



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des Sciences Exactes
Département des Sciences de la Matière

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la Matière
Filière : Chimie
Spécialité : chimie pharmaceutique
Réf. :

Présenté et soutenu par :

Boubrima Nadjat

Le : 03/06/2025

Docking moléculaire des inhibiteurs de l'EGFR kinase

Jury :

Boumejane Youcef	Prof	Université Mohamed Khider de Biskra	Président
Lehraki Faiza	MAA	Université Mohamed Khider de Biskra	Rapporteur
Almi Imane	MCB	Université Mohamed Khider de Biskra	Examinatrice

Année universitaire : 2024/2025

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le Tout puissant de m'avoir accordé la santé, la volonté, le courage, la patience et la capacité de mener à bien ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mon encadrante le Dr. LEHRAKI Faiza, pour son soutien, ses conseils précieux, son accompagnement constant ainsi que pour sa rigueur scientifique qui m'a illuminer pour l'élaboration de ce mémoire.

Je souhaite également remercier les membres du jury :

Dr. Youcef Boumejane et Dr.Imane Almi

pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger mon travail.

Un grand merci du fond du cœur à toutes celles et ceux qui ont contribué à la réussite de ce mémoire.

Merci à vous tous.

Dédicace

Louange à Dieu, avec amour, remerciements et gratitude. Je n'aurais pas fait cela sans la grâce de Dieu. Louange à Dieu pour le début et la fin.

Aujourd'hui, je dédie mon succès à tous ceux qui ont travaillé avec moi pour mener à bien ce parcours.

À celui qui m'a appris que le monde est une lutte et que son arme est la connaissance et la science, à celui dont je porte le nom avec fierté

Mon cher père.

À celle pour qui Dieu a fait le ciel sous ses pieds et m'a facilité les épreuves par ses prières, à la grande femme qui a toujours souhaité me voir un jour comme celui-ci, à la plus belle des femmes

Ma chère mère.

À ma côte ferme et à la sécurité de mes jours, à mon inspiration pour mon succès... au meilleur et au plus pur de mes jours, à la prunelle de mes yeux

Mes chers frères et sœurs.

À mon moi ambitieux et persévérant.

Aux amis des situations, pas des années, aux partenaires du long chemin, qui étaient des nuages de pluie dans les années de vaches maigres

Mes chers amis.

*Je vous dédie ce succès et le fruit de mes efforts que j'ai toujours souhaité.
Aujourd'hui, j'en ai récolté les premiers fruits, par la grâce de Dieu Tout-Puissant.
Louange à Dieu pour ce qu'Il m'a accordé, pour Son aide et Sa bénédiction en tout lieu où je me suis trouvée.*

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common form of lung cancer and one of the leading causes of cancer-related mortality. This type of cancer is often associated with activating mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR), particularly the T790M/L858R double mutation, which induces resistance to first-generation inhibitors such as Erlotinib and Gefitinib.

To identify new effective inhibitors, a molecular docking study was conducted on 26 quinazoline derivatives, targeting both the wild-type EGFR (PDB: 1M17) and the mutated form (PDB: 4I22). The results revealed that ligand L21 showed the highest performance against the wild-type enzyme, forming the most stable complex and exhibiting the lowest binding energy, outperforming the reference inhibitor Erlotinib. In contrast, ligands L22 and L23 demonstrated more favorable binding energies with the mutated EGFR, suggesting potential selectivity toward the mutation, and highlighting their relevance for the development of targeted therapies against resistant forms of NSCLC.

Key word: NSCLC, EGFR, T790M/L858R, quinazoline, molecular docking , Erlotinib, Gefitinb

Résumé

Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) représente la forme la plus fréquente et l'une des principales causes de mortalité liée au cancer. Ce type de cancer est souvent associé à des mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), en particulier la double mutation T790M/L858R, qui induit une résistance aux inhibiteurs de première génération tels que l'Erlotinib et le Géfitinib.

Pour identifier de nouveaux inhibiteurs efficaces, une étude de docking moléculaire a été réalisée sur 26 dérivés de la quinazoline en interaction avec l'EGFR normal (1M17) et muté (4I22). Les résultats ont révélé que le ligand L21 était le plus performant vis-à-vis de l'enzyme 1M17, formant le complexe le plus stable et enregistrant l'énergie de liaison la plus faible, surpassant celle de l'inhibiteur de référence Erlotinib. D'autre part, les ligands L22 et L23 ont montré des énergies de liaison plus favorables avec la forme mutée de l'EGFR, suggérant une sélectivité potentielle vis-à-vis des mutations, et renforçant leur intérêt dans le cadre de thérapies ciblées contre les formes résistantes du CPNPC.

Mot clé: CPNPC, EGFR, T790M/ L858R, quinazoline, docking moléculaire, Erlotinib, Gefitinb

LISTE DES FIGURES

Pages

CHAPITRE I

Figure I.1:	Vue latérale des segments pulmonaires	5
Figure I.2:	Vue médiale des segments pulmonaires	5
Figure I.3:	Anatomie des poumons humains	6
Figure I. 4:	Type de cancer de broncho-pulmonaires: CBPC et CPNPC	7
Figure I.5:	Représentation schématique de chaque récepteur (EGFR/HER1, HER2, HER3, HER4) comporte des domaines caractéristiques : un domaine extracellulaire de liaison au ligand, un domaine transmembranaire, une région juxtamembranaire, un domaine tyrosine kinase intracellulaire, ainsi qu'une queue C-terminale régulatrice	14
Figure I.6:	Activation du récepteur EGFR	15
Figure I.7:	Illustre les voies de transduction du signal activées par le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)	16
Figure I.8:	Les mutations oncogéniques de l'Epidermal Growth Factor Receptor dans le cancer bronchique	17

CHAPITRE II

Figure II.1:	Docking protéine-ligand	26
Figure II.2:	Illustrant le principe de «la clé et de la serrure» d'Emile Fisher	29
Figure II. 3:	Changement de conformation d'un ligand au contact d'un récepteur	30
Figure II.4:	<i>Approches rigide et flexible</i>	31
Figure II.5:	Interactions électrostatiques	31
Figure II.6:	Les forces de Van Der Waals	32
Figure II.7	Exemples d'une liaison hydrogène	32
Figure II.8	Interactions hydrophobes	33
Figure II.9	Schéma de l'étude médicament son administration dans l'organisme	34

CHAPITRE III

Figure III.1	L'interface du logiciel MOE	42
Figure III.2	L'interface du site Protein Data Bank	42
Figure III.3	L'interface du site Swiss ADME	43

Figure III.4	La méthodologie de travail	44
Figure III.5	Retirer les molécules d'eau et les ions présents sur la structure	46
Figure III.6	Protéine EGFR de tyrosine kinase (a) 1M17 et (b) 4I22 simplifiée	46
Figure III.7	Les cavités de l'enzyme 1M17	47
Figure III.8	Les cavités de l'enzyme 4I22	48
Figure III.9	Les interactions 2D, 3D de ligand de référence (Erlotinib) avec les résidus de site actif de la protéine (ID: 1M17)	55
Figure III.10	Les interactions 2D, 3D de ligand L21 avec les résidus de site actif de la protéine (ID: 1M17)	56
Figure III.11	Les interactions 2D, 3D de ligand L16 avec les résidus de site actif de la protéine (ID: 1M17)	57
Figure III.12	Les interactions 2D, 3D de ligand L20 avec les résidus de site actif de la protéine (ID: 1M17)	58
Figure III.13	Les interactions 2D, 3D de ligand L22 avec les résidus de site actif de la protéine (ID: 1M17)	59
Figure III.14	Les interactions 2D, 3D de ligand L17 avec les résidus de site actif de la protéine (ID: 1M17)	60
Figure III.15	Les interactions 2D, 3D de ligand L23 avec les résidus de site actif de la protéine (ID: 1M17)	61
Figure III.16	Les interactions 2D, 3D de ligand L23 avec les résidus de site actif de la protéine (ID: 4I22)	63
Figure III.17	Les interactions 2D, 3D de ligand L22 avec les résidus de site actif de la protéine (ID: 4I22)	64
Figure III.18	Les interactions 2D, 3D de ligand de référence (Géfitinib) avec les résidus de site actif de la protéine (ID: 4I22)	64

CHAPITRE III

Tableau III.1	Résumé des composants chimiques de l'Erlotinib et de la Géfitinib	45
Tableau III.2	Données cristallographique de EGFR Kinase	45
Tableau III.3	Différentes propriétés de cavité 1 détectée par Moe de l'enzyme 1M17	47
Tableau III.4	Différentes propriétés de cavité 1 détectée par Moe de l'enzyme 4I22	48
Tableau III.5	Structures chimiques des ligands L1-L26	49
Tableau III.6	Scores, IC50 et interactions entre les dérivés de la quinazoline et les résidus du site actif de la protéine EGFR-WT (ID: 1M17).	53
Tableau III.7	Scores et interactions entre les dérivés de la quinazoline et les résidus du site actif de la protéine EGFR-muté (ID: 4I22).	61
Tableau III.8	Les propriétés physico-chimiques	65

Liste des Abréviations

ASR : Age StandardizedRate

CPPC: Cancer du poumon à petites cellules

CPNPC: Cancer du poumon non à petites cellules

CBPC: Cancer bronchique à petites cellules

CBNPC: Cancers bronchiques non à petites cellules

OMS: Organisation mondiale de la santé

BPCO: Broncho PneumopathieChroniqueObstructive

VATS: Video Assisted Thoracoscopic Surgery

ADN: Acidedésoxyribonucléique

EGFR: EpidermalGrowth Factor Receptor

RTK: Receptor Tyrosine Kinase

HUGO: Human Genome Organisation

HGNC: HUGO Gene Nomenclature Committee

HER: Human Epidermalgrowth factor Receptor

KDa: Kilodalton

EGF: EpidermalGrowth Factor

ATP: Adénosine TriPhosphate

MAPK: Mitogen Activated Protein Kinase

PI3K: Phosphatidylinositol 3-Kinase

BFGF: BasicEpidermalGrowth Factor

HB-EGF: Heparin-Binding EpidermalGrowth Factor

TGFa: Transforming Growth Factor alpha

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

ITK: Inhibiteurs tyrosine kinase

ADP: Adénosinediphosphate

MOE: Molecular Operating Environment

PDB: Protein Data Bank

RMN: Résonnance magnétique nucléaire

2D et 3D: Deux et trois dimensions

GBVI: Generalized Born Volume Integral

WSA: Weighted Surface Area

PSA: Surface polaire (Polar Surface Area)

Å: Angstrom

ADME: Absorption Distribution Métabolisme Elimination

BHE: Barrière Hémato-Encéphalique

WT: Wild-type

LYS: Lysine

VAL: Valine

GLY: Glycine

MET: Méthionine

ASP: Aspartique

THR: Thréonine

μM: Micro molaire

ARG: Arginine

CYS: Cystéine

SAR: Relation structure–activité

MW: Molecular Weight

HBA: Hydrogen -Bond Acceptors

HBD: Hydrogen -Bond Donors

TPSA: Topological Polar Surface Area

NROTB: Number of Rotatable Bonds

SOMMAIRE

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale	1
-----------------------	---

Références	2
------------	---

CHAPITRE I: Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et EGFR

I.1. Cancer du poumon (cancer broncho pulmonaire)	4
I .1.1 Les poumons	4
I.1.2 Cancer du poumon	6
I.1.3 Cancer du poumon non à petites cellules	7
I.1.3.1 Les carcinomes épidermoïdes	8
I.1.3.2 Les adénocarcinomes	8
I.1.3.3 Carcinomes à grandes cellules	8
I.1.4 Facteur risque	9
I.1.4 1 Le tabac	9
I.1.4 2 Facteurs professionnels et environnementaux	9
I.1.4 3 Autres facteurs de risque	9
I.1.5 Diagnostic	9
I.1.6 Traitement	10
I.1.6.1 Chirurgie	11
I.1.6.2 Radiothérapie	11
I.1.6.3 Traitements médicamenteux	11
a. Chimiothérapie	11
b. Thérapies ciblées	12
c. Immunothérapie	12
I.1.6.4 La thérapie photothermique (PTT)	13
I.2. Récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)	13
I 2.1 Structure	13
I .2.2 Activation d' EGFR	14
I .2.3 EGFR et cancer du poumon	16
I .2.4 Inhibiteur d'EGFR de tyrosine kinase(TK)	18
I .3. Références	19

CHAPITRE II: Étude bibliographique sur le docking moléculaire

<i>II.1. Introduction</i>	25
<i>II.2. Docking moléculaire</i>	25
<i>II.2.1 Docking</i>	25
<i>II.2.2 Scoring</i>	26
<i>II.3. Les outils du docking moléculaire</i>	26
<i>II.3.1 Le récepteur</i>	27
<i>II.3.2 Ligand</i>	27
<i>II.3.3 Le programme de docking moléculaire MOE</i>	27
<i>II.4. Type de docking moléculaires</i>	29
<i>II.4.1 Docking rigide</i>	29
<i>II.4.2 Le docking semi-flexible</i>	30
<i>II.4.3 Le docking flexible</i>	30
<i>II.5. Interactions protéine -ligand</i>	31
<i>II.5.1 Interactions électrostatique</i>	31
<i>II.5.2 Interactions de Van Der Waals</i>	31
<i>II.5.3 Interactions hydrogènes</i>	32
<i>II.5.4 Les interactions hydrophobes</i>	33
<i>II.6. Paramètres drug-like</i>	33
<i>II.6.1. Règle de Lipinski</i>	33
<i>II.6.2 La règle de Veber</i>	34
<i>II.7. Propriétés ADME</i>	34
<i>II.7.1 Absorption</i>	34
<i>II.7.2 Distribution</i>	35
<i>II.7.3 Métabolisme</i>	35
<i>II.7.4 Excrétion</i>	35
<i>II.8. Références</i>	37

CHAPITRE III: Résultats et interprétations

<i>III.1. Introduction</i>	41
<i>III.2. Méthodes et matériels</i>	41
<i>III.2.1 Logiciel</i>	41
<i>III.2.2 La banque de données protéique (PDB)</i>	42
<i>III.2.3 Swiss-ADME</i>	43
<i>III.3. Méthodologie des calculs</i>	43
<i>III.3.1 Préparation de l'enzyme</i>	44

<i>III.3.2 Préparation de ligand</i>	48
<i>III.3.3 Docking moléculaire</i>	52
<i>III.3.4 Prédiction des propriétés moléculaire</i>	52
<i>III.4. Résultats et discussions</i>	53
<i>III.4.1 Les interactions Protéine (EGFR-WT) – Ligand (L1-L26)</i>	53
<i>III.4.2 Les interactions protéine (EGFR-mutant) – Ligand (L16-L23)</i>	61
<i>III.4.3. ADME</i>	65
<i>III.5. Références</i>	67
<i>Conclusion générale</i>	70
<i>Perspective</i>	71
Annexe	

Introduction générale

Le cancer du poumon constitue l'une des principales causes de mortalité liée au cancer dans le monde. Parmi ses différentes formes, le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) représente environ 85 % des cas diagnostiqués [1]. Ce type de cancer est fréquemment associé à des mutations activatrices au niveau du domaine tyrosine kinase (TK) du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), qui jouent un rôle crucial dans la prolifération, la survie et la différenciation cellulaires. [2-4]

Pour cibler cette voie de signalisation altérée, plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase (TKIs) ont été développés, notamment l'erlotinib et le géfitinib, qui se lient au site actif de l'EGFR et inhibent son activité enzymatique, bloquant ainsi la croissance tumorale. Cependant, l'apparition de mutations secondaires, comme T790M, peut engendrer une résistance aux traitements, limitant l'efficacité de ces inhibiteurs de première génération. [5,6]

Dans ce contexte, les approches *in silico*, en particulier le docking moléculaire, offrent une stratégie puissante pour explorer et prédire l'interaction entre de nouveaux ligands et la protéine cible. Cette technique permet d'évaluer l'affinité de liaison et d'analyser les interactions moléculaires clés impliquées dans la reconnaissance ligand-récepteur. [7]

Ce travail a pour objectif d'analyser, par docking moléculaire via le logiciel MOE, 26 dérivés de la quinazoline en parallèle avec des données *in vitro*, afin d'identifier de nouveaux inhibiteurs de l'EGFR efficaces contre sa forme normale et sa forme mutée, notamment la double mutation T790M/L858R.

Notre travail est structuré en trois chapitres principaux :

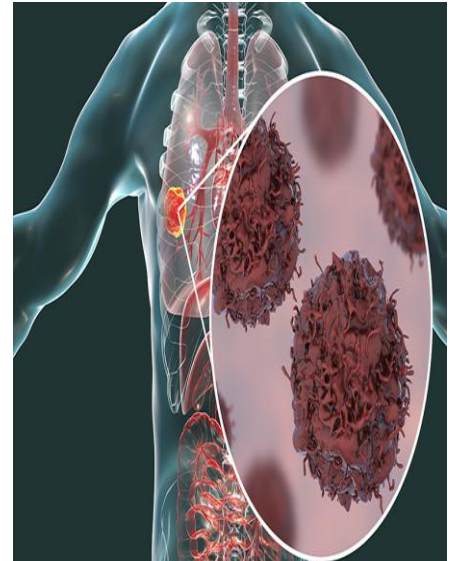
- ✓ Le premier chapitre est consacré aux généralités sur le cancer du poumon ainsi qu'aux inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).
- ✓ Le deuxième chapitre aborde les notions de base relatives au docking moléculaire ainsi qu'aux paramètres ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Élimination).
- ✓ Le troisième chapitre présente les résultats obtenus et leur analyse, accompagnés d'une discussion approfondie.

