b>Tableau 05</b> : Propriétés énergétique du paracétamol en DFT B3LYP/6-31G (d, p)	<b>39</b>
<b>Tableau 06</b> : Propriétés énergétique de la guanine en DFT B3LYP/6-31G (d, p)	<b>40</b>
<b>Tableau 07</b> : Les distances interatomique en (Å) de paracétamol et la guanine optimisée par la méthode DFT B3LYP/ 6-31G (d, p).	<b>41</b>
<b>Tableau 08</b> : Les angles en (°) de molécules paracétamol et la guanine déterminées avec DFT B3LYP /6-31G (d, p).	<b>42</b>
<b>Tableau 09</b> : Les principaux angles dièdres en (°) des molécules paracétamol et la guanine par méthode DFT B3LYP/ 6-31G (d, p).	<b>43</b>
<b>Tableau 10</b> : Distribution de charge de Mulliken de la molécule Paracétamol optimisé par DFT B3LYP/6-31G (d, P).	<b>46</b>
<b>Tableau 11</b> : Distribution de charge de Mulliken de la molécule guanine optimisé par DFT B3LYP/6-31G (d, P).	<b>47</b>
<b>Tableau 12</b> : Les fréquences vibrationnelles IR en (cm <sup>-1</sup> ) de paracétamol optimisée par la méthode DFT B3LYP/ 6-31G (d, p).	<b>49</b>
<b>Tableau 13</b> : Les fréquences vibrationnelles IR en (cm <sup>-1</sup> ) de guanine optimisée par la méthode DFT B3LYP/ 6-31G (d, p).	<b>50</b>
<b>Tableau 14</b> : Les valeurs expérimentales et théoriques des fréquences en cm <sup>-1</sup> des spectres IR du paracétamol et la guanine.	<b>52</b>
<b>Tableau 15</b> : Les spectres RMN C13 de paracétamol et la guanine optimisées par DFT B3LYP/6-31G (d, p) on ppm.	<b>55</b>
<b>Tableau 16</b> : Les spectres RMN H1 de paracétamol et la guanine optimisées par DFT B3LYP/6-31G (d, p) on ppm.	<b>56</b>
<b>Tableau 17</b> : Les orbitales HOMO et LUMO des molécules paracétamol et guanine optimisées par la DFT B3LYP/ 6-31G (d, p).	<b>58</b>
<b>Tableau 18</b> : La visualisation des orbitales HOMO et LUMO des molécules paracétamol et guanine optimisées par la DFT B3LYP/ 6-31G (d, p).	<b>59</b>

## Liste des Abréviation

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**AINS** : Anti inflammatoire non stéroïdien.

**ARN** : Acide ribonucléique.

**ATP** : Adénosine-Triphosphate.

**B3LYP** : Trois paramètres hydrides de Becke.

**COX** : Cyclooxygénase.

**DFT** : Théorie de la fonctionnelle de la densité.

**GGA** : Approximation gradient généralisé.

**HF** : Fonctionnelle Hybride.

**HOMO** : Highest occupied moléculaire orbital.

**IR** : Infrarouge.

**LDA** : Approximation de densité locale.

**LUMO** : Lowest unoccupied moléculaire orbital.

**NAPQI** : N-acétyl-benzoquinone imine.

**OA** : Orbitale atomique.

**PES** : Surface du potentiel électrostatique.

**RMN** : Résonance magnétique nucléaire.

**UV** : Le rayonnement ultraviolet.

A decorative border with a brown and gold color scheme, featuring ornate scrollwork and flourishes at the corners and midpoints of the sides.

***Introduction***  
***générale***

# Introduction générale

---

Les anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) sont des médicaments qui agissent contre la douleur et la fièvre. Cependant, ces médicaments ont de nombreux d'effets secondaire, pour cette raison, le paracétamol a été fabriqué, qui est considéré comme étant antalgique de premier niveau qui suffit à atténuer ou supprimer la douleur dans la majorité des situations courantes. Il entraîne moins d'effets mineurs qu'AINS [1].

Le paracétamol est une substance efficace pour le traitement de la douleur et de la fièvre. Il a été utilisé pour traiter divers types des douleurs légères et moyennes. Cependant, la surconsommation de ce médicament entraîne un empoisonnement, l'utilisation excessive de paracétamol affecte également l'ADN exactement à la base de guanine, qui porte la plupart des traits génétiques.

L'objectif principal de cette étude théorique est déduire des caractéristiques géométrique et spectrales des molécules (Guanine et Paracétamol) afin étudier la réaction de paracétamol et la base d'ADN « Guanine », et estimer si il y a une influence de ce médicament populaire sur la guanine.

Dans nos calculs, nous utilisons principalement le logiciel de chimie quantique « Gaussian09 », les résultats décrits dans ce mémoire utilisent la méthode quantique basée sur la DFT (théorie de la fonctionnelle de la densité) / B3LYP avec la base 6-31G (d, p), car elle convient aux systèmes de toutes tailles et constitue donc l'une des méthodes de calculs les plus utilisées en chimie quantique.

Outre de l'introduction et la conclusion générales, ce manuscrite se compose de trois chapitres :

Le premier chapitre, est composé de deux parties : la première partie est une étude bibliographique du paracétamol, cette partie est consacrée à donner des informations sur la structure et les propriétés structurale du paracétamol. La deuxième partie est une généralité sur la guanine (définition, la structure et les caractéristiques physicochimique...) et en fin nous avons mentionné l'effet de paracétamol sur la guanine.

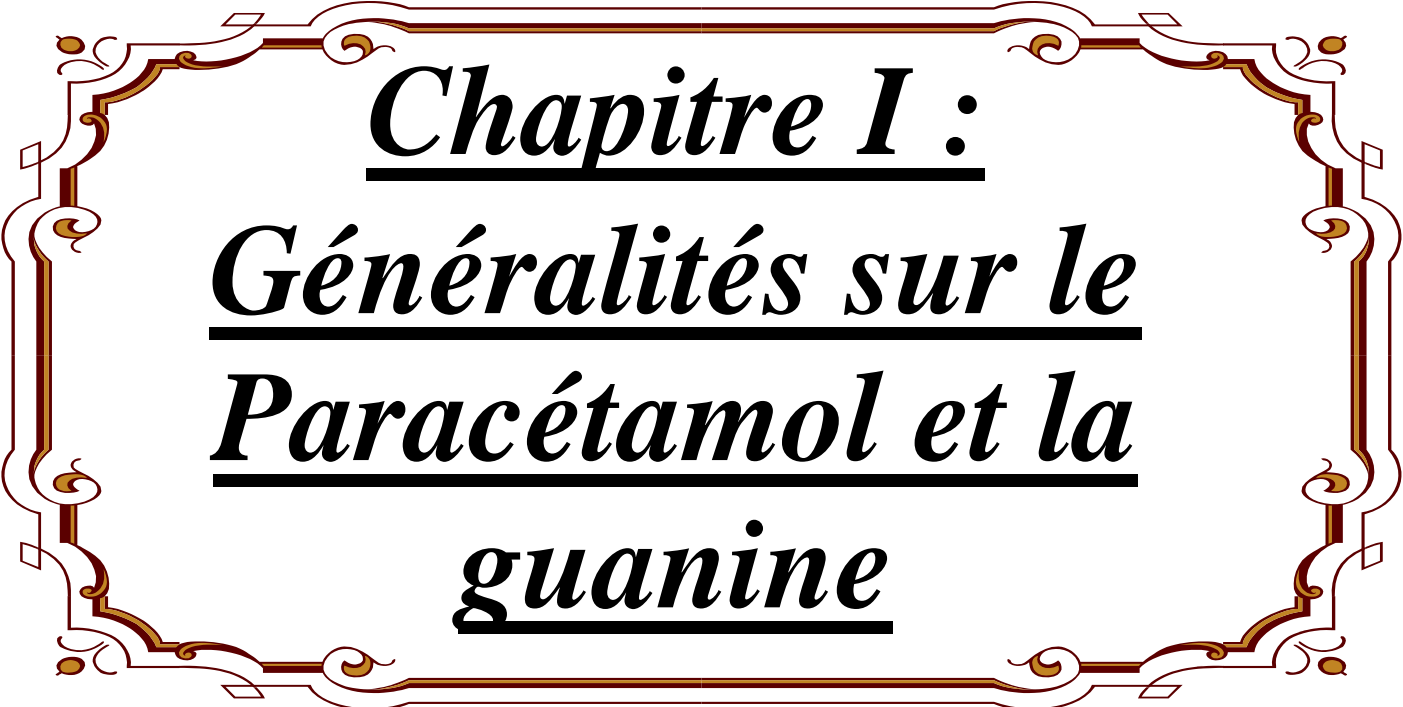
Le deuxième chapitre nous avons parlé sur la chimie quantique et les matériel et méthodes appliquées lors de nos calculs et les étapes de son développement.

En fin le dernier chapitre comporte une géométrie et spectrale des molécules étudiées (Propriétés énergétique et structurale des molécules étude), les charges de Mulliken et

## **Introduction générale**

---

le potentiel électrostatique de la surface, les études spectrales (UV-IR-RMN) et les orbitales moléculaires HOMO-LUMO.



**Chapitre I :**  
**Généralités sur le**  
**Paracétamol et la**  
**guanine**

## 1. Introduction :

Le paracétamol est un médicament largement utilisé pour réduire la douleur et la fièvre. Il est connu pour son efficacité et sa sécurité par rapport à d'autres analgésiques. Cependant, il peut avoir des effets secondaires s'il est mal utilisé ou consommé en excès, où des études ont montré que la consommation excessive de ce médicament peut avoir des effets néfastes sur le foie et les reins.

Le paracétamol est métabolisé dans le foie par une enzyme appelée CYP2E1, qui produit un produit toxique appelé N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI). En cas de surdosage, la production excessive de NAPQI peut entraîner des dommages au foie. La guanine, étant un constituant de l'ADN dans le foie, peut être endommagée par les produits toxiques résultant de la nécrose hépatique induite par le paracétamol [2].

### 1.1 Définition du paracétamol :

« Le paracétamol », appelé aussi « acétaminophène » [3], C'est un médicament (composé chimique) utilisé comme contre analgésique (antidouleur) et antipyrétique (anti-fièvre) [4], il peut présenter sous forme des comprimés, comprimés effervescents et des suppositoires rectaux ou de suspension buvable ou poudre pour solution buvable [5].

Le paracétamol appartient à la famille des médicaments d'AINS. Il est le plus utilisé, en raison de son efficacité dans le traitement des douleurs légères et modérées liées à un cancer [6], il est également utilisé en automédication c'est-à-dire qu'il est proposé sans ordonnance [5], en plus c'est un médicament bon marché.

Les appellations commerciales du paracétamol sont nombreuses, car il a été commercialisé dans plus de 200 appellations [5; 7], seul ou avec d'autres principes actifs pour augmenter son efficacité et améliorer sa tolérance. Parmi ces noms : Panadol, Tramadol et Coldrex [5].



**Figure 1 : Les médicaments à base de paracétamol[8].**

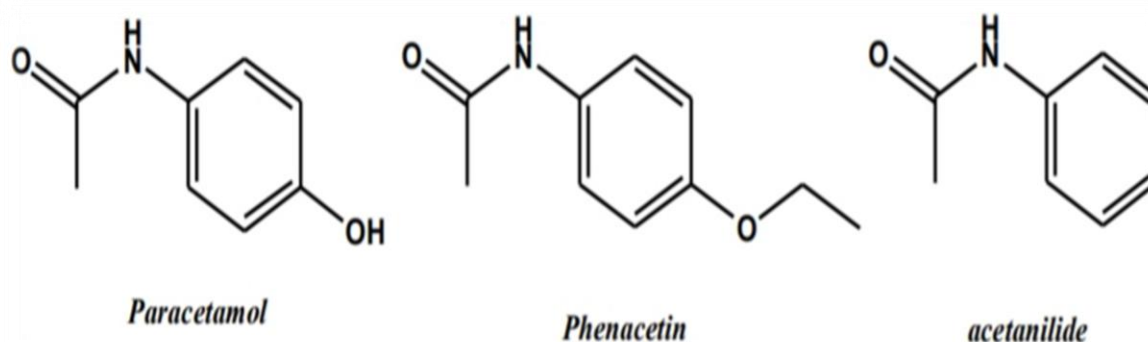
### **1.1.1 Origine et étymologie :**

Le paracétamol est chimiquement une molécule simple, l'acétaminophène. C'est un dérivé de l'acétanilide et c'est le plus ancien antalgique non morphinique (1856) [9]. C'est le seul composé de la série qui comprend également le p-propanol et la phénylurée couramment utilisés. La phénacétine, qui a longtemps été un médicament important, a été abandonnée après avoir découvert qu'elle avait une néphrotoxicité majeure dans le traitement chronique. Bien que la DCI soit le paracétamol, le nom « acétaminophène » est encore utilisé aux États-Unis [9].

### **1.1.2 Historique :**

L'utilisation de plantes dont on a montré plus tard qu'elles contenaient des salicylates (antipyrétiques) remonte à l'Antiquité [10], et elles étaient extraites de composés naturels de l'écorce du quinquina, dont on extrait la quinine, ou de l'extrait de salicylate du saule écorce [11].

Harmon Northrop Morse a synthétisé en 1878 une molécule qu'il a appelée acétaminophène, mieux connue aujourd'hui sous le nom d'acétaminophène (paracétamol, APAP). Morse n'a pas testé le paracétamol sur des patients avant 1887 et n'a jamais eu l'opportunité de commercialiser sa molécule [12].



**Figure 2 : Formules chimique des antalgiques dérivés de l'aniline[13].**

Huit ans plus tard, le professeur Adolf Kussmaul de l'Université de Strasbourg et deux de ses étudiants, Arnold Cahn et Paul Hepp, ont étudié les effets antiparasitaires potentiels du naphthalène [14 ; 15]. Cahn et Hepp manquaient de naphthalène et ils se sont approvisionnés auprès de l'apothicaire local. Ce dernier leur donne par erreur de l'acétanilide et, à la surprise générale, le produit utilisé n'a aucun effet antiparasitaire, mais est un antipyrétique très efficace. Suite à cette découverte, le premier antipyrétique non salicylé, l'acétanilide, sera bientôt commercialisé sous le nom d'anti fibrine [14 ; 16].

En 1887, Friedrich Bayer commercialise l'acétophénone sous le nom de phénacétine [17]. L'utilisation à long terme a été limitée puis interdite en raison des effets néphrotoxiques qu'elle a provoqués.

En 1889, Karl Morner découvrit que le paracétamol avait un effet anti-inflammatoire significatif [17 ; 18].

Le paracétamol aurait été délaissé pendant près de 60 ans puisqu'une étude menée en 1893 a comparé les propriétés antalgiques et antipyrétiques du paracétamol et de la phénacétine [16 ; 17].

**Joseph Von Mering**, à qui on attribue la première utilisation du paracétamol chez l'humain, arrive à une conclusion erronée que le paracétamol est plus néphrotoxique que la phénacétine. La néphrotoxicité de la phénacétine sera démontrée par suite, entraînant son retrait du marché [15].

## Chapiter01 : .....Généralités sur le Paracétamol et la guanine

---

Des études métaboliques, réalisées par **Lester** et **Greenberg** à l'Université Yale (1947) [17] et par **Flinn** et **Brodie** à l'Université de New York(1948) [14; 19] , démontreront que le paracétamol est en fait un dérivé déséthylé de la phénacétine.

L'innocuité du paracétamol sera finalement démontrée à la toute fin des années 1940, par **Brodie** et **Axelrod** [20]. Cette étude montre que le paracétamol est le seul métabolite actif de l'acétanilide et de la phénacétine, ayant des propriétés analgésiques. En fait, c'est la formation de méthémoglobine qui serait responsable de la néphrotoxicité reliée à ces produits et le paracétamol ne serait pas impliqué dans ce processus, contrairement à la croyance de l'époque[21] .

On assiste alors à un regain d'intérêt pour le paracétamol. En1955, la Food and Drug Administration accorde l'autorisation de vente de ce médicament aux Etats-Unis .La vente est autorisée en1957 au Canada[17; 18] .

Au début des années 1960, les inquiétudes au sujet des nombreux cas d'ulcères gastro-intestinaux et des hémorragies provoquées par la consommation d'acide acétylsalicylique et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens s'intensifient [22; 23]. Parallèlement, les néphropathies générées lors de consommations abusives de médicaments contenant de la phénacétine sont considérées comme un problème de plus en plus urgent par les organismes de santé publique de plusieurs pays .Comme la sécurité reliée à la prise du paracétamol est grandement meilleure, sa popularité augment de façon significative à partir de cette décennie[24; 25].

En1966, on publie les premiers rapports témoignant de la présence de dommages hépatiques graves à la suite d'une intoxication au paracétamol. Le nombre de cas d'empoisonnements, au niveau mondial, augmente graduellement et devient un problème presque courant[26; 27].

Dans les années 1980, la découverte d'une association entre le syndrome de Reye et la consommation d'acide acétylsalicylique tant chez les jeunes enfants que chez l'adulte permet au paracétamol de devenir l'antipyrétique et l'analgésique par excellence dans ces populations [28; 29].

En septembre 1982, une série de meurtres débuta dans la ville de Chicago. Des gens moururent à la suite d'ingestion de capsules de paracétamol dans lesquelles on avait volontairement ajouté du cyanure en quantité suffisamment importante pour être létale chez

## **Chapiter01 : .....Généralités sur le Paracétamol et la guanine**

---

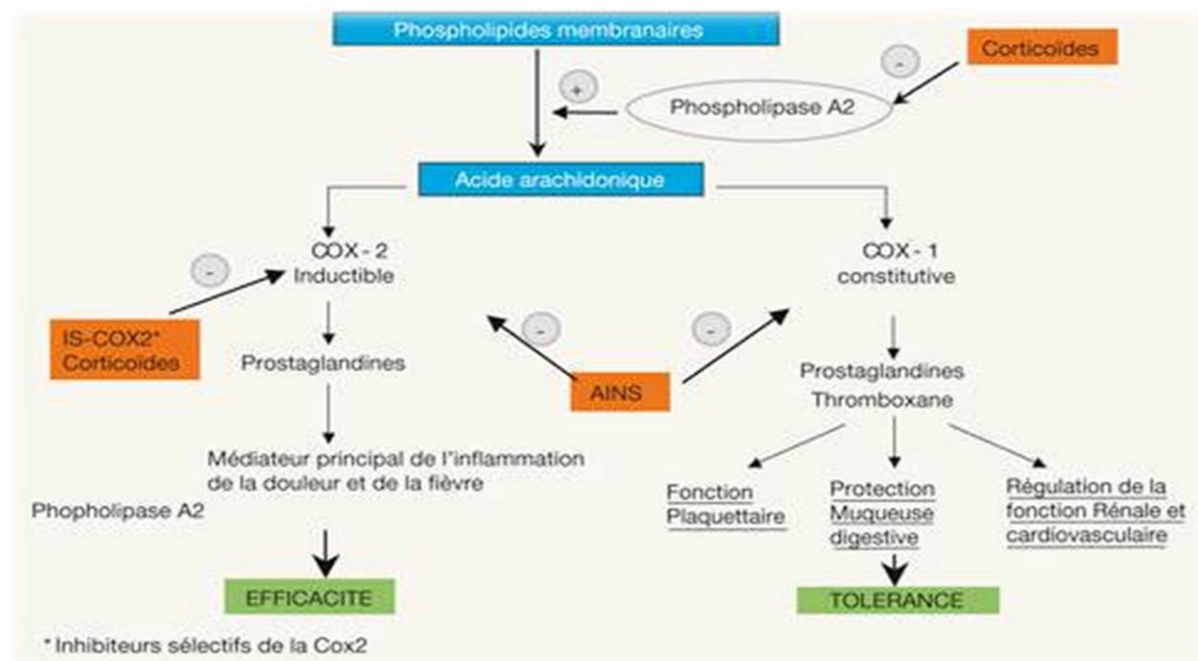
l'adulte. Au total, sept personnes furent victimes de cet empoisonnement aux Etats-Unis. Dans cette affaire, la société Johnson- Johnson eut des pertes d'un million de dollars et fut condamnée à payer de lourdes indemnités. Le responsable n'a jamais été arrêté et cette affaire n'a jamais été élucidée[11].

En date 2011, le paracétamol est le seul dans sa famille et sa vente est toujours autorisée, et il est le médicament le plus consommé dans le monde [11].

### **1.2 Mécanisme d'action de paracétamol :**

Bien que le paracétamol a été découvert plus il y a 100 ans et largement utilisé dans le domaine médical pratique depuis plus d'un demi-siècle, son mécanisme d'action n'a pas été élucidé tout au long de ce siècle[30]. Cependant, il a été démontré qu'il agit principalement au niveau du système nerveux central[31]. L'acétaminophène est un médicament faisant partie de la classe des antalgiques antipyrétiques[32] et anti-oxydantes non salicylés. Le mécanisme d'action du paracétamol a été discuté sur la base de l'analyse de l'action des AINS, bien qu'il ne soit pas classé comme membre de famille de ces anti-inflammatoires car il ne contient pas de composant anti-inflammatoire.

Tous les AINS conventionnels inhibent la conversion de l'acide arachidonique (AA) en prostaglandine  $H_2$ ( $PGH_2$ ). L'étape est catalysée par la prostaglandine H synthèse (PGHS), actuellement appelée cyclooxygénase (COX) au sien de laquelle les isoenzyme COX-1 (PGHS-1) et COX-2 (PGHS-2) se produisent[33]. Les prévalence et rôle de la troisième isoenzyme COX-3 fait l'objet de discussions en cours a ce jour. La PGHS est une enzyme bi fonctionnelle et possède deux activités enzymatique différentes : cyclooxygénase et peroxydase (POX). La conversion d'AA  $\rightarrow$   $PGH_2$  implique deux réactions : cyclisation d'AA en 15-hydroperoxide ( $PGG_2$ ) avec implication d'un composant cyclooxygénase et double oxydation en position 9 et 11, tandis que la réaction de la molécule  $PGG_2$  en sa structure instable 15-hydroanalogue de  $PGH_2$  prend lieu en raison de l'activité peroxydase du PGHS(POX)[6]. La prostaglandine  $H_2$  est un substrat pour des synthèses spécifiques, des isomérases tissu-dépendantes catalysant ses conversions ultérieures en différents régulateurs endogènes, à savoir : les prostaglandines du série D( $PGD_2$ ), E( $PGE_2$ ), F( $PGF_2$ ) et prostacycline et les thromboxanes ( $TXA_2$  et  $TXB_2$ ). Ils sont tous caractérisés par une activité biologique différente et beaucoup d'entre eux ont des propriétés anti-inflammatoires[6].



**Figure 3 : Schéma de mécanisme d'action de paracétamol[34].**

### 1.3 Utilisation et indications :

Le paracétamol est un antalgique de premier choix, il est utilisé dans le traitement des :

- Les syndromes douloureux aigus (migraines, céphalées, douleurs dentaires, banales).
- Les affections chroniques et douloureuses. L'efficacité est au moins équivalente à celle de l'aspirine, si elle peut être inférieure à celles des autres AINS, surtout si la composante inflammatoire est importante.
  - Les syndromes fébriles, notamment chez l'enfant (absence de risque de syndrome de REYES).
  - Le paracétamol utilisé pour ORL : amygdalites, angines, laryngites, pharyngites, douleurs dentaires, douleurs postopératoires.
  - Pneumologie : états grippaux, bronchites, affections pulmonaires inflammatoires et virales, pneumopathies aiguës.
  - Rhumatologie et chirurgie orthopédique : rhumatismes, lombalgies, algies musculaires et tendineuses diverses, fractures.
  - Gastro-entérologie : ulcères gastroduodénaux, gastrite, hernie hiatale.
  - Gynécologie-obstétrique : douleurs utérines, douleurs post-épisiotomie.

## Chapiter01 : .....Généralités sur le Paracétamol et la guanine

Il est employé seul ou associé dans les très nombreuses spécialités. Il n'est pas listé et donc en vente libre ; son usage en automédication est important[9,35] .

### 1.4 Posologies :

Le paracétamol a prouvé son efficacité dans le traitement de la fièvre et de douleur, mais cela n'enlève rien à ses effets néfastes, notamment en cas de surdosage, il faut donc connaître les doses nécessaires.

**Tableau 01** : Posologies du paracétamol.

Chez l'adulte	<p>A la pharmacopée française X<sup>e</sup> édition, les posologies sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• doses usuelles : 0,5 g pour une dose de 1,0 a 1,5 g / 24 h.</li><li>• doses maximales : 1,0 g pour une dose et 3,0 g / 24 h [35].</li></ul>
Chez l'enfant	<p>La posologie proposée chez l'enfant est la suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• moins de 2 ans pas de dose recommandée, traitement sous la supervision d'un médecin.</li><li>• 2 a 3 ans : 160 mg, la dose totale correspond à ½ de dose unique pour un adulte.</li><li>• 4 a 6 ans : 240 mg, la dose totale correspond à ¾ d'une dose unique pour un adulte.</li><li>• 6 a 9 ans : 320 mg, la dose totale est la même en dose unique pour un adulte.</li><li>• 9 a 11ans : 320-400 mg, la dose totale correspond à 1-1 ¼ de dose unique pour adulte.</li><li>• 11 a 12 ans : 320-480 mg, la dose totale correspond à 1_1 ½ d'une dose unique pour un adulte [6].</li></ul>

## **1.5 Contre-indications :**

Les AINS (paracétamol) sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité au produit, d'ulcère gastroduodéal évolutif, d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, d'insuffisance cardiaque non contrôlée et chez l'enfant de moins de 15 ans[36].

Ils sont aussi contre-indiqués chez la femme enceinte à partir de début du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse, y compris par voie cutanée. En effets, ils sont responsables d'une toxicité fœtale et néonatale grave, voire fatale : mort fœtale in utero, mort néonatale, atteintes rénales et / ou cardio-pulmonaires néonatales[37].

## **1.6 Précautions d'emploi :**

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :

- Ne pas dépasser les doses maximales. Espacer les prises de 4 heures chez les sujets à fonction rénale normale et jusqu'à 8 heures en cas d'insuffisance.
- Rénale sévère (clairance de la créatine inférieure à 10 ml/min). Réduire la posologie chez les alcooliques chroniques en raison de son hépatotoxicité [35].
- D'administration et pharmacocinétique.
- Malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique).
- Déshydratation [38].