Références

- [1] Gao, W, Wang, L, Zhao, Y, and Zhu, L. The role of PD-L1 in EGFR-mutant non small cell lung cancer, *Discover Oncology*, 2025, 16, 307, DOI:10.1007/s12672-025-02089-y
- [2] Stanzione, B, Del Conte, A, Bertoli, E, De Carlo, E, Bortolot, M, Toresan, S, Spina, M, and Bearz, A. Non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor (EGFR) common mutations: New strategies. *Cancers*, 2025, 17:9, 1515, DOI: 10.3390/CANCERS17091515.
- [3] Duangjai Todsaporn, Alexander Zubenko, Victor Kartsev, Thitinan Aiebchun, Panupong Mahalapbutr, Anthi Petrou, Athina Geronikaki, Liudmila Divaeva, Victoria Chekrisheva, Ilkay Yildiz, Kiattawee Choowongkamon, and Thanyada Rungrotmongkol, Discovery of novel EGFR inhibitor targeting wild-type and mutant forms of EGFR: in silico and in vitro study, *Molecules*, 2023, 28, 3014, DOI: 10.3390/molecules28073014.
- [4] Martiniano Bello, Binding mechanism of kinase inhibitors to EGFR and T790M, L858R and L858R/T790M mutants through structural and energetic analysis. *Biomac*, 2018, 118, Part B, 1948-1962, DOI:10.1016/j.ijbiomac.2018.07.042.
- [5] Shinozaki, T, Togasaki, K, Hamamoto, J, Mitsuishi, A, Fukushima, T, Sugihara, K, Ebisudani, T, Okada, M, Saito, A, Shigematsu, L, Takaoka, H, Ito, F, Ohgino, K, Ishioka, K, Watanabe, K, Hishima, T, Kurebayashi, Y, Emoto, K, Terai, H, Ikemura, S, Kawada, I, Asakura, K, Ishikawa, T, Asamura, H, Ohata, Y, Takahashi, S, Oda, Y, Saito, M, Matano, M, Soejima, K, Fujii, M, Fukunaga, K, Yasuda, H, and Sato, T. Basal-shift transformation leads to EGFR therapy-resistance in human lung adenocarcinoma. *Nature Communications*, 2025, 16:1, id.4369, DOI: 10.1038/s41467-025-59623-3.
- [6] Kamal, M. A, Baeissa, H. M, Hakeem, I. J, Alzraqji, R. S, Hazzazi, M. S, Bakhsh, T, Aslam, A, Refaat, B, Khidir, E. B, Alkhenazir, K. J, and Alam, Q, Insights from the molecular docking analysis of EGFR antagonists. *Bioinformation*, 2023, 19:3, 260–265, DOI: 10.6026/97320630019260.
- [7] Deshmukh, H. S, Dhangude, V. M, Bhosale, T. A, Patil, R. V, Bagwan, R. R, Ghule, R. G, Deshmukh, P. A. T, Lamkane, R. B, and Shivpuje, S. S, Precision in Binding: An Insightful Review on Molecular Docking Techniques and their Applications. *South Asian Research Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2025, 7:1, 29–42, DOI: 10.36346/sarjps.2025.v07i01.005

Chapitre I: Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et EGFR

- I.1. Cancer du poumon (cancer broncho- pulmonaire)
 - I .1.1 Les poumons
 - I .1.2 Cancer du poumon
 - I .1.3 Cancer du poumon non à petites cellules
 - I .1.4 Facteur risque
 - I.1.5 Diagnostic
 - I.1.6 Traitements
- I .2. Récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)
 - I.2.1 Structure d'EGFR
 - I .2.2 Activation d'EGFR
 - I .2.3 EGFR et cancer du poumon
 - I .2.4 Inhibiteur d'EGFR de tyrosine kinase
- I .3. Références



1.1. Cancer du poumon (cancer broncho- pulmonaire)

Le cancer du poumon est le deuxième type de cancer le plus fréquent au monde, avec plus de 2,2 millions de nouveaux cas diagnostiqués en 2020 et un taux d'incidence standardisé selon l'âge (ASR signifie Age Standardized Rate, soit en français: taux standardisé selon l'âge) de 22,4 pour 100 000 personnes à risque. [1]

En Algérie, environ 30 000 nouveaux cas de cancer sont enregistrés chaque année, avec une augmentation de près de 50 % entre 1986 et 2000. En 2003, 3 399 cas ont été recensés dans la région Centre (hors wilayas de Béjaïa et Blida), avec une sex-ratio de 0,92. Malheureusement, cette tendance est à la hausse, tandis que la prise en charge des patients reste insuffisante et inégale.

Chez les hommes, le cancer du poumon est le plus fréquent, représentant 15 % des cas, suivi des cancers colorectal et de la vessie. Chez les femmes, le cancer du sein occupe la première position, suivi par les cancers colorectaux, du col de l'utérus et de la thyroïde.

Selon les données du registre du cancer de la wilaya de Sétif, le cancer broncho-pulmonaire représente environ 18 % de l'ensemble des cancers, occupant la première place avec un taux d'incidence standardisé (par rapport à la population mondiale) de 15,5 pour 100 000 habitants. Des données plus récentes issues du registre de la wilaya d'Oran (2015) font état d'un taux d'incidence standardisé de 105,4 pour 100 000 chez les hommes, et de 111,5 pour 100 000 chez les femmes. [2]

En 2022, le cancer du poumon était en Algérie le troisième cancer les plus fréquents tous sexes confondus, avec 5 040 nouveaux cas, soit 7,8 % de l'ensemble des diagnostics de cancer. Il occupait la deuxième place en termes de mortalité, après le cancer du sein, avec 4 599 décès recensés (12,9 % des décès par cancer). Pour la prévalence sur cinq ans, 6 725 cas étaient recensés, avec un taux de prévalence de 14,8 pour 100 000 habitants. [3]

1.1.1 Les poumons

Les poumons sont les organes essentiels de la respiration, situés dans la cavité thoracique, de part et d'autre du médiastin. Ils sont recouverts d'une fine membrane séreuse à double couche, appelée plèvre, qui assure leur protection et facilite leurs mouvements respiratoires. [4]

La fonction principale des poumons est de permettre les échanges gazeux entre l'air inspiré et la circulation sanguine. L'oxygène pénètre dans le sang à travers les alvéoles pulmonaires, tandis que le dioxyde de carbone, produit par le métabolisme cellulaire, est expulsé de

l'organisme via les voies respiratoires [5]. La vascularisation pulmonaire est organisée de manière à optimiser ces échanges.

Le poumon droit, plus large et plus court que le gauche, est constitué de trois lobes, chacun subdivisé en dix segments broncho-pulmonaires. Le poumon gauche, plus petit en raison de sa proximité avec le cœur, possède deux lobes (supérieur et inférieur), eux-mêmes divisés en huit à dix segments. Il présente des particularités anatomiques, telles que l'incisure cardiaque, qui permet au cœur de s'y loger partiellement (figure I.1 et I.2). [6,7]

Chaque poumon est relié à la trachée, laquelle se divise en deux bronches principales (droite et gauche). Celles-ci se ramifient progressivement pour former l'arbre bronchique, qui se termine par les bronchioles terminales, les conduits alvéolaires et les alvéoles. Ces dernières, de forme arrondie, constituent les sites des échanges gazeux, assurant l'entrée de l'oxygène et la sortie du dioxyde de carbone (figure I.3). [8]

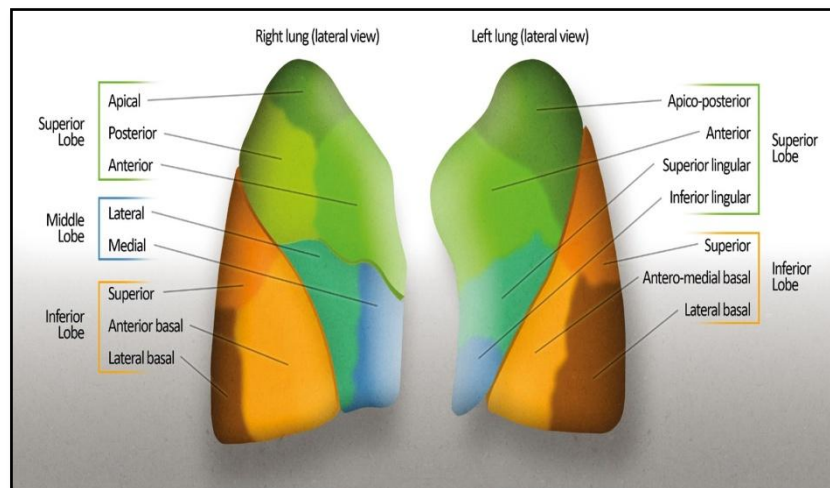


Figure I.1 : Vue latérale des segments pulmonaires. [6]

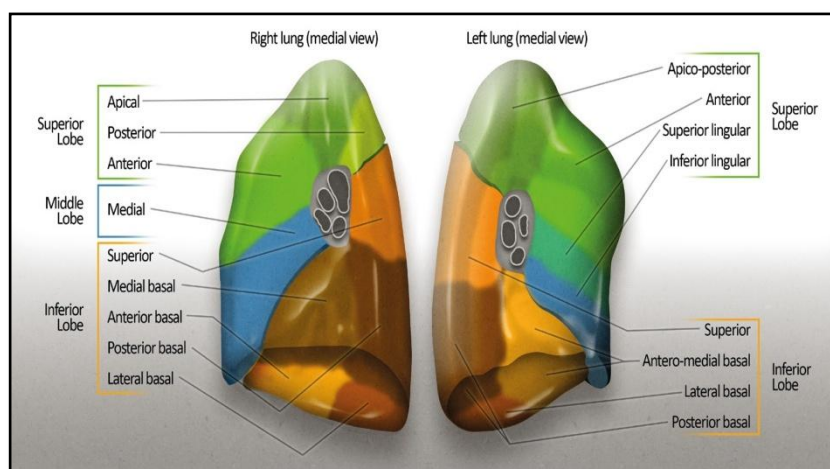


Figure I.2 : Vue médiale des segments pulmonaires. [6]

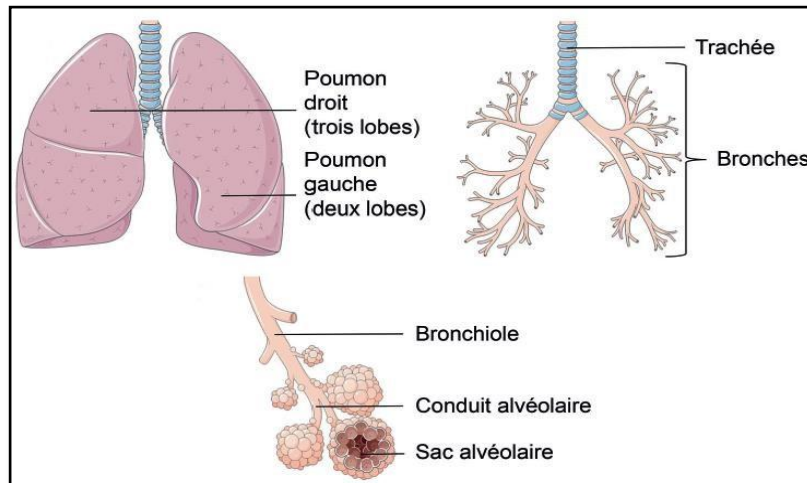


Figure I .3: Anatomie des poumons humains. [8]

I.1.2 Cancer du poumon

Le cancer broncho-pulmonaire constitue l'un des cancers malins les plus courants à l'échelle mondiale. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), il s'agit de la première cause de décès par cancer chez les hommes, et, après le cancer du sein chez les femmes.

Sur le plan histopathologique, les cancers broncho-pulmonaires sont classés en deux grandes catégories (figure I.4) [9] :

- Les carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC): Les CBPC sont des tumeurs particulièrement agressives, caractérisées par une forte capacité de dissémination métastatique, et sont étroitement liées au tabagisme.

Au microscope, les cellules de ce type de cancer (SCLC – Small Cell Lung Cancer) apparaissent plus petites que celles observées dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) [10,11]. Le CBPC est généralement localisé dans les régions centrales du poumon, où il se développe le long des parois des bronches principales, formant souvent de volumineuses masses tumorales susceptibles de se propager rapidement à d'autres organes.

- Les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CPNPC): regroupent principalement les adénocarcinomes, carcinomes épidermoïdes et carcinomes à grandes cellules.

Notre étude est basée sur cette maladie

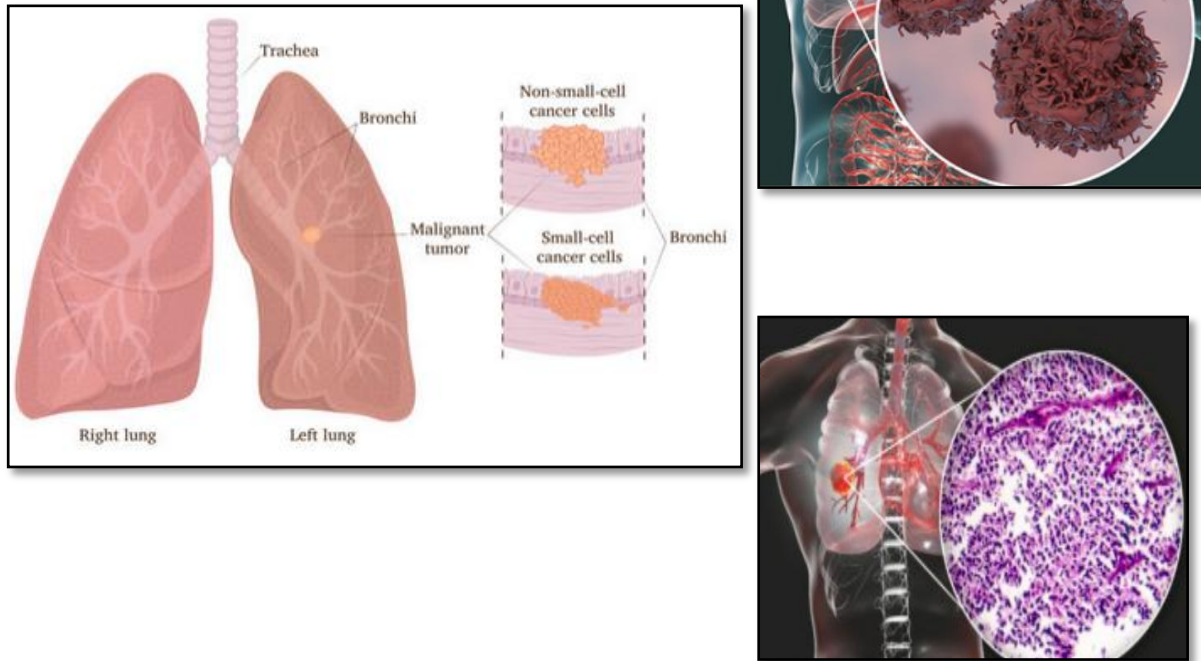


Figure I.4: Type de cancer de broncho-pulmonaires: CBPC et CPNPC

I.1.3 Cancer du poumon non à petites cellules

Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC en anglais NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer) représente plus de 85 % des cancers pulmonaires primitifs, et environ 60 % des cas sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique. En l'absence d'altérations moléculaires oncogéniques ciblables dans les formes avancées de CPNPC, la chimiothérapie à base de platine demeure le traitement de référence. Les variables pronostiques les plus fréquemment identifiées incluent le sexe, un mauvais état général, une perte de poids, et le nombre de sites métastatiques. Toutefois, certains patients présentant des caractéristiques pronostiques défavorables connaissent une amélioration spectaculaire après la chimiothérapie, ce qui suggère une variabilité de la sensibilité tumorale aux agents chimio thérapeutiques. L'identification de biomarqueurs permettant de prédire la sensibilité aux différents traitements disponibles pourrait ainsi contribuer à orienter vers la stratégie thérapeutique la plus efficace [12]

Il est divisé en trois sous-types principaux :

I.1.3.1 Les carcinomes épidermoïdes

Aussi appelés carcinomes malpighiens, ou squameux, ces tumeurs malignes d'origine épithéliale représentent entre 25 et 35 % des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC). Leur identification repose sur la présence de kératine synthétisée par les cellules tumorales (kératinisation intra- ou intercellulaire) et/ou la présence de ponts intercellulaires. Ces tumeurs sont fortement associées à la consommation de tabac. Leur degré de différenciation et leur grade histologique peuvent varier considérablement.

I.1.3.2 Les adénocarcinomes

Les adénocarcinomes sont des tumeurs épithéliales caractérisées par une différenciation glandulaire ou une production de mucine par les cellules cancéreuses. Ils constituent environ 40 % des CBNPC, ce qui en fait la forme histologique la plus fréquente chez les hommes jeunes (moins de 50 ans), chez les femmes quel que soit l'âge, et chez les non-fumeurs. Leur incidence est en augmentation, notamment en Europe, en lien avec les évolutions du tabagisme.

Les adénocarcinomes broncho-pulmonaires forment un groupe hétérogène tant sur le plan morphologique qu'en termes de comportement évolutif et d'origine histogénétique. Selon la classification de l'OMS, on distingue six sous-types : acineux, papillaire, bronchiolo-alvéolaire, solide avec production de mucine, mixte, ainsi qu'un dernier groupe regroupant des formes exceptionnelles. À l'exception des formes bronchiolo-alvéolaires non invasives, qui présentent un excellent pronostic avec une survie à 5 ans de 100 %, il n'est pas clairement établi que les autres sous-types aient une réelle valeur clinique ou pronostique. [13]

I.1.3.3 Carcinomes à grandes cellules

Il s'agit d'un carcinome indifférencié, non mucosécrétant. Les cellules tumorales sont de grande taille par rapport aux quelques cellules apoptotiques présentes dans les amas.

Le cytoplasme est bien conservé, de quantité modérée à abondante, dense à finement vacuolisé. Des modifications cellulaires évoquant la présence de ponts intercellulaires (caractéristiques d'une différenciation malpighienne) sont observées de manière focale. Les noyaux sont ronds à ovales, avec une chromatine grossièrement condensée et une membrane

nucléaire épaissie et lisse. Les nucléoles sont proéminents, irréguliers, isolés et souvent multiples. Le rapport nucléocytoplasmique est élevé. [14]

Il s'agit d'un cancer agressif au pronostic défavorable. En immunohistochimie, le carcinome à grandes cellules exprime une variété de marqueurs épithéliaux et glandulaires. [15]

I.1.4 Facteur risque

I.1.4 1 Le tabac

Le tabagisme reste la cause dominante de l'épidémie mondiale de cancer du poumon. Responsable d'environ 90 % des cancers du poumon.

I.1.4 2 Facteurs professionnels et environnementaux

- Exposition professionnelle (amiante, nickel, chrome, arsenic).
- Exposition aux radiations (radon dans les maisons et les mines).
- Pollution de l'air (intérieure et extérieure). [16] [17]

I.1.4 3 Autres facteurs de risque

- Une alimentation riche en graisses saturées ou en viande peut augmenter le risque.
- Maladies pulmonaires chroniques : silicose, tuberculose, etc.
- Radiothérapie thoracique.
- Prédisposition génétique (antécédents familiaux). [17]
- Maladies pulmonaires sous-jacentes :
- Certaines maladies pulmonaires chroniques comme la silicose, l'asbestose, la BPCO et l'asthme peuvent augmenter le risque de cancer pulmonaire. Cette association serait liée à des mécanismes tels que l'inflammation chronique, le stress oxydatif et des altérations génétiques. [18]

I.1.5 Diagnostic

Le diagnostic du cancer bronchique non à petites cellules repose sur une approche intégrée combinant évaluation clinique, imagerie, analyses cytologiques, histopathologiques et moléculaires.

Chez de nombreux patients, les signes cliniques sont souvent discrets ou non spécifiques, et le diagnostic peut être posé de manière fortuite lors d'examens réalisés pour d'autres motifs. L'orientation diagnostique repose principalement sur la présence de facteurs de risque, notamment le tabagisme actif ou passé, certains antécédents professionnels (exposition à l'amiante, radon, hydrocarbures), l'examen clinique, et les explorations radiologiques telles que la radiographie thoracique ou le scanner thoracique avec injection de produit de contraste. Le cancer est souvent suspecté devant des symptômes respiratoires persistants, tels que :

- toux chronique,
- dyspnée,
- hémoptysie,
- ou encore des signes généraux : amaigrissement, asthénie, douleurs thoraciques, dysphonie ou œdème cervico-facial, pouvant évoquer une atteinte métastatique.

Le diagnostic de certitude repose sur un prélèvement tumoral suivi d'un examen anatomopathologique, permettant de distinguer entre CBPC et CPNPC, et de déterminer le sous-type histologique en cas de CPNPC (adénocarcinome, carcinome épidermoïde ou à grandes cellules). [19]

La cytologie (expectorations, ponction transthoracique à l'aiguille, prélèvements bronchoscopiques, liquide pleural) peut suffire à poser le diagnostic. Toutefois, l'obtention d'un échantillon tissulaire adéquat est fortement recommandée pour permettre une caractérisation histologique précise et, le cas échéant, la réalisation d'une analyse moléculaire (mutation EGFR, réarrangements ALK, expression PD-L1, etc.). [20, 21]

1.1.6 Traitement

Trois types de traitements sont utilisés en première intention pour traiter les cancers du poumon: la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux (chimiothérapie conventionnelle, thérapies ciblées, immunothérapie). Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres. Selon les cas, ils ont pour objectif(s) de [22]:

- Supprimer la tumeur ou les métastases.
- Réduire le risque de récurrence.
- Ralentir le développement de la tumeur ou des métastases.
- Prévenir et traiter les symptômes et les complications engendrés par la maladie pour assurer la meilleure qualité de vie possible.

I.1.6.1 Chirurgie

La résection constitue le traitement principal du cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) aux stades I et II, et représente un élément clé de l'approche multimodale pour la maladie au stade IIIA. Les résections standards consistent en l'ablation du lobe pulmonaire atteint par la tumeur, accompagnée d'une évaluation systématique des ganglions lymphatiques hilaires et médiastinaux du même côté. Pour les maladies à un stade précoce, les objectifs chirurgicaux évoluent vers une réduction de la morbidité et de la mortalité, en privilégiant des techniques moins invasives comme la chirurgie thoracique assistée par vidéo (VATS) ou la chirurgie robotique, avec la possibilité de limiter le volume pulmonaire retiré chez certains patients soigneusement sélectionnés présentant de petites tumeurs périphériques bien stadifiées. [23]

Le principal objectif de la chirurgie oncologique dans le cancer du poumon est de guérir la maladie par une résection chirurgicale personnalisée intégrée dans un parcours thérapeutique complet. Les autres objectifs incluent la contribution au diagnostic des récives, l'administration de traitements, ainsi que le soulagement des symptômes dans un contexte palliatif, tout en continuant à améliorer la qualité de vie des patients. [24]

I.1.6.2 Radiothérapie

La radiothérapie radicale connaît une évolution notable, notamment avec l'émergence de la radiothérapie stéréotaxique ablative (SABR), qui permet de traiter avec grande précision de petites tumeurs pulmonaires, en particulier chez les patients inopérables. Les études montrent que la SABR offre de meilleurs taux de survie et de contrôle local de la maladie par rapport à la radiothérapie conventionnelle. Des recherches sont en cours pour évaluer son efficacité chez les patients éligibles à la chirurgie, mais les résultats sont pour l'instant contradictoires et les essais randomisés restent limités ou en cours. [25]

I.1.6.3 Traitements médicamenteux

a. Chimiothérapie

La chimiothérapie à base de platine est largement utilisée. Actuellement, trois médicaments à base de platine sont approuvés pour un usage clinique dans le monde: le cisplatine, le carboplatine et l'oxaliplatine. Sur le plan chimique, ces composés sont tous dans un état d'oxydation +2, ce qui les rend hautement réactifs. Leur mécanisme d'action repose

principalement sur l'endommagement de l'ADN (par platinage de l'ADN), conduisant à la mort cellulaire apoptotique. En outre, il a été rapporté que l'oxaliplatine est capable de rendre les cellules cancéreuses plus visibles au système immunitaire en induisant une mort cellulaire immunogène. Malheureusement, le traitement par ces médicaments à base de platine est souvent limité par des effets secondaires graves tels que la neurotoxicité, la néphrotoxicité, l'ototoxicité et la toxicité gastro-intestinale. En conséquence, les recherches récentes se sont orientées vers les complexes de platine(IV), généralement considérés comme des pro-médicaments, et donc moins réactifs dans les tissus sains. [26]

Cependant, la chimiothérapie présente certaines limites dans le traitement du cancer du poumon, notamment la résistance intrinsèque. Bien que ces agents puissent être efficaces au début du traitement, la tumeur développe souvent rapidement une résistance, ce qui compromet l'efficacité du traitement. Il existe plusieurs mécanismes responsables de cette résistance dans le cancer du poumon. [27]

b. Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont utilisées chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) présentant des mutations ou altérations génétiques spécifiques. Parmi ces traitements, les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) sont particulièrement indiqués pour les cas porteurs de mutations du gène EGFR. Ces médicaments ciblent les protéines EGFR mutées, en inhibant leur activité ainsi que les voies de signalisation responsables de la prolifération tumorale. Une analyse du réseau d'interaction médicament-protéine (PDIN, a révélé que des médicaments tels que: Afatinib, Crizotinib Dacomitinib et Géfitinib présentaient des scores d'interaction moyens élevés ($\geq 0,8$). Tous ces médicaments ont été identifiés comme interagissant avec la cible EGFR. [28]

c. Immunothérapie

Les types de traitement immuno-thérapeutique comprennent les vaccins thérapeutiques, les modulateurs immunitaires, les thérapies cellulaires autologues, ainsi que les anticorps monoclonaux (mAbs) ciblant les signaux des points de contrôle immunitaires associés aux cellules T activées et/ou aux cellules cancéreuses. Cependant, étant donné que chaque approche thérapeutique présente des avantages et des inconvénients spécifiques, il est

préférable de combiner plusieurs thérapies ou stratégies avec l'immunothérapie pour optimiser les résultats cliniques. [29]

1.1.6.4 La thérapie photothermique (PTT)

La thérapie photothermique (PTT) est une technique thérapeutique innovante, reconnue pour sa grande sélectivité et sa sécurité. Elle repose sur la conversion efficace de l'énergie laser en chaleur pour cibler directement les cellules tumorales localisées. La PTT est de plus en plus reconnue comme l'une des méthodes les plus efficaces pour le traitement du cancer. Toutefois, son utilisation en tant que monothérapie présente certaines limites, notamment son incapacité à éradiquer complètement tous les tissus tumoraux et les risques potentiels pour les tissus sains avoisinants. Afin de surmonter ces limitations, de nombreuses recherches ont été menées sur des thérapies combinées basées sur la PTT, offrant ainsi des stratégies thérapeutiques prometteuses contre le cancer du poumon. [30]

1.2. Récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

1.2.1 Structure

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) appartient à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK), caractérisés par une activité enzymatique intracellulaire impliquée dans la régulation de nombreux processus cellulaires. La désignation officielle du gène EGFR a été établie par le HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC). EGFR est également connu sous d'autres appellations telles que: ERBB, HER1, ERBB1, mENA ou PIG61 [31].

La famille des récepteurs ErbB (également appelée famille HER) comprend quatre membres : EGFR (HER1), ErbB2 (HER2/Neu), ErbB3 (HER3) et ErbB4 (HER4). Ces récepteurs partagent une structure modulaire commune, composée de (figure I.5):

- un domaine extracellulaire de liaison au ligand,
- un domaine transmembranaire unique,
- une région juxtamembranaire,
- un domaine tyrosine kinase intracellulaire,
- ainsi qu'une queue C-terminale régulatrice [32].

Le gène du récepteur de l'EGF est situé au niveau du bras court du chromosome 7 en 7p12.13. Il est constitué de 28 exons (200 kb) et code une glycoprotéine d'un poids moléculaire de 170 kDa. [33-35]

Différents ligands de l'EGFR sont connus. L'EGF a été un des premiers facteurs de croissance découvert et fait partie d'une grande famille de facteurs de croissance comprenant le TGF-(Transforming Growth Factor-), l'amphiréguline, l'-celluline, l'épiréguline et l'héparine-binding EGF. Le TGF et l'EGF sont des ligands spécifiques de l'EGFR qui jouent un rôle clé dans la modulation de la biologie cellulaire.

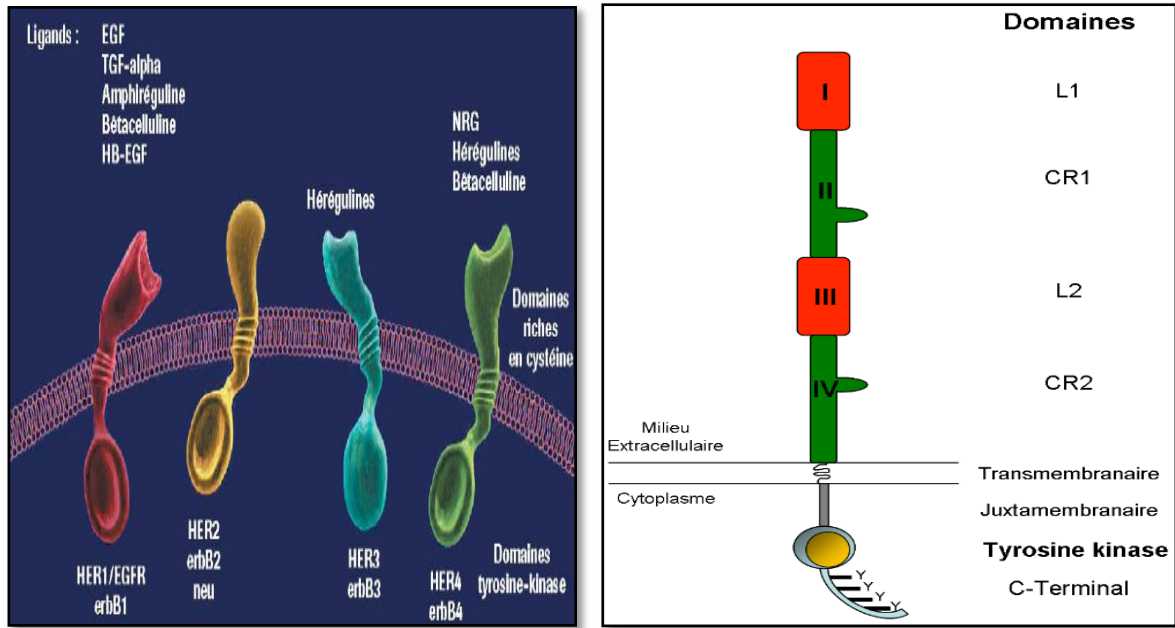


Figure I.5 : Représentation schématique de chaque récepteur (EGFR/HER1, HER2, HER3, HER4) comporte des domaines caractéristiques : un domaine extracellulaire de liaison au ligand, un domaine transmembranaire, une région juxtamembranaire, un domaine tyrosine kinase intracellulaire, ainsi qu'une queue C-terminale régulatrice. [36]

I.2.2 Activation d' EGFR

L'activité du récepteur EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) débute par la liaison de ses ligands, tels que le facteur de croissance épidermique (EGF), à sa partie extracellulaire. Cette interaction provoque un changement de conformation de la structure extracellulaire du récepteur (figure I.6), favorisant sa dimérisation, soit de manière homodimérique, soit avec d'autres membres de la famille HER (HER-2, HER-3, HER-4). Cette dimérisation augmente l'affinité du récepteur pour l'adénosine triphosphate (ATP), ce qui active son activité kinase et permet l'auto-phosphorylation de ses résidus tyrosine. Les résidus tyrosine phosphorylés servent de sites de recrutement pour des protéines dotées de domaines de liaison aux phosphotyrosines, lesquelles déclenchent plusieurs cascades de signalisation intracellulaire, telles que les voies MAPK (prolifération cellulaire, angiogenèse),

STAT3 (migration, adhésion cellulaire) ou PI3K/AKT (métabolisme, survie cellulaire, inhibition de l'apoptose). Ces voies entraînent l'expression de gènes impliqués dans divers processus biologiques comme la survie cellulaire, l'angiogenèse et la prolifération (figure I.7). [37-40]

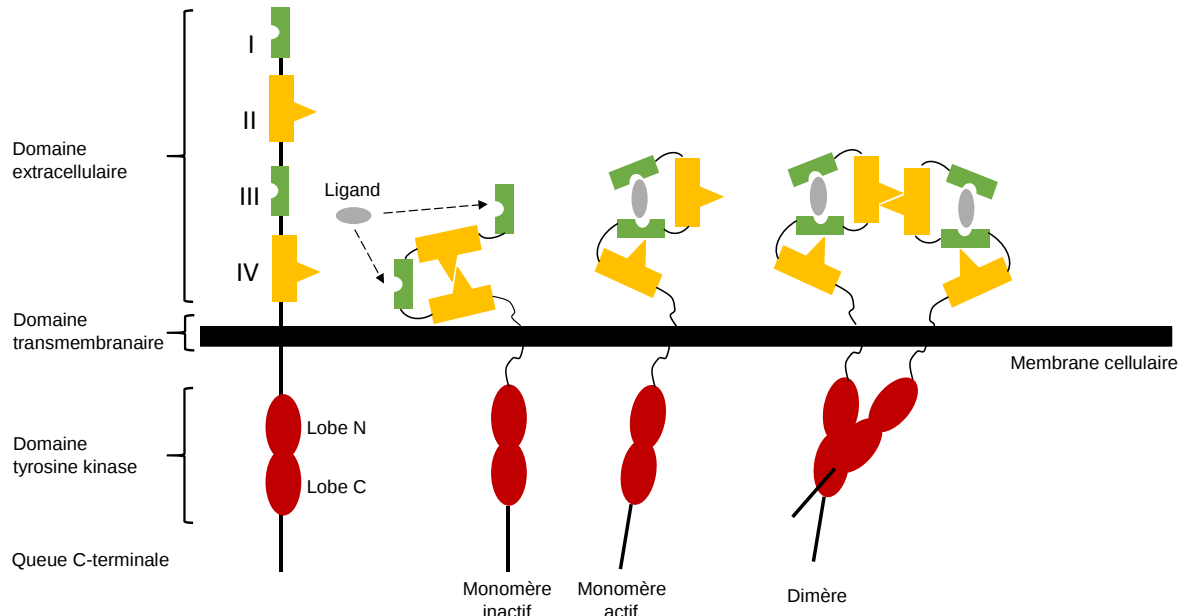


Figure I .6 : Activation du récepteur EGFR.

Les régions extracellulaires se composent de quatre domaines numérotés de I à IV. Les domaines I et III sont impliqués dans la liaison au ligand, tandis que les domaines II et IV, riches en cystéines, interviennent dans les interactions interdomaines et la dimérisation avec d'autres récepteurs. Le domaine tyrosine kinase comprend deux lobes, un lobe N-terminal et un lobe C-terminal, qui sont conservés au sein de la famille des récepteurs tyrosine kinases (RTK). La queue C-terminale contient de nombreux résidus de tyrosine, qui servent de sites de phosphorylation. En l'absence de ligand, le récepteur adopte une conformation fermée, sous forme de monomère inactif. Lorsque le ligand se fixe aux domaines I et III, un changement de conformation expose le domaine II, qui constitue l'interface de dimérisation. Deux récepteurs activés peuvent alors interagir, ce qui rapproche leurs domaines catalytiques et permet une transphosphorylation. [40]

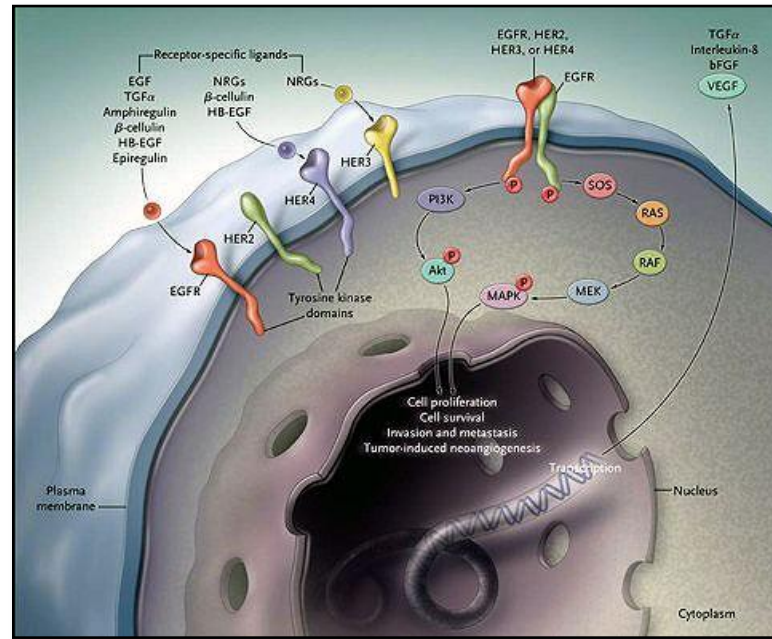


Figure I .7: Illustre les voies de transduction du signal activées par le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). [41]

Deux voies principales sont activées par l'EGFR [42, 43] :

- La voie RAS-RAF-MEK-MAPK, qui régule la transcription génique, la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S, et la prolifération cellulaire.
- La voie PI3K-Akt, qui active une cascade de signaux anti-apoptotiques et de survie cellulaire.

I .2.3 EGFR et cancer du poumon

Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) est souvent associé à des altérations du gène EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Ce gène code pour une protéine transmembranaire qui joue un rôle important dans la régulation de la croissance et de la survie des cellules. En condition normale, l'activation de l'EGFR dépend de la fixation d'un ligand, ce qui déclenche une cascade de signalisations intracellulaires contrôlant la prolifération cellulaire.

Chez certains patients atteints de CPNPC, on observe des mutations activatrices dans le domaine kinase du gène EGFR, qui rendent la protéine active en permanence, même sans présence de ligand. Les deux mutations les plus fréquentes sont (figure I.8)[44, 45] :

- L858R : une substitution d'un acide aminé (leucine → arginine) à la position 858 ;
- La délétion de l'exon 19, qui supprime plusieurs acides aminés essentiels à la régulation de l'activité enzymatique.