## **2 Effets de paracétamol :**

### **2.1 Sur humaine :**

Réactions allergiques cutanéomuqueuses bénignes et très rares. Thrombopénies immun allergique exceptionnelles et réversibles à l'arrêt du traitement. Aucune agranulocytose ou leucopénie n'a pu être imputée au paracétamol[35].

Il se peut être hépatotoxique et responsable de saignements digestifs, qu'il pourrait être responsable d'une augmentation de la tension artérielle et interagir avec l'hémostase, et il peut être la cause de réactions d'hypersensibilité [39]. Il a également d'autres effets secondaires tels que : nausées et vomissements, d'angiooedème et bronchospasme[40].

### **2.2 Sur les animaux :**

Les AINS sont largement utilisés en médecine humaine et vétérinaire pour leurs propriétés antipyrétiques, anti inflammatoires et analgésiques. Cependant, Ils ont des effets

## **Chapiter01 : .....Généralités sur le Paracétamol et la guanine**

---

thérapeutiques et indésirables similaires associés à leur utilisation. Chaque année, l'ASPCA animal Poison Control Center reçoit des centaines de cas d'ingestion accidentelle aigue d'AINS humains et vétérinaires approuvés chez les chiens et les chats[41].

La symptomatologie chez le chat est principalement caractérisée par les conséquences au niveau hématologique. Chez le chat, on observe alors de la tachypnée, et de la dyspnée, une tachycardie, parfois des vomissements pouvant être salvateurs, une pâleur puis une cyanose des muqueuses. Un autre élément caractéristique et directement lié à la méthémoglobinémie est la coloration brun-chocolat du sang[39; 43].

Chez le chien tout comme dans le modèle humain, l'intoxication au paracétamol entraîne principalement une nécrose hépatique alors que la méthémoglobinisation sera plutôt faible[44].

### **2.3 Sur l'environnement :**

La consommation massive de paracétamol dans le monde entraîne une pollution de l'environnement et une menace pour la santé humaine, car les médicaments résiduels après utilisation s'accumulent facilement dans l'environnement, en particulier le milieu aquatique[44], ils sont consommés par du zooplancton, et affectent toutes les chaînes alimentaires aquatiques[45].

En outre, une étude a prouvé que lorsque le paracétamol est utilisé dans les stations d'épuration, il se transforme sous l'influence de l'hypochlorite (ClO) en N-acétyl-p-benzoquinone imine qui est toxique pour le foie, et 1,4-benzoquinone qui est suspectée d'être génotoxique et mutagène[46].

### **3 Toxicité du paracétamol :**

Le paracétamol est un médicament relativement sûr, mais a des effets secondaires toxiques observés lors des doses plus élevées (supérieures à 10-15g). Cette toxicité est due à la structure chimique du composé et à la façon dont notre corps la fabrique casse le. Il est métabolisé en un intermédiaire réactif à fortes doses[47].

L'intoxication par paracétamol se caractérise par une déviation du métabolisme normal en cas de surdosage, ce métabolisme est diminué et les concentrations sanguines en produit inchangé augmentent[35].

Il existe de nombreux cas d'intoxication au paracétamol, selon les causes :

## Chapiter01 : .....Généralités sur le Paracétamol et la guanine

### 3.1 Toxicité aiguë :

L'intoxication aiguë par le paracétamol est d'une extrême gravité. Elle est rare en France, notamment en raison de la limitation des conditionnements et résulte le plus souvent de surdosages involontaires (automédication) ou d'accidents (enfants). Elle est par contre plus fréquente dans les pays anglo-saxons (suicides). En cas de surdosage, la capacité de glutathion conjuguaisons hépatique qui est limitée, est débordée. L'excès de radicaux libres formés se fixe sur les protéines cellulaires hépatiques. Il en résulte une nécrose hépatique aiguë habituellement massive et mortelle. L'induction enzymatique accroît le risque[9].

Dans les douze premières heures, l'administration de méthionine ou d'acétylcystéine, qui comme le glutathion sont des porteurs de sulfhydriles, peut protéger les cellules hépatiques en se combinant avec les métabolites. Sinon, le seul traitement efficace est la greffe hépatique d'urgence [9].

**Tableau 2 :** Différents étapes cliniques de l'intoxication aiguë par paracétamol [35] :

Étapes	Temps suivant l'ingestion	Caractéristiques
1	< 24 heures	Clinique pauvre : nausées, vomissements, malaises, pâleur, sudations.
2	24 à 28 heures	Douleurs abdominales, hépatomégalie, anorexie, vomissements. Augmentation de la bilirubine et des enzymes hépatiques, oligurie.
3	2 à jours	Ictère modéré, les anomalies hépatiques sont à leur apogée. Baisse des facteurs de la coagulation
4	> 4 jours	Normalisation sans séquelles des paramètres biologiques et des fonctions hépatiques.

### 3.2 Toxicité chronique :

Comme les autres dérivés de l'aniline, le paracétamol présente une toxicité rénale chronique. Cette toxicité est très faible par rapport à la consommation généralisée de ce principe actif. Mais paraît bien réelle lors de traitements prolongés. Le tableau est celui d'une néphropathie interstitielle évoluant par poussées qui peut se compliquer de nécroses

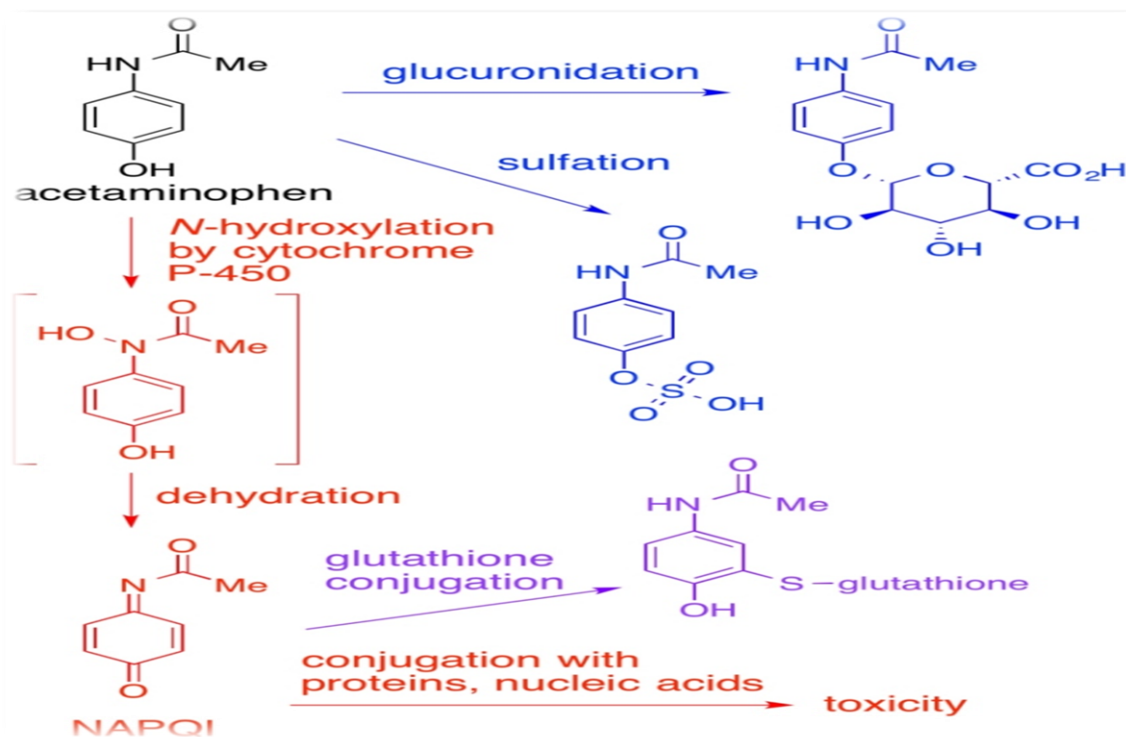
## Chapiter01 : .....Généralités sur le Paracétamol et la guanine

papillaires. L'insuffisance rénale peut conduire à la dialyse permanente ou à la greffe rénale[9; 35].

### 4 Mécanisme de toxicité :

Le paracétamol en surdose est responsable d'une cytolyse et d'une nécrose hépatocytaire dose-dépendante, initiée par la formation de son métabolite réactif, la N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), produit par le cytochrome P450 2<sup>E</sup>1. Les capacités de neutralisation du NAPQI par glutathion étant dépassées, un stress oxydant est produit à l'origine d'une dysfonction mitochondriale, médiée par l'activation d'une cascade de kinases cytosoliques et suivie par la fragmentation de l'ADN. Il s'en suit alors un afflux de cellules inflammatoires amplifiant la production de cytokines et d'enzymes à activité cytolitique[48].

Ces mécanismes moléculaires sont à l'origine du relargage dans le sang de marqueurs précoces de toxicité hépatique ou damage-associated moléculaire patterns (DAMPs) comme cytokératine-18, l'HMGB1, les heat shock protiens, des fragments d'ADN nucléaire ou mitochondrial et des micro-ARN, dont la valeur prédictive de l'hépatotoxicité semble meilleure que celle des transaminases utilisées en routine[48].

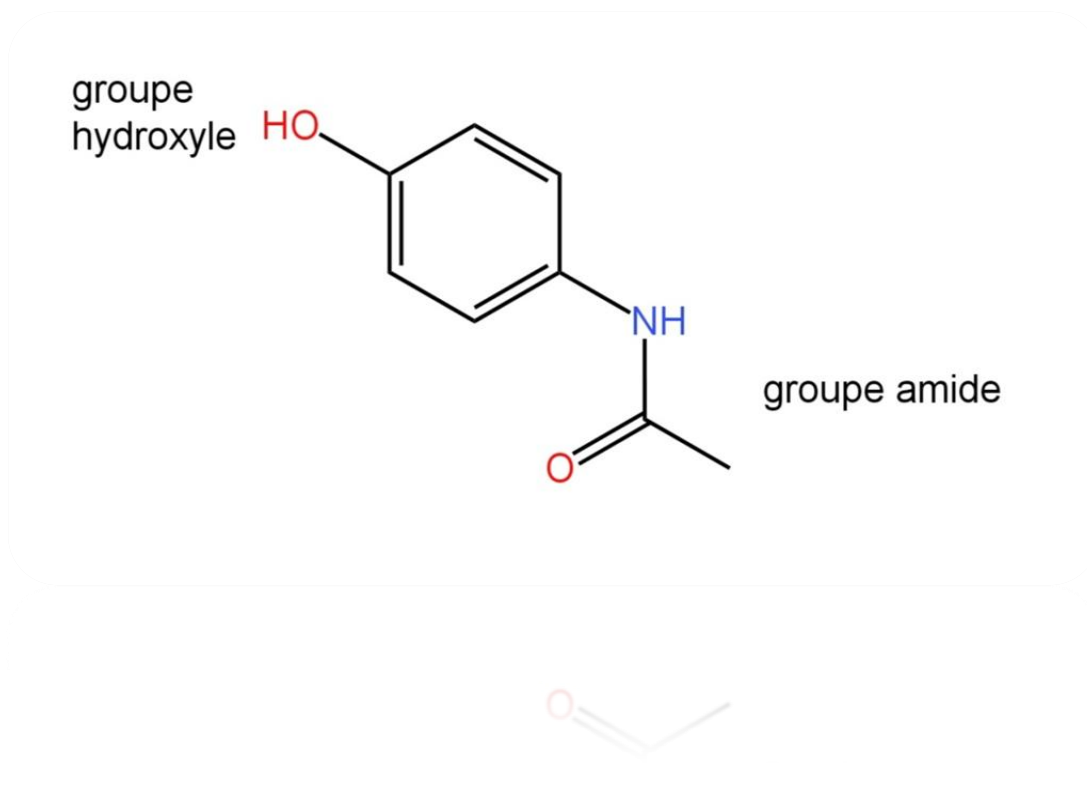


**Figure 4 : Métabolisme de paracétamol (métabolisme toxiques et non toxiques)[49].**

### 5 Chimie du paracétamol :

#### 5.1 Caractéristique structurales :

Le paracétamol est un aminophénol. Sur le noyau benzénique de la molécule substitution des groupes hydroxyle et amide en position para[50].



**Figure 5 : Les groupes fonctionnels présents dans la molécule du paracétamol [51]**

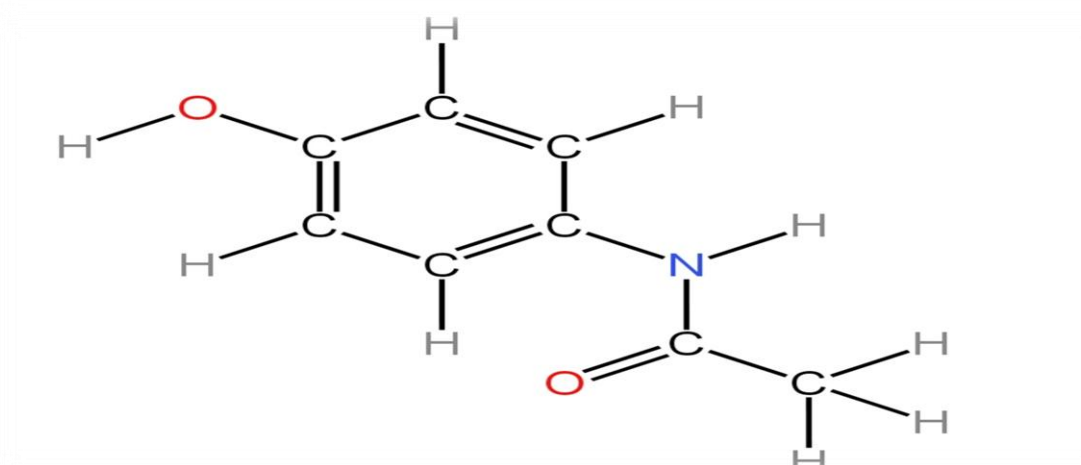
#### 5.2 La formule chimique :

##### 5.2.1 Formule brute :

$C_8H_9NO_2$  ou  $HOC_6H_4NHCOCH_3$  [52].

##### 5.2.2 Formule développée :

La molécule de paracétamol ne contient pas de carbone asymétrique ou de stéréoisomères. D'autre part, nous pouvons voir un système conjugué dans lequel une paire d'atomes libres oxygène d'hydroxyle, doublet de cycle benzénique, doublet libre atome d'azote et double liaison carbonyle. Cette conjugaison permettra réduire la basicité de l'oxygène et de l'azote, de sorte que le radical groupe hydroxyle plus acides, car la délocalisation de la charge se produit sur l'ion phénoxyde[50].



**Figure 6 : La formule développée du paracétamol[53]**

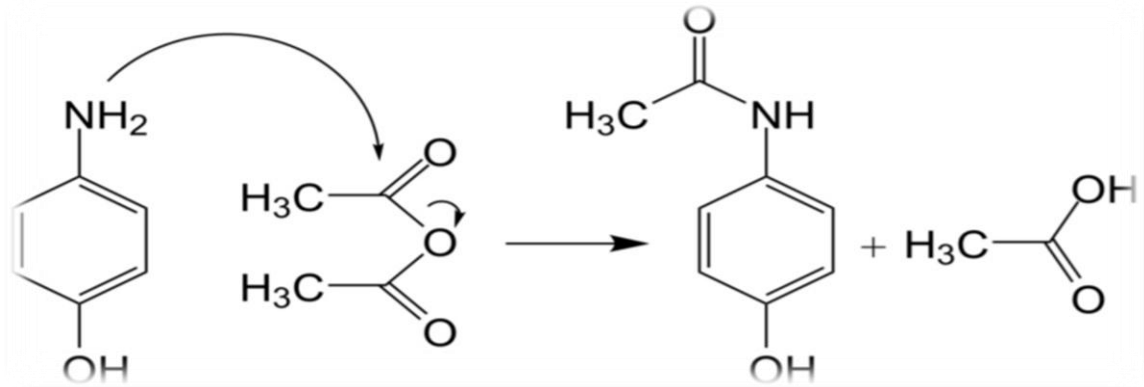
### 5.3 Synthèse du paracétamol :

#### 5.3.1 Principe de synthèse :

Le paracétamol est synthétisé pour la première fois par **Morse** en 1878 par acétylation du p-aminophénol en 4-acétamino-1-hydroxy benzène[35]. Il peut être obtenu par l'acylation du para-amino-phénol en solution d'acide éthanoïque, par l'action de l'anhydride acétique à 100°C[35 ; 54].

#### 5.3.2 Procédés de synthèse :

La première étape pour la synthèse est la réaction du para-nitrophénol en para-aminophénol en présence d'étain dans de l'acide acétique glacial. Le para-aminophénol obtenu est ensuite acylé par l'acide acétique pour obtenir du paracétamol. **Vignolo** simplifia cette synthèse en utilisant le para-aminophénol comme produit de départ. Une seule étape d'acylation est nécessaire pour obtenir le produit désiré, ce qui raccourcit la synthèse. Plus tard, **Friedlander** modifia la synthèse en faisant l'acylation du para-aminophénol à partir de para-nitrophénol avec de l'anhydride acétique au lieu de l'acide acétique, ce qui donne un meilleur rendement[55].



**Figure 7 : Synthèse du paracétamol[56].**

Le paracétamol a attiré l'attention au cours de ses premières années sur le marché en raison d'une contamination par le para-aminophénol au cours du processus de fabrication. Cette impureté a le même effet méthémoglobines que l'acétanilide. A l'heure actuelle, il existe différentes méthodes de synthèse industrielle, dont la plupart utilisent la réaction d'acylation du p-aminophénol et de l'anhydride acétique [45].

## Chapiter01 : .....Généralités sur le Paracétamol et la guanine

### 6 Caractéristique du paracétamol :

#### 6.1 Caractéristique physico-chimiques :

Ils sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 03** : Caractéristique physico-chimiques du paracétamol.

DCI	Paracétamol
<b>Nome chimique</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• N-acétyl-para-aminophénol.</li><li>• APAP.</li><li>• Acétaminophéne.</li><li>• Para-acétaminophéne[57].</li></ul>
<b>Classe chimique</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Il appartient à la classe des dérivés de l'aniline[58].</li></ul>
<b>Classe thérapeutique</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Il est inclus dans la catégorie des analgésiques et antipyrétiques, et des anticoagulants[9].</li></ul>
<b>Propriétés Physico-chimique</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Un acide faible de PKa : 9,5 à 25°C.</li><li>• Masse molaire : 151,2 g /mol.</li><li>• Point de fusion : 168 a 172 °C.</li><li>• Maximum d'absorption en UV solution acide : 245 nm, et en solution alcaline : 257nm[32].</li><li>• Tension de vapeur : négligeable.</li><li>• Coefficient de partage (octanol : PH 7 ,2) : 6,237.</li><li>• PH : 7,0 (solution aqueuse saturée)[57].</li></ul>
<b>Solubilité</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Assez soluble dans l'eau froide 1,43g /100cm<sup>3</sup>[59], mais il est beaucoup plus soluble dans l'eau chaude 5g /100 cm<sup>3</sup>[60].</li><li>• Il très peu soluble dans le chlorure de méthylène[59], très peu dans les graisses. C'est un acide faible[9].</li></ul>
<b>Aspect</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• C'est une poudre cristalline (solide) blanche[35], inodore et de saveur amère[9].</li></ul>

### 6.2 Caractéristique pharmacologiques :

#### 6.2.1 Pharmacodynamie :

- Le paracétamol appartient à la famille très limitée des antalgiques antipyrétiques. Contrairement à l'aspirine, il n'inhibe que très faiblement les cyclo-oxygénases périphérique.
- En revanche le paracétamol très lipophile, pénètre très rapidement dans le cerveau où il semble inhiber la synthèse des prostaglandines centrales.
- Le paracétamol pourrait également agir par l'intermédiaire des récepteurs 5 HT3 sur le système sérotoninergique central.
- En dépit de nombreux efforts pour élucider les mécanismes d'action du paracétamol et de l'aspirine, on ne sait toujours pas si ces deux produits agissent ou non selon les mêmes mécanismes.
- Bien que l'aspirine soit parfois considérée comme un analgésique plus puissant que la paracétamol, notamment dans les cas de douleurs inflammatoires, ces deux molécules ont en fait des effets antipyrétiques et antalgiques très comparables.
- Le mécanisme d'action analgésique reposerait sur l'insensibilisation des chémorécepteurs aux médiateurs de la douleur comme la bradykinine et surtout sur l'effet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines centrales.
- Le mécanisme d'action antipyrétique est mal élucidé :
  - Le paracétamol agirait au niveau hypothalamique.
  - L'explication de l'effet antipyrétique par inhibition de la synthèse des prostaglandines est maintenant discutée[35].

#### 6.2.2 Pharmacocinétique :

La dose unitaire optimale est de 1 g (15 mg / kg), répétée toutes les 6 heures, soit une dose maximale de 60 mg /kg. j<sup>-1</sup> [61].

##### 6.2.2.1 Absorption :

Le paracétamol est rapidement absorbé par la muqueuse digestive, la concentration maximale est atteinte au bout d'une demi-heure[9].

##### Par voie orale :

Selon le résumé des caractéristiques du produit, l'absorption du paracétamol en anglais parlé est complète et rapide. Il existe dans l'estomac sous une forme non ionique et peut être rapidement et presque complètement absorbé dans l'intestin grêle par transport passif [62 ;

## **Chapiter01 : .....Généralités sur le Paracétamol et la guanine**

---

63]. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 15 à 60 minutes suivant l'ingestion [64 ; 65].

### **Par voie rectale :**

Selon le RCP, la voie rectale est unique pour l'absorption du paracétamol [66]. Il n'y avait pas de différence de biodisponibilité entre les voies rectale et orale. Cependant, l'absorption par voie rectale est plus lente que par voie orale ; en effet, cette absorption est progressive, avec un profil concentration/temps similaire à celui des comprimés de paracétamol à libération prolongée [67]. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes plus de 2 à 3 heures après l'administration, et plus faible que lorsqu'il est pris par voie orale[66].

### **Par voie parentérale**

La concentration plasmatique maximale de paracétamol observée à la fin des 15 minutes de perfusion intraveineuse de 500 mg et 1 mg de PERFALGAN est de l'ordre de 15 µg /ml et 30 µg /ml respectivement[68].

La pharmacocinétique du paracétamol est linéaire jusqu'à 2 g en dose unique et après administration répétée sur 24 h[68].

La biodisponibilité du paracétamol après perfusion de 500 mg et 1 g de PERFALGAN est similaire à celle observée après perfusion de 1g et 2gde paracétamol (contenant 500 mg et 1 g de paracétamol respectivement)[68].

### **6.2.2.2 Distribution et plasmatique :**

Le paracétamol est distribué de manière relativement uniforme et rapide dans tous les tissus sauf la graisse [69] car il est peu soluble dans la graisse, donc ses concentrations sanguines et plasmatiques sont comparables. Il diffuse rapidement à travers la barrière hémato-encéphalique et sa concentration dans le liquide céphalo-rachidien se rapproche des concentrations plasmatiques [70]. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, estimée à 4 % en moyenne aux doses thérapeutiques [71].

### **6.2.2.3 Biotransformation (Métabolisme) :**

Le paracétamol est principalement métabolisé dans le foie [72]. Les principaux processus métaboliques des deux voies sont la glucuronidation et la sulfoconjugaison. Ainsi, le foie transforme 90 % du paracétamol en acide glucuronique conjugué et dérivés sulfonés. La glucuronidation représente 50 % à deux tiers du métabolisme de l'acétaminophène. La

## Chapiter01 : .....Généralités sur le Paracétamol et la guanine

sulfoconjugaison ne représente que 20 à 40 % du métabolisme du paracétamol [73] et, de fait, la saturation survient rapidement à des doses dépassant les doses thérapeutiques en raison de la déplétion en acide sulfurique [74]. Cependant, la principale voie est la glucuronidation immature chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 12 ans [75].

### 6.2.2.4 L'élimination du paracétamol :

L'élimination du paracétamol est le carban urogénital, 90% de l'ingestion est éliminée par les reins dans les 24 heures, surtout en dessous de la taille de l'acide glucuronique (60-80%) et des sulfoconjugée (20-30%). Moins de 5% ont été éliminés sous la forme inchangée. La demi-vie d'élimination de l'acétaminophène est d'environ 2 heures. En cas d'insuffisance rénale paralytique (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), le temps d'élimination du paracétamol et de ses métabolites est allongé. Pour les personnes souffrant d'insuffisance rénale, la modération du paracétamol doit être liée à un manque de confiance dans ces molécules. De même, chez l'enfant, dont la fonction rénale est plus faible que l'adulte, l'élimination du paracétamol est retardée et donc la demi-vie est allongée [76].

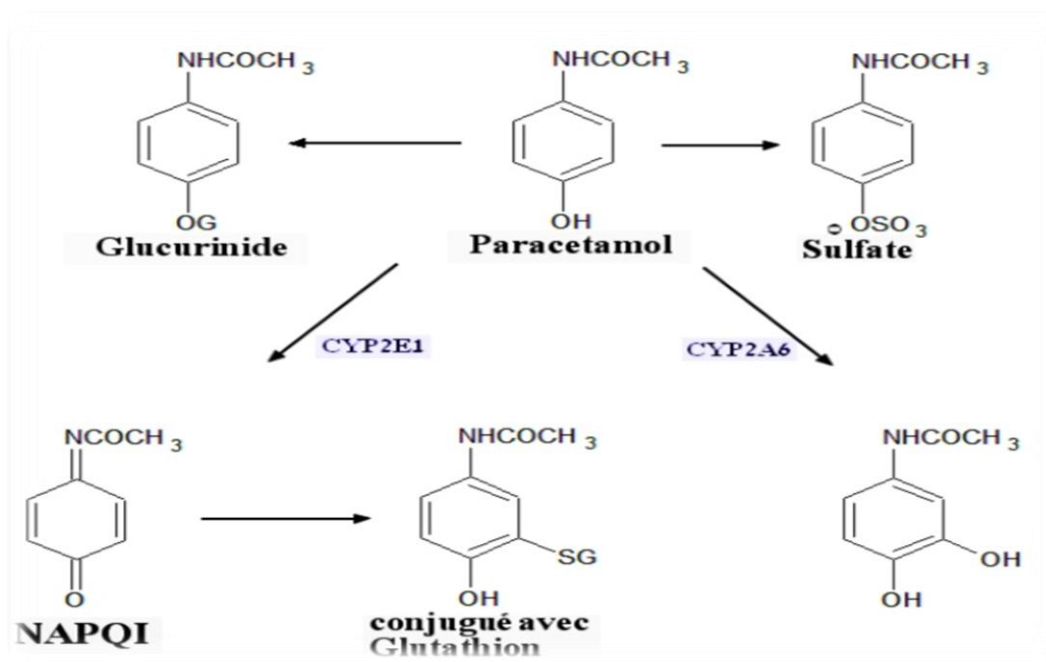


Figure 8 : Les différentes voies d'élimination du paracétamol[77]

### **7 Interactions du paracétamol :**

#### **7.1 Interactions médicamenteuses :**

L'association du paracétamol avec le niridazole et la zidovudine est à éviter. Le niridazole hépatotoxique et neurotoxique voit sa toxicité majorée avec l'association à d'autres médicaments hépatotoxiques. La toxicité hématologique de la zidovudine serait augmentée par élévation des taux circulants de zidovudine en raison de l'inhibition de la glucurono-conjugaison. Les effets du paracétamol sont augmentés par les benzamides qui majorent l'absorption digestive du paracétamol. Les interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques potentielles sont nombreuses mais généralement bénignes :

- Le phénobarbital, la primidone ou dérivés entraînent une diminution de l'activité du paracétamol par induction enzymatique et augmentation du métabolisme hépatique ;
- Les salicylés utilisés au long cours et à fortes doses augmentent les risques de néphropathies et induisent une augmentation de sa glucurono-conjugaison ;
- Les contraceptifs oraux augmentent à la fois sa glucurono-conjugaison et son métabolisme oxydatif, diminuant sa demi-vie d'élimination ;
- Le chloramphénicol à une clairance augmentée en présence de paracétamol ;
- Le paracétamol faiblement lié aux protéines ne déplace pas les anti-vitamines K de leurs liaisons protéiques à dose thérapeutique[35].

#### **7.2 Interactions avec l'alcool :**

L'abus chronique d'alcool active le métabolisme du paracétamol via le cytochrome P-450 qui potentialise l'hépatotoxicité induite par le paracétamol[78]. Il a été rapporté que l'alcoolisme chronique entraîne une déplétion en glutathion qui réduit la marge de sécurité du paracétamol chez les patients[79].

La bilirubine et la bilirubine directe sont significativement élevées après un abus chronique d'alcool et empoisonnement au paracétamol[80]. Élévation dans le plasma les niveaux de transaminases sont attribués à l'intégrité structurelle endommagée du foie, car l'ALT et l'AST sont des enzymes cytoplasmiques par nature et sont libérées dans la circulation après des dommages cellulaires[81]. Abus chronique d'alcool et l'empoisonnement au paracétamol entraîne une anémie hémolytique mise en évidence par une faible l'hémoglobine[82].

### 8 Acide désoxyribonucléique :

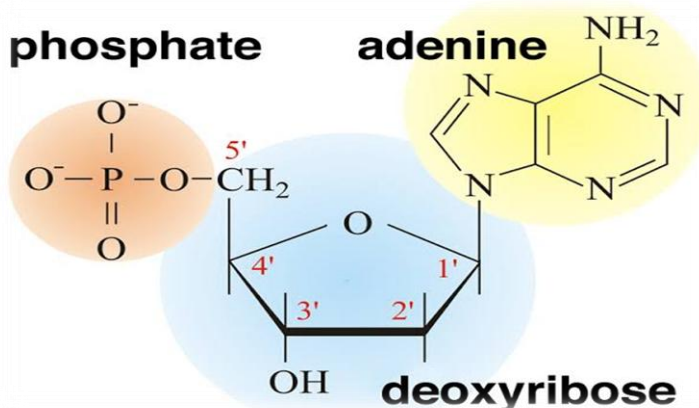
#### 8.1 Définition :

Acide désoxyribonucléique ou « ADN », C'est une matériel génétique héréditaire existante dans tous les cellules des organismes vivants, elle est responsable des proccus de reproduction et de multiplication de ces cellules[83; 84]. Elle a été découverte en 1868 par le jeune médecin suisse **Friedrich Miescher**. En menant des expériences pour connaître la composition chimique des globules blancs[85].

#### 8.2 Les compositions chimiques d'AND :

L'ADN est un long polymère des nucléotides[86]. Un nucléotide est une petite molécule constitué de l'enchainement de trois éléments :

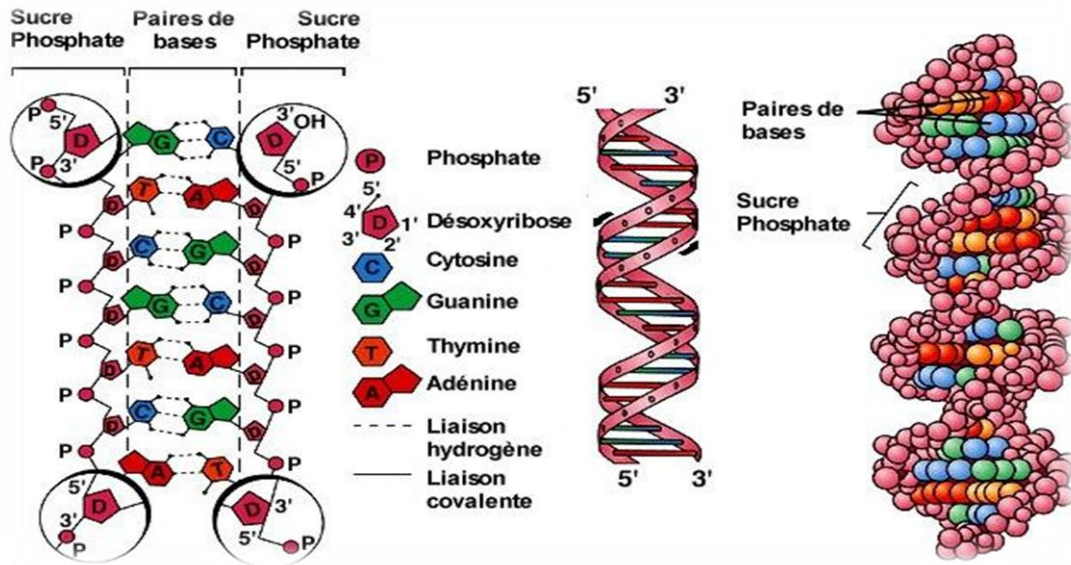
- Une base, composé cyclique portant un ou des groupements azotés.
- Un sucre à 5 carbones ou pentose.
- Un acide phosphorique[87].



**Figure 9 : La composition chimique de nucléide [88].**

#### 8.3 La structure de l'ADN :

La nouvelle structure est la manière dans lequel les deux chaînes en spirales sont maintenues ensemble par les bases puriques et pyrimidiques. Les avions des bases sont perpendiculaires à l'axe de la fibre. Ils sont rejoints ensemble par paires, une seule base d'une chaîne étant lie par hydrogène à une seule base à partir de l'autre chaîne, de sorte que les deux se trouvent côte à côte avec identiques coordonnées z. l'un des deux doit être un purine et l'autre un pyrimidine pour que la liaison se produise[89].



**Figure 10 : Structure d'un acide nucléique[90]**

## 8.4 Les bases d'ADN :

De l'étude de la structure d'ADN, on ne constate que seules des paires spécifiques de bases : peuvent se lier ensemble. Ces paires sont : l'Adénine (purine) avec la Thymine (pyrimidine), et la Guanine (purine) avec la Cytosine (pyrimidine). En d'autres termes, si une adénine forme un membre d'une paire, sur l'une ou l'autre des chaînes, alors dans ces hypothèses il l'autre membre doit être la thymine, de même sur la guanine et la cytosine[89].

Les complémentaires sont liées entre elles par des liaisons hydrogènes, alors que le couple Adénine-Thymine est lié par deux liaisons, pour le couple Cytosine-Guanine est lié par trois liaisons hydrogène[86].

## 9 Les menaces de paracétamol sur la Guanine :

### 9.1 Définition de la guanine :

La guanine est l'une des quatre bases nucléiques de l'ADN qui transporte l'information génétique[91]. Ses dérivés jouent un rôle essentiel dans les fonctions cellulaires, par exemple la guanosine qui module les activités des neurones grâce à une protéine à triple membrane[92]. Malgré son importance, une diminution de celui-ci ou de l'un de ses dérivés entraîne des maladies graves telles que des troubles du système nerveux du cerveau[93]. Une concentration élevée de ses dérivés peut entraîner des cancers[94].

### 9.2 Etymologie et synonymes :

La guanine est une base azotée présente dans certaines cellules pigmentaires des vertébrés inférieurs et dans les acides nucléiques, ainsi nommée parce qu'on la trouve dans le guano[95]. Il a plusieurs autres noms, dont : 2-Amino-6-hydroxy-purine ou 2-Aminohypoxanthine[96].

### 9.3 Historique :

La guanine, un composant essentiel de l'ADN et l'ARN, a d'abord été identifiée dans le guano en 1845 par le chimiste allemand **Julius Bodo Unger**[97]. En 1861, des cristaux de guanine ont été identifiés dans les écailles et les vessies à air de poisson[98]. En 1882, elle a été trouvée dans des reptiles et arthropodes[99].

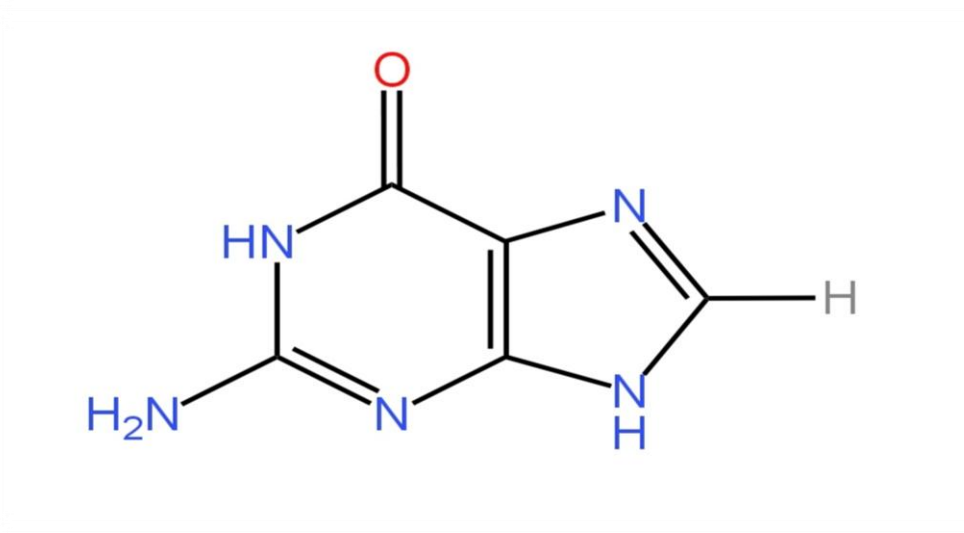
En 1893, il était bien établi que les cristaux de guanine sont responsables de l'iridation de la peau de poisson et que les cristaux sont situés à l'intérieur de cellules spécialisées appelées iridocytes[100].

Entre 1882 et 1906, **Emil Fisher** a déterminé la structure et montre également que l'acide urique peut être converti en guanine[101].

### 9.4 Chimie de la guanine :

#### 9.4.1 Caractéristiques structurales :

La guanine est formée de l'accolement d'un cycle hexagonal à 4 carbones et 2 azotes et d'un cycle pentagonal à 3 carbones et 2 azotes[87]. Elle a deux groupes fonctionnels : un groupe amine sur C-2 et un groupe carbonyle sur C-6. Les deux sont de l'ADN et de l'ARN [102].



**Figure 11 : La structure de guanine [102].**

### 9.4.2 Synthèse de guanine :

La guanine est synthèse à partir de la polymérisation des solutions concentrées de cyanure d'ammonium (NH<sub>4</sub>CN). Des expériences ont montré que lorsque 10 mol/l de NH<sub>4</sub>CN sont chauffés à une température de 80 °C pendant une journée, cela donne 0,0007 % de guanine, et lorsque 0,1 mol/l de NH<sub>4</sub>CN est congelé à une température de -20 °C pendant de 25ans, cela donne 0,0035 % de guanine. **Yuaza** a également prouvé qu'après l'électro-soustraction d'un mélange de NH<sub>3</sub> et NH<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>6</sub> et 50 ml d'eau, après l'apparition de la décomposition acide, un pourcentage de 0,00017 % de guanine [103]. Selon l'équation suivante :

$$10\text{NH}_3 + 2\text{CH}_4 + 4\text{C}_2\text{H}_6 + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_5\text{O} + 25\text{H}_2\text{O}.$$

La méthode de **Fischer-tropsch** peut également être utilisée en chauffant un mélange stœchiométrique de gaz CO, H<sub>2</sub> et NH<sub>3</sub> à 700 °C pendant une durée comprise entre 15 et 24 minutes, puis le mélange est refroidi et réchauffé à une température estimée de 100 à 200°C pendant une durée allant de 16 à 44 heures avec addition d'alumine [104]. Selon l'équation :

$$10\text{CO} + \text{H}_2 + 10\text{NH}_3 \rightarrow 2\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_5\text{O} + 8\text{H}_2\text{O}.$$

### 9.4.3 Caractéristique physico-chimique de guanine :

Tableau 04 : Caractéristique physico-chimiques de la guanine

DCI	GUANINE
La formule brute	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub> O [102]
La masse molaire	151,13g/mol [102]
La solubilité	Insoluble dans eau [102]
Absorption	260 nm [87]
Acidité(PKa)	3,3 (Amide) 9,2 (Secondaire) 12,3 (primaire) [105]
La densité	2,2 g/ cm <sup>3</sup> [106]
Point de fusion	360 °C [106]

### 9.5 La fonction de la guanine :

Les études ont montré que les purines à base de guanine exercent des effets extracellulaires, notamment des effets trophiques sur les neurones, la modulation de l'activité glutamate, la neuroprotection contre les crises, modulation des voies de la douleur et une influence sur la mémoire. Il a également un rôle dans le métabolisme d'ATP[107].

### 9.6 Effet de paracétamol sur la guanine :

La prise répétée de paracétamol entraîne une diminution de l'activité de l'enzyme antioxydant, ce qui entraîne des dommages à l'ADN[108]. Ces dommages mesurent les bases azotées, provoquant le clivage du brin d'ADN, arrêtant la reproduction et la multiplication des cellules, en plus de l'apparition de mutations génétiques. L'un des changements fréquents dans le matériel génétique été détecté en raison d'une diminution de l'activité de l'enzyme 8-hydroxy-guanine (OHG-8), qui est responsable de l'oxydation de la guanine, et donc son travail est perturbé est des mutations se produisent, car la guanine porte la plupart des caractéristique génétiques apparentes et la carcinogenèse des cellules[109].

**Chapitre II :**

**Les méthodes de calcul**

**théorique**

## 1. Introduction :

La chimie quantique est une science rigoureuse, basée sur la résolution de l'équation de Schrödinger. Avec la puissance des ordinateurs contemporains, la rigueur et même l'exactitude foncière de la théorie peuvent être mises à profit pour obtenir des réponses à toutes sortes de questions : géométrie d'une molécule, d'un intermédiaire ou d'un état de transition, faisabilité d'une réaction, chemin réactionnel suivi par celle-ci. Elle a développé des modèles simples, eux aussi basés sur la mécanique quantique, mais dans lesquels des approximations considérables ont été introduites. Ces modèles simples, même s'ils ne peuvent prétendre à la précision des calculs rigoureux, ne sont en aucun cas une « sous-science ». S'ils n'apportent pas véritablement des chiffres, ils apportent des lois et surtout une logique et une compréhension[1].

## 1. Méthode et moyens de calcul :

### 2.1 L'équation de Schrödinger :

En 1925, **Erwin Schrödinger** et **Werner Heisenberg** développèrent indépendamment une nouvelle théorie quantique. La méthode **Schrödinger** contient équations partielles et la méthode de **Heisenberg** contient des matrices ; cependant, un an plus tard, les deux méthodes se sont avérées mathématiquement équivalentes. La DFT a été utilisée pour résoudre cette équation sans introduire de paramètre expérimental. Qui consiste à déterminer l'énergie et la fonction d'onde, respectivement E et  $\Psi$ , de l'équation suivante :

$$H\Psi = E\Psi \quad (1)$$

H : est l'Hamiltonien du système.

$\Psi$  : la fonction d'onde du système.

E : l'énergie totale du système.

L'hamiltonien d'un cristal qui résulte de la présence des forces électrostatiques d'interaction est donné par la réaction suivante :

$$H = - \sum_{K=1}^2 \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla^2_x - \sum_{k=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{kA}} + \sum_{k=1}^{2n} \sum_{A=k}^{2n} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_k} - \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2M_A} \nabla^2_A +$$

**$A=1NB>ANe^24\pi\epsilon_0ZAZBRAB$**  (2)

La résolution exacte de l'équation (1) n'est exacte que pour les systèmes électroniques individuels. Pour les systèmes multi-électrons il est nécessaire d'utiliser des méthodes approchées pour résoudre l'équation de Schrödinger.

La solution de l'équation de Schrödinger a permis de calculer des propriétés tels que : la géométrie moléculaire, les grandeurs thermochimiques ... [2].

### 2.2 Approximation de Born-Oppenheimer :

En 1927, **Born et Oppenheimer** ont proposé de simplifier la résolution de l'équation (1) par séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde  $\Psi$ . Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus vite que les noyaux. En conséquence les électrons réagissent presque immédiatement aux changements de l'emplacement principal. Cela permet de séparer les deux mouvements (nucléaire et électronique), donc la fonction d'onde nucléaire  $\Phi(\mathbf{R})$  et de la fonction d'onde électronique  $\psi_R$  [2].

$$\Psi_R(\mathbf{R}, \mathbf{r}) = \Phi(\mathbf{R}) \psi_R(\mathbf{r}) \quad (3)$$

Les changements que cette approximation apporte à l'équation est qu'il est désormais possible de considérer l'énergie cinétique des noyaux comme nulle (les noyaux sont fixes)  $\hat{T}_n = 0$ , car les électrons se déplacent rapidement par rapport aux noyaux. Ce qui conduit à  $\hat{V}_{n-n} = C^{ste}$ . Le nouvel hamiltonien s'écrit :

$$\hat{H}_T = \hat{T}_e + \hat{V}_{n-e} + \hat{V}_{e-e} + C^{ste} \quad (4)$$

Malgré cette simplification qui en résulte, la résolution de cette équation reste encore très difficile du fait de la complexité des mouvements électroniques et des interactions qui la régissent.

### 2.3 Théorie de la fonctionnelle de la densité :

La DFT est forment la base d'un ensemble de méthodes Ab-initio qui utilisent interpréter et prédire actuellement les sous-structures et les propriétés des matériaux et tout type de système physico-chimique, en utilisant uniquement les lois fondamentales physique quantique et électromagnétisme et comprendre certains paramètres par exemple le numéro atomique des atomes constitutifs[3; 4]. Elle est issue des travaux de **Hohenberg et Kohn** [3], suivis des travaux de **Kohn et Sham**[5].

Les méthodes traditionnelles des théories de la structure électronique de la matière, en particulier la théorie de **Hartree- Fock** et les méthodes dérivées de ce formalisme, sont basées sur une fonction d'onde multiélectronique[6].

L'objectif principal de la théorie fonctionnelle de la densité est de remplacer la fonction d'onde multiélectronique par la densité électronique dans le quantum fondamental des calculs. Le principe de la DFT est de reformuler le problème quantique à plusieurs corps en problème à un corps comme paramètre de la densité électronique. L'idée de base de la DFT est que la densité électronique de l'état fondamental du système détermine à elle seule complètement les valeurs moyennes des observables telles que l'énergie[6].

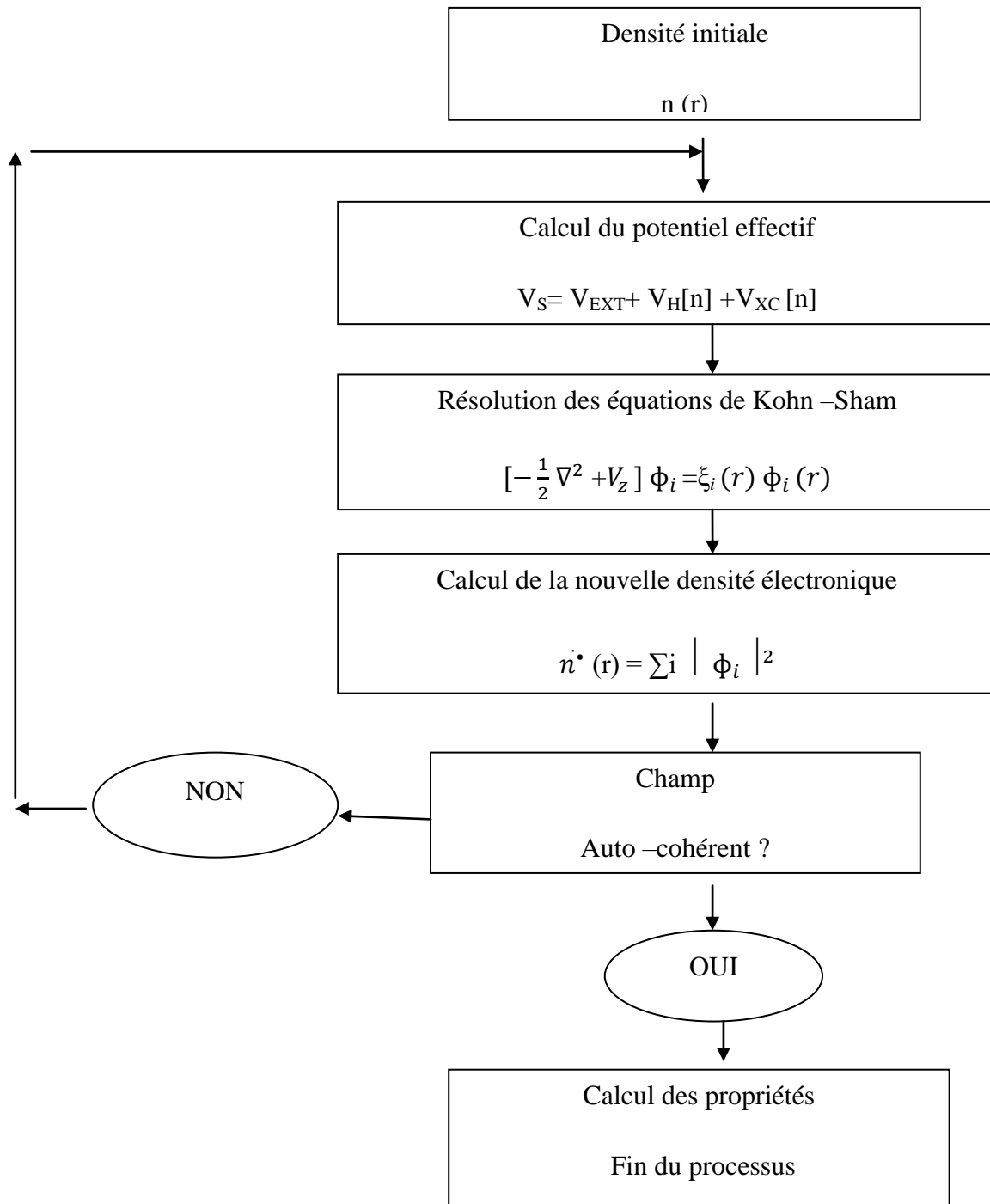
### 2.4 Approximation utilisées dans le cadre de la théorie de la fonctionnelle de la densité :

#### 2.4.1 Résolution numérique des équations de Kohn et Sham :

Le processus de **Kohn** et **Sham** conduit à un ensemble d'équations de **Schrödinger** à un électron appelées équations de **Kohn-Shan** :

$$\left[-\frac{\nabla^2}{2m} + V_{ext} + V_H + V_{xc}\right] \phi_i = E_i \phi_i \quad (5)$$

Ceux-ci ont dû être résolus numériquement dans un processus itératif. Pour cela, un certain nombre d'approximations peuvent ou doivent être envisagées. Klaus capelle a ainsi identifié deux types d'approximations que l'on peut distinguer globalement en DFT [7]. Dans les approximations du premier type, celles-ci sont purement conceptuelles et focus sur l'interprétation à donner aux valeurs propres  $E_i$  obtenues après analyse. Ce ne sont donc pas exactement des approximations, mais des reflets de la signification physique des valeurs propres. La deuxième approximation est technique et concerne principalement le choix des fonctions de base et la réduction du nombre d'électrons à considérer dans les calculs.



**Figure 12 :** Schéma décrivant le processus itératif de résolution des équations de Kohn – Sham

### 2.4.2 Approximation du gradient généralisé(GGA) :

Au niveau moléculaire, l'inhomogénéité de densité peut s'avérer être une conséquence, et ces effets doivent être incorporés dans la fonctionnelle d'échange-corrélation. Par conséquent, à la recherche de meilleures performances et de résultats très précis, et essayant de privilégier l'approximation de la fonction de corrélation d'échange[8]. Une autre approximation très intéressante en LDA est l'approximation généralisée du gradient[9], qui s'appuie non seulement sur la densité électronique mais aussi sur son gradient, c'est-à-dire inclut une correction de gradient pour tenir compte localement des inhomogénéités de densité lorsqu'il s'agit d'énergies corrélées à l'échange.

Il s'agit de la méthode GGA, également connue dans la littérature sous le nom de méthode semi-locale, qui est apparue dans les articles fondateurs de **Kohn** et **Shan** et a ensuite été utilisée par **Ma** et **Bruckner** pour construire l'approximation étendue du gradient(GEA).Cependant, les trous d'échange, même s'ils sont mieux modélisés que les trous LDA à courte distance, sont gravement défectueux à longue distance en raison de fonction oscillatoires qui se produisent sans raison physique. Il n'obéit pas aux règles de normalisation du modèle GEA. Pour compenser ce comportement oscillatoire à longue portée, l'idée de troncature de l'espace réel s'est avérée être la base de l'approximation GGA. Parallèlement, **Becke** propose la construction d'une fonctionnelle d'échange avec correction de gradient pour les méthodes empiriques, qui s'avère être de même forme que celle proposée par **Perdew**, c'est-à-dire au moyen de gradients réduits. Dans cette approximation, l'expression d'Exc s'écrit en fonction de la densité, électronique et son gradient auront la forme suivante[10]:

$$E_{XC}^{GGA}(\rho) = \int f[\rho(r), \nabla(r)], dr \quad (6)$$

### 2.4.3 L'approximation de la densité locale(LDA) :

Considérez-le comme une approximation au premier ordre des énergies d'échange et de corrélation, basée sur le modèle de gaz d'électrons homogène :

$$E_{XC}[n] = \int n(\vec{r}) \varepsilon_{xc}[n] dr \quad (7)$$

La méthode LDA a tendance à sous-estimer le terme d'échange et à surestimer le terme de corrélation, puisque la compensation entre ces deux termes finit par donner d'assez bons résultats. Cependant, il ne décrit pas bien les systèmes avec des changements brusques de densité.