Ces mutations confèrent aux cellules tumorales une sensibilité accrue aux inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) de première génération tels que Gefitinib et Erlotinib, utilisés dans le cadre des thérapies ciblées. Toutefois, une résistance secondaire au traitement apparaît fréquemment après quelques mois de réponse initiale.

La cause principale de cette résistance est souvent l'émergence d'une mutation secondaire appelée T790M, qui concerne le résidu "gatekeeper" du domaine kinase. Cette mutation correspond à une substitution ponctuelle où la thréonine (T) en position 790 est remplacée par une méthionine (M). [46, 47]

La mutation T790M confère une résistance thérapeutique via deux mécanismes principaux :

- Une augmentation de l'affinité du récepteur pour l'ATP, réduisant l'efficacité des inhibiteurs compétitifs ;
- Une modification de la conformation du site actif, entravant la fixation optimale des TKI.

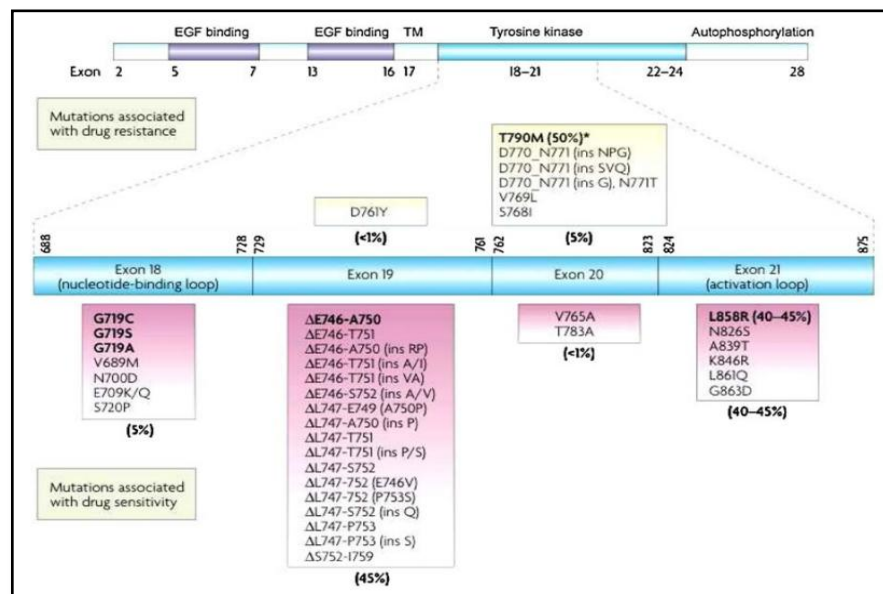


Figure I.8: Les mutations oncogéniques de l'Epidermal Growth Factor Receptor dans le cancer bronchique. [48]

I .2.4 Inhibiteur d'EGFR de tyrosine kinase(TK)

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) ciblant l'EGFR sont classés en trois générations selon leur mécanisme d'action et leur efficacité face aux différentes mutations. Les inhibiteurs de 1^{re} génération, tels que gefitinib (Iressa), erlotinib (Tarceva) et lapatinib, sont des inhibiteurs compétitifs réversibles de l'ATP. Ils se lient temporairement au site actif du domaine kinase de l'EGFR, en ciblant principalement les mutations activatrices telles que L858R et les délétions de l'exon 19. Bien qu'ils soient efficaces initialement, une résistance apparaît fréquemment après 9 à 12 mois de traitement, souvent à cause de la mutation secondaire T790M.

Pour contourner cette résistance, des inhibiteurs de 2^e génération comme afatinib (Giotrif) et dacomitinib ont été développés. Ceux-ci se lient de façon irréversible au domaine kinase de l'EGFR ainsi qu'aux autres récepteurs de la famille HER (HER2, HER4). Leur but est de fournir une inhibition plus soutenue, mais leur large spectre d'action entraîne des effets secondaires plus marqués, et leur efficacité reste limitée contre la mutation T790M.

Enfin, les inhibiteurs de 3^e génération, comme osimertinib (Tagrisso), ont été conçus pour cibler spécifiquement les formes mutées de l'EGFR, notamment la mutation T790M, tout en épargnant le récepteur de type sauvage. Ces molécules se lient de manière covalente au résidu Cys797 du domaine kinase. Elles offrent une meilleure tolérance, une activité cérébrale démontrée, et une efficacité élevée chez les patients porteurs de la double mutation L858R/T790M. Toutefois, des résistances de novo peuvent apparaître, notamment à travers la mutation C797S, soulignant la nécessité d'un développement thérapeutique continu. [49,50]

I.3. Références

- [1] Zhang, Q, Zhu, S, Grady, S. C, Wang, A, Hutchings, H, Cox, J, Popoff, A, and Okereke, I. Clusters spatiaux et spatio-temporels de l'incidence du cancer du poumon selon le stade de la maladie au Michigan, États-Unis, 1985–2018, *Geospatial Health*, 2024 , 19:1, 1219. DOI: 10.4081/gh.2024.1219.
- [2] Mazouzi C, Kheroua H, Aftis R, FerrahN., Khaled S, Hamdi-cherif M, Bouzid K. Le cancer du poumon : Épidémiologie et facteurs de risque, *Revue Médicale Algérienne*, 2021, 7:37, p6-7.
- [3] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2024.
- [4] Khan, Y. S, and Lynch, D. T. Histology, Lung. In *Stat Pearls*, Treasure Island (FL): StatPearlsPublishing, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539888/>
- [5] Chaudhry, R, Omole, A. E, and Bordoni, B. Anatomy, Thorax, Lungs. In *StatPearls*. StatPearlsPublishing, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539769/>
- [6] Wąsik, J, Tubbs, R. S, Zielinska, N, Karauda, P, and Olewnik, Ł, Lung segments from anatomy to surgery, *Folia Morphologica*, 2024, 83:1, 20–34, DOI: 10.5603/FM.a2023.0011.
- [7] Akram, M, Ahmed, M, and Umaru, I. J, The Lungs: Anatomy, Function, Disorders, and Care, *African Journal of Medicine, Surgery and Public Health Research*, 2025, 2:2, 183-188. DOI: 10.58578/AJMSPHR.v2i2.5277.
- [8] Zarouk A, Statut mutationnel de L'EGFR, L'HER2 et le BRAF dans le cancer bronchique non à petites cellules au maroc, mémoire de master, 2022, p:4.
- [9] Wilkinson, A. N. Cours accéléré sur le cancer du poumon. *Le Médecin de famille canadien*, 2023, 69(4), e74.
- [10] Sankar, V, Kothai, R, Vanisri, N, Akilandeswari, S, and Anandharaj, G, Lung cancer- A review. *International Journal of Health Sciences and Research*, 2023, 13:10, 307-314. DOI: DOI:10.52403/ijhsr.20231042
- [11] Coralie Gaiffe, Le cancer du poumon: physiopathologie, traitements et accompagnement des patients a l'officine, Thèse de docteur en pharmacie , 2018, p:29.
- [12] Toffart, A.-C, Timsit, J.-F, Couraud, S, Merle, P, Moro-Sibilot, D, Pérol, M, Mastroianni, B, Souquet, P.-J, Girard, N, Jeannin, G, Romand, P, Chatellain, P, Vesin, A,

Brambilla, C, and Brambilla, E. Immuno histo-chemistry evaluation of biomarker expression in non-small celllung cancer (Pharmacogeno scan study). *Lung Cancer*, 2014, 83:2, 182–188. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.12.003.

[13] Sandrine Dufort, Marqueurs moléculaires et thérapies ciblées : exemple des mutations de l'EGFR et de KRAS comme marqueurs prédictifs de réponse aux agents ciblant l'EGFR, Thèse de docteur en pharmacie, 2009, p:5.

[14] Chater Asma, Cancer broncho-pulmonaire et thérapeutique, thèse de doctorat en médecine, 2014, p:17.

[15] Aribi Roufaïda, Houfani Amel, Cancer des poumons non à petites cellules: Diagnostic, Aspect nutritionnel (MNA) et évolution des quelques paramètres sanguins en fonction de la thérapie, mémoire de master, 2018, p:15.

[16] Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest*, 2013, 143(5 Suppl): e1S–e29S.

[17] Wided kebsa, Etude des mécanismes de cytotoxicité et de réversion de la Multi Drug Résistance (MDR) à la doxorubicine par la propolis et l'acide gallique dans le cas du cancer de poumon in vivo et in vitro, thèse de docteur en sciences en biologie, 2019, p:7-9.

[18] Ludovic Fournel, Influence , Du cisplatine sur l'expression du check-point immunitaire pd-1/pd-l1 dans le cancer broncho-pulmonaire non a petites cellules, thèse de doctorat , 2020, p:21.

[19] Victor Jeannot, Identification et vectorisation de combinaisons de traitements pour la thérapie des tumeurs pulmonaires résistantes aux inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR, Thèse doctorat, 2015, p:34.

[20] Brunner, S, and Siegrist, M. A consumer perspective on environmentally sustainable proteins. *Appetite*, 2013, 71, 205–214.

[21] Feng, J, Zhang, P, Wang, D, Li, Y, and Tan, J. New strategies for lung cancer diagnosis and treatment: Applications and advances in nanotechnology. *Biomarker Research*, 2024,12:1, 136. DOI:10.1186/s40364-024-00686-7.

[22] Jeon, H., Wang, S, Song, J, Gill, H, and Cheng, H, Update 2025: Management of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Lung*, 2025, 203:1, 53, DOI: 10.1007/s00408-025-00801-x

[23] Lackey, A, and Donington, J. S. Surgical management of lung cancer, *Seminars in Interventional Radiology*, 2013, 30:2, 133–14, DOI: 10.1055/s-0033-1342954.

- [24] Montagne, F, Guisier, F, Venissac, N, and Baste, J.-M, The role of surgery in lung cancer treatment: Present indications and future perspectives—State of the art. *Cancers*, 2021 ,13:15, 3711. DOI: 10.3390/cancers13153711.
- [25] Jones GS, Baldwin DR, Recent advances in the management of lung cancer. *Clinical Medicine*, 2018, 18(2):s41–s46. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-2s-s41.
- [26] Caban, M, Fronik, P, Terenzi, A, Federa, A, Nunes, J. H. B, Pitek, R, Kirchhofer, D, Schueffel, H. H, Berger, W, Keppler, B. K, Nowot, C. R, and Heffeter, P. A new fluorescent oxaliplatin(IV) complex with EGFR-inhibiting properties for the treatment of drug-resistant cancer cells. *Inorganic Chemistry Frontiers*, 2025, 12:4, 1538–1552. DOI:10.1039/D4qi03025g.
- [27] Guo, Q, Liu, L, Chen, Z, Fan, Y, Zhou, Y, Yuan, Z, and Zhang, W. Current treatments for non-small cell lung cancer, *Frontiers in Oncology*, 2022, 12, 945102, DOI: 10.3389/fonc.2022.945102.
- [28] Rajeeve, A. D, Yamuna, R, and Namboori, P. K. K, Elucidating the potential of EGFR mutated NSCLC and identifying its multi targeted inhibitors. *Scientific Reports*, 2025, 15:1, 3649, DOI: 10.1038/s41598-024-83868-5.
- [29] Lahiri, A, Maji, A, Potdar, P. D, Singh, N, Parikh, P, Bisht, B, Mukherjee, A, and Paul, M. K. Lung cancer immunotherapy: Progress, pitfalls, and promises. *Molecular Cancer*, 2023 , 22(40).
- [30] Li, Yuting, Yan, Bingshuo, and He, Shiming. Advances and challenges in the treatment of lung cancer, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2023,169, 115891, DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115891.
- [31] Mesli Mostafa Amal, EGFR et cancer du poumon non a petites cellules, Thèse de doctorat, 2017, p:45.46.
- [32] Ferguson, K. M. A structure based view of Epidermal Growth Factor Receptor regulation. *Annual Review of Biophysics*, 2008, 37, 353–373, DOI: 10.1146/annurev.biophys.37.032807.125829.
- [33] Audrey Mansuet-Lupo, Influence des caractéristiques morphologiques et mutationnelles des carcinomes pulmonaires sur leur environnement immunitaire et leur pronostic, Thèses de doctorat, 2014, p:47.
- [34] Zerguine Bouchra, KaraDala, Étude in silico des nouveaux inhibiteurs de l'EGFR-TK pour le traitement de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), mémoire de master ,2019, p:9.

- [35] Chen, J, Zeng, F, Forrester, S. J., Eguchi, S, Zhang, M.-Z., and Harris, R. C. Expression and function of the epidermal growth factor receptor in physiology and disease. *Physiological Reviews*, 2016, 96, 1025–1069,
- [36] Benoît BUSSER, Identification et caractérisation d'un nouveau mécanisme de résistance au gefitinib dans le cancer du poumon non-à petites cellules: Rôle de l'amphiréguline, Thèses de doctorat, 2009, p 30.
- [37] Sabbah, D. A, Hajjo, R, and Sweidan, K, Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2020, 20:10, 1–20, 815-834 DOI: 10.2174/1568026620666200303123102.
- [38] Sandra Pagano, Utilisation de nanoghosts dérivés de cellules souches mésenchymateuses pour le ciblage de cellules tumorales du cancer du poumon résistantes aux inhibiteurs de tyrosine kinases, thèse doctorat, 2022, p:26.
- [39] Arnaud, T., Rodrigues-Lima, F., Viguier, M., & Deshayes, F. Interplay between EGFR, E-cadherin, and PTP1B in epidermal homeostasis. *Tissue Barriers*, 2022, 10(3), 2104085.
- [40] Smahi Feroudja , Nedjari Feriel, Etude du gène EGFR dans le cancer du poumon non à petites cellules en Algérie, Mémoire de Master, 2020, p:22.
- [41] Lisa Brunet, Une nouvelle stratégie thérapeutique pour prolonger la réponse du cancer bronchique aux inhibiteurs d'EGFR en prévenant l'émergence des cellules résistantes, Thèse de doctorat, 2021, p:48.
- [41] Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci*, 2007; 98:12, 1817-24, DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00607.x.
- [42] Katzel, J. A., Fanucchi, M. P., and Li, Z. Recent advances of novel targeted therapy in non-small cell lung cancer. *Journal of Hematology and Oncology*, 2009, 2 :2.
- [43] Ammourhayet, Profil biologique des cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés ou métastatiques dans la région centre d'algerie, Thèse de doctorat en sciences médicales, 2022, p:38.39.

- [44] Rui Li, Xiaofei Zhou, Hongjuan Yao and Liang Li, Four generations of EGFR TKIs associated with different pathogenic mutations in non-small cell lung carcinoma, *Journal of Drug Targeting*, 2020, 1029-2330, DOI: 10.1080/1061186X.2020.1737934.
- [45] A.-M. Ruppert, M. Wislez, V. Poulot, R. Lacave, M. Antoine, J. Cadrane, Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : EGFR simple view on lung cancer biology: The EGFR pathway, *Biologie moléculaire du cancer bronchique*, 2011, 28: 4, 565-577. DOI:10.1016/J.RMR.2011.03.005.
- [46] Ercan, D, Choi, H. G, Yun, C. H, Capelletti, M, Xie, T, Eck, M. J, Gray, N. S, and Jänne, P. A, EGFR mutations and resistance to irreversible pyrimidine-based EGFR inhibitors, *Clinical Cancer Research*, 2015, 21:17, 3913–3923. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2789.
- [47] Phillips, W. J, Leigh, N. B, Blais, N, and Wheatley-Price, P, Traitement ciblé oral contre le cancer du poumon non à petites cellules. *CMAJ*, 2024,196:22, E770–E774, DOI: 10.1503/cmaj.231562-f.
- [48] Mitsudomi T, Yatabe Y, Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: E.G.F.R. gene cancer. *FEBS J*, 2010, 277:2, 301-8, DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.07448.x.
- [49] Niki Karachaliou, Manuel Fernandez-Bruno, Jillian Wilhelmina Paulina Bracht, Rafael Rosell, EGFR first- and second-generation TKIs there is still place for them in EGFR-mutant NSCLC patients, *Transl Cancer Res* 2019; 8:1, S23-S47, DOI: 10.21037/tcr.2018.10.06.
- [50] Martiniano Bello, Binding mechanism of kinase inhibitors to EGFR and T790M, L858R and L858R/T790M mutants through structural and energetic analysis, *Int J Biol Macromo*, 2018, 15:118(Pt B):1948-1962, DOI:10.1016/j.ijbiomac.2018.07.042.

Chapitre II:

Étude bibliographique sur le docking moléculaire

- II.1. Introduction
- II.2. Docking moléculaire
 - II.2.1 Docking
 - II.2.2 Scoring
- II.3. Les outils du docking moléculaire
 - II.3.1 Récepteur
 - II.3.2 Ligand
 - II.3.3 Le programme de docking moléculaire MOE
- II.4. Type de docking moléculaires
 - II.4.1 Docking rigide
 - II.4.2 Docking flexible
 - II.4.3 Docking semi-flexible
- II.5. Interactions protéine-ligand
 - II.5.1 Interactions électrostatique
 - II.5.2 Interactions de Van Der Waals
 - II.5.3 Interactions hydrogènes
 - II.5.4 Interactions hydrophobes
- II.6. Paramètres drug-like
 - II.6.1 Règle de Lipinski
 - II.6.2 Règle de Veber
- II.7. Propriétés ADME
 - II.7.1 Absorption
 - II.7.2 Distribution
 - II.7.3 Métabolisme
 - II.7.4 Excrétion
- II.8. Références



II.1. Introduction

Il y a plus de 30 ans, les méthodes de docking moléculaire *in silico* ont été introduites dans le processus de conception de nouvelles molécules actives. Ces méthodes permettent d'étudier les interactions entre un ligand et sa cible biologique, dans le but de l'inhiber ou de l'activer, offrant ainsi une alternative plus facile à mettre en œuvre, plus rapide et moins coûteuse que les approches expérimentales. L'objectif principal du docking est de prédire si un ligand peut se lier au site actif d'un récepteur et de comprendre les modalités de cette interaction, notamment en déterminant la conformation et l'orientation de la molécule lors de sa liaison au récepteur. Les techniques de docking visent donc, d'une part, à identifier les ligands réels parmi les molécules testées et, d'autre part, à déterminer les poses correctes, c'est-à-dire les conformations adoptées par le ligand lors de cette interaction. Pour ce faire, ces méthodes combinent un algorithme de recherche, qui génère des modes d'interactions hypothétiques du ligand avec le récepteur (les "poses"), et une fonction de score qui permet de classer ces poses selon un score prédit d'affinité. [1]

Docking moléculaire vise à prédire la structure d'un composé moléculaire à partir de molécules séparées. Ainsi, les programmes d'amarrage sont des outils importants dans les domaines de la biologie, de la pharmacologie et de la médecine, où la plupart des substances actives sont de petites molécules (ligands) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement une protéine (récepteur), dans le but d'affecter le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée. [2]

II.2. Docking moléculaire

II.2.1 Docking

Le docking est une méthode informatique permettant de prédire les interactions possibles entre des ligands (tels que des substrats, activateurs ou inhibiteurs) et les acides aminés présents dans la structure d'une protéine. Ce processus se divise en deux phases: d'abord, une étape de placement du ligand dans le site actif de la protéine, suivie d'une seconde étape d'évaluation des interactions énergétiques potentielles entre le ligand et la protéine (figure II.1). Les techniques employées pour chacune de ces étapes varient en fonction du logiciel de docking utilisé. [4, 5]

Actuellement, un grand nombre de logiciels de Docking moléculaire sont disponibles tels que: AutoDock, [6] Glide, [7] GOLD, [8] DOCK, [9, 10] AutoDock Vina, [11] rDock, [12] FlexX, [13] Surflex, [14] et MOE [15]. Ils diffèrent dans les stratégies de recherche, les fonctions de notation, l'efficacité computationnelle, l'interface utilisateur, etc.

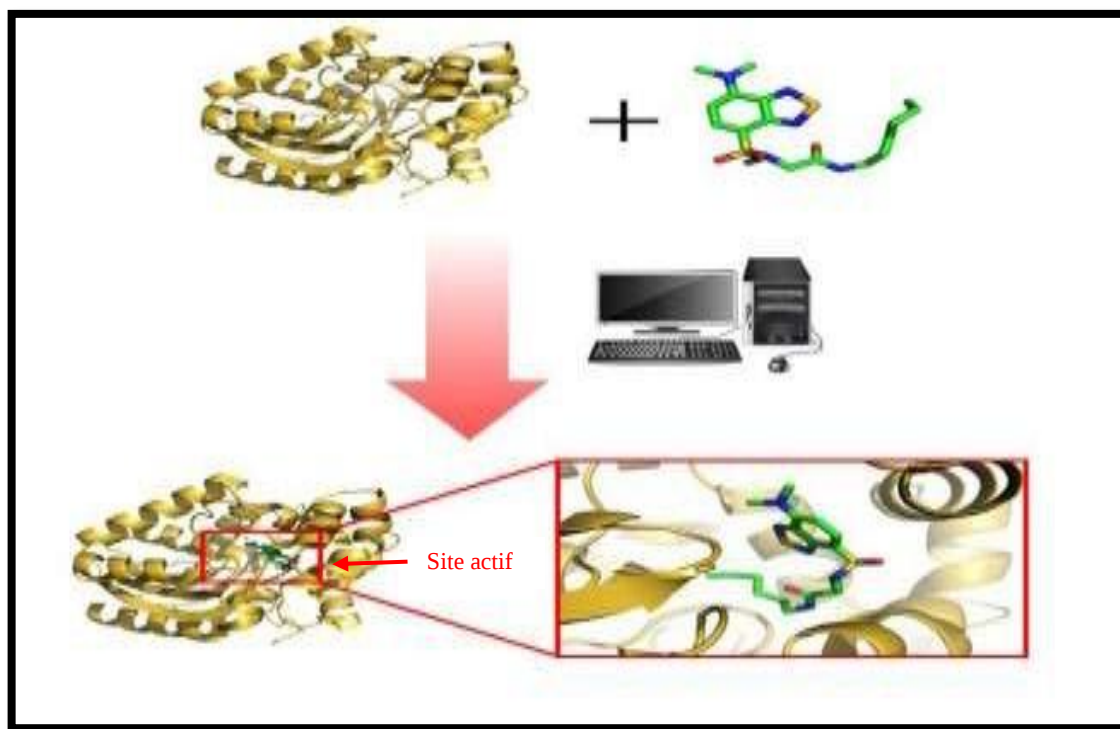


Figure II.1: Docking protéine-ligand. [3]

II.2.2 Scoring

Le processus d'amarrage permet de générer une liste de composés qui représentent des modes de liaison favorables entre la petite molécule (ligand) et le grand récepteur moléculaire. Les méthodes de scoring déterminent ensuite l'énergie de liaison du complexe formé et fournissent un score pour les positions induites par l'amarrage, dans le but de trouver la ou les positions qui imitent le mieux la réaction réelle. [16]

II.3. Les outils du docking moléculaire

Le docking (ou amarrage moléculaire) désigne un ensemble de simulations moléculaires utilisant diverses approches pour analyser les modes d'interaction entre deux molécules. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une macromolécule, généralement une protéine (la cible), et

d'une petite molécule (le ligand). Le terme "docking" est fréquemment utilisé pour désigner spécifiquement l'interaction entre une protéine et un ligand. [17, 18]

II.3.1 Le récepteur

Cette étape préliminaire du docking moléculaire est consistante au téléchargement des structures chimiques (Enzyme dans notre cas). La plupart des structures sont disponibles via la «Protein Data Bank » (<http://www.pdb.org>) et téléchargées sous forme PDB. Protein Data Bank ou PDB [19] est une collection mondiale de données sur la structure tridimensionnelle (structure 3D) de macromolécules biologiques: protéines essentiellement et acides nucléiques. Ces structures sont essentiellement déterminées. Par cristallographie aux rayons X ou par spectroscopie RMN.

II.3.2 Ligand

Le choix du ligand est une étape essentielle dans le docking moléculaire. Il est crucial que ce choix soit pertinent, car le site actif du récepteur est spécifique, ce qui évite les essais inutiles avec des molécules non adaptées. Le ligand doit également être représenté sous forme tridimensionnelle pour réaliser un docking moléculaire. Il existe deux principales méthodes pour obtenir la structure chimique d'un ligand donné. La première méthode repose sur l'utilisation de bases de données de structures chimiques connues, appelées chimiothèques ou espaces chimiques, qui sont souvent utilisées à des fins commerciales. La seconde méthode consiste à utiliser des ligands issus de la PDB ou de la littérature, qui peuvent être dessinés, optimisés et enregistrés dans différents formats (pdb, mol, mol2, mdb, etc.) grâce à des logiciels de modélisation moléculaire tels que chemDra, Arguslab, Titan ou Sybyl. [20]

II.3.3 Le programme de docking moléculaire MOE

Le Molecular Operating Environment (MOE) est une plateforme logicielle complète conçue pour la découverte de médicaments, intégrant des outils de visualisation, de modélisation, de simulation et de développement méthodologique au sein d'un seul package. Il est largement utilisé par les biologistes, les chimistes médicaux et les chimistes computationnels dans les secteurs: pharmaceutique, biotechnologique et académique. MOE fonctionne sur divers systèmes d'exploitation tels que Windows, Linux et macOS [21].

Voici les principales étapes pour travailler avec le logiciel MOE pour le docking moléculaire:

1. Préparation de la protéine (Récepteur):
 - Obtenir la structure de la protéine, souvent à partir de la Protein Data Bank (PDB).
 - Nettoyer la protéine: Retirer l'eau, les cofacteurs.
 - Utiliser le module protonate 3D: ajout des atomes d'hydrogène manquants, ajout de liaisons au centre actif, fixation des atomes distants et détermination de la configuration d'énergie potentielle la plus basse.
2. Préparation du ligand:
 - Charger la structure du ligand dans MOE. Cela peut se faire à partir de différents formats de fichiers (comme MDB pour une banque de ligands) ou en construisant la structure dans le constructeur de MOE.
 - Optimiser la géométrie du ligand pour obtenir une conformation stable et énergétique favorable à l'interaction avec le récepteur en utilisant les champs de force appropriés (par exemple, MMFF94)
 - Enregistrer le ligand préparé (mdb).
3. Définition du site de liaison du ligand:
 - Utiliser MOE-Compute-Site Finder-Apply pour identifier et sélectionner une poche de liaison appropriée sur la protéine.
 - Si aucun ligand n'est présent, considérer initialement la poche avec la plus grande taille.
4. Réalisation du docking:
 - Définir les paramètres de docking (compute-Dock):
 - Récepteur : Sélectionner la protéine préparée (Récepteur + Solvant).
 - Ligand: Sélectionner le fichier mdb correspondant à la banque de ligands ou le fichier du ligand individuel préparé.
 - Placement et Score : Choisir le nombre de poses à générer et à conserver (plus il y en a, mieux c'est, en tenant compte du coût de calcul). Utiliser la méthode par défaut. Les méthodes de placement incluent Triangle Matcher. Les fonctions de score incluent London dg pour l'énergie de liaison et GBVI /WSA pour l'affinité.
5. Étude des conformations de docking:
 - Une fois le docking terminé, les résultats sont affichés dans le Database Viewer.
 - Ouvrir le Database Browser (Database Viewer - File - Browse) pour observer les conformations.

- Pour une meilleure visibilité, choisir différentes représentations d'atomes pour le ligand docké et le ligand de référence.
 - Parcourir les résultats, en considérant le score 'S' (plus négatif, meilleur) pour identifier les meilleures poses.
6. Analyse des interactions ligand-protéine:
- Utiliser l'option d'interaction ligand pour visualiser les interactions 2D et 3D entre le ligand et la protéine.
 - Examiner les liaisons hydrogène et les contacts hydrophobes.

II.4. Type de docking moléculaires

Il existe trois types de docking, classés en fonction de la flexibilité prise en compte pour le ligand et/ou le récepteur :

II.4.1 Docking rigide

Dans cette approche, le ligand et la protéine sont considérés comme rigides (figure II.2 et figure II.4A). Le docking rigide prend uniquement en compte les rotations et les translations du ligand. Cette méthode, qui suit le principe "clé et serrure", limite la spécificité et la précision des résultats, car seul un ligand ayant la bonne taille et forme pourra se fixer sur la protéine ou la cible. [22]

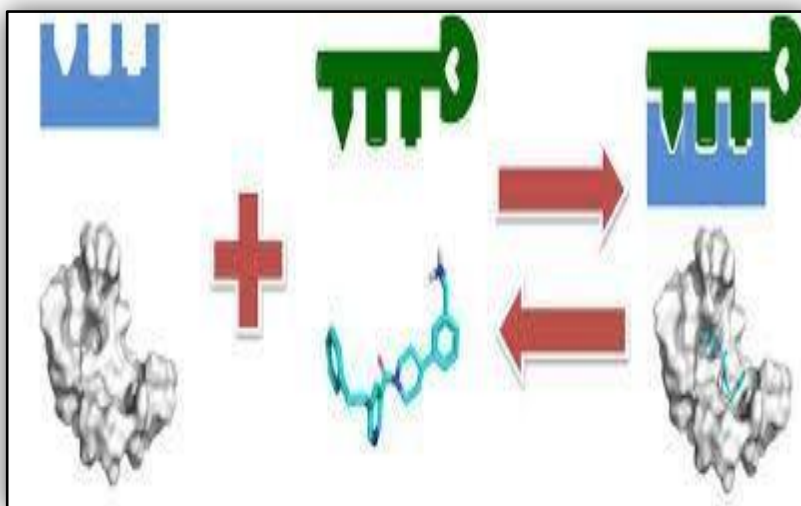


Figure II.2. : Illustrant le principe de «la clé et de la serrure» d'Emile Fisher. [22]

II.4.2 Le docking semi-flexible

Implique un récepteur rigide et un ligand flexible (figure II.3 et figure II.4B), permettant des mouvements de rotation, de translation et de modification des angles pour optimiser les interactions entre les deux. Cette approche est couramment utilisée dans les outils de docking modernes, car elle offre un bon compromis entre la rapidité des simulations et la précision des résultats, avec une fonction de scoring basée sur le champ de force AMBER (incluant van der Waals, liaison hydrogène, interactions électrostatiques et entropie conformationnelle).

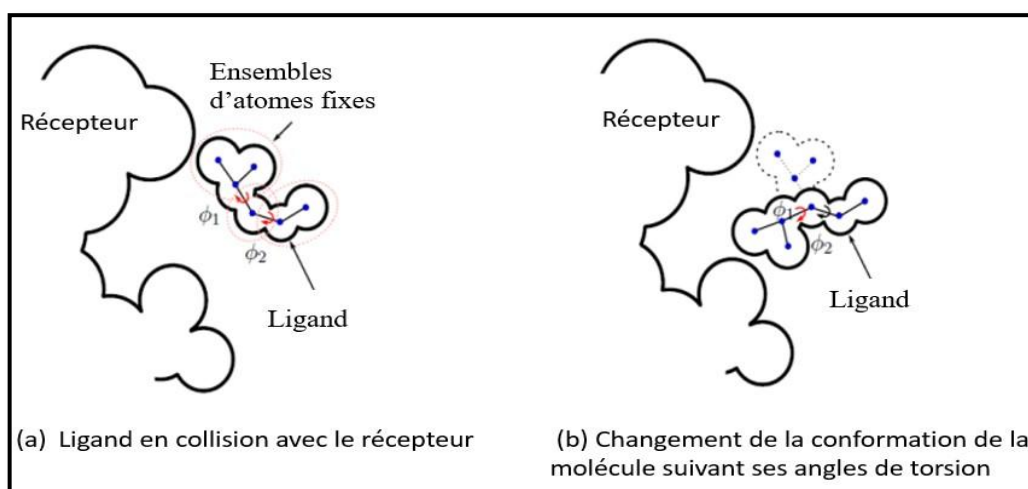


Figure II.3: Changement de conformation d'un ligand au contact d'un récepteur. [23]

II.4.3 Le docking flexible

En revanche, permet à la fois au ligand et au récepteur de subir des changements conformationnels, modélisant ainsi mieux les phénomènes de reconnaissance moléculaire (figure II.4.C). Cependant, cette méthode présente des défis en termes de complexité et de temps de calcul, car elle implique une estimation énergétique plus complexe et l'ajout de termes pour les interactions intra-récepteurs. Une alternative consiste à réaliser plusieurs simulations de docking semi-flexible avec différentes conformations du site de liaison. Les approches qui échantillonnent des degrés de liberté internes du site actif, notamment les chaînes latérales, permettent de mieux modéliser ces changements, mais augmentent exponentiellement le nombre de possibilités à explorer. [23]

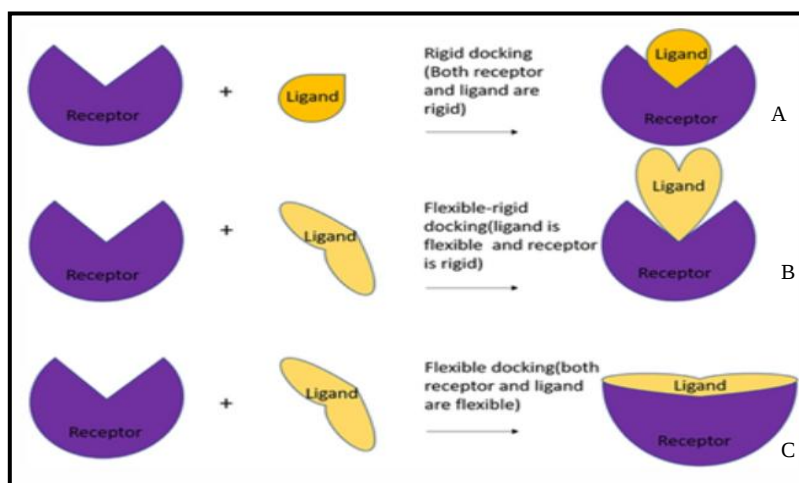


Figure II.4: Approches rigide et flexible. [24]

II.5. Interactions protéine -ligand

II.5.1 Interactions électrostatique

Certains acides aminés possèdent des charges électriques positives ou négatives, ce qui entraîne des interactions électrostatiques (figure II.5). Ces interactions peuvent se produire sur des distances relativement longues (environ 10 Å) entre des groupes d'atomes portant des charges électriques opposées. [25]

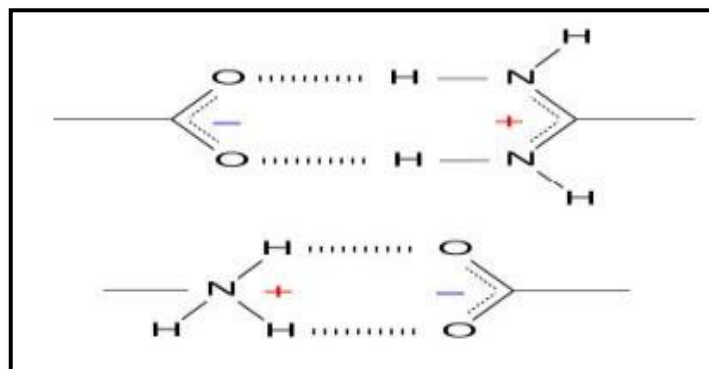


Figure II.5: Interactions électrostatiques. [25]

II.5.2 Interactions de Van Der Waals

Les interactions de Van der Waals sont des forces électrostatiques qui se produisent entre les nuages électroniques des molécules (voir Figure II.6). Ces forces, qui sont généralement attractives, ne se manifestent qu'à de très courtes distances, leur intensité augmentant lorsque les molécules en interaction sont proches et de grande taille. Leur effet est

renforcé lorsque les molécules possèdent des liaisons internes polaires. Ainsi, ces forces électrostatiques de faible intensité sont responsables des liaisons intermoléculaires de faible puissance. [26]

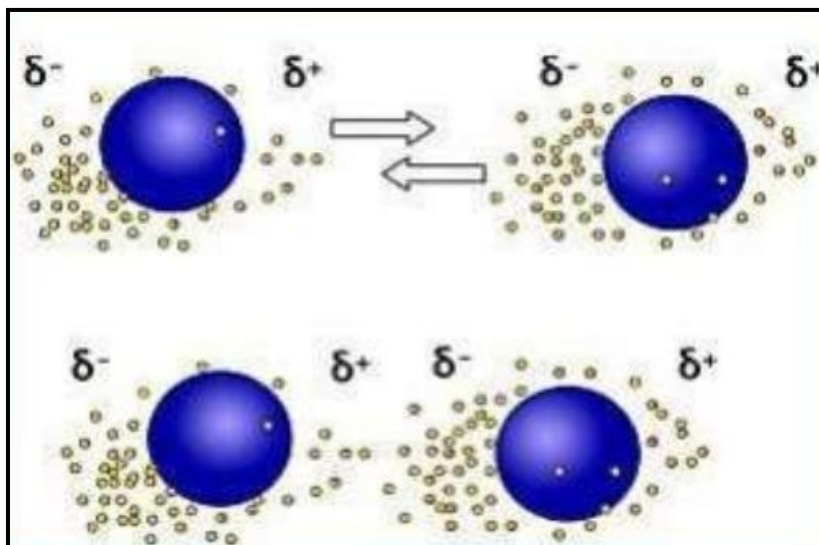


Figure II.6: Les forces de Van Der Waals. [26]