### 2.5 Les fonctionnels hybrides :

Dans ces fonctionnelles, une certaine proportion d'échanges exacts calculables est introduite, comme la théorie HF. **Becke** a proposé l'expression suivante pour les énergies d'échange et de corrélation, appelée expression hybride car elle prend en compte l'énergie d'échange HF exacte ainsi que l'énergie d'échange et de corrélation DFT [11] :

$$E_{hybride}^{XC} = C_{HF} E_{HF}^X + C_{DFT} E_{DFT}^{XC} \quad (8)$$

Les paramètres  $C_{HF}$  et  $C_{DFT}$  sont des constantes à déterminer. L'hybride fonctionnel le plus populaire est appelé B3LYP. Il a été proposé par Becke sous la forme d'une expression des trois paramètres spécifiés par B3 [12] et utilise l'approximation B88 pour l'échange et l'approximation de Lee, **Yang** et **Parre** (LYP) pour la corrélation. Il permet de décrire correctement le magnétisme des composés moléculaires organiques ainsi que des métaux de transition et des ligands [13].

### 2.6 Densité électronique :

Les électrons sont définis comme des particules indiscernables et inséparables. Autour de cette réalité, les électrons ne peuvent pas être localisés en tant que particules individuelles [14]. Chaque particule a une probabilité d'apparaître dans un élément de volume.

La densité électronique ( $\rho$ ) est la probabilité de trouver un des N électrons dans l'élément de volume  $d\rho$ . Par conséquent, il est défini comme l'intégrale multiple des coordonnées spatiales et de spin de tous les électrons [15, 16, 17,18].

### 2.7 Bases et fonctionnelles utilisées :

Il existe un grand nombre de bases de fonctions gaussiennes disponibles et développées par plusieurs auteurs tels que **Huzinaga**, **Dunning**, **Pople**, etc. Une base est dite minimale si chaque OA est représenté par une seule fonction mathématique, et une base est dite étendue si chaque OA est représenté par plusieurs fonctions.

#### 2.7.1 Les bases 6-31G et 6-311G :

Sur la base 6-31G, chaque orbitale centrale est représentée par 6 orbitales gaussiennes, mais les orbitales de valence sont divisées en deux groupes : trois orbitales gaussiennes "intérieures" décrivant des régions proches du cœur, et une orbitale "extérieure" décrivant des régions plus éloignées. La raison en est que les coefficients des orbitales de valence sont optimisés séparément, ce qui permet une plus grande flexibilité dans la

description du nuage d'électrons. Dans la base 6-311G, chaque orbitale centrale est représentée par six orbitales gaussiennes, et chaque orbitale de valence est représentée par trois orbitales gaussiennes "intérieures" et une orbitale gaussienne "extérieure". Dans la plus grande base 6-311G, chaque orbitale de valence est représentée par cinq orbitales gaussiennes, divisées en trois groupes [13].

### 2.7.2 La fonctionnelle B3LYP :

La fonctionnel de corrélation B3LYP la plus couramment utilisée est proposée par Lee, **Yang** et **Parr** [19]. En 1994, Stephens et al ont proposé une autre fonctionnelle largement utilisée, la fonctionnelle hybride B3LYP. Ceci n'est pas basé sur le modèle de gaz d'électrons homogène, mais est dérivé de l'expression de l'énergie relative de l'atome d'hélium donnée par **Colle** et **Salvetti**.

### 2.8 Méthode Hartree-Fock (ab initio):

Pour les systèmes avec des couches d'électrons complètes, chaque électron est repoussé par une série de paires d'électrons et d'électrons de spin opposé occupent la même orbital moléculaire (OM). Donc les OM des électrons a et b sont deux à deux dans le même environnement et se voient attribuer les même coefficients a priori. Il s'agit de la méthode RHF (Restricted **Hartree-Fock**)[20].

Les méthodes ab initio font référence aux méthodes **Hartree-Fock** (HF), post-HF et DFT. La méthode HF[21; 22] est la méthode ab initio la plus simple, mais le manque de précision est notamment lié à l'incapacité de prendre en compte les corrélations dynamique du champ électrique moyen et utilisation pour représenter les fonctions d'onde poly-électronique à N électrons. L'hamiltonien d'un système à n électrons et N noyaux est donné par :

$$H_{\text{tot}} = T_E + T_N + V_{E-N} + V_{E-E} + V_{N-N} \quad (9)$$

Avec :

$T_E$  : l'énergie cinétique des n électrons.

$T_N$  : l'énergie cinétique des N noyaux.

$V_{E-N}$  : l'énergie d'attraction électrons- noyaux.

$V_{E-E}$  : l'énergie de répulsion électron- électron.

$V_{N-N}$  : l'énergie de répulsion noyau- noyau.

### 2.8.1 Les méthodes dites non empiriques ou ab initio, admettent en général les Approximations suivantes :

L'approximation de **Born Oppenheimer** [23], où les électrons évoluent dans le champ de noyaux fixes. Une approximation non relativiste qui ignore les changements de masse des particules, la vitesse du système et le terme de couplage induit par le spin. Approximation orbitale (ou modèle particulaire indépendant), selon la méthode de **Hartree-Fock**, associé à des fonctions électroniques à un électron appelées orbitales moléculaires (OM). L'application de la méthode ab initio est encore réservée au traitement des petits systèmes taille, car parmi les difficultés qui se posent au niveau ab initio, notons que les calculs intégraux complexes nécessitent du temps de calcul et de grandes capacités mémoire. Le choix de la base est lié à la nature de la propriété physico-chimique que l'on souhaite étudier. L'obstacle rencontré ab initio est le nombre de points électronique double multicentrique de type (rs /tu).

La méthode **Hartree-Fock** est une méthode pour résoudre approximativement l'équation de **Schrödinger** pour un système quantique à N fermions en utilisant le principe vibrationnel, ou la fonction d'onde approchée est écrite sous la forme du déterminant de Slater. La répulsion électron-électron de Coulomb n'est pas spécifiquement considérée. Seule sa performance moyenne est prise en compte dans le calcul. Pour l'état de base du système à couche fermée, les orbitales sont doublement occupées. Cependant, la méthode **Hartree-Fock** est l'une des méthodes les moins précises. Une autre méthodologie appelée « théorie fonctionnelle de la densité prend de l'ampleur considérable ces dernières années en raison des bons résultats qu'elle fournit dans la littérature grâce à cette approche, de nombreux résultats ont été obtenus. Nous listons ci-dessous les principaux avantages et inconvénients de l'approche ab initio[24]:

#### Inconvénients :

- Les calculs peuvent être très longs.
- Méthode compliquée.

#### Les Avantages :

- Donne des informations sur les caractéristiques de la structure électronique.
- Estimation des données thermodynamiques des toutes les espèces.
- Les méthodes peuvent donner des informations très faibles.

## 2. Logiciels utilisés :

Les logiciels de modélisation moléculaire permettent :

- Construire, visualiser et manipuler des particules.
- Comptes sauvegarde des structures et gestion des fichiers.
- Etude des propriétés moléculaires[25].

### 3.1 Gaussian 09 :

Gaussian 09 est un logiciel de chimie quantique, crée par **John Pople** et sorti en 1970 (Gaussian70). Depuis il été mise à jour plusieurs fois. Le nom vient de l'utilisation par **Pople** d'orbitales gaussiennes pour accélérer le calcul par rapport aux logiciels utilisant des orbitales de Slater. Cela a facilité de développement de la chimie quantique. Gaussian 09 est la dernière version de la série qui offre des capacités de pointe pour la modélisation des structures électroniques. Ce logiciel couvre tous les aspects de la chimie, de la pharmaco-chimie à la science des matériaux. Il permet d'étudier les propriétés physiques et chimiques des molécules. Gaussian 09 effectue des calculs de structure électronique basés sur DFT. Le logiciel nous permet également de prédire les énergies, la structure moléculaire et les fréquences vibrationnelles de système moléculaires complexes, et de prédire leurs propriétés chimiques[26; 27].

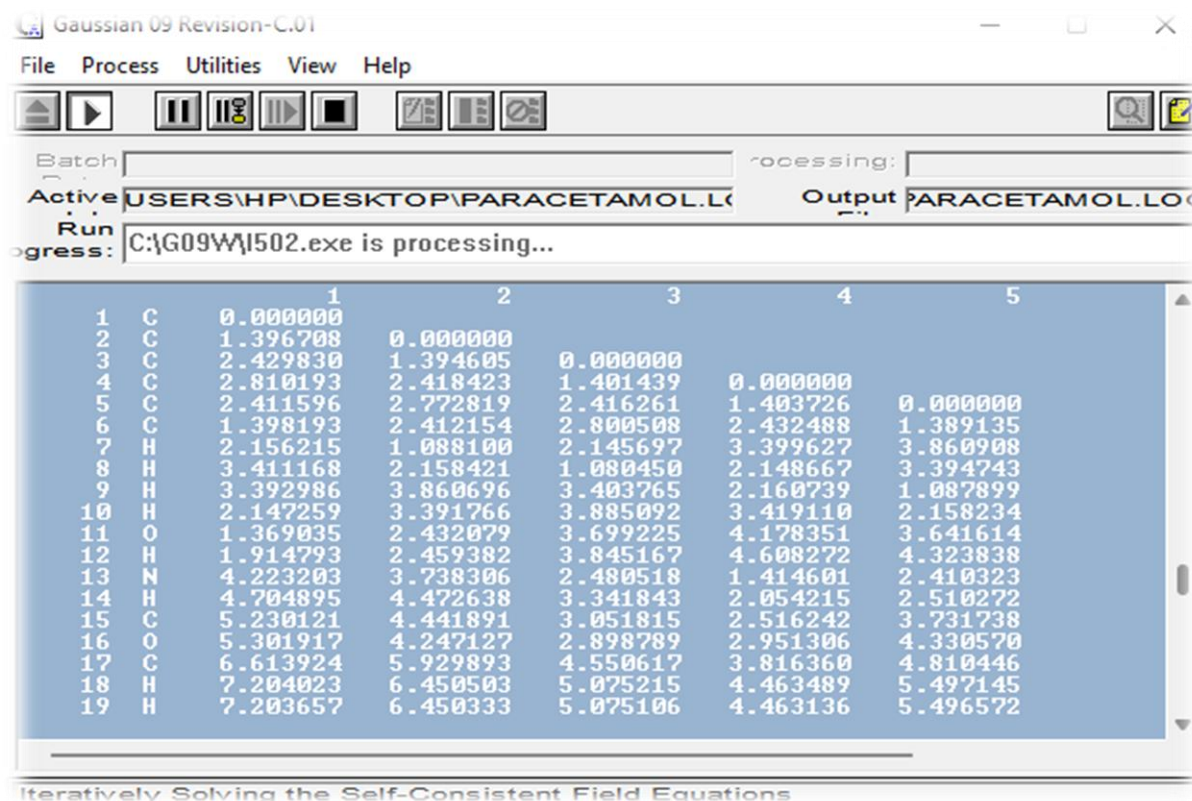
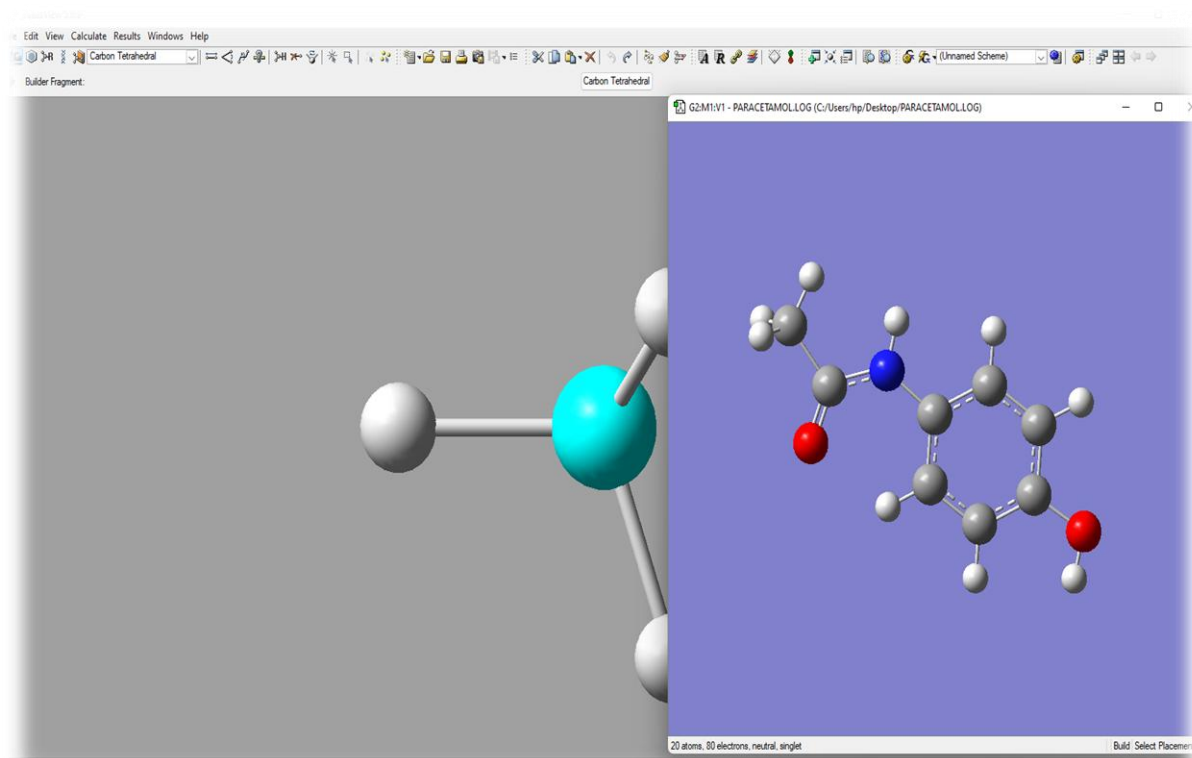


Figure13 : Interface de Calcule en Gaussian09 [27].



**Figure14** : Interface graphique du logiciel Gaussian [27].

### 3.2 Gauss View 05 :

Gauss View 05 est l'interface graphique la plus avancée et la plus puissante disponible pour Gaussian. En utilisant Gauss View, nous pouvons importer ou créer les structures moléculaires souhaitées, configurer, exécuter, surveiller et contrôler les calculs Gaussian. Vous pouvez également charger et afficher les résultats sans quitter l'application. La version Gauss View 05 comprend de nombreuses nouvelles fonctionnalités conçues pour rendre le travail avec des grands systèmes chimiques pratique et simple. Il offre également un support complet pour toutes les nouvelles méthodes et fonctionnalités de modélisation Gaussian 09 [28].

# Chapiter02 : ..... Les méthodes de calcul théorique

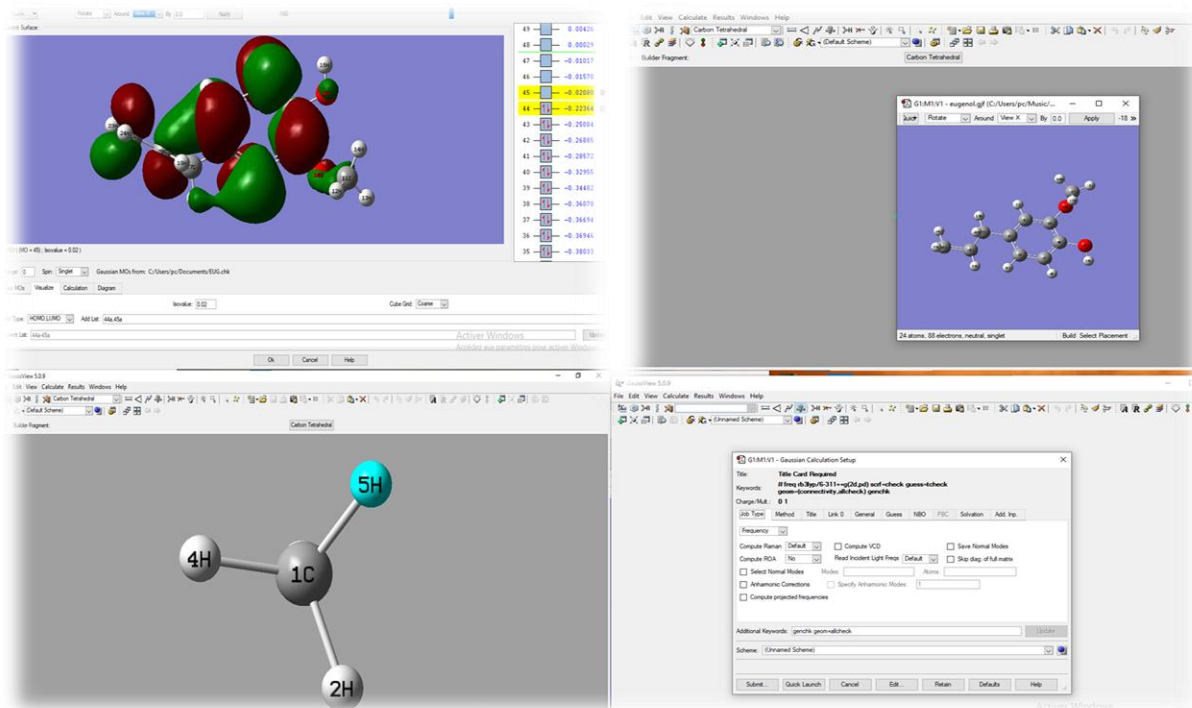


Figure15 : Représentation schématique de quelques étapes d'un calcul en Gaussian 09.

**Chapitre III :**

**Les Modélisation**

**moléculaire de :**

**- Le paracétamol.**

**-La guanine.**

## 1. Introduction :

La modélisation moléculaire peut être définie comme discipline basée sur les lois fondamentales de la mécanique quantique ou mécanique statistique pour décrire le comportement ou les propriétés de système, mettre à l'échelle en exprimant explicitement sa géométrie molécules ou atomes. Le développement des ressources de calcul puissantes à un coût modeste rend cela possible. Ça aide à comprendre le comportement ou la structure de nombreux systèmes, et prédit souvent des propriétés connexes chercheurs et ingénieurs.

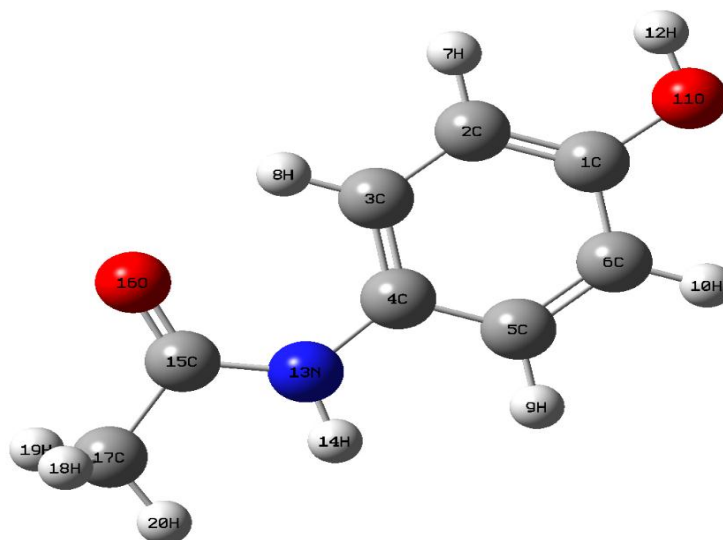
Le développement des calculateurs n'est pas la seule explication de l'essor du mannequinat molécules : développement d'Algorithmes rapides, disponibilité d'un code informatique, distribué à l'échelle mondiale et la commercialisation d'environnements logiciels facilitant l'utilisation industrielle y a également contribué, ces outils sont de plus en plus utilisés pour domaine chimie et des matériaux par les laboratoires des groupes industriels. Plusieurs entreprises service lancé en France, en Europe et en Asie fournir des logiciels et une assistance pour l'utilisation de ces logiciels, une technologie encore méconnue des ingénieurs en génie chimique [1].

## 2. L'optimisation géométrique des molécules étude :

La représentation de la molécule est suivie de l'application d'étapes théoriques, qui permettent de donner les angles et les distances de liaisons entre atomes. L'obtention d'une optimisation géométriquement faisable d'une molécule est donc une suite d'itérations effectuées sur la molécule jusqu'à ce que l'énergie de la molécule atteigne son minimum. Cette opération est réalisée par la fonction « propre », l'énergie obtenue est une constante thermodynamique caractérisant la molécule à sa valeur énergétique de l'état fondamental, plus l'énergie est faible, plus la conformation de la molécule est stable [2].

Les optimisations des géométries des structures molécules (paracétamol et la guanine) est effectuées par logiciel Gaussian 09, et obtenu par la méthode DFT / B3LYP avec la base 6-31G (d, p). Les structures des molécules étudiées (paracétamol et la guanine) sont introduites à l'aide du Gauss View. Cette étude permet de déduire leurs caractéristiques géométriques.

## 2.1 L'optimisation géométrique du paracétamol :

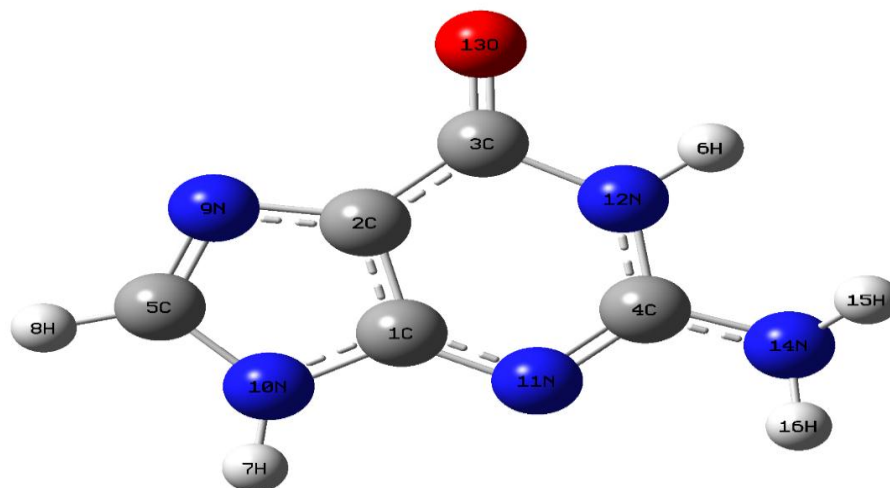


**Figure16** : L'optimisation géométrique de paracétamol en DFT B3LYP/ 6-31G (d, p).

**Tableau 05** : Propriétés énergétique du paracétamol en DFT B3LYP/6-31G (d, p).

Name	Paracétamol
Calculassions méthod	RB3LYP
Bases set	6-31G (d, p)
Charge	0
Spin	Singlet
E(RB3LYP) (a .u)	-515,499999780
RMS Gradient Norm (a .u)	0 ,00006557
Imaginary Freq (cm <sup>-1</sup> )	/
Dipôle Mement (debye)	2 ,868686
Point Group	C <sub>1</sub>

## 2.2 L'optimisation géométrique de la guanine :



**Figure17** : L'optimisation géométrique de la guanine en DFT B3LYP/ 6-31G (d, p).

**Tableau 06** : Propriétés énergétique de la guanine en DFT B3LYP/6-31G (d, p).

Name	Guanine
Calculassions Méthod	UB3LYP
Bases set	6-31G (d, p)
Charge	0
Spin	Doublet
E(UB3LYP) (a .u)	-542,56524536
RMS Gradient Norm (a .u)	0 ,00003036
Imaginary Freq (cm-1)	/
Dipôle Mement (debye)	6,9189
Point Group	C <sub>1</sub>

### 3. Etude géométrique des molécules étude :

La modélisation géométrique de paracétamol et la guanine a été couronnée de succès en utilisant la méthode DFT B3LYP/ 6-31G (d, p) à l'aide de logiciel Gaussian 09. La longueur des liaisons en (Å) et les angles (°) sont entrevues à l'assiste de logiciel GaussView 05. Les résultats sont mentionnés dans les tableaux 07, 08 et 09.

**Tableau 07 :** Les distances interatomique en (Å) de paracétamol et la guanine optimisée par la méthode DFT B3LYP/ 6-31G (d, p).

Paracétamol		Guanine	
Liaison	Valeur	Liaison	Valeur
C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub>	1,39671	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	1,39538
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	1,39460	C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	1,44079
C <sub>3</sub> =C <sub>4</sub>	1,40144	N <sub>12</sub> -C <sub>3</sub>	1,43980
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1,40373	C <sub>4</sub> -N <sub>12</sub>	1,37119
C <sub>5</sub> =C <sub>6</sub>	1,39914	N <sub>11</sub> -C <sub>4</sub>	1,31221
C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub>	1,39818	N <sub>11</sub> -C <sub>1</sub>	1,35844
C <sub>15</sub> -C <sub>17</sub>	1,50228	C <sub>3</sub> =O <sub>13</sub>	1,21739
C <sub>6</sub> -H <sub>10</sub>	1,08463	N <sub>12</sub> -H <sub>6</sub>	1,01281
C <sub>2</sub> -H <sub>2</sub>	1,08810	C <sub>4</sub> -N <sub>14</sub>	1,37701
C <sub>3</sub> -H <sub>8</sub>	1,08045	N <sub>14</sub> -H <sub>15</sub>	1,01043
C <sub>5</sub> -H <sub>19</sub>	1,08790	N <sub>14</sub> -H <sub>16</sub>	1,01071
C <sub>17</sub> -H <sub>19</sub>	1,09329	C <sub>1</sub> -N <sub>10</sub>	1,37014
C <sub>17</sub> -C <sub>18</sub>	1,09328	C <sub>5</sub> -N <sub>10</sub>	1,38449
C <sub>17</sub> -H <sub>20</sub>	1,09357	N <sub>9</sub> =C <sub>5</sub>	1,30779
C <sub>1</sub> -O <sub>11</sub>	1,30903	C <sub>2</sub> -N <sub>9</sub>	1,38175
C <sub>15</sub> =O <sub>16</sub>	1,02240	N <sub>10</sub> -H <sub>7</sub>	1,00888
N <sub>13</sub> -H <sub>14</sub>	1,00903	C <sub>5</sub> -H <sub>8</sub>	1,08132
O <sub>11</sub> -H <sub>12</sub>	0,96609		

**Tableau 08 :** Les angles en (°) de molécules paracétamol et la guanine déterminées avec DFT B3LYP /6-31G (d, p).

Chapiter03 : Modélisation moléculaire de :  
 -Le paracétamol. -La guanine

Paracétamol		Guanine	
Angle	Valeur	Angle	Valeur
C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	121,03296	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	118,72243
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> =C <sub>4</sub>	119,75255	C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>12</sub>	109,36287
C <sub>3</sub> =C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	118,93955	C <sub>3</sub> -N <sub>12</sub> -C <sub>4</sub>	126,57504
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> =C <sub>6</sub>	121,14140	N <sub>12</sub> -C <sub>4</sub> =N <sub>11</sub>	123,57839
C <sub>5</sub> =C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub>	119,81078	C <sub>4</sub> =N <sub>11</sub> -C <sub>1</sub>	112,46758
C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub>	119,32275	N <sub>11</sub> =C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	129,28155
C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -H <sub>10</sub>	119,19263	O <sub>13</sub> =C <sub>3</sub> -N <sub>12</sub>	119,20909
C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub> -H <sub>7</sub>	119,88580	O <sub>13</sub> =C <sub>3</sub> -C <sub>2</sub>	131,42643
H <sub>7</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	119,08903	H <sub>6</sub> -N <sub>12</sub> -C <sub>3</sub>	113,23309
H <sub>10</sub> -C <sub>6</sub> =C <sub>5</sub>	120,99659	H <sub>6</sub> -N <sub>12</sub> -C <sub>4</sub>	120,05578
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -H <sub>8</sub>	120,87507	C <sub>4</sub> -N <sub>14</sub> -H <sub>15</sub>	117,37367
C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub> -H <sub>9</sub>	119,12445	C <sub>4</sub> -N <sub>14</sub> -H <sub>16</sub>	112,69850
H <sub>8</sub> -C <sub>3</sub> =C <sub>4</sub>	119,37237	H <sub>15</sub> -N <sub>14</sub> -H <sub>16</sub>	114,07191
H <sub>9</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	119,73415	N <sub>14</sub> -C <sub>4</sub> -N <sub>11</sub>	119,48116
C <sub>15</sub> =C <sub>17</sub> -H <sub>20</sub>	114,42145	N <sub>11</sub> -C <sub>1</sub> -N <sub>10</sub>	125,81933
C <sub>15</sub> -C <sub>17</sub> -H <sub>19</sub>	108,55931	C <sub>3</sub> -C <sub>2</sub> -N <sub>9</sub>	130,25127
C <sub>15</sub> -C <sub>17</sub> -H <sub>18</sub>	108,55741	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -N <sub>9</sub>	111,02311
H <sub>20</sub> -C <sub>17</sub> -H <sub>18</sub>	108,89681	C <sub>2</sub> -N <sub>9</sub> =C <sub>5</sub>	104,51092
H <sub>18</sub> -C <sub>17</sub> -H <sub>19</sub>	107,27880	C <sub>5</sub> -N <sub>10</sub> -C <sub>1</sub>	106,71912
H <sub>12</sub> -O <sub>11</sub> -C <sub>1</sub>	108,94829	N <sub>10</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	104,89513
O <sub>11</sub> -C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub>	123,12703	N <sub>9</sub> =C <sub>5</sub> -N <sub>10</sub>	112,85164
O <sub>11</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub>	117,55022	N <sub>9</sub> =C <sub>5</sub> -H <sub>8</sub>	125,62431
O <sub>16</sub> =C <sub>15</sub> -C <sub>17</sub>	121,27303	H <sub>8</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>10</sub>	121,52405
C <sub>3</sub> =C <sub>4</sub> -N <sub>13</sub>	123,49024	C <sub>1</sub> -N <sub>10</sub> -H <sub>7</sub>	125,51302
N <sub>13</sub> -C <sub>15</sub> -C <sub>17</sub>	114,45099	H <sub>7</sub> -N <sub>10</sub> -C <sub>5</sub>	127,76748
C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -N <sub>13</sub>	117,57021		
H <sub>14</sub> -N <sub>13</sub> -C <sub>15</sub>	116,29069		
C <sub>4</sub> -N <sub>13</sub> -H <sub>14</sub>	114,86894		
N <sub>13</sub> -C <sub>15</sub> =O <sub>16</sub>	124,18599		

Chapiter03 : Modélisation moléculaire de :  
-Le paracétamol. -La guanine

**Tableau 09** : Les principaux angles dièdres en (°) des molécules paracétamol et la guanine par méthode DFT B3LYP/ 6-31G (d, p).

Paracétamol		Guanine	
Angle	Valeur	Angle	Valeur
H <sub>12</sub> -O <sub>11</sub> -C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub>	-0,00102	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>12</sub>	-0,37047
H <sub>12</sub> -O <sub>11</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub>	179,99844	C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>12</sub> -C <sub>4</sub>	-0,04743
O <sub>11</sub> -C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub> -H <sub>7</sub>	0,000295	C <sub>3</sub> -N <sub>12</sub> -C <sub>4</sub> =N <sub>11</sub>	-0,21682
O <sub>11</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -H <sub>10</sub>	-0,00134	N <sub>12</sub> -C <sub>4</sub> =N <sub>11</sub> -C <sub>1</sub>	0,83545
O <sub>11</sub> -C <sub>2</sub> =C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub>	-179,99927	C <sub>4</sub> =N <sub>11</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	-1, 39048
O <sub>11</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> =C <sub>5</sub>	179,99924	N <sub>11</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	1,20640
C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> =C <sub>4</sub>	-0,00052	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -N <sub>9</sub> =C <sub>5</sub>	0,05171
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> =C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	0,00000	C <sub>2</sub> -N <sub>9</sub> =C <sub>5</sub> -N <sub>10</sub>	- 0,00027
C <sub>3</sub> =C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> =C <sub>6</sub>	0,00000	N <sub>9</sub> =C <sub>5</sub> -N <sub>10</sub> -C <sub>1</sub>	- 0,05089
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> =C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub>	0,00045	C <sub>5</sub> -N <sub>10</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	0,07739
C <sub>5</sub> =C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub>	-0,000127	N <sub>10</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -N <sub>9</sub>	-0,08200
C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	0,00127	H <sub>8</sub> -C <sub>2</sub> -N <sub>10</sub> -H <sub>7</sub>	0,17821
H <sub>7</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -H <sub>8</sub>	0,00088	H <sub>7</sub> -N <sub>10</sub> -C <sub>1</sub> -N <sub>11</sub>	-0,80399
H <sub>10</sub> -C <sub>6</sub> =C <sub>5</sub> -H <sub>9</sub>	-0,00034	N <sub>11</sub> =C <sub>4</sub> -N <sub>14</sub> -H <sub>16</sub>	-12,46512
H <sub>7</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> =C <sub>4</sub>	179,9998	H <sub>15</sub> -N <sub>14</sub> -C <sub>4</sub> -N <sub>12</sub>	34,33795
H <sub>10</sub> -C <sub>6</sub> =C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	-179,99886	N <sub>14</sub> -C <sub>4</sub> -N <sub>12</sub> -H <sub>6</sub>	1,81511
H <sub>8</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>2</sub> =C <sub>1</sub>	-179,99956	H <sub>6</sub> -N <sub>12</sub> -C <sub>3</sub> =O <sub>13</sub>	-3,91444
H <sub>9</sub> -C <sub>5</sub> =C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub>	179,99897	O <sub>13</sub> =C <sub>3</sub> -C <sub>2</sub> -N <sub>9</sub>	-0,13269
H <sub>8</sub> -C <sub>3</sub> =C <sub>4</sub> -N <sub>13</sub>	-0,00201	H <sub>8</sub> -C <sub>5</sub> =N <sub>9</sub> -C <sub>2</sub>	179,98545
H <sub>9</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -N <sub>13</sub>	0,00257	H <sub>8</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>10</sub> -C <sub>1</sub>	179,96273
C <sub>3</sub> =C <sub>4</sub> -N <sub>13</sub> -C <sub>15</sub>	0,01046	N <sub>9</sub> =C <sub>5</sub> -N <sub>10</sub> -H <sub>7</sub>	-179,83541
C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -N <sub>13</sub> -H <sub>14</sub>	0,00253	C <sub>2</sub> -C <sub>1</sub> -N <sub>10</sub> -H <sub>7</sub>	179,86812
C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -N <sub>13</sub> -C <sub>15</sub>	-179,99036	C <sub>5</sub> -N <sub>9</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	179,38032
C <sub>3</sub> =C <sub>4</sub> -N <sub>13</sub> -H <sub>14</sub>	-179,99665	N <sub>10</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	-179,49769
H <sub>8</sub> -C <sub>3</sub> =C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	179,99883	N <sub>9</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>1</sub> -N <sub>11</sub>	-179,37792
H <sub>9</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> =C <sub>3</sub>	-179,99821	N <sub>9</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>12</sub>	-179,65610
H <sub>9</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> =C <sub>3</sub>	-179,99917	C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>12</sub> -H <sub>6</sub>	175,67615

Chapiter03 : Modélisation moléculaire de :  
-Le paracétamol. -La guanine

H7-C2=C1-C6	179,99815	O13-C3-N12-C4	-179,63803
H10-C6-C1=C2	179,99361	H6-N12-C4-N11	-175,67618
C4-N13-C15-C17	-0,00393	C3-N12-C4-N14	177,27448
C4-N13-C15=O16	0,00081	N11-C4-N14-H15	-148,06295
H14-N13-C15-C17	-179,99673	N12-C4-N14-H16	169,93577
H14-N13-C15=O16	-58,12683	C1-N11-C4-N14	-176,59433
O16=C15-C17-H18	0,02982	N10-C1-N11-C4	179,44866
N13-C15-C17-H20	121,87556	C5-N10-C1-N11	179,40528
N13-C15-C17-H18	58,1883	H8-C5-N10-C1	179,96273
O16=C15-C17-H19	0,02982		
O16=C15-C17-H20	-179,98256		
N13-C15-C17-H19	-121,81531		

**Discussion :**

À partir de tableau 07 de la longueur des liaisons des particules étudiées.

Le paracétamol est confiné entre 0,966 à 1,502 Å. Où est la longueur des liaisons C-C se mettre entre 1,39 à 1,50 Å et les liaisons C-H entre 1,08 à 1,09 Å, pour les liaisons C-O et N-H et O-H sont entre 0,96 à 1,30 Å.

La longueur des liaisons de la guanine est prise entre 1,007 à 1,441 Å, alors que la longueur des liaisons C-C et C-O entre 1,21 à 1,44 Å, C-N entre 1,30 à 1,43 Å et N-H entre 1,00 à 1,01 Å.

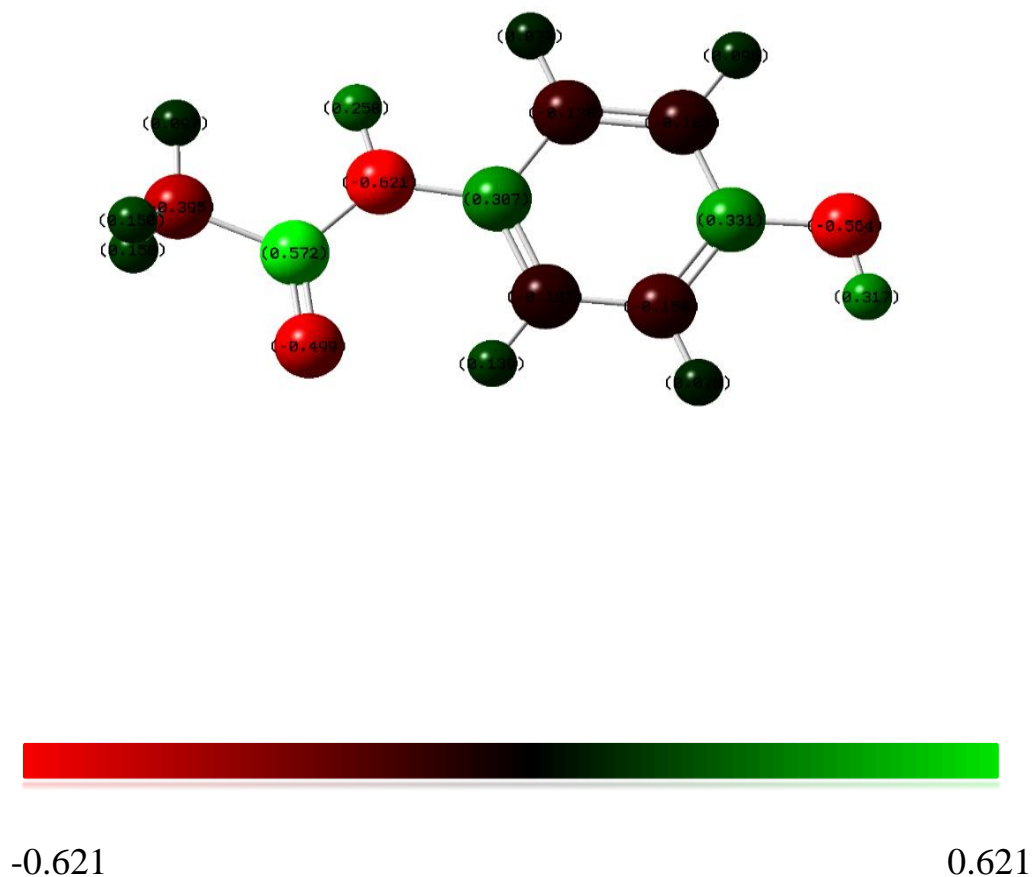
À l'aide de tableau 08 les angles sont en (°) pour les deux molécules étudiés le paracétamol et la guanine. Les angles de paracétamol sont regroupés entre 107,27° et 124,18° tel que N13-C15=O16 =124,18599°, tandis pour la guanine vont de 104,51° à 130,25° comme C3-C2-N9 =130,25127°.

Le tableau 09 montre les principaux angles dièdres des molécules étudiées. Les angles dièdre de paracétamol sont prises entre des valeurs positives et négatives tel que H12-O11-C1-C6=179,99844° et N13-C15-C17-H19 = -121,81531°. Pour la guanine, les principaux angles prennent des valeurs plus faibles (négatives) et des valeurs positives comme N11=C4-N14-H16 = -12,46512° et N12-C4-N14-H16 = 169,93577°.

#### 4. Les charges de Mulliken :

Les charges de Mulliken sont issues de l'analyse de population Mulliken et fournissent des méthodes d'estimation des charges atomiques partielles par des calculs effectués à l'aide des méthodes de chimie numérique, en particulier celles basées sur des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques [3].

*Pour le paracétamol :*



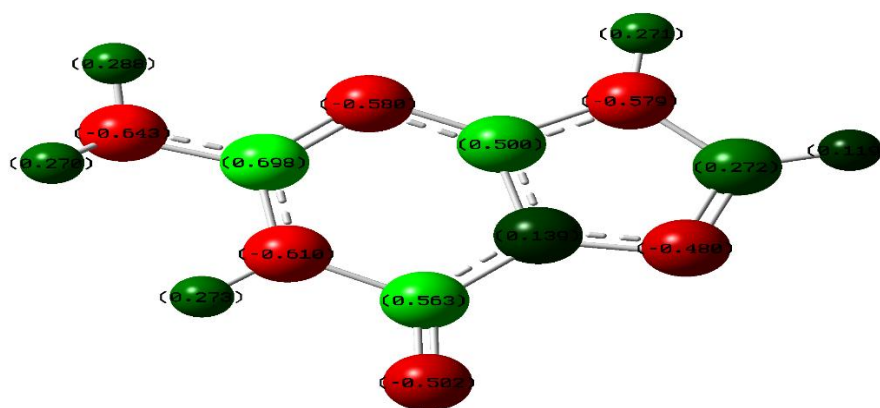
**Figure 18 :** La charges de Mulliken de paracétamol optimisé par DFT B3LYP/ 6-31G (d, P).

Chapiter03 : Modélisation moléculaire de :  
 -Le paracétamol. -La guanine

**Tableau 10** : Distribution de charge de Mulliken de la molécule Paracétamol optimisé par DFT B3LYP/6-31G (d, P).

Charge Mulliken de paracétamol			
Atome	Valeur	Atome	Valeur
C <sub>1</sub>	0,331	O <sub>11</sub>	-0,564
C <sub>2</sub>	-0,150	H <sub>12</sub>	0,317
C <sub>3</sub>	-0,101	N <sub>13</sub>	-0,621
C <sub>4</sub>	0,307	H <sub>14</sub>	0,258
C <sub>5</sub>	-0,138	C <sub>15</sub>	0,572
C <sub>6</sub>	-0,105	O <sub>16</sub>	-0,499
H <sub>7</sub>	0,079	C <sub>17</sub>	-0,395
H <sub>8</sub>	0,139	H <sub>18</sub>	0,150
H <sub>9</sub>	0,077	H <sub>19</sub>	0,150
H <sub>10</sub>	0,096	H <sub>20</sub>	0,097

Pour la guanine :



-0.698

0.698

**Figure 19 :** La charges de Mulliken de la guanine optimisé par DFT B3LYP/ 6-31G (d, P).

**Tableau 11 :** Distribution de charge de Mulliken de la molécule guanine optimisé par DFT B3LYP/6-31G (d, P).

<b>Charge Mulliken de la guanine</b>			
<b>Atome</b>	<b>Valeur</b>	<b>Atome</b>	<b>Valeur</b>
C <sub>1</sub>	0,500	N <sub>9</sub>	-0,480
C <sub>2</sub>	0,139	N <sub>10</sub>	-0,579
C <sub>3</sub>	0,563	N <sub>11</sub>	-0,580
C <sub>4</sub>	0,698	N <sub>12</sub>	-0,610
C <sub>5</sub>	0,272	O <sub>13</sub>	-0,502
H <sub>6</sub>	0,288	N <sub>14</sub>	-0,643
H <sub>7</sub>	0,271	H <sub>15</sub>	0,270
H <sub>8</sub>	0,119	H <sub>16</sub>	0,288

**Discussion :**

Les tableaux 10 et 11 présentent la distribution des charges de Mulliken des atomes de paracétamol et la guanine sont obtenues par la méthode DFT B3LYP /6-31 G (d, P).

Les charges de Mulliken paracétamol sont rangées entre -0,578 et 0,578. On distingue que la charge la plus négative est positionné sur N<sub>13</sub> = -0,621 donne une réactivité nucléophile de paracétamol (un nucléophile réagit en donnant des électrons à des composés électrophiles pour former une liaison chimique). La charge la plus positive est positionnée sur le C<sub>15</sub> = 0,572 donne une réactivité électrophiles (un électrophile est un composé chimique déficient en électrons). Les charges négatives sont localisées sur les atomes d'azote et l'oxygène montrent un effet nucléophile de molécule par contre, les charges positives se localisent sur les atomes de carbone et d'hydrogène qui présentent des sites électrophiles .

Pour la guanine Les charges de Mulliken sont classées entre -0.698 et 0,698. La charge la plus négative est positionnée sur N<sub>14</sub>= -0,643. Bien que l'on s'attende à ce que la charge de l'atome C<sub>4</sub>=0,698 plus positive par rapport aux autre charges. Les charges négatives sont positionnées sur l'azote et l'oxygène qui montre l'effet nucléophile de la guanine et les charges positives sont positionnées sur les atomes de carbone et d'hydrogène qui montre l'effet électrophile.

### 5. Etude spectrale de paracétamol et la guanine :

Les vibrations moléculaires sont à l'origine de l'absorption du rayonnement infrarouge (énergie E) par la matière, car les niveaux d'énergie moléculaires vibrationnels sont séparés par des énergies qui tombent dans le domaine infrarouge du spectre électromagnétique selon la relation  $E=h\nu$  ou h est la constante de Planck et  $\nu$  est la fréquence. La partie infrarouge du rayonnement électromagnétique est partagée en trois domaines :

- Le proche infrarouge (le plus énergétique) : en longueur d'onde  $\lambda = 0,7$  à  $2,5 \mu\text{m}$ .
- Infrarouge moyen : en  $\lambda = 2,5$  à  $25 \mu\text{m}$ .
- Infrarouge lointain ; en  $\lambda = 25$  à  $1000 \mu\text{m}$  [4].

Le spectre infrarouge est obtenu après l'analyse d'une poudre, d'un liquide ou d'un gaz à la lumière infrarouge. Ils sont utilisés pour identifier les différents types de liaisons présentes dans les molécules organiques [5].

Les spectres IR (Figure 21et 23) déterminé avec DFT B3LYP/ 6-31G (d, p) par logiciel Gaussian 09.

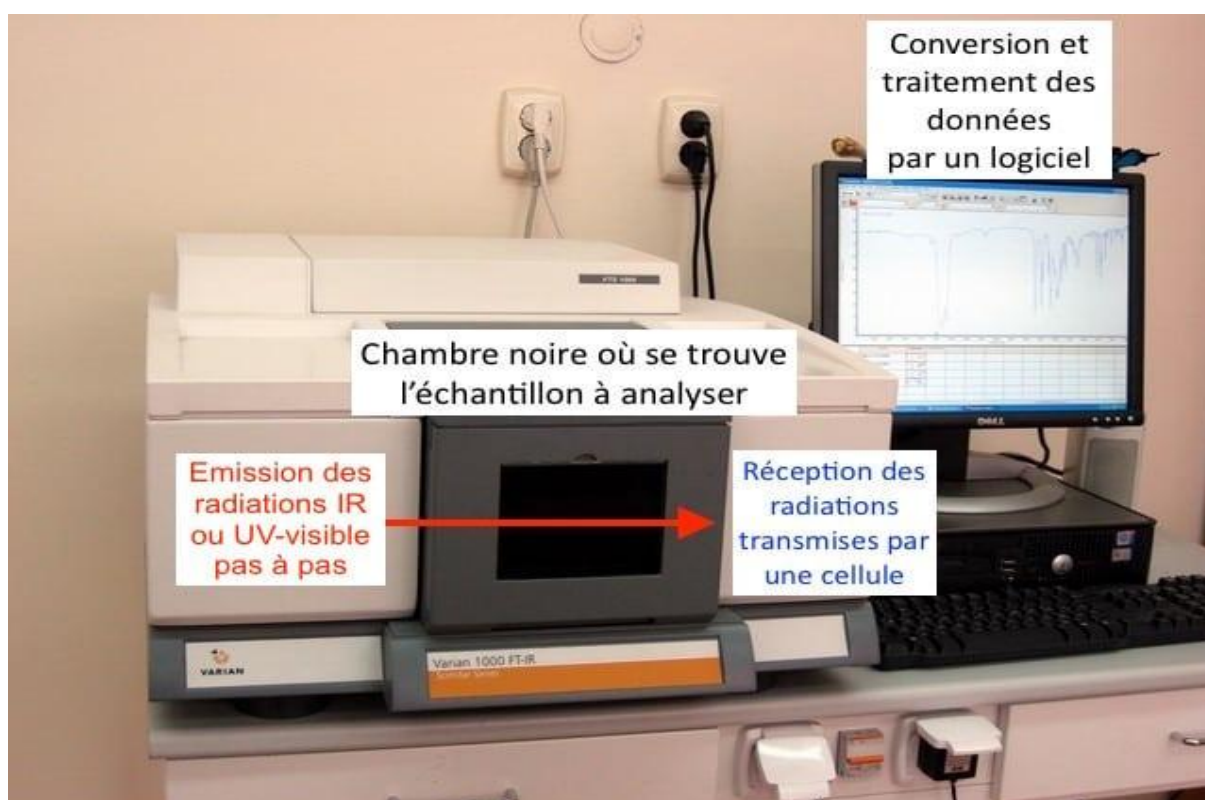
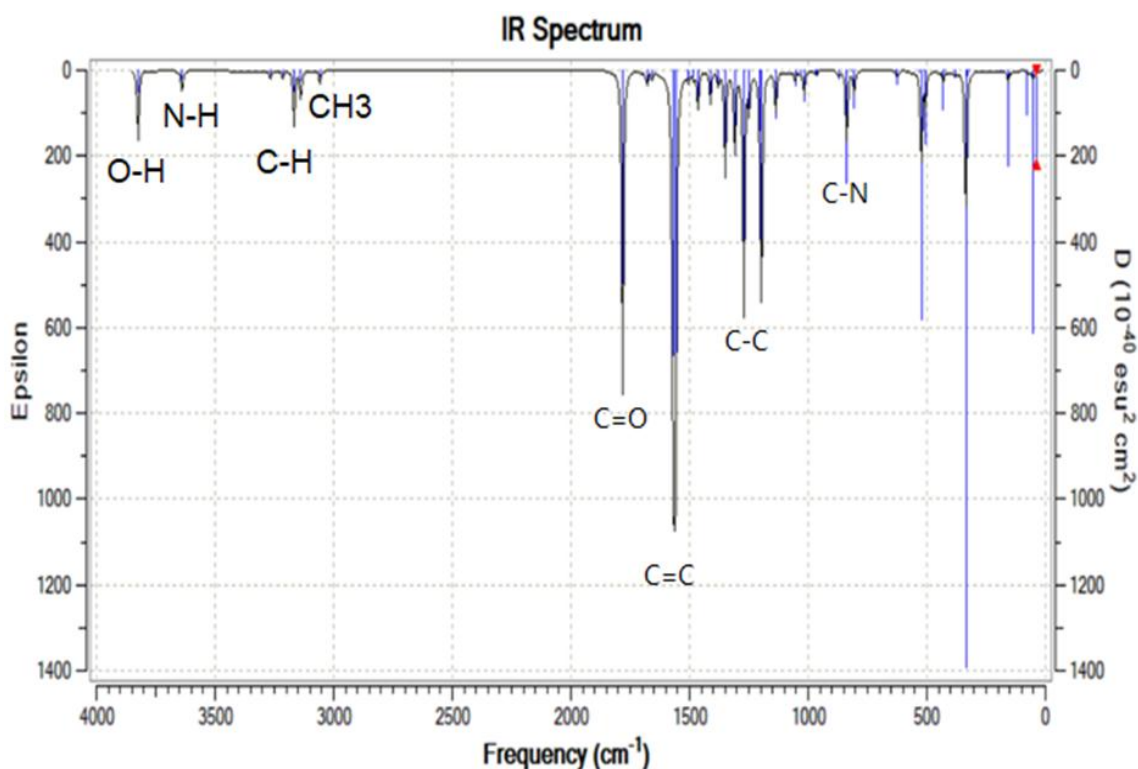


Figure 20 : Description des différents éléments d'un spectromètre IR ou UV-visible [6].