II.5.3 Interactions hydrogènes

La liaison hydrogène est un type de liaison chimique non covalente, souvent appelée interaction dipôle-dipôle, qui se manifeste entre deux molécules ou au sein de la même molécule. Elle repose principalement sur l'interaction entre un atome donneur d'électrons (comme l'oxygène, l'azote ou le fluor) et un atome accepteur d'électrons (comme les groupes OH ou NH₂). Cette liaison résulte du transfert partiel d'un électron célibataire vers le groupement hydrogène. On distingue les liaisons hydrogène intramoléculaires (à l'intérieur d'une même molécule) et intermoléculaires (entre différentes molécules figure II.7). Des exemples illustrant ces liaisons sont présentés ci-dessous. [27]

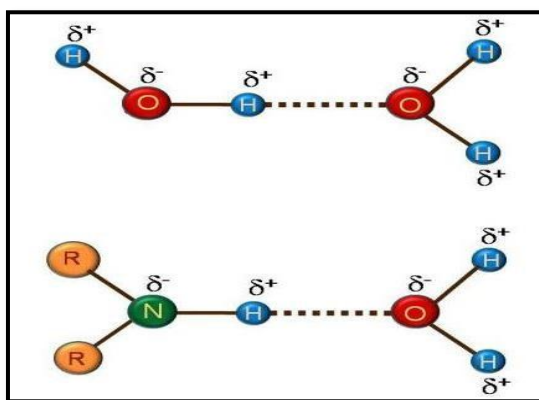


Figure II.7: Exemples d'une liaison hydrogène. [27]

II.5.4 Les interactions hydrophobes

Les molécules sans groupes chargés ou atomes capables de former des liaisons hydrogène ne peuvent pas s'hydrater, et sont donc qualifiées de substances hydrophobes (figure II.8). L'effet hydrophobe désigne la tendance de ces groupes à se regrouper par coalescence pour minimiser leur contact avec l'eau. [28]

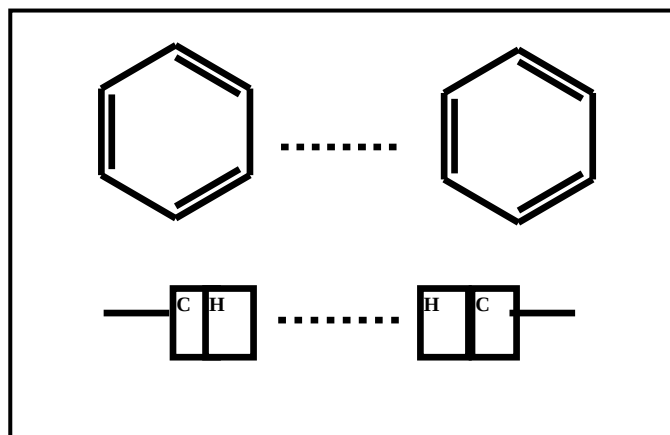


Figure II.8: Interactions hydrophobes. [28]

II.6. Paramètres drug-like

II.6.1. Règle de Lipinski

Il était essentiel de compléter cette analyse en évaluant les propriétés pharmacocinétiques des composés ayant obtenu les meilleurs scores énergétiques, afin d'évaluer leur biodisponibilité par voie orale, en appliquant la règle de Lipinski. Cette règle stipule les critères suivants: [29]

- Masse moléculaire ≤ 500 Da;
- Log P ≤ 5 ;
- Accepteurs de liaisons H ≤ 10 ;
- Donneurs de liaisons H ≤ 5 .

II.6.2 La règle de Veber

Suggèrent que la flexibilité moléculaire et la surface polaire (PSA) sont des déterminants importants de la biodisponibilité orale. Pour une biodisponibilité orale idéale, il existe deux autres descripteurs identifiés par Veber et al [7,18]:

- Une surface spécifique polaire inférieure à $140 \text{ \AA}^2$;
- Un nombre de liaisons rotatives inférieur à 10. [30]

II.7. Propriétés ADME

Les propriétés ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion) sont cruciales pour évaluer la pharmacologie d'un médicament candidat (figure II.9). Elles déterminent la façon dont un médicament se comporte dans l'organisme et influencent son efficacité et sa sécurité. Voyons plus en détail chaque composante :

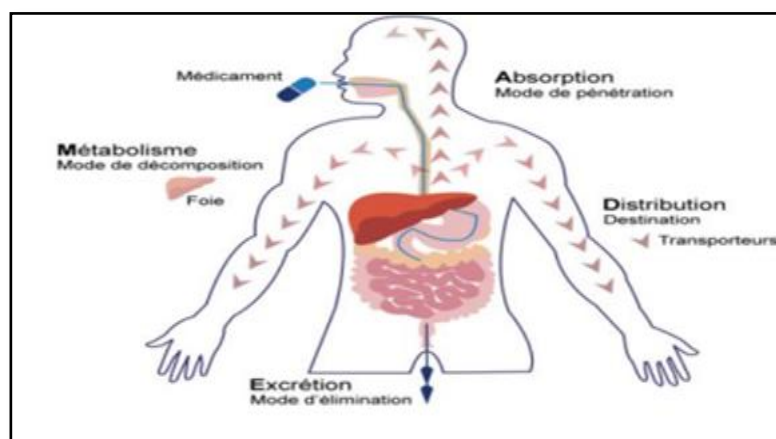


Figure II.9: Schéma de l'étude d'un médicament son administration dans l'organisme.

II.7.1 Absorption

L'absorption est un processus complexe influencé par plusieurs facteurs, notamment les propriétés de la substance (taille moléculaire, solubilité, pKa, Log P), les conditions physiologiques internes (pH local, surface d'absorption) et l'activité des enzymes et transporteurs dans le tractus gastro-intestinal. En pharmacocinétique, l'absorption désigne le passage des médicaments dans la circulation systémique, et varie selon la voie d'administration (orale, intraveineuse, etc.). Ce travail se concentre sur la voie orale, la plus courante. L'absorption intestinale humaine est souvent mesurée par le pourcentage de la dose

atteignant la veine porte après passage de la paroi intestinale. La biodisponibilité orale correspond à la quantité de substance atteignant la circulation systémique après absorption et métabolisme hépatique, et n'est pas équivalente à la quantité totale absorbée.

II.7.2 Distribution

En ce qui concerne la distribution, une fois qu'un composé est absorbé par la membrane intestinale, il doit être transporté dans le corps pour atteindre sa cible. La distribution fait référence au transport du médicament d'un organe à un autre. Le sang joue un rôle central dans le transport du médicament vers divers tissus en fonction de l'affinité du médicament pour ces tissus. Le principe actif du médicament existe sous deux formes dans le plasma : une forme libre, active, qui permet au médicament de diffuser et d'atteindre son organe cible, et une forme liée aux protéines plasmatiques, sous laquelle le médicament ne peut diffuser et ne peut donc atteindre son site d'action. Les médicaments acides se lient principalement à l'albumine, tandis que les médicaments basiques se lient à l'acide alpha-glycoprotéique. La barrière hémato-encéphalique (BHE) constitue un facteur clé dans la régulation de l'environnement cérébral. Pour qu'un médicament agisse sur le système nerveux central, il doit franchir cette barrière. Les "règles de cinq" ont été établies pour prédire la capacité d'une molécule à traverser la BHE. Par exemple, les molécules ayant une masse moléculaire inférieure à 450 Dalton ou une surface polaire (PSA) inférieure à 100 Å² sont considérées comme plus susceptibles de pénétrer la BHE. [31]

II.7.3 Métabolisme

Le métabolisme représente un processus de biotransformation du principe actif, le rendant plus polaire et ainsi plus soluble dans les milieux aqueux, comme la bile ou l'urine, facilitant son élimination par l'organisme. Comme évoqué précédemment, une molécule peut être rapidement dégradée par des enzymes dès les premières étapes de son absorption et de sa distribution. En conséquence, le principe actif subit souvent plusieurs transformations biochimiques au cours de son parcours dans l'organisme, ce qui réduit considérablement sa concentration biodisponible avant d'exercer l'effet thérapeutique recherché.

II.7.4 Excrétion

L'élimination désigne les processus d'excrétion du principe actif et de ses métabolites. Ces mécanismes sont essentiels, car une insuffisance de l'organe chargé de l'élimination peut

entraîner un ralentissement de l'excrétion, augmentant ainsi le risque d'accumulation du principe actif dans les tissus, ce qui pourrait causer des effets indésirables. L'élimination des xénobiotiques est principalement assurée par le foie et les reins. [32]

→ Importance des propriétés ADME:

Un médicament avec de mauvaises propriétés ADME sera mal absorbé, distribué ou métabolisé, ce qui peut réduire son efficacité et l'exposer à un potentiel de toxicité. L'optimisation des propriétés ADME est une étape critique dans le développement de médicaments.

II.8. Références

- [1] Lakehal Saoussene, Etude docking et synthèse de dérivés de xanthone: voie d'accès à de nouveaux inhibiteurs de l' α -glucosidase, Thèse doctorat, 2016, p: 66.
- [2] Ketsemen Hervé Landry, Activite anti-proliferative et docking moléculaire des dérivés naphthoquinoniques et acides carboxyliques indaniques du lapachol issu de source naturelle, Thèse de doctorat, 2020, p: 32.
- [3] Kechacha Fatima, Habila Hadil, Bouadjel Omaira , Modélisations des interactions dipeptidyl peptidase 4–inhibiteurs à l'aide de technique de docking moléculaire, Mémoire de master, 2022, P: 31.
- [4] François Martz, Développement d'une nouvelle méthode de docking basée sur les mécanismes enzymatiques et guidée par des groupes prosthétiques, Thèse de doctorat, 2014, P:31-32.
- [5] Juan Pablo Arcon, Adrián G Turjanski, Marcelo A Martí, Stefano Forli, Biased docking for protein-ligand pose prediction, *Methods Mol Biol.* 2021; 2266:39–72.
- [6] Morris GM, Huey R, Lindstrom W, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem*, 2009, 30:2785–2791.
- [7] Friesner RA, Banks JL, Murphy RB, et al. Glide: A new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *J Med Chem*, 2004, 47:1739–1749.
- [8] Jones G, Willett P, Glen RC, et al. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *J Mol Biol*, 1997, 267:727–748.
- [9] Coleman RG, Carchia M, Sterling T, et al. Ligand pose and orientational sampling in molecular docking. *PLoS One* 8:e75992, 2013.
- [10] Allen WJ, Balias TE, Mukherjee S, et al. DOCK 6: Impact of new features and current docking performance. *J Comput Chem*, 2015, 36:1132–1156.
- [11] Trott O and Olson AJ AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem*, 2010, 31:455–461.
- [12] Ruiz-Carmona S, Alvarez-Garcia D, Foloppe N, et al. rDock: A fast, versatile and open source program for docking ligands to proteins and nucleic acids. *PLoS Comput Biol* 10:e1003571, 2014.
- [13] Rarey M, Kramer B, Lengauer T, et al. A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm. *J Mol Biol*, 1996, 261:470–489.

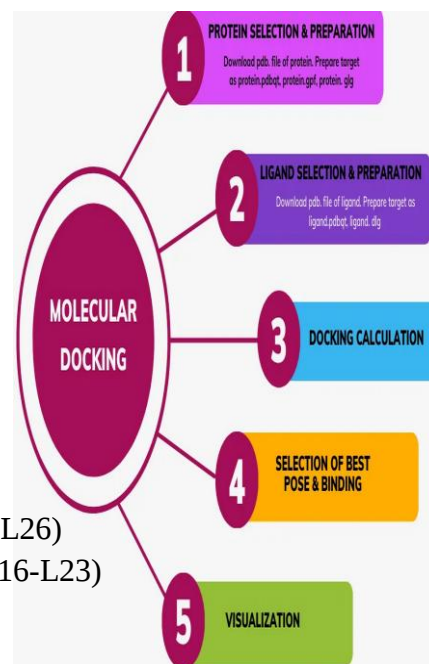
- [14] Jain AN, Surflex: Fully automatic flexible molecular docking using a molecular similarity-based search engine. *J Med Chem*, 2003, 46:499–511.
- [15] Corbeil CR, Williams CI, and Labute P, Variability in docking success rates due to dataset preparation. *J Comput Aided Mol Des*, 2012, 26:775–786.
- [16] Guibedj Dounia, Les complexes métalliques du methoxyphenyl N-sulfamoyloxazolidinone avec Cu(II) et Co(II): Mise en évidence, études par DFT/B3LYP (B2PLYP) et docking moléculaire, Thèse de doctorat, 2020, p: 64.
- [17] Mahdjoub Wedjdane, Boussaha Imene, Farhi Sarra, Etude in silico de l'effet inhibiteur potentiel d'un groupe des flavonoïdes contre la PKC comme cible de la thérapie anticancéreuse, Mémoire de master, 2017, p: 30.
- [18] Merdja Khedidja, Synthèse et caractérisation d'alkylthiohydantoïnes et de 2-amino -5-arylidène imidazol-4-ones, Thèse de doctorat, 2024, p: 96,97.
- [19] Barkat Asma, ZouadBari, Identification de nouveaux composés naturels pour le traitement de la maladie de Parkinson en utilisant l'approche in silico, Mémoire de master, 2024, p: 35.
- [20] Monge. A, Création et utilisation de chimiothèques optimisées pour la recherche « in silico de nouveaux composés bioactifs, thèse de doctorat, Université d'Orléans, France, 2006.
- [21] Naim et al, *J. Chem. Inf. Model*, 2007, 47 122–133.
- [22] Soufi Asma, Hamoudi Fawzi, Contribution théorique à l'étude d'une série d'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase: étude ADMET et docking moléculaire, Mémoire de master, 2023, p: 24.
- [23] Hadhoum Nadia, Synthèse de nouvelles molécules thiazoles et évaluation de leur activité biologique, Thèse de doctorat, 2021, p: 62,63.
- [24] Mohanty, M, Mohanty, P. S, Molecular docking in organic, inorganic, and hybrid systems: A Tutorial Review. *Monatsh Chem*, 2023, 154 (7), 683–707.
- [25] Boussoire Kada, Conception in silico de nouveaux inhibiteurs pour le traitement de tuberculose, Mémoire de master, 2022, P: 14.
- [26] Ghichi Riad, Boucherab Karima, Kaha Rania, Prédiction in silico de nouveaux inhibiteurs, Mémoire de master, 2022, p: 30,31.
- [27] Ourdjini Zeyneb, Nouveaux complexes de rhénium(I) tricarbonyles contenant des ligands monovalents et bivalents de benzène sulfonamide et de coumarine comme inhibiteurs sélectifs de l'anhydrase carbonique humaine IX et XII: Structures, DFT et docking moléculaire, Thèse de doctorat, 2024, p: 62.

- [28] Aimene Yassine, Synthèse et étude physico-chimique des complexes de rhénium (I) avec des ligands contenant le pharmacophore sulfonamide: Approche expérimentale et théorique, Thèse de doctorat, 2019, P:114.
- [29] El Hassen .M. Abderrahmane. B .Abdelouahab .CH. Soumia. T. Bilel .M. Hanane. B Mise en évidence par criblage virtuel d'un nouveau inhibiteur xanthinique de la DPP4 pour le traitement du diabète de type 2, les technologies de la boratoire , 2012, Volume 7, N°27.
- [30] Hammad Sara, Conception par bioinformatique et modélisation moléculaire de nouvelles molécules bioactives dans le domaine du cancer, Thèse de doctorat, 2020, P: 133.
- [31] El Aissouq Abdellah, Études in silico sur la recherche et développement (R&D) de nouveaux médicaments destinés aux maladies neurodégénératives, Thèse de doctorat, 2023, p: 59-60.
- [32] Baptiste CANAULT, Développement d'une plateforme de Prédiction in silico des propriétés ADME -TOX , Thèse de doctorat, 2018, p: 34.36.

Chapitre III:

Résultats et discussions

- III.1. Introduction
- III.2. Méthodes et Matériels
 - III.2.1 Logiciels
 - III.2.2 La banque de données protéiques (PDB)
 - III.2.3 Swiss ADME
- III.3. Méthodologie des calculs
 - III.3.1 Préparation d'enzyme
 - III.3.2 Préparation de ligands
 - III.3.3 Docking moléculaire
 - III.3.4 Prédiction des propriétés moléculaire
- III.4. Résultats et discussions
 - III.4.1 Les interactions protéine (EGFR-WT)–Ligands (L1-L26)
 - III.4.2 Les interactions Protéine (EGFR-muté) –Ligands (L16-L23)
 - III.4.3 ADME
- III.5. Références



III.1. Introduction

Des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant l'EGFR, tels que l'Erlotinib et le Géfitinib, sont couramment utilisés dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) chez les patients porteurs de mutations spécifiques du gène EGFR [1-3]. Leur mécanisme d'action repose sur leur capacité à se lier au site actif de la protéine EGFR, bloquant ainsi son activité enzymatique et inhibant la prolifération tumorale. Toutefois, l'apparition de mutations secondaires, en particulier la double mutation T790M/L858R, entraîne fréquemment une résistance thérapeutique, réduisant considérablement l'efficacité de ces inhibiteurs de première génération. [4-6]

Ce travail a pour objectif d'analyser, par docking moléculaire via le logiciel MOE, 26 dérivés de la quinazoline en parallèle avec des données *in vitro*, afin d'identifier de nouveaux inhibiteurs de l'EGFR efficaces contre sa forme normale (PDB:1M17) et sa forme mutée (PDB:4I22), notamment la double mutation T790M/L858R.

Par ailleurs, les données expérimentales *in vitro* ont montré que plusieurs de ces composés présentent une activité cytotoxique significative contre la lignée cellulaire cancéreuse HeLa, notamment les composés 21, 22 et 23, dont les valeurs d'IC₅₀ se sont révélées inférieures à celle du Géfitinib [7]. Ces résultats suggèrent que ces molécules agissent probablement via l'inhibition de la voie de signalisation EGFR-TK, et qu'elles constituent ainsi des candidats prometteurs pour le développement de nouvelles thérapies ciblées contre le CPNPC.