**5.1 Les fréquences du spectre IR de paracétamol :**

**Tableau 12 :** Les fréquences vibrationnelles IR en (cm<sup>-1</sup>) de paracétamol optimisée par la méthode DFT B3LYP/ 6-31G (d, p).

<b>Fréquence (cm<sup>-1</sup>) Paracétamol</b>	532,33	623,55	629,28	658,27	713,44	805,61	818,06
	836,86	871,70	964,76	967,48	1017,17	1030,72	1054,67
	1136,81	1196,20	1248,66	1270,94	1309,19	1349,43	
	1378,54	1411,99	1464,78	1482,56	1503,89	1559,70	
	1569,17	1655,02	1678,66	1781,79	3058,29	3138,26	
	3140,01	3167,01	3169,04	3215,13	3266,79	3638,56	
				3638,56	3824,14		



**Figure 21 :** Le spectre IR de paracétamol obtenu en DFT B3LYP/6-31G (d, p).

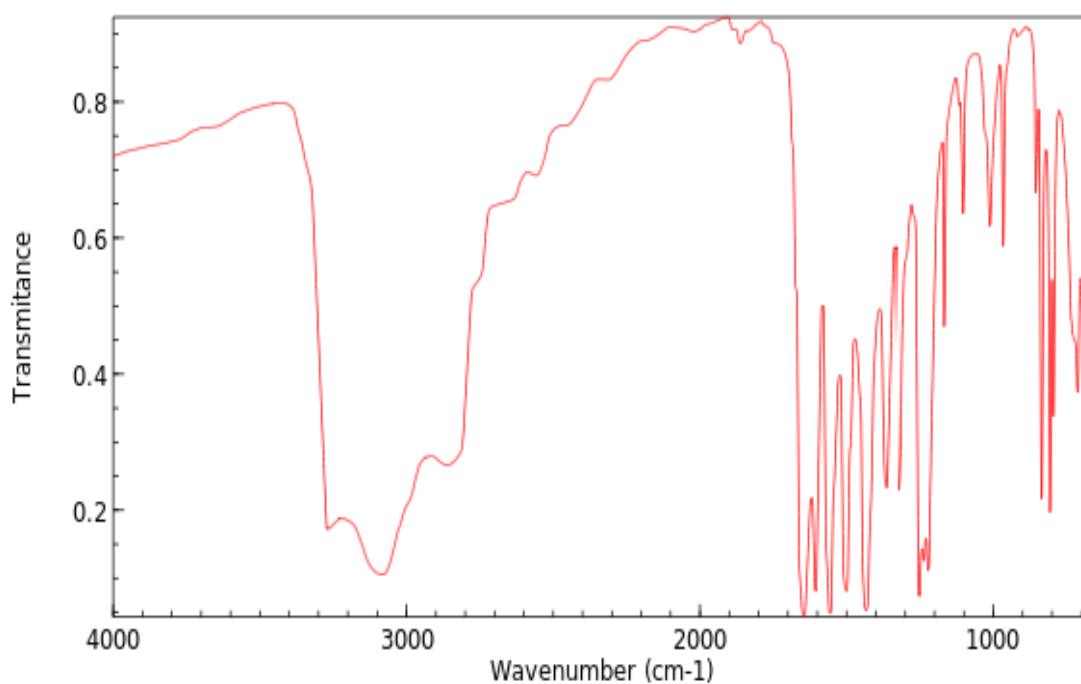


Figure 22 : Le spectre IR de paracétamol ([www.nist.gov](http://www.nist.gov)).

## 5.2 Les fréquences du spectre IR de la guanine :

Tableau 13 : Les fréquences vibrationnelles IR en (cm<sup>-1</sup>) de la guanine optimisée par la méthode DFT B3LYP/ 6-31G (d, p).

<b>Fréquence (cm-1) la guanine</b>	575,45	601,44	627,73	663,47	668,87	699,65	732,18
	773,10	817,07	835,56	945,93	1047,82	1074,84	1076,98
	1145,74	1178,12	1312,02	1336,07	1367,82	1393,68	
	1447,48	1523,62	1566,80	1616,45	1623,40	1673,83	
	1831,03	3261,50	3580,09	3603,57	3664,49	3696,66	

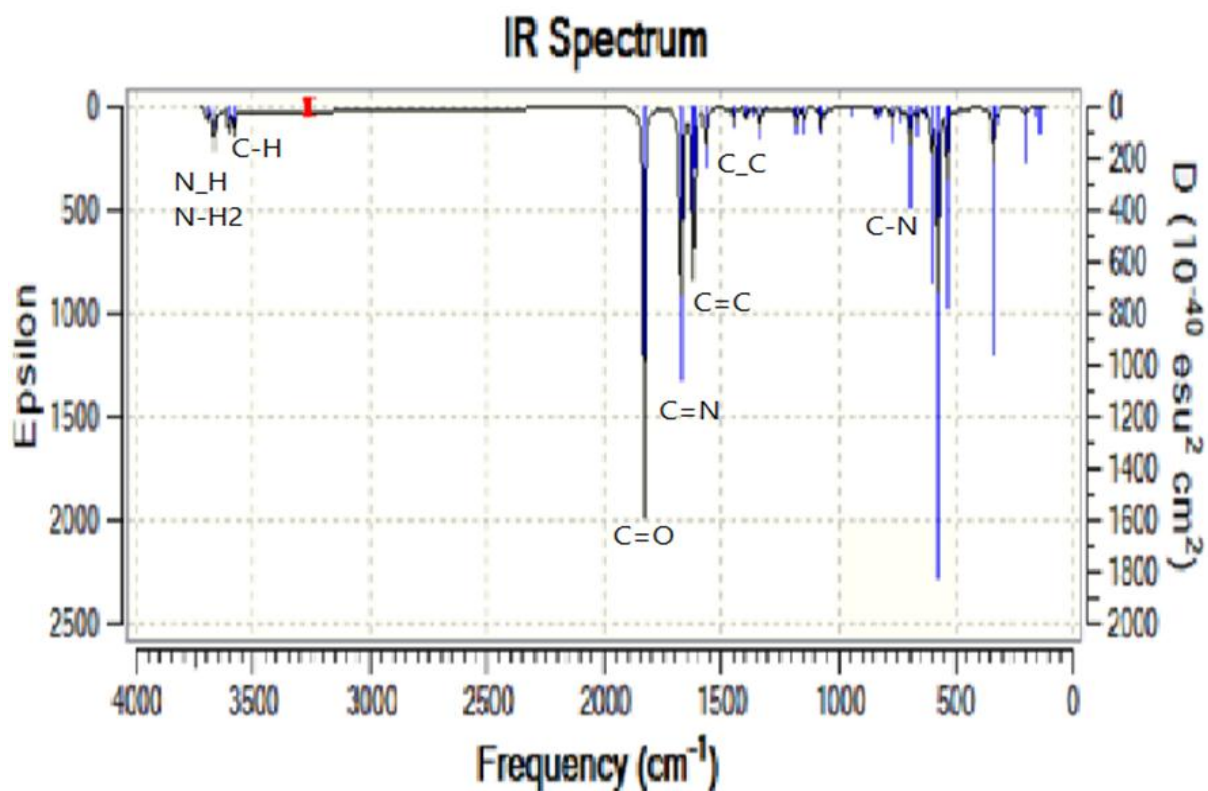


Figure 23 : Le spectre IR de la guanine obtenu en DFT B3LYP/6-31G (d, p).

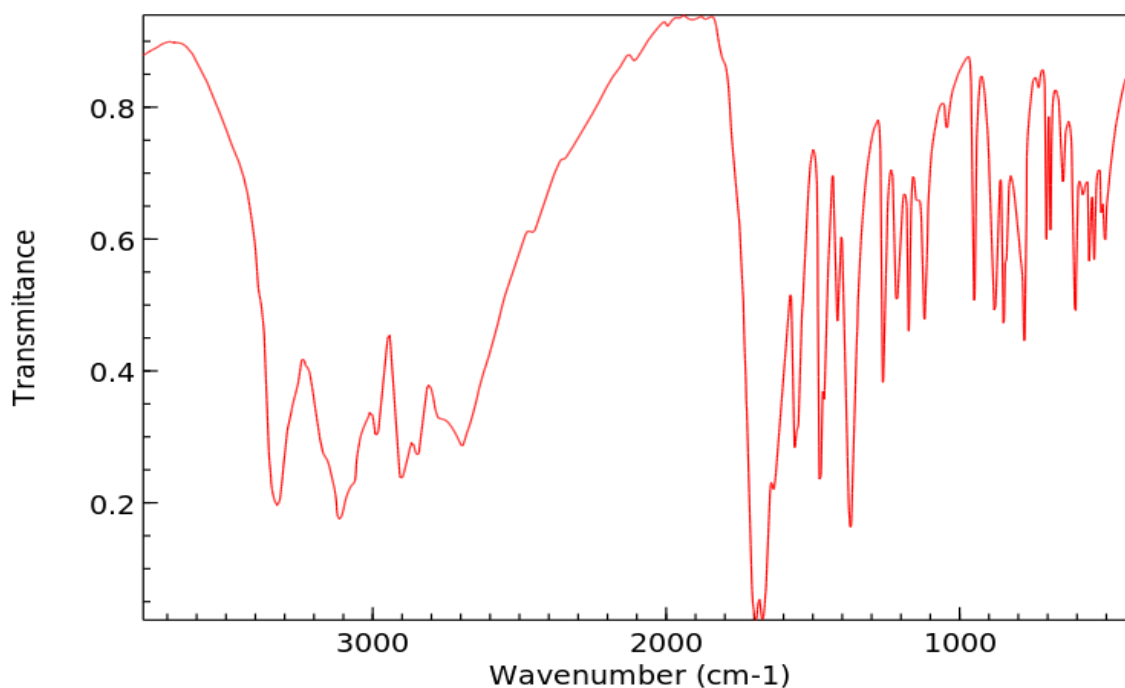


Figure 24 : Le spectre IR de la guanine ([www.nist.gov](http://www.nist.gov)).

Chapiter03 : Modélisation moléculaire de :  
-Le paracétamol. -La guanine

**Tableau 14** : Les valeurs expérimentales et théoriques des fréquences en  $\text{cm}^{-1}$  des spectres IR du paracétamol et la guanine.

Liaison	Valeur expérimental ( $\text{cm}^{-1}$ )	Valeur théorique ( $\text{cm}^{-1}$ ) paracétamol	Valeur théorique ( $\text{cm}^{-1}$ ) guanine
N-H	3560-3640	3638,58	3603,57
C=N	1640-1690	/	1673,83
C-N	800	805,61	835,56
CH <sub>3</sub>	2960-3000	3058,29	/
C=O	1720 – 1850	1781,79	1831,03
C_C	1080-1500	1464,78	1447,48
C=C	1600-1670	1678,66	1655,02
N-H <sub>2</sub>	3500-3650	/	3696,66
O-H	2580-3670	3824,14	/
C-H	2850 – 3100	3167,01	3261,50

**Discussion :**

Les valeurs des fréquences du spectre IR qui obtenues par DFT B3LYP/ 6-31G (d, p) montrent une similarité approximative entre les valeurs théorique et expérimentale, qui permet de enrichir la base de données, et permet également de voir l'efficacité du calcul théorique et le choix des méthodes de calcul.

Le spectre infrarouge montre :

- La bande intense à  $3638,58 \text{ cm}^{-1}$  pour le paracétamol et  $3603,57 \text{ cm}^{-1}$  pour la guanine caractérise la vibration d'élongation des liaisons de type N-H.
- $1673,83 \text{ cm}^{-1}$  pour la guanine représente la vibration d'élongation de la liaison C=N.
- La bande de  $805,61 \text{ cm}^{-1}$  du paracétamol et  $835,56 \text{ cm}^{-1}$  du la guanine représente la vibration d'élongation des liaisons présence C-N.
- $3058,29 \text{ cm}^{-1}$  pour le paracétamol caractérise la vibration des liaisons CH<sub>3</sub>.
- La bande de  $1781,79 \text{ cm}^{-1}$  de paracétamol et  $1831,03 \text{ cm}^{-1}$  de la guanine représente une élongation des doubles liaisons (C=O).

- La région de  $1464,78 \text{ cm}^{-1}$  (paracétamol) et  $1447,48 \text{ cm}^{-1}$  (guanine) montre la vibration de la liaison C-C.
- La bande intense à  $1678,66 \text{ cm}^{-1}$  (paracétamol) et  $1655,02 \text{ cm}^{-1}$  (guanine) caractérise la vibration d'élongation des doubles liaisons C=C.
- $3696,66 \text{ cm}^{-1}$  de la guanine montre la vibration d'élongation asymétrique des liaisons N-H<sub>2</sub>.
- La bande de  $3824,14 \text{ cm}^{-1}$  pour le paracétamol guanine représente une élongation de la fonction O-H.
- La région de  $3167,01 \text{ cm}^{-1}$  (paracétamol) et  $3261,50 \text{ cm}^{-1}$  (la guanine) caractérise la vibration des liaisons C-H.

À partir des spectres IR, on remarque qu'il y a une difficulté dans les spectres infrarouge du fait du grand nombre de bandes d'absorption, où l'on distingue la présence de deux régions : empreinte digitale (partie complexe) à  $\lambda < 600 \text{ cm}^{-1}$ , et une partie présente des bandes d'absorption caractéristiques des liaisons (C-H, C=O...).

## 6. La résonance magnétique nucléaire (RMN) :

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est l'un des outils de base du chimiste, essentiellement utilisé pour définir la structure des molécules. Elle s'est aussi imposée à partir du milieu des années 80 comme une méthode incontournable pour l'étude des macromolécules biologiques. Les progrès considérables accomplis sur le plan technologique, méthodologique et dans le domaine de la préparation des échantillons permettent à la RMN d'aborder des questions très diverses concernant la conformation spatiale des macromolécules, leurs mouvements et déformations à toutes les échelles des temps, et leurs interactions au sein de complexes stables ou transitoires [7].

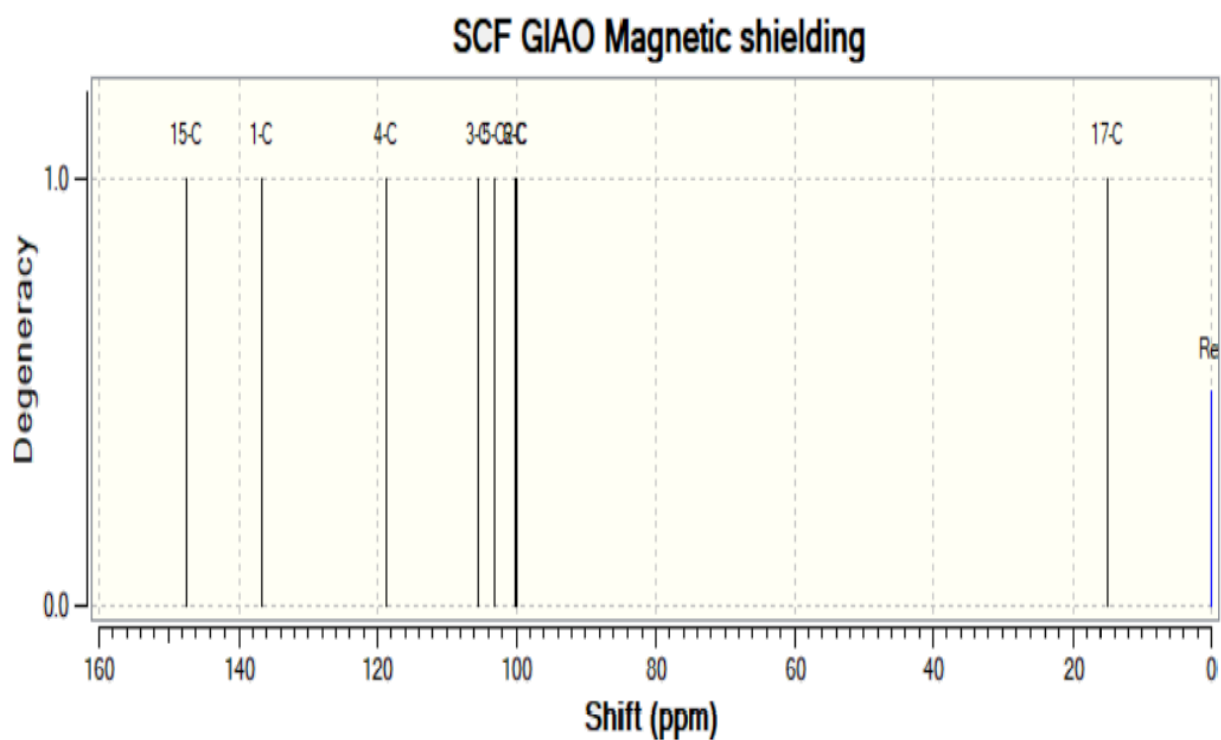


Figure 25 : RMN  $C^{13}$  de paracétamol optimisé par DFT B3LYP/ 6-31G (d, p).

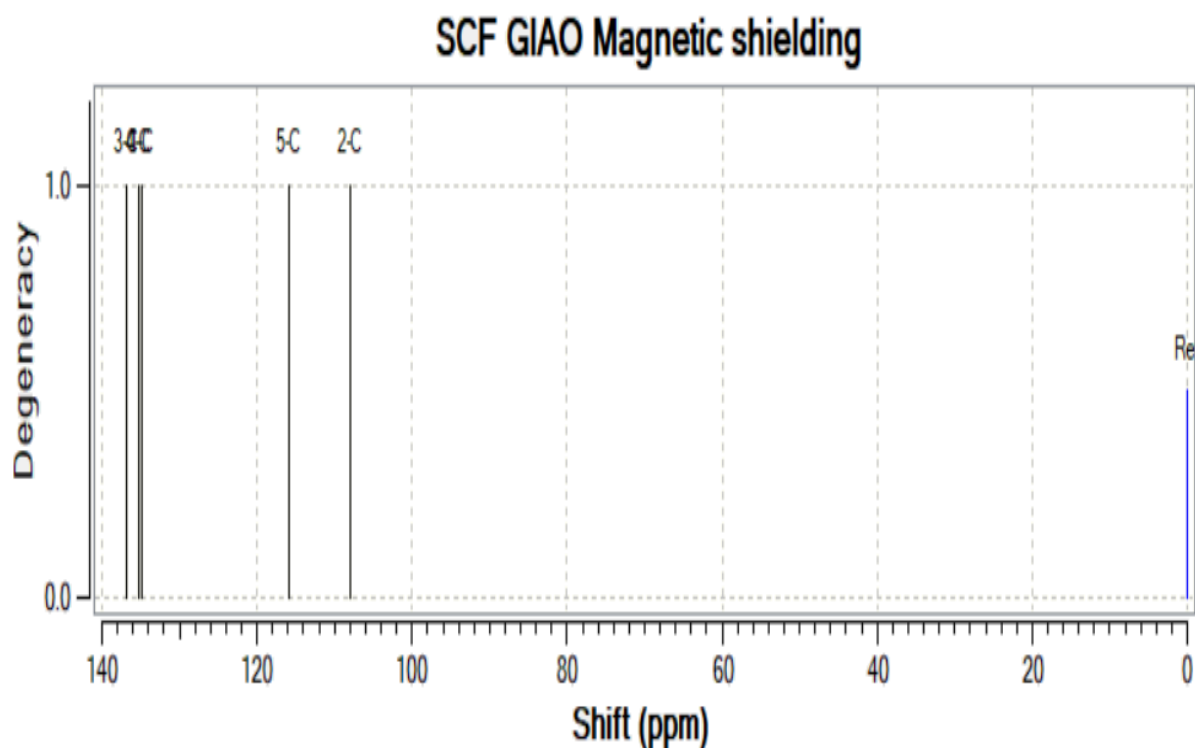


Figure 26 : RMN  $C^{13}$  de la guanine optimisé par DFT B3LYP/ 6-31G (d, p).

Chapiter03 : Modélisation moléculaire de :  
-Le paracétamol. -La guanine

---

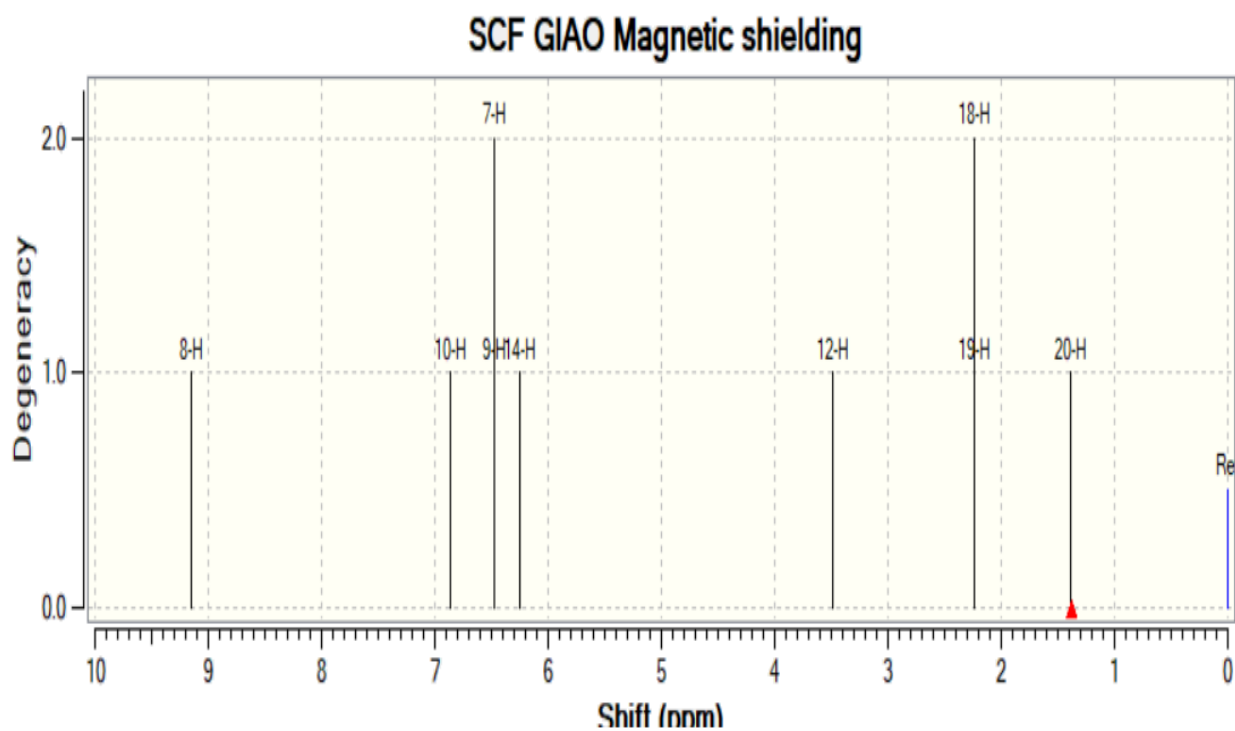
**Tableau 15 :** Les spectres RMN C<sup>13</sup> de paracétamol et la guanine optimisées par DFT B3LYP/6-31G (d, p) on ppm.

Paracétamol		Guanine	
Spectre	Valeur	Spectre	Valeur
C <sub>15</sub>	147,472	C <sub>3</sub>	136,769
C <sub>1</sub>	136,706	C <sub>4</sub>	135,292
C <sub>4</sub>	118,742	C <sub>1</sub>	134,858
C <sub>3</sub>	105,459	C <sub>5</sub>	115,787
C <sub>5</sub>	103,18	C <sub>2</sub>	108,051
C <sub>6</sub>	100,057		
C <sub>2</sub>	99,8683		
C <sub>17</sub>	15,0014		

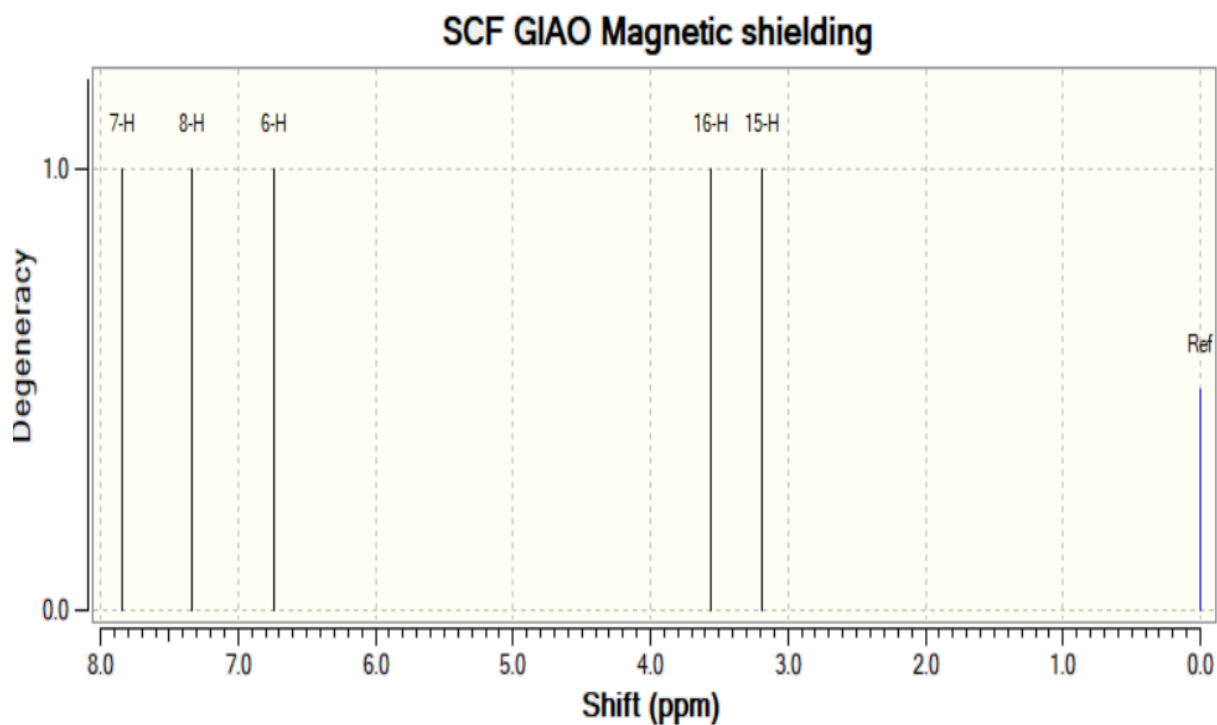
**Discussion :**

L'étude spectrale des molécules étudiées a été effectuée à l'aide de logiciel Gaussien 09 et visualisé à logiciel GaussView 05. Les valeurs de fréquences de spectre RMN sont obtenues avec méthode DFT B3LYP/ 6-31G (d, p).

Les spectres des carbones de paracétamol et la guanine ses valeurs augmentent à mesure que l'on s'éloigne de la référence selon l'ordre décroissant suivant C<sub>15</sub> ; C<sub>1</sub> ; C<sub>3</sub> ; C<sub>5</sub> ; C<sub>6</sub> ; C<sub>2</sub> et C<sub>17</sub> pour le paracétamol et C<sub>3</sub> ; C<sub>4</sub> ; C<sub>1</sub> ; C<sub>5</sub> ; C<sub>2</sub> pour la guanine. Le carbone qui formé d'une liaison avec l'oxygéné a pris la valeur la plus élevée de déplacement (C<sub>5</sub>= 147,472 ppm et C<sub>1</sub>= 136,706 ppm et C<sub>3</sub>=136,789ppm), et le carbone qui lié au carbone et à l'hydrogéné prend la plus petite valeur de déplacement (C<sub>17</sub> = 15,0014 ppm pour le paracétamol et C<sub>2</sub>=108,051ppm pour la guanine).



**Figure 27** : RMN  $H^1$  de paracétamol optimisé par DFT B3LYP/ 6-31G (d, p).



**Figure 28** : RMN  $H^1$  de la guanine optimisé par DFT B3LYP/ 6-31G (d, p).

Chapiter03 : Modélisation moléculaire de :  
-Le paracétamol. -La guanine

**Tableau 16** : Les spectres RMN H<sup>1</sup> de paracétamol et la guanine optimisées par DFT B3LYP/6-31G (d, p) on ppm.

Paracétamol		Guanine	
Spectre	Valeur	Spectre	Valeur
H <sub>8</sub>	9,1477	H <sub>7</sub>	7,8457
H <sub>10</sub>	6,8646	H <sub>8</sub>	7,3343
H <sub>7</sub> . H <sub>9</sub>	6,4733	H <sub>6</sub>	6,7408
H <sub>14</sub>	6,2512	H <sub>16</sub>	3,5635
H <sub>12</sub>	3,4903	H <sub>15</sub>	3,1882
H <sub>18</sub> . H <sub>19</sub>	2,2384		
H <sub>20</sub>	1,3931		

**Discussion :**

L'étude spectrale du paracétamol et la guanine a été réalisées à l'aide du logiciel Gaussian 09 et visualisées à l'aide du logiciel Gauss View 05. Les valeurs de fréquence spectrale RMN ont été obtenues à l'aide de la méthode DFT B3LYP/6-31G (d, p).

Les spectres des hydrogénés des molécules étudiées disposées en ordre décroissant selon l'ordre suivant H<sub>8</sub> ; H<sub>10</sub> ; H<sub>7</sub> ; H<sub>9</sub> ; H<sub>14</sub> ; H<sub>12</sub> ; H<sub>18</sub> ; H<sub>19</sub> et H<sub>20</sub> pour le paracétamol et H<sub>7</sub> ; H<sub>8</sub> ; H<sub>6</sub> ; H<sub>16</sub> et H<sub>15</sub> pour la guanine. L'hydrogéné 8 de paracétamol et l'hydrogéné 7 de guanine sont prennent la grande valeur de déplacement (H<sub>8</sub>=9,14 ppm et H<sub>7</sub>=7,84 ppm), par contre l'hydrogéné 20 de paracétamol et l'hydrogéné15 de la guanine ont la plus petite valeur de déplacement.

### 7. Etude des orbitales moléculaires :

La théorie d'orbite moléculaire est largement utilisée dans l'enseignement supérieur et les collèges universitaires. Elle est la seule approche quantitative qui représente l'interdépendance chimique sous forme de schémas énergétiques et d'intervention orbitale [8 ; 9].

Cette fonction peut être utilisée pour calculer la configuration électronique, la distribution spatiale et énergétique des électrons, et pour déduire les propriétés physicochimiques dans une molécule [10].

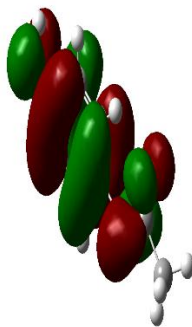
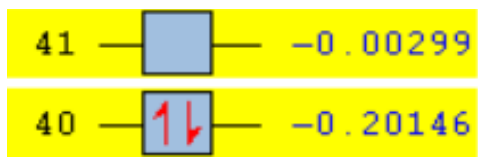
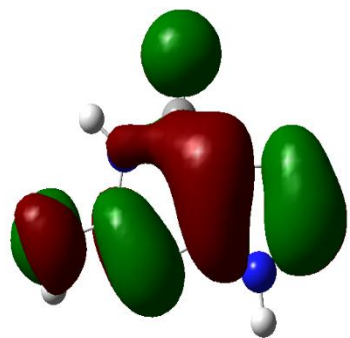
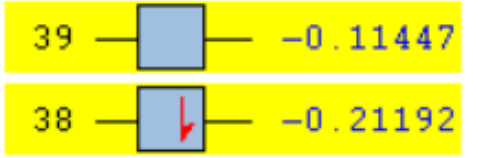
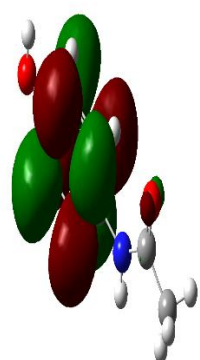
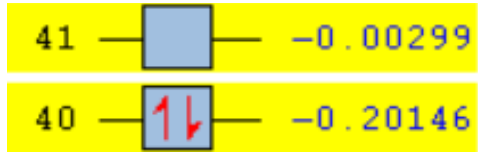
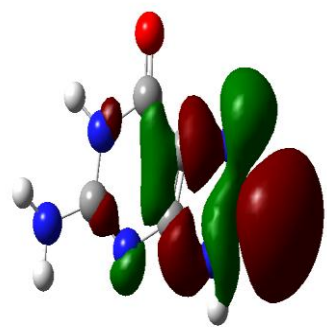
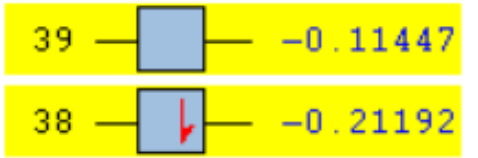
Les termes HOMO et LUMO sont regroupés sous le thème de la théorie moléculaire des orbitales. Où le terme HOMO fait report aux orbitale occupée de plus haute énergie, il est contient les électrons de plus faible énergie d'ionisation, les plus à même d'être « donnés » dans une interaction avec une autre molécule. À l'inverse, l'orbitale vacante de plus basse énergie « LUMO » est la plus à même d'accueillir les électrons d'un nucléophile [11].

**Tableau 17** : Les orbitales HOMO et LUMO des molécules paracétamol et guanine optimisées par la DFT B3LYP/ 6-31G (d, p).

Type d'orbitale	Paracétamol	Guanine
<b>LUMO</b>	-0,08136 ev	-3,11484 ev
<b>HOMO</b>	-5,481928 ev	-5,799555 ev
<b>Moment dipolaire</b>	2 ,868686 Debay	6,9189 Debay
<b>RMS Gradient Norm</b>	0 ,00006557 ua	0 ,00003036 ua
<b><math>\Delta E = \text{LUMO} - \text{HOMO}</math> (ev)</b>	5,400568 ev	2,684715ev

Chapiter03 : Modélisation moléculaire de :  
 -Le paracétamol. -La guanine

**Tableau 18** : La visualisation des orbitales HOMO et LUMO des molécules paracétamol et guanine optimisées par la DFT B3LYP/ 6-31G (d, p).

Type d'orbitale	Paracétamol	Guanine
HOMO	 	 
LUMO	 	 

**Discussion :**

Les orbitales frontières des molécules étudiées paracétamol et la guanine sont obtenus par la méthode DFT B3LYP/6,31G (d, p).

Le tableau 17 regroupe les données d'énergie et les différences d'énergie pour les orbitales HOMO et LUMO, le moment dipolaire et RMS gradient Norm de chaque molécule. L'énergie d'orbital HOMO= -5,799555 ev de la guanine et plus réactif que le paracétamol avec une énergie est égal -5,481928 ev. Quant à l'énergie d'orbital LUMO= -0,08136 ev pour le paracétamol et -3,11484 ev pour la guanine.

L'écart énergétique est de 5,400568 ev et 2,684715ev pour le paracétamol et la guanine, montre la réactivité chimique de la guanine.

Le tableau 18 expliquer la visualisation et l'énergie des orbitales HOMO et LUMO des molécules paracétamol et guanine optimisées par la DFT B3LYP/ 6-31G (d, p). HOMO est l'orbitale la plus extrême contenant des électrons a une propension à libérer des électrons. D'autre part, l'orbitale LUMO à de l'espace libre pour recevoir des électrons.

**8. Le rayonnement ultraviolet (UV) :**

Le rayonnement ultraviolet est compris entre 100 nm (énergie photonique de 12 ev) et 400 nm (énergie photonique 3ev). On peut les classer en 3 catégories :

- UVC entre 100 et 280 nm : l'ozone stratosphérique absorbe les UVC et une grande partie des UVB avant que le rayonnement solaire atteigne la terre.
- UVB entre 280 et 315 nm : on utilise fréquemment 320 nm pour séparer UVA et UVB.
- UVA entre 315 et 400 nm [12].

Les résultats sont donnés par la méthode B3LYP/ 6-31G (d, p).

### 8.1 Le rayonnement UV pour le paracétamol :

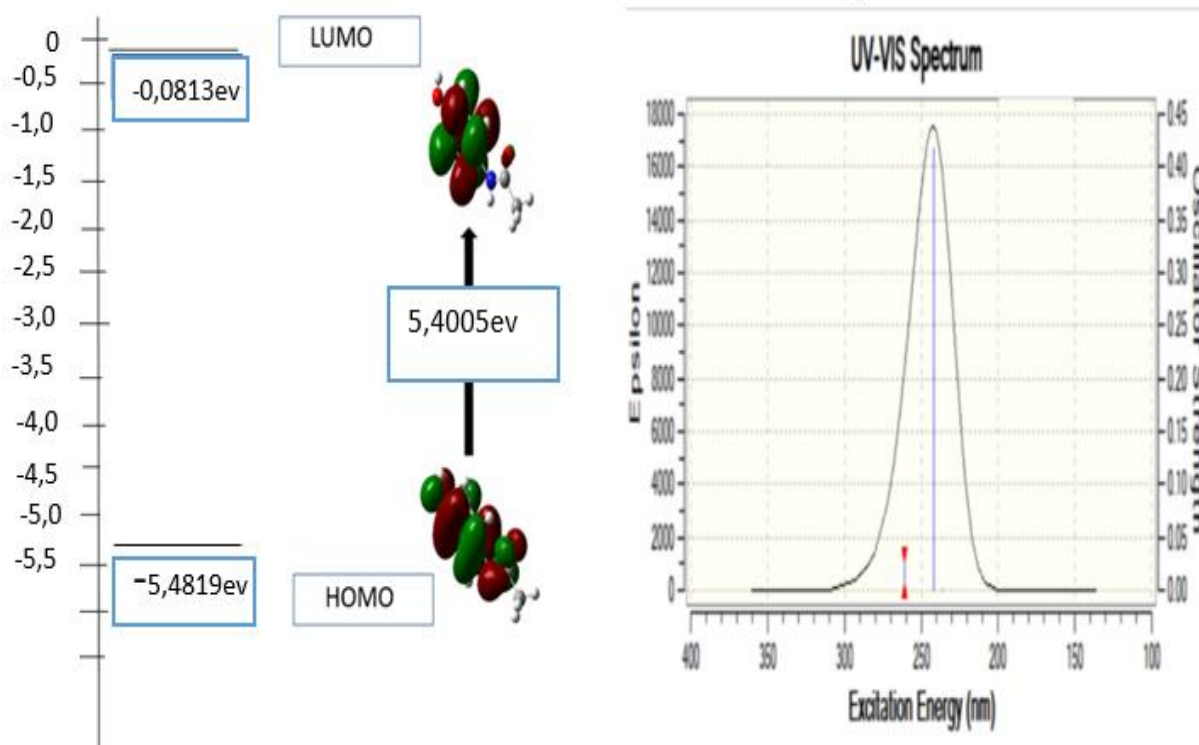


Figure 29 : Tracés des orbitales frontières impliquées dans les transitions d'absorption électronique de paracétamol.

### 8.2 Le rayonnement UV pour la guanine :

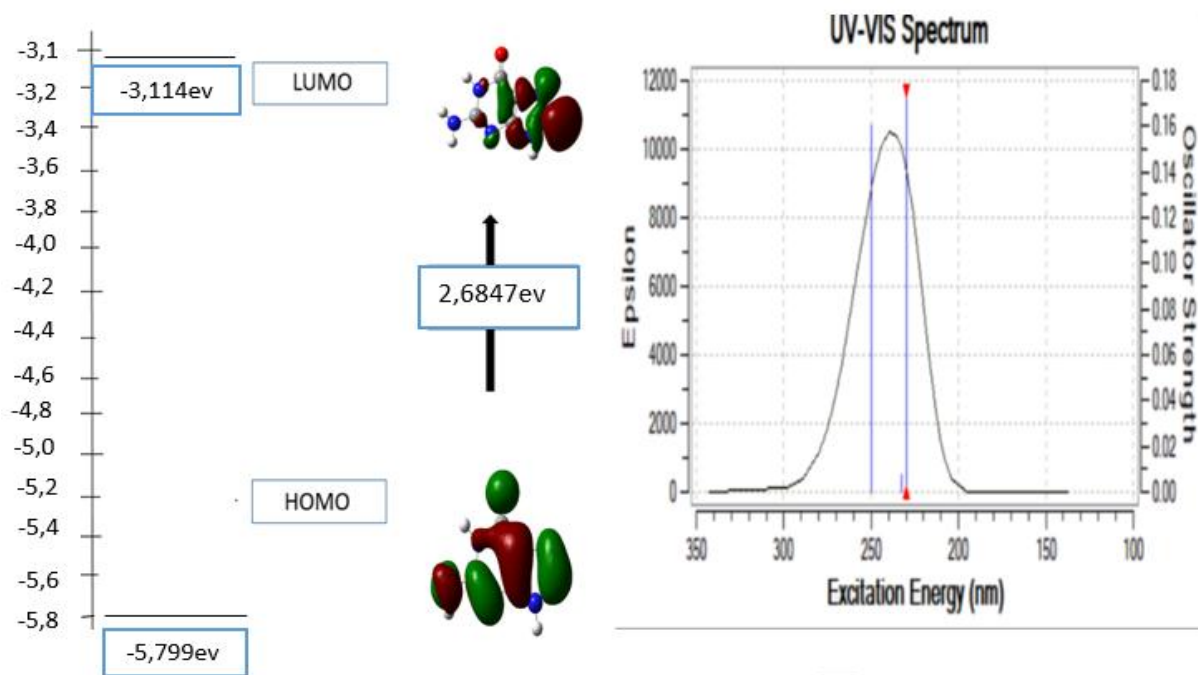


Figure 30 : Tracés des orbitales frontières impliquées dans les transitions d'absorption électronique de la guanine.

**Discussion :**

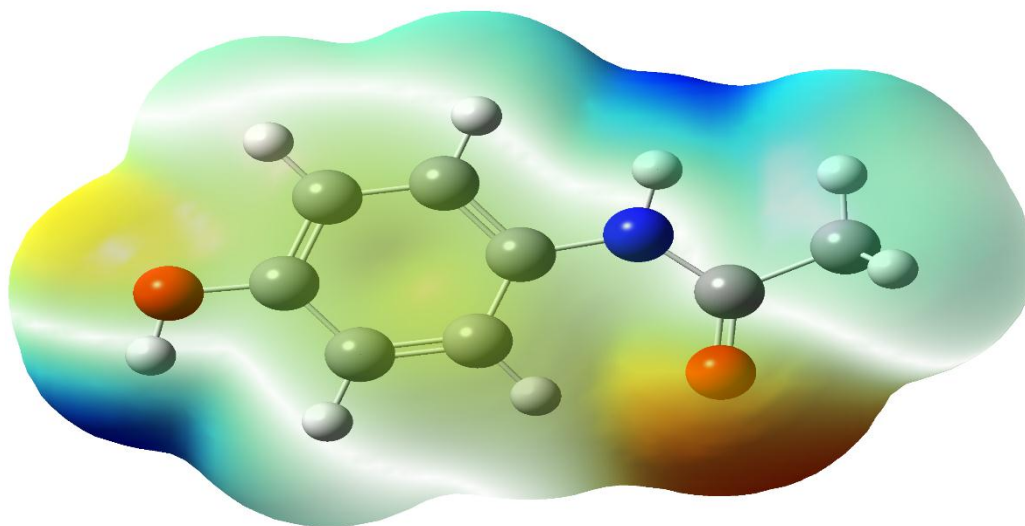
L'étude spectrale UV de paracétamol et la guanine a été effectuée à l'aide de logiciel Gaussien et visualisée à l'aide du logiciel Gauss View 05.

A partir des spectres, on peut voir que la valeur d'absorption maximale  $\lambda_{\max} = 242$  nm pour le paracétamol et  $\lambda_{\max} = 240$  nm pour la guanine. Ils sont convergents avec les valeurs expérimentales où  $\lambda_{\max}$  du paracétamol est entre 200 et 400 nm et  $\lambda_{\max}$  de la guanine est entre 240 et 260 nm, ce qui prouve la validité des calculs.

**9. Potentiel électrostatique de la surface :**

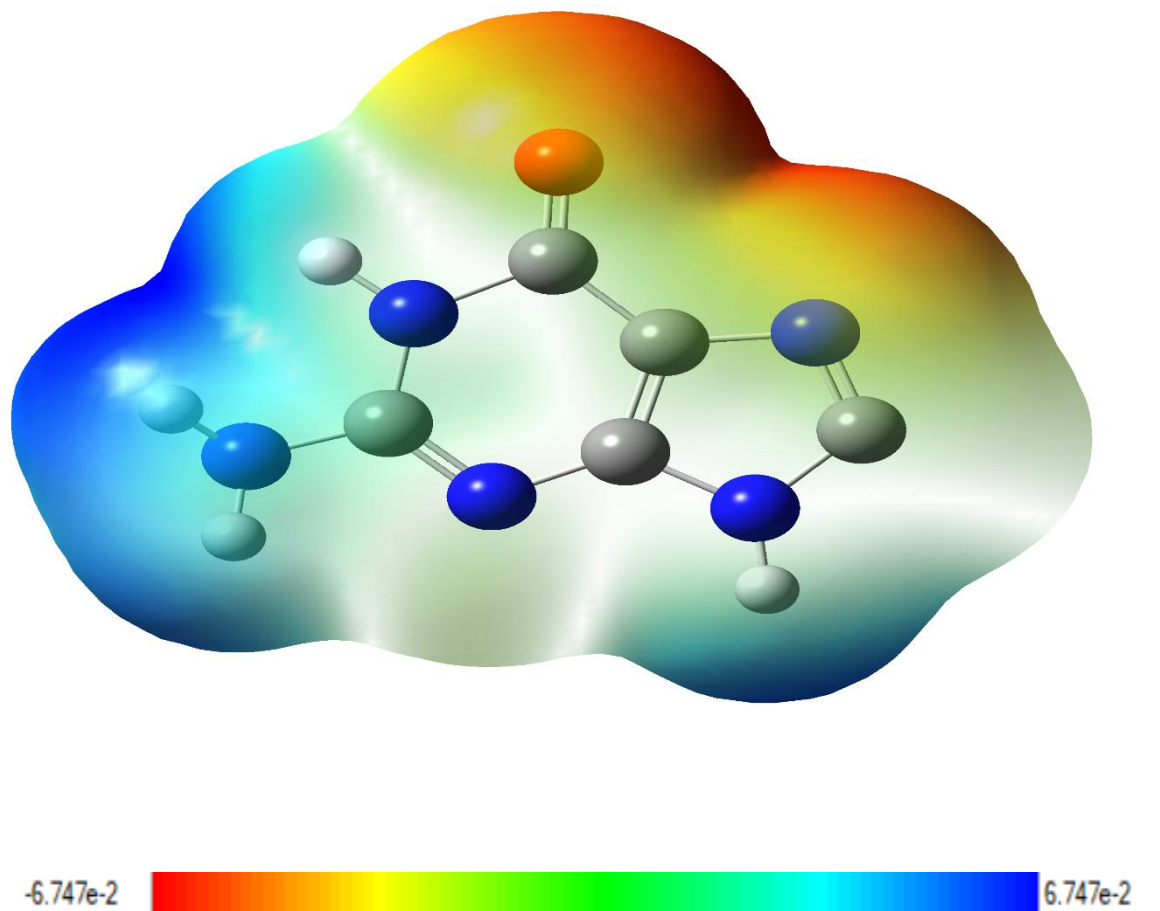
L'analyse de PES est utilisée comme outil théorique pour visualiser et soutenir l'existence des réactions ioniques et la conception de récepteurs efficaces pour lier les ions. Il clarifie également la répartition de la charge sur la surface permettant son analyse et sa connaissance des zones chargées des molécules [13].

**9.1 La PES de paracétamol :**



**Figure 31 :** Le potentiel électrostatique de la surface pour le paracétamol.

## 9.2 La PES de la guanine :



**Figure 32 :** Le potentiel électrostatique de la surface pour la guanine.

### Discussion :

Grâce à l'analyse de PES qu'est calculé à l'aide de méthode DFT avec B3LYP/ 6-31G (d, p). Il y a plusieurs régions de différentes couleurs. Où la couleur rouge est attribuée aux maximums des électrons, ce sont des zones d'attaque électrique. La couleur bleu est indiqué aux régions positives est une zone électrisante. Et le vert présenté le potentiel électrostatique neutre.

Les seuils de code couleur rouge  $-6,152e-2$ ev de paracétamol et  $-6,747e-2$  ev de la guanine, et les seuils de code couleur bleu sont  $6,152e-2$  ev pour la molécule de paracetamol et  $6,747e-2$  ev pour la guanine.

Il existe deux régions riches en électrons (rouge) pour le paracétamol et une région pour la guanine ont autour d'atomes d'oxygène. Les atomes d'hydrogène liés à l'atome d'oxygène et d'azote ont le maximum d'effets de charges positives (bleu).

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork and flourishes in a dark red or brown color, surrounding the central text.

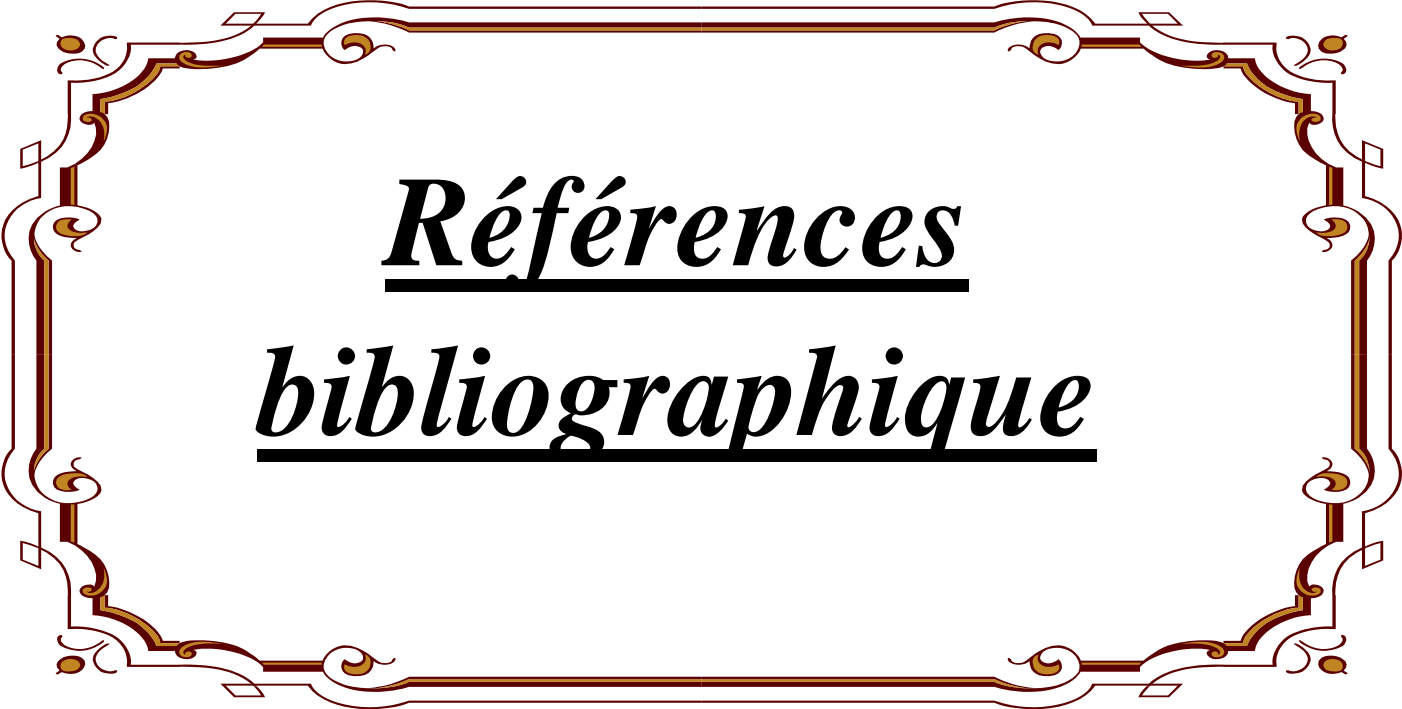
# *Conclusion général*

## Conclusion générale

---

La portée de l'utilisation du paracétamol est devenue très évasée, parce qu'elle s'est avérée efficace pour traiter diverses douleurs et fièvres. Cependant, il peut causer certains effets secondaires néfastes, en particulier sur la guanine.