III.2. Méthodes et matériels

III.2.1 Logiciel

Le logiciel Molecular Operating Environment (MOE) a été utilisé pour les études de docking moléculaire. Utilisé couramment par les biologistes et chimistes en recherche pharmacologique et biotechnologique, MOE (figure III.1) est une plateforme intégrée qui combine visualisation, modélisation, simulation et développement de méthodes, le tout dans un seul package. [8]

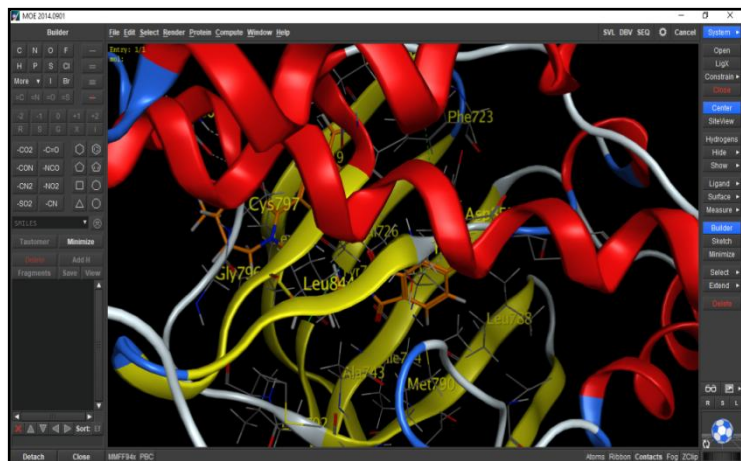


Figure III.1: L'interface du logiciel MOE

III.2.2 La banque de données protéique (PDB)

La banque de données des protéines (Protein Data Bank: PDB), accessible via le site <http://www.pdb.org> (figure III.2), constitue la principale source d'information en biologie structurale. Elle permet notamment d'accéder aux structures tridimensionnelles de protéines présentant un intérêt thérapeutique. Ces structures sont principalement obtenues grâce à trois méthodes expérimentales: la cristallographie aux rayons X, la résonance magnétique nucléaire (RMN) et la microscopie électronique. [9]

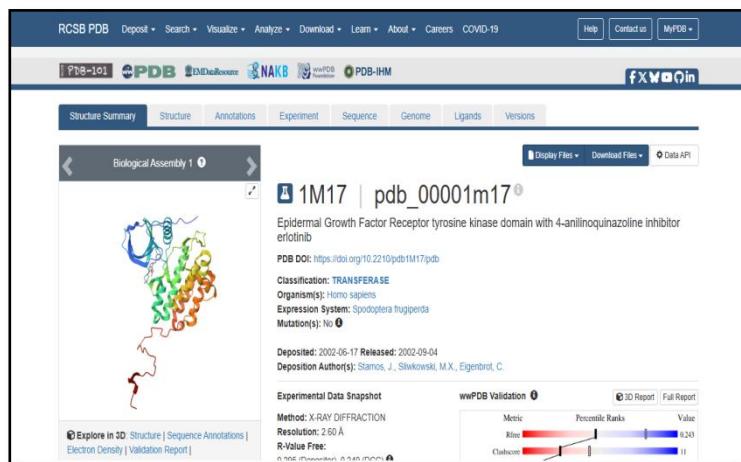


Figure III.2: L'interface du site Protein Data Bank .

III.2.3 Swiss-ADME

Un serveur en ligne permet de calculer les descripteurs physico-chimiques à partir de la structure 2D ou du format SMILES du ligand, ainsi que de prédire ses propriétés pharmacocinétiques (ADME) (figure III.3). [10]

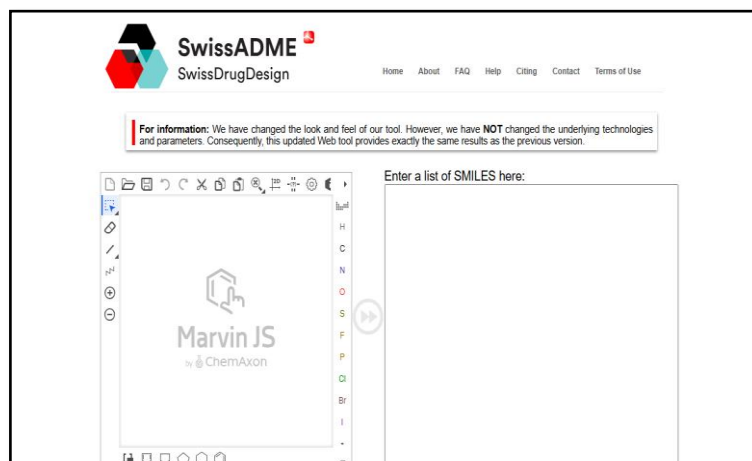


Figure.III.3: L'interface du site Swiss ADME.

III.3. Méthodologie des calculs

Dans cette étude, nous avons utilisé le logiciel MOE [11] pour analyser les interactions entre le site actif des protéines et les ligands quinazolines et leurs dérivés. Le protocole de calcul est résumé à la figure III.4.

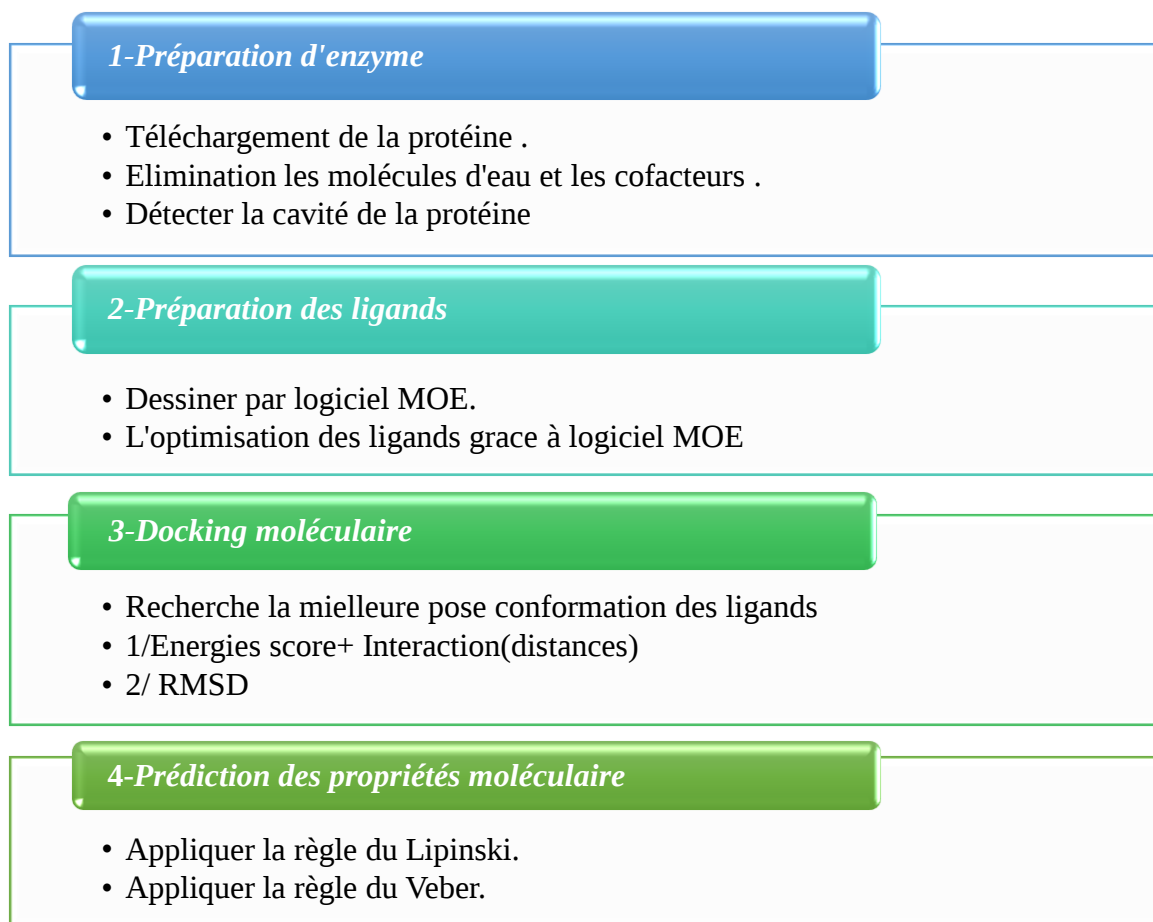


Figure III.4 : La méthodologie de travail.

III.3.1 Préparation de l'enzyme

Les deux structures (1M17 et 4I22) représentent l'EGFR, mais dans des configurations différentes, et avec des inhibiteurs différents [4, 6, 12-14]:

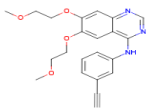
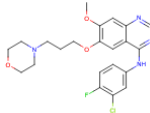
- ✓ **1M17** (EGFR WT + Erlotinib): Représente l'EGFR kinase dans sa forme normale (WT = wild-type) et lié à l'Erlotinib. C'est la structure de référence de l'EGFR non muté.
- ✓ **4I22** (EGFR L858R/T790M + Gefitinib): Représente l'EGFR kinase avec deux mutations, L858R et T790M, et lié au Géfitinib. Ces mutations sont fréquentes et souvent associées à une résistance au traitement par les inhibiteurs de l'EGFR, comme le Géfitinib.

Les étapes de préparation de deux enzymes est comme suit

1. Téléchargement des enzymes à partir de la base de données Bookhaven Protein Data Bank (www.rcsb.org/pdb). [15]

- EGFR WT (PDB ID: 1M17). Elle est Co-cristallisée avec l'inhibiteur Erlotinib (tableau III.1).
- EGFR double mutation L858R/T790M (PDB ID: 4I22). Elle est Co-cristallisée avec l'inhibiteur Géfitinib (tableau III.1).

Tableau III. 1: Résumé des composants chimiques de l'Erlotinib et de la Géfitinib.

Name	Erlotinib	Géfitinib
Synonyme	[6,7-bis(2-methoxy-ethoxy)quinazoline-4-yl]-(3-ethynylphenyl)amine	4-(3'-Chloro-4'-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazoline
Formule chimique	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₄	C ₂₂ H ₂₄ Cl F N ₄ O ₃
Masse Molaire	429.9 Da	446.9 Da
symbole	AQ4	IRE
Structure		

- Les structures 3D de nos enzymes ont été obtenues par diffraction en rayon X. Le tableau III. 2 regroupe tous les informations sur les deux enzymes.

Tableau III.2: Données cristallographique de EGFR Kinase

Enzyme	EGFR-WT (PDB ID: M17)	EGFR-Mutant (PDB ID:4I22)
Inhibiteur de Co-cristallisation	Erlotinib	Géfitinib
Classification	<u>Transferase</u>	<u>Transferase</u>
Chain	A	A
Nombre des résidus	354	466
Masse Molaire (KDa)	38.27	38.22
Résolution (Å)	2.60	1.71

- Notre étude est basée sur la simplification d'enzyme comme une étape clé et essentielle pour accélérer et simplifier les calculs. Alors on élimine les molécules d'eau et les ions (figure III.5). Avec l'effet réducteur de la modélisation moléculaire, le modèle des enzymes est simplifié (figure III.6). La préparation de l'enzyme a été effectuée à l'aide du logiciel MOE2014.

Sequence Editor		1M17	
File	Edit	Select	Annotate
Alignment	Protein	Window	Help
Tag	Chain	1	6
1M17.A	1	GLY	SER
1M17.A	2	HIS	NET
1M17.A	3	ALA	SER
1M17.A	4	GLY	GLU
1M17.A	5	ALA	PRO
1M17.A	6	ASN	GLN
1M17.A	7	ALA	LEU
1M17.A	8	ARG	ILE
1M17.A	9	LEU	LYS
1M17.A	10	GLU	THR
1M17.A	11	GLU	PHE
1M17.A	12	LYS	LYS
1M17.A	13	ILE	LYS
1M17.A	14	VAL	GLY
1M17.A	15	SER	GLY
1M17.A	16	ALA	GLY
1M17.A	17	ALA	GLY
1M17.A	18	ALA	GLY
1M17.A	19	ALA	GLY
1M17.A	20	ALA	GLY
1M17.A	21	ALA	GLY
1M17.A	22	ALA	GLY
1M17.A	23	ALA	GLY
1M17.A	24	ALA	GLY
1M17.A	25	ALA	GLY

Figure III.5: Retirer les molécules d'eau et les ions présents sur la structure (cadrée en bleu)

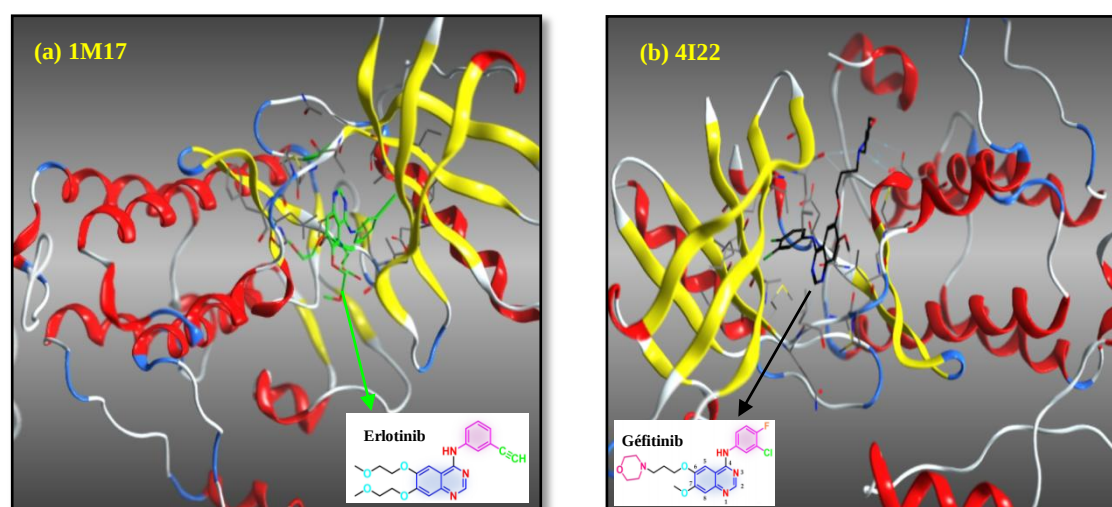


Figure III.6: Protéine EGFR de tyrosine kinase (a) 1M17 et (b) 4I22 simplifiée

3. Détection des cavités

La fonction des enzymes est liée à la présence dans leur structure d'un site particulier appelé le site actif qui a la forme d'une cavité.

Le logiciel MOE 2014 [11] nous a permis d'identifier et présenter les résidus qui forment les sites actifs (les cavités) en utilisant le module « Site Finder ».

Après utilisations le module site Finder (figure III.7 et III.8), nous avons trouvé 26 cavités enzymatiques pour 1M17 (et 27 cavités pour 4I22), et nous avons choisi la cavité 1 parce qu'elle est la plus favorable pour faire notre étude. Elle possède le volume le plus important, aussi contient le ligand de Co-cristallisation de l'enzyme (Erlotinib pour 1M17 et Géfitinib pour 4I22, voir les tableaux III. 3 et III.4).

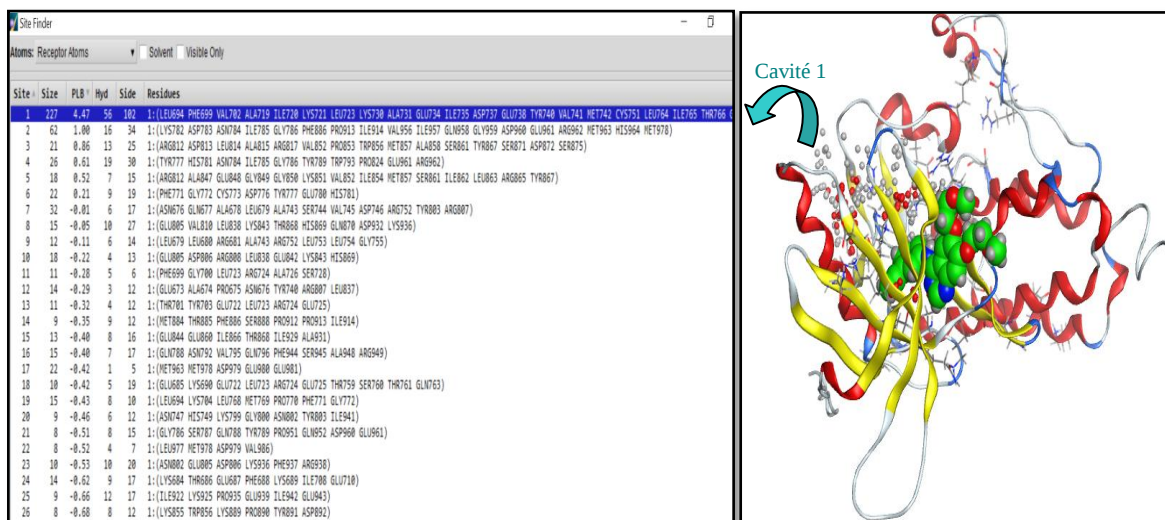


Figure III.7 : Les cavités de l'enzyme 1M17

Tableau III.3: Différentes propriétés de cavité 1 détectée par Moe de l'enzyme 1M17

Site Finder : 1M17					
Site	Size ^a	PLB ^b	Hyd ^c	Side ^d	Residues
1	227	4.47	56	102	LEU694 PHE699 VAL702 ALA719 ILE720 LYS721 LEU723 LYS730 ALA731 GLU734 ILE735 ASP737 GLU738 TYR740 VAL741 MET742 CYS751 LEU764 ILE765 THR766 GLN767 LEU768 MET769 GLY772 CYS773 ARG812 ASP813 ARG817 ASN818 LEU820 THR830 ASP831 PHE832 GLY833 LEU834 ALA835 LYS836 LEU837 TYR845 GLU848 LYS851 PRO853

a: le nombre de sphères alpha comprenant le site, **b:** le score de Propension pour le ligand pour les résidus de contact dans le récepteur, **c:** le nombre d'atomes de contact hydrophobes dans le récepteur, **d:** le nombre d'atomes de contact de la chaîne latérale dans le récepteur.