Le développement des méthodes de calcul à étudier la modélisation moléculaire et la création des réactions chimiques à partir des propriétés géométriques et spectrales, l'étude des orbitales moléculaire et les charge d'atomes pour les deux molécules paracétamol et guanine. Tous les résultats ont été obtenus par la méthode de densité fonctionnelle DFT avec une basée B3LYP/ 6-31G (d, p), en utilisant logiciel de « Gaussian 09 » pour entrer des données et programme assistant pour effectuer des calculs « GaussView 05 ».



**Références**  
**bibliographique**

## ***Références bibliographique***

---

### ***Références bibliographique chapitre 01 :***

1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et antalgiques : comprendre la différence (14 mars 2022). [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)
2. Seirafi M., Iten A., Hadengue A. Paracétamol : toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque. Médecine interne générale, 17 Oct 2007.
3. « Details about INN information Request 626 », Sur extranet. Who. Int. proposed list<sup>8</sup>, recommended list<sup>4</sup>. (Consulté le mars 2022).
4. CHALERMRAT, Bunchorntavakul et RAJENDER, K. Acetaminophen-related Hepatotoxicity. Clinics in Liver Disease, 2013, vol. 17, no 4, p. 587-607.
5. JÓŹWIAK-BEBENISTA, Marta et NOWAK, Jerzy Z. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. Acta poloniae pharmaceutica, 2014, vol. 71, no 1, p. 11-23.
6. Philip J-W., Sheena D., R Andrew M., et al. Le Paracétamol (acétaminophène) par voie orale pour les douleurs liées à un cancer. Conchrane Database of Systematic Reviews, 2017 July.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012637.pub2>
7. Savez-vous utiliser le paracétamol contre la douleur et la fièvre ? –ANSM. (Publié le 18/10/2021).  
<https://ansm.sante.fr>
8. Koussa V., Paracétamol : bientôt un nouveau logo sur les boîtes de médicaments pour évites. France 2019.
9. DANGOUMAU, Jacques, MOORE, N., MOLIMARD, M., et al. Pharmacologie générale. Université Victor Segalen-Bordeaux, 2006, vol. 2, p. 393-408.
10. LÉVESQUE, Henri et LAFONT, Olivier. L'aspirine à travers les siècles : rappel historique. La revue de médecine interne, 2000, vol. 21, p. S8-S17.
11. Pierre T., Historique de l'acétaminophène. M ; SC, Pharmacologue. Institut national de sante publique du Québec, 2011 jan, Vol 27, N° 1.  
<https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique-de-l-acetaminophene>
12. AMAR, Patrick J. et SCHIFF, Eugene R. Acetaminophen safety and hepatotoxicity—where do we go from here? Expert opinion on drug safety, 2007, vol. 6, no 4, p. 341-355.
13. LEY, Ryan T., FUERST, Georgia B., REDEKER, Bryce N., et al. Developing a predictive form of MOSCED for nonelectrolyte solids using molecular simulation:

## ***Références bibliographique***

---

- Application to acetanilide, acetaminophen, and phenacetin. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2016, vol. 55, no 18, p. 5415-5430.
14. BATEMAN, D. Nicholas et DEAR, James. *Medicine, poison, and mystic potion: a personal perspective on paracetamol Louis Roche lecture*, Stockholm, 2009. *Clinical toxicology*, 2010, vol. 48, no 2, p. 97-103.
  15. BERTOLINI, Alfio, FERRARI, Anna, OTTANI, Alessandra, et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS drug reviews*, 2006, vol. 12, no 3-4, p. 250-275.
  16. BURKE, Anne, SMYTH, Emer, et FITZGERALD, Garret A. Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 2006, vol. 11, p. 671-715.
  17. Anon. Pain relief: From coal tar to paracetamol. *Education in Chemistry*, 2005 JUL, vol. 42, no 4.
  18. McNeil Consumer Healthcare Company. *History of Tylenol*. Nancy West Communications, 2010.  
  
<http://www.nancywest.net/pdf/McNeiconsumerHealthcareComany.pdf>
  19. FLINN, Frederick B. et BRODIE, Bernard B. The effect on the pain threshold of N-acetyl p-aminophenol, a product derived in the body from acetanilide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1948, vol. 94, no 1, p. 76-77.
  20. BRODIE, Bernard B. et AXELROD, Julius. The fate of acetophenetidin (phenacetin) in man and methods for the estimation of acetophenetidin and its metabolites in biological material. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1949, vol. 97, no 1, p. 58-67.
  21. EASLEY, James L. Et CONDON, Brian F. Phenacetin-induced methemoglobinemia and renal failure. In: *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. The American Society of Anesthesiologists, 1974. p. 99-100.
  22. SOSTRES, Carlos, GARGALLO, Carla J., ARROYO, Maria T., et al. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 2010, vol. 24, no 2, p. 121-132.
  23. TÖRÜNER, Murat. Aspirin and gastrointestinal toxicity. *Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 2007, vol. 7.
  24. CLISSOLD, Stephen P. Paracetamol and phenacetin. *Drugs*, 1986, vol. 32, p. 46-59.

## **Références bibliographique**

---

25. NANRA, Ranjit Singh. Renal effects of antipyretic analgesics. *The American Journal of Medicine*, 1983, vol. 75, no 5, p. 70-81.
26. THOMSON, Jean S. et PRESCOTT, L. F. Liver damage and impaired glucose tolerance after paracetamol overdosage. *British medical journal*, 1966, vol. 2, no 5512, p. 506.
27. SHEEN, C. L., DILLON, J. F., BATEMAN, D. N., et al. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *Qjm*, 2002, vol. 95, no 9, p. 609-619.
28. SCHRÖR, Karsten. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. *Pediatric Drugs*, 2007, vol. 9, p. 195-204.
29. GLASGOW, John FT. Reye's syndrome: the case for a causal link with aspirin. *Drug Safety*, 2006, vol. 29, p. 1111-1121.
30. SMITH, Howard S. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain physician*, 2009, vol. 12, no 1, p. 269.
31. Estelle, Dominique A, Laurent M, Laurence B, et al. *Pharmacologie et thérapeutique – IFSI*, p. 10.
32. LARSON, Anne M. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clinics in liver disease*, 2007, vol. 11, no 3, p. 525-548.
33. Hinz B, Brune K: *J. Pharmacol, Exp Ther*, 2022, p. 300-367.
34. Anti-inflammatoires stéroïdines et non stéroïdines, 2017 May.  
<https://clemedicine.com/anti-inflammatoire-steriodiens-et-non-steriodiens>
35. S Le Garrec, P Burant, P Gentes. *Le paracétamol*. Lyon Pharmaceutique, 1994, vol. 45, no 4, p. 228-237.
36. MALBOS, Damien. Ibuprofène et paracétamol, promouvoir le bon usage. *Actualités Pharmaceutiques*, 2020, vol. 59, no 598, p. 20-22.
37. Marimbert J. Rappel sur la contre-indication des AINS à partir du début du 6<sup>ème</sup> mois de la grossesse, quelle que soit la voie d'administration, Février 2009, p.1.
38. Paraceta-M1G notice v. 140629, p.1.  
<https://www.multi-g.com>  
[info@multi-g.com](mailto:info@multi-g.com)
39. BERTIN, P., ESCHALIER, A., et PERROT, S. Le paracétamol est-il dangereux?. *La Lettre du Rhumatologue*, 2013, vol. 392, p. 6-9.

## Références bibliographique

---

40. SANDILANDS, Euan A. et BATEMAN, David N. Adverse reactions associated with acétyl-cystéine. *Clinical toxicology*, 2009, vol. 47, no 2, p. 81-88.
41. KHAN, Safdar A. et MCLEAN, Mary Kay. Toxicology of frequently encountered nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 2012, vol. 42, no 2, p. 289-306.
42. KAMMERER, Martine, LECLERC, Sabrina, et PONCET, Alexandra. 100 intoxications chez les animaux de compagnie. Maloine, 2012.
43. Campbell A, Champman M. *Handbook Of Poisoning In Dogs And Cats*. Black Well Science, 2000, p. 271-272.
44. Dr Agarwal N, Mahavidyalaya N, Nagar R. Paracetamol-A Contaminant of High Concern: Existence in Environment and Adverse Effects. *Pharmaceutical Drug Regulatory Affairs J, INNS*, 2022, p. 2642-6315.
45. GRZESIUK, Malgorzata, SPIJKERMAN, Elly, LACHMANN, Sabrina C., et al. Environmental concentrations of pharmaceuticals directly affect phytoplankton and effects propagate through trophic interactions. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2018, vol. 156, p. 271-278.
46. BEDNER, Mary et MACCREHAN, William A. Transformation of acetaminophen by chlorination produces the toxicants 1, 4-benzoquinone and N-acetyl-p-benzoquinone imine. *Environmental science & technology*, 2006, vol. 40, no 2, p. 516-522.
47. ELLIS, Frank. Paracetamol: a curriculum resource. Royal Society of Chemistry, 2002.
48. MÉGARBANE, B. Intoxication par le paracétamol: mécanismes de toxicité, facteurs prédictifs et modalités de prise en charge. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 2016, vol. 28, no 3, p. 240.
49. Wikipédia. NABQI : consulté en ligne le 05 /08/2014.
50. Craig C., Stitzel R. *Modern pharmacology- 4 éme ed*-Boston: LITTLE BROWN AND COMPANY, 1994. Chap. 39, Opioid and nonopioid analgesics, p.431-437.
51. Stratégie d'une synthèse et sélectivité en chimie organique.  
<https://guy-chaumeton.pagesperso-orange.fr>
52. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 68110089, Paracétamol monohydrate. Retrieved February 18, 2013.  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
53. Acide acétylsalicylique (nom usuel : aspirine) Ibuprofène. « gserwar.free.fr ».
54. MESPLÈDE, Jacques et SALUZZO, Christine. 100 manipulations de chimie organique et inorganique. Editions Bréal, 2004.

## Références bibliographique

---

55. Paracetamol chemistry, sur pharmweb.net (consulté en nov 2007).
56. Synthèse du paracétamol. Dernière modification 2014 mai. <<scienceamusante.ne>>.
57. Pharmaceutical Drugs. IARC Monographs on The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans, 1990, Vol. 50, p. 206-208.
58. Oudinot X. Amélioration de l'usage du paracétamol au CHU de Rouen. Thèse de doctorat, 06 oct 1988.
59. Pharmacopée Européenne, version électronique. 6<sup>ème</sup> ed. Direction Européenne de la Qualité du Médicament and Soins de Santé, 2008 France, p. 2796 .
60. Ellis F. Paracétamol a curriculum. Colin Osborne and Maria Pack, 2002, p. 3.
61. Guy-Coichard C., Rostaing-Sigattieri S., Doubrère J-F., Boureau F. Le manuel du résident anesthésia -réanimation, Elsevier, 2005, p. 6.
62. Prescott LF. Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. Br J Clin Pharmacol. 1980 Oct, Suppl 2: 291S-298S. doi: 10.1111/j.1365-2125.1980.tb01812.x. PMID: 7002186; PMCID: PMC1430174.
63. Bagnall WE., Kelleher J., Walker BE., Losowsky MS. The gastrointestinal absorption of paracetamol in the rat. J Pharm Pharmacol. 1979 Mar, vol. 31, no 3, p. 157-60. doi: 10.1111/j.2042-7158.1979.tb13459.x. PMID: 34689.
64. Hammond PM., Scawen MD., Price CP. Enzyme based paracetamol estimation. Lancet. 1981 Feb 14, vol. 1, no 8216, p. 391-392. doi: 10.1016/s0140-6736(81)91717-7. PMID: 6110029.
65. Glynn JP., Kendal SE. Letter: paracetamol measurement. Lancet. 1975 May 17, vol. 1, no 7916, p. 1147-8. doi: 10.1016/s0140-6736(75)92542-8. PMID: 49509.
66. Thériaque. Doliprane 1000mg suppositoires, résumé des caractéristiques du produit. << consulté le 22 oct 2013 >>.

Disponible sur : [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org)

67. Bannwarth B, Péhourcq F. Bases pharmacologiques de l'emploi du paracétamol : aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques [Pharmacologic basis for using paracetamol : pharmacokinetic and pharmacodynamic issues]. Drugs. 2003, vol. 63, no 2, p. 5-13. French. PMID : 14758786.
68. Base De Données Publique Des Médicaments. Résumé des caractéristiques du produit. ANSM-Mis à jour le : 21/07/2022.

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

## Références bibliographique

---

69. Rawlins MD., Henderson DB., Hijab AR. Pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) after intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 1977 Apr 20, vol. 11, no 4, p. 283-6. Doi: 10.1007/BF00607678. PMID: 862649.
70. Moreau X., Le Quay L., Granry JC., Boishardy N., Delhumeau A. Pharmacocinétique du paracétamol dans le liquide céphalorachidien de sujets âgés [Pharmacokinetics of paracetamol in the cerebrospinal fluid in the elderly]. *Thérapie.* 1993 Jul-Aug, vol. 48, no 4, p. 393-6. French. PMID: 8128422.
71. Gazzard BG., Ford-Hutchinson AW., Smith MJ., Williams R. The binding of paracetamol to plasma proteins of man and pig. *J Pharm Pharmacol.* 1973 Dec, vol. 25, no12, p. 964-7. doi: 10.1111/j.2042-7158.1973.tb09987.x. PMID: 4150300.
72. Prescott LF. Nouvelles perspectives avec le paracétamol [New perspectives on paracetamol]. *Drugs.* 2003, vol. 63, no 2, p. 51-6. French. PMID: 14758791.
73. Flower RJ., Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature.* 1972 Dec 15, vol. 240, no 5381, p. 410-1. Doi: 10.1038/240410a0. PMID: 4564318.
74. Aronoff DM., Oates JA., Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Jan, vol.79, no 1, p. 9-19. doi: 10.1016/j.clpt.2005.09.009. PMID: 16413237.
75. Roberts L., Marrow J. Analgesic-antipyretic and Anti-inflammatory Agents And Drugs Employed In The Treatment Of Gout. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 2001, vol. 10, p. 687-731.
76. Miller RP., Roberts RJ., Fischer LJ. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clin Pharmacol Ther.* 1976 Mar, vol. 19, no 3, p. 284-94. Doi : 10.1002/cpt1976193284. PMID: 1261167.
77. Dong L. Etudes structurales et fonctionnelles des UDP- glucuronosyltransférases humaines de la famille 1A. Thèse Doctorat. L'université Henri Poincaré Nancy1, 2008, p .260.
78. Schoidt F., Lee W., Bobdesen S., et al. Alcohol consumption and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2005, vol. 16, p.707-715.
79. Blakely P., McDonald BR. Acute renal failure due to acetaminophen ingestion: a case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol*, 1995 Jul, vol. 6, no 1, p. 48-53. Doi: 10.1681/ASN.V6148. PMID: 7579069.

## Références bibliographique

---

80. Korpi-Steiner NL., Hoyne JB., Hoyer JD., Saenger AK. Hemolytic anemia following attempted suicide. *Clin Chem*, 2008 Dec, vol. 54, no12, p. 2071-4; discussion 2074-5. Doi: 10.1373/clinchem.2008.109033. PMID: 19042990.
81. Murat Bilgin H., Atmaca M., Deniz Obay B., Ozekinci S., Taşdemir E., Ketani A. Protective effects of coumarin and coumarin derivatives against carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in rats. *Exp Toxicol Pathol*, 2011 May, vol. 63, no 4, p. 325-30. Doi: 10.1016/j.etp.2010.02.006. Epub 2010 Mar 5. PMID: 20207117.
82. Dhaliwal G., Cornett PA., Tierney LM Jr. Hemolytic anemia. *Am Fam Physician*, 2004 Jun 1, vol. 69, no 11, p. 2599-606. PMID: 15202694.
83. Andrew T., Georgie M. DNA structure and fonction. *The FEBS Journal*, 2015Apr, vol. 282, no12, p. 2279-2295.
84. Adity SP. A Review Of DNA Replication Studies And Contemporary Researche In Yeats. *International Journal Of Cruuent Researche*, 2013 Jan, vol. 5, no 1, p. 141-152.
85. Dahm R. Discovering DNA: Friedrich Miescher and the early years of nucleic acid research. *Hum Genet*, 2008 Jan, vol. 122, no 6, p. 565-81. doi: 10.1007/s00439-007-0433-0. Epub 2007 Sep 28. PMID: 17901982.
86. Cornely K., Pratt C. *Biochimie, tradition de lionet domenjoud 2019*. 2éme edition, p. 1-15. ISBN: 978-2-8073-1312-5.
87. Étienne J., Clauser É., et al. *Biochimie génétique biologie moléculaire*. Elsevier Masson S.A.S.-62, rue camille-Desmoulins 2006. 9éme edition, p. 1-2. ISBN: 2-294-02131-2.
88. BD Editors, Nucleotide. *Biology Dictionary*. 2019 Oct. << biologydictionary.net >>.
89. Watson JD., Crick FH. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. J.D. Watson and F.H.C. Crick. Published in *Nature*, number 4356 April 25, 1953. *Nature*.1974 Apr 26, vol. 248, no 5451, p. 765.
90. La structure de l'AND. (Consulte le 20/10/2021). << theory.labster.com >>
91. Yuqing L., Juewen L. Sensing guanine and its derivatives: From molecular recognition to application. *Sensors And Actuatros Reports*, 2020 Nov, vol. 2, no1, p. 1-15.  
<https://dio.org/10.1016/j.snr.2020.100020>
92. Gudermann T., Schöneberg T., Schultz G. Functional and structural complexity of signal transduction via G-protein-coupled receptors. *Annu Rev Neurosci*.1997, vol. 20, p. 399-427.
93. Oliveira II., Molz S, Souza DO., Tasca CI. Neuroprotective effect of GMP in hippocampal slices submitted to an in vitro model of ischemia. *Cell Mol Neurobiol*. 2002 Jun, vol. 22, no 3, p. 335-44. Doi: 10.1023/a:1020724102773. PMID: 12469874.

## Références bibliographique

---

94. Yang J., Xu G., Kong H., Zheng Y., Pang T., Yang Q. Artificial neural network classification based on high-performance liquid chromatography of urinary and serum nucleosides for the clinical diagnosis of cancer. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002 Nov 15, vol. 780, no 1, p. 27-33. Doi: 10.1016/s1570-0232(02)00408-7.
95. Druon M. Guanine. *Dictionnaire de l'Académie Française.* 9<sup>ème</sup> édition. Imprimerie Nationale Fayard 1989.
96. National Center For Biotechnology Information. Guanine. Retrieved Mars 2023. PubChem compound summary for [CID:135398634](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/guanine).  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/guanine>
97. C. R.N. Rao, *Records of the Indian Museum* 1917, vol. XIII, p. 281.
98. M. C. Barreswil. *Comptes Rendus Repertoire de Chimie Appliquee* 1861, vol. LIII, p. 1.
99. A Ewald. C.F.W Krukenberg. *Untersush. Physiol. Inst. Heidelberg* 1882, vol. 4, p. 253.
100. T Cunningham. C.A Macmunn, *Philos. Trans. R. Soc. London*, 1893, vol. 184, p. 785.
101. Emil Fischer- *Biographical. The Nobel Prize in Chemistry* 1902.  
<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1902/fischer/biographical>
102. Panawala L. *Difference Between Adenine and Guanine/Diffinition, Structure, Characteristics*, May 2017, p.3-4.
103. Levy M., Miller SL., Oró J. Production of guanine from NH<sub>4</sub>CN polymerizations. *J Mol Evol.* 1999 Aug, vol. 49, no 2, p. 165-8. Doi: 10.1007/pl00006539. PMID: 10441668.
104. Miyakawa S, Murasawa K, Kobayashi K, Sawaoka AB. Abiotic synthesis of guanine with high-temperature plasma. *Orig Life Evol Biosph.* 2000 Dec, vol. 30, no 6, p. 557-66.
105. Dawson R.M.C, et al. *Data for Biochemical Research.* Oxford University Press, 1969.
106. Kimberlite softwares Pvt. Ltd, India2023, all rights reserved word of chemicals.
107. André P., Schmidt and Diogo O., Souza. The Role of the Guanine-Based Purinergic System in Seizures and Epilepsy. *The Open Neuroscience Journal*, 2010, vol. 4, p. 102-113.
108. Food and Drug Administration, HHS. Organ-specific warnings; internal analgesic, antipyretic, and antirheumatic drug products for over-the-counter human use; final monograph. Final rule. *Fed Regist.* 2009 Apr 29, vol. 74, no 81, p. 19385-19409.
109. Valko M., Rhodes CJ., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006 Mar 10, vol. 160, no 1, p. 1-40. Doi: 10.1016/j.cbi.2005.12.009. Epub 2006 Jan 23. PMID: 16430879.

## ***Références bibliographique***

---

### ***Références bibliographique chapitre 02 :***

1. Hiberty Ph., Nguyen T-A. Introduction à la chimie quantique. Editions de l'Ecole polytechnique, Mai 2008, p. 1.
2. Born M., Oppenheimer R. "On the quantum theory of molecules," Ann. Phys, 1927, vol. 84, no 4, p. 457-484.
3. Hohenberg P., Kohn W. Inhomogeneous Electron Gas, Physical Review 1964, vol. 136, no 3, p.864-871.
4. Gonze X., Beuken J-M., et al. First- principles computation of material properties: the ABINIT software project. Computational Materials Science 25, 2002, p. 478-462 .
5. Kohn W., Sham L-J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, Physical Review 1965, vol. 140, no 4, p. 1133-1138.
6. Wikipidia. Ng-Cheng-Chin. Roslin F., Fahidy H., et al. Phys. D: Appl. Phys, 31 (1998).
7. Woldemeskel B.A., Kwaa A.K., Garliss C.C., Laeyendecker O., Ray S.C., Blankson J.N. Healthy donor T cell responses to common cold coronaviruses and SARS-CoV-2. J. Clin. Investig. 2020, vol.130, p. 6631-6638. [CrossRef].
8. S.H Vosko., L Wilk., M Nussair. "spin dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations :a critical analysis Can.J.Phys. 1980, vol. 58, no 8, p. 1200-1211.
9. D. Langreth, J. Perdew, Phys. Rev. B 21 (1980) 5469.
10. J.A White., D.M Bird. "Implementation of gradient \_corrected exchange correlation potential in Car-Parinello total-energy calculations, Phys.Rev.1994, vol.50, no 7, p. 4954-4957.
11. Boucekkine G. méthodes de la chimie quantique, Edition TI, AF6050, 2007.
12. Lee C., Yang W., Parr R.G. Physical review B 1988, vol. 37, p. 785.
13. Becke A. D. 1. Chem. Phys. 1993, vol. 98, p. 5648-5652.
14. P Hohenberg., W Kohn, Phys. Rev.1964, vol. 136. 864.
15. R. M Dreizler., E. K Gross. Density Functional Theory : An Approach to the Quantum Many-Body Problem, Springer-Verlag, Berlin, 1990.
16. R. G Parr., W Yang. Density-Functional Theory of Atoms and Molecules, Oxford University Press, Oxford, 1989.
17. W Kohn. Rev. Mod. Phys.1999, vol.17. Dio : 12531266
18. Yves Depeursing. Thèse de Doctora N° 297 Soutenue pour l'obtention du Grade de Docteur à l'Ecole Polytechnique Fédérale de Laussane. 1978.

## Références bibliographique

---

19. S Huzinaga. Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations, Elsevier, Amsterdam, 1984.
20. W. J Hehre., W. A Lathan., R., et al. Gaussian 70, Quantum Chemistry Program Exchange, Program No 237, 1970. [19]David Young,Computational Chemistry, Wiley-Interscience, Appendix A.2.4, p. 336.
21. M. J Frisch., G.W Trucks., H. B Schlegel., et al. Gaussian 03, revision E.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2004,  
<http://www.gaussian.com>
22. Reims, Atelier thématique "Modélisation des propriétés de molécules : pratique du logiciel Gaussian" URCA-ROMEO, 2008.
23. D Hartree., R Proc., Cambridge Philos. 24, 89,1928; V.Z .Fock, Phys., 61, 126,1930.
24. J Slater. C. Phys. Rev., 48, 35,1930;C. Roothaan, C. J. Rev. Mod. Phys, 23, 69, 1951.
25. G.J Kearleyet B. Nicola J. Phys. IV, 10, 237, 2000.
26. W. J Hehre., W. A Lathan., R Ditchfield., M. D Newton., and J. A Pople. Gaussian 70 (Quantum Chemistry Program Exchange, Program No. 237, 1970).
27. <http://www.chemcad.com/pages/7/Gaussian-Gaussview-visualisation> .
28. <http://www.ifremer.fr/envlit/glossaire/index.php?p=definition&num=1355>

## Références bibliographique

---

### Références bibliographique chapitre 03 :

1. Frédérie B., Céline Ch., et al. La modélisation moléculaire s'invite dans l'industrie. Economie de ressources simulation, Jui 2011, no 353-354, p.66-67.
2. Abismail Y. Contribution à l'étude des extraits aqueux de *paronychia argenta*, et *paronychia capitata* L. Thèse de Magistère en biotechnologie, 2014, p. 136-137.
3. Ng-cheng-chin F., Roslin M., et al. Phys. D: Appl. Phys. 31 (1998).
4. Servant L., Bourdon G., Buffeteau Th. Comprendre la spectroscopie infrarouge: Principes et mise en œuvre. Université Bordeaux 1, Institut des sciences moléculaires, mai 2011.
5. Absorption des rayonnements infrarouge par les composés organiques.
6. La spectroscopie IR et UV-visible.  
  
<https://www.phychiers.fr>
7. Birlirakis N., Bontems F., Guittet E., et al. La résonance magnétique nucléaire au service de la biologie structurale, 2011, no 353-354, p. 100-110.
8. Jean Y., Volatron F. Les orbitales moléculaires en chimie. Introduction et application, 1991.
9. Chaquin P., Volatron F. Chimie organique : une approche orbitalaire. De supérieur, 2015.
10. Martin popet C-E. Swenberg, Electronic process inorganiccrystals and polymers. 2<sup>nd</sup> ed, oxford science pubbucations, oxford university pres, New York 19.
11. Patrick Ch., Franch F. Enseigner la chimie organique avec les orbitales. Présentation d'une base de données d'orbitales moléculaires, déc 2012, no 369, p. 37-38.
12. Césarinin J-P. Rayonnement ultraviolet et sante, 2007, vol.42, no 3, p. 379-392.
13. Sudha L., Vanthan J., Kumaresan M., et al. Molecular electrostatic potential (MEP) surface analyses of chemo sensors: An extra supporting hand for strength, selectivity & non- traditional interaction. Journal of photochemistry and photobiology, feb 2021, p. 1-7.