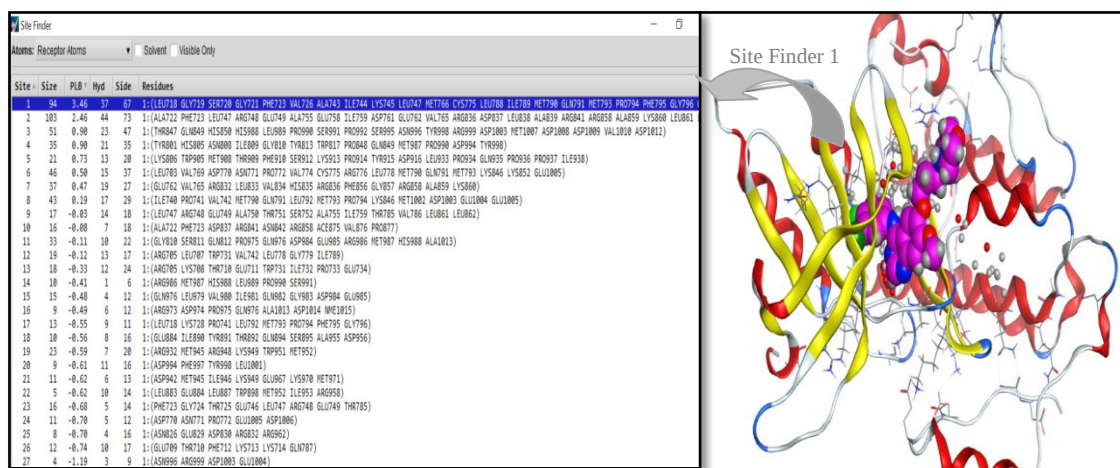


Figure III.8 : Les cavités de l'enzyme 4I22

Tableau III.4: Différentes propriétés de cavité 1 détectée par Moe de l'enzyme 4I22

Site Finder : 4I22					
Site	Size ^a	PLB ^b	Hyd ^c	Side ^d	Residues
1	94	3.42	37	67	LEU718 GLY719 SER720 GLY721 PHE723 VAL726 ALA743 ILE744 LYS745 LEU747 MET766 CYS775 LEU788 ILE789 MET790 GLN791 MET793 PRO794 PHE795 GLY796 CYS797 LEU799 ASP800 TYR801 GLU804 HIS805 ARG841 ASN842 LEU844 THR854 ASP855 PHE856 ARG858 LEU861 LEU862

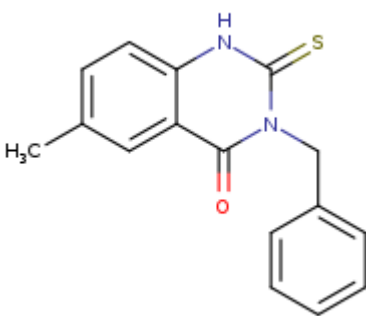
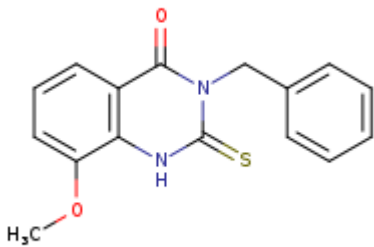
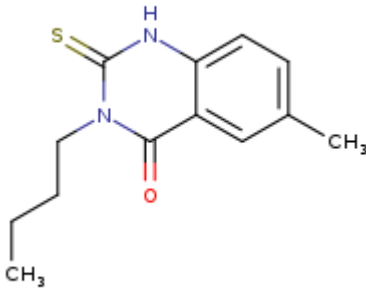
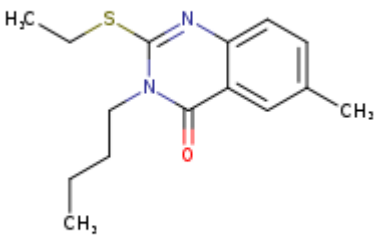
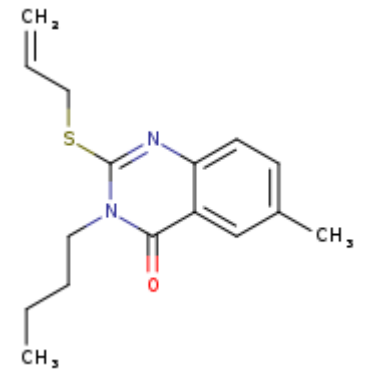
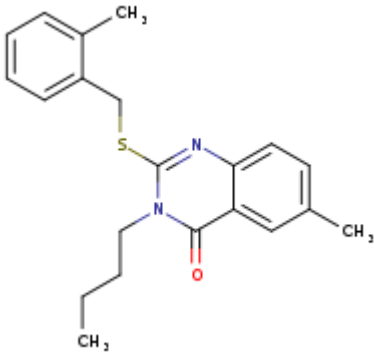
a: le nombre de sphères alpha comprenant le site, **b:** le score de Propension pour le ligand pour les résidus de contact dans le récepteur, **c:** le nombre d'atomes de contact hydrophobes dans le récepteur, **d:** le nombre d'atomes de contact de la chaîne latérale dans le récepteur.

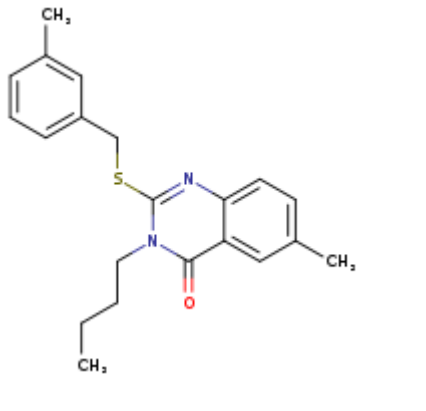
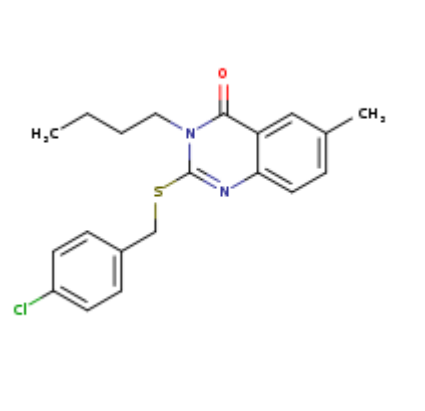
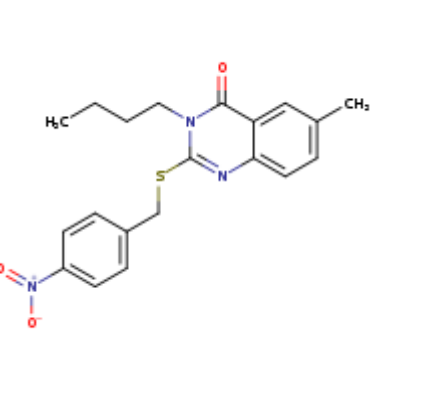
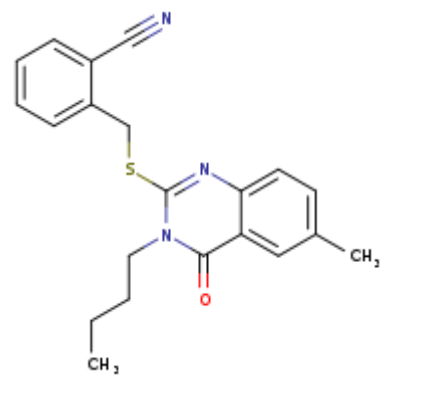
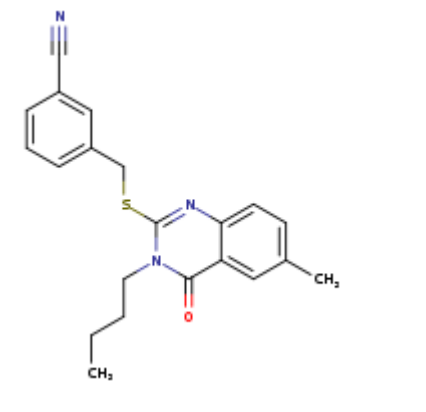
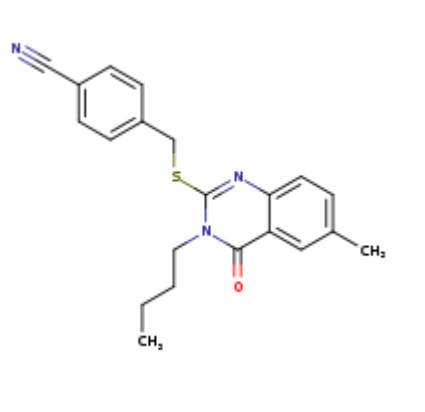
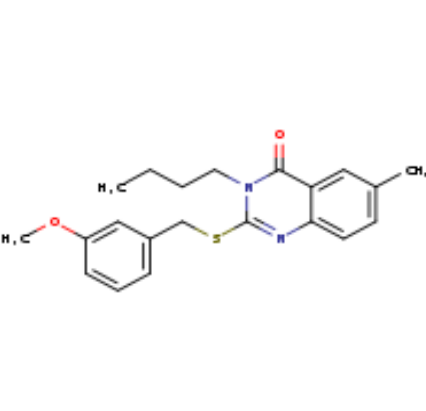
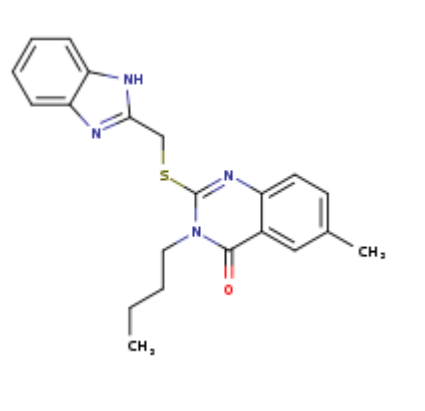
III.3.2 Préparation de ligand

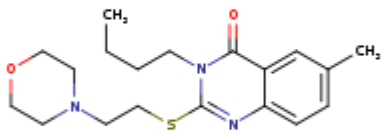
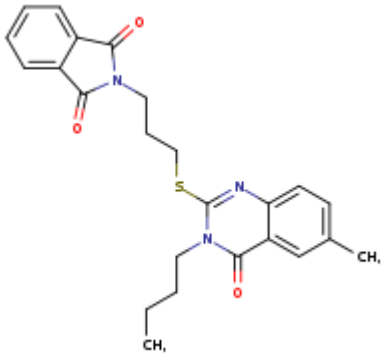
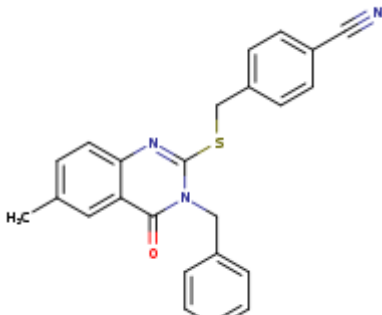
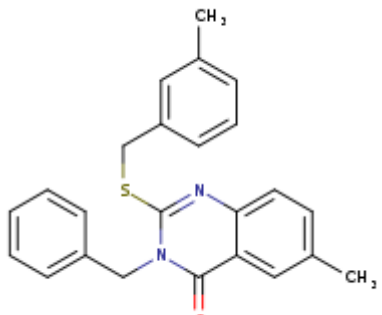
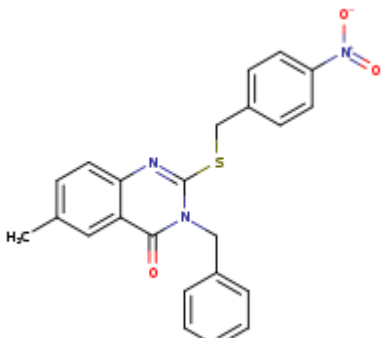
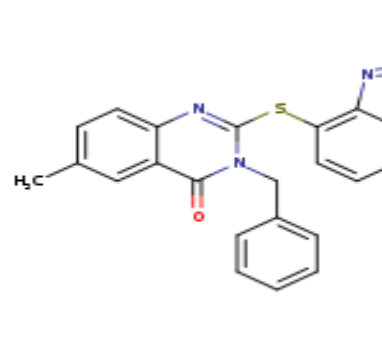
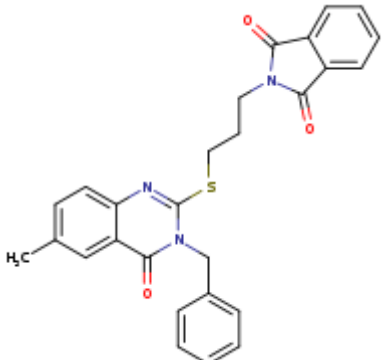
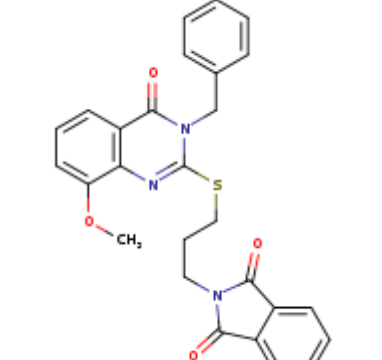
Les 26 inhibiteurs ont été dessinés avec le logiciel MOE. L'optimisation géométrique et la minimisation de l'énergie des ligands ont ensuite été effectuées avec le champ de force AM1 de même interface Moe.

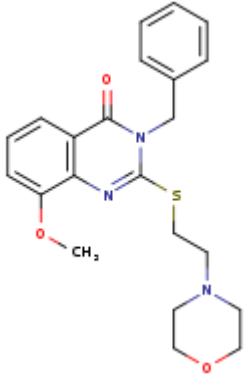
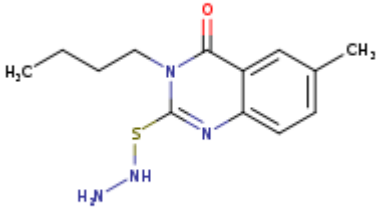
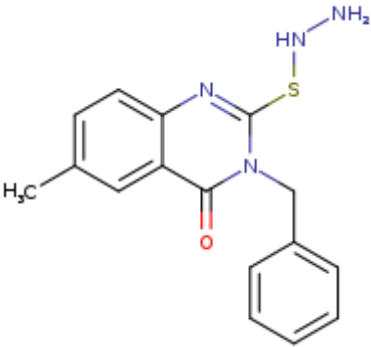
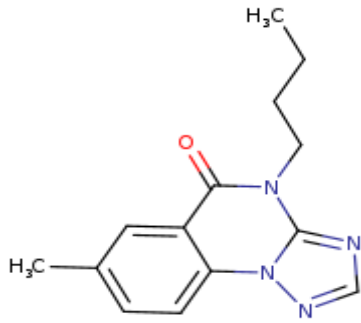
Le tableau III.5 présente les structures chimiques des ligands utilisés dans l'étude de docking moléculaire, préparées par site en line avec SwissADME.

Tableau III.5: Structures chimiques des ligands L1-L26

Ligands	Structures	Ligands	Structures
L1		L2	
L3		L4	
L5		L6	

L7		L8	
L9		L10	
L11		L12	
L13		L14	

L15		L16	
L17		L18	
L19		L20	
L21		L22	

L23		L24	
L25		L26	

III.3.3 Docking moléculaire

Le docking moléculaire a été réalisé à l'aide du logiciel MOE 2013.08, dans le but d'évaluer l'affinité de liaison des composés 1 à 26 au niveau du site de liaison à l'ATP du domaine kinase du récepteur EGFR. L'énergie des complexes formés a été minimisée à l'aide du champ de force MMFF94 [17], afin d'optimiser leur stabilité.

Pour chaque complexe, dix poses ont été générées, et la meilleure conformation a été sélectionnée selon les critères suivants [18] :

1. Énergie de score : plus la valeur est faible, plus le complexe est stable ;
2. Interactions avec les résidus du site actif

III.3.4 Prédiction des propriétés moléculaire

Pour étudier la règle de Lipinski et Veber, nous avons utilisé SwissADME. Nous avons collé le SMILES de chaque ligand dans SwissADME [16] afin de calculer les propriétés de chaque ligand.

III.4. Résultats et discussions

III.4.1 Les interactions Protéine (EGFR-WT) – Ligand (L1-L26)

Les vingt-six composés ont fait l'objet d'une étude de docking moléculaire ciblant la forme normale du récepteur EGFR (EGFR-WT, PDB : 1M17). Les résultats obtenus, incluant les énergies de liaison et les distances des interactions clés, sont présentés dans le tableau III.6.

Tableau III.6: Scores, IC50 et interactions entre les dérivés de la quinazoline et les résidus du site actif de la protéine EGFR-WT (ID: 1M17).

ligands	IC50 (Hela) (μ M)	Score (kcal /Mol)	Atome de ligand	Atome de récepteur	Résidus impliqués	Type interaction	Distance (Å°)	Energies (kcal /mol)
L1	10.63	-5.7270	N14	OD2	ASP 831	H-donor	2.75	-5.8
			6-ring	NZ	LYS 721	Pi-cation	4.52	-1.2
L2	2.7	-5.7413	6-ring	CD	LYS 721	Pi-H	4.09	-0.6
			6-ring	NZ	LYS721	Pi-cation	4.33	-1.5
L3	3.73	-4.8455	O32	NZ	LYS721	H-acceptor	2.97	-9.5
L4	4.14	-4.9502	S2 17	OE2	GLU 738	H-donor	3.49	-0.4
			S2 17	SD	MET 742	H-donor	4.49	-0.5
			N 15	NZ	LYS 721	H-acceptor	3.03	-11.8
			6-ring	CG2	VAL 702	Pi-H	4.03	-0.7
L5	5.65	-5.4358	6-ring	CG1	VAL702	PI-H	3.84	-0.6
L6	6.3	-5.5998	O35	NZ	LYS721	H-acceptor	2.84	-4.5
L7	4.45	-6.3042	6-ring	CD1	LEU820	Pi-H	4.19	-0.8
L8	3.7	-6.7077	6-ring	CA	GLY772	Pi-H	3.57	-0.6
			6-ring	CD1	LEU820	Pi-H	4.15	-0.7
L9	4.56	-6.3430	O35	NZ	LYS721	H-acceptor	3.14	-1.0
			6-ring	CG2	VAL702	Pi-H	4.66	-0.6
			6-ring	CA	GLY772	Pi-H	3.61	-0.6
L10	3.7	-6.8291	6-ring	CD1	LEU694	Pi-H	3.64	-0.6
L11	6.1	-7.0221	N47	N	ASP831	H-acceptor	3.10	-2.1
L12	7.5	-6.1434	6-ring	CD2	LEU694	Pi-H	4.28	-0.6
			6-ring	CA	GLY772	Pi-H	3.64	-0.6
			6-ring	CD1	LEU820	Pi-H	4.04	-0.8
L13	6.79	-6.7081	6-ring	NZ	LYS721	Pi-cation	4.43	-0.9
L14	7.8	-6.4727	5-ring	CD1	LEU694	Pi-H	3.76	-0.6

			6-ring	CD1	LEU820	Pi-H	4.11	-0.6
L15	4.11	-6.4830	6-ring	CG1	VAL702	Pi-H	4.53	-0.8
L16	5.75	-7.8455	6-ring	CA	GLY772	Pi-H	3.65	-0.7
L17	3.9	-7.2468	O48	NZ	LYS721	H-acceptor	3.42	-3.2
			6-ring	CG2	VAL702	Pi-H	4.37	-0.6
			6-ring	CG2	VAL702	Pi-H	3.95	-0.9
L18	3.04	-6.0774	6-ring	N	CYS773	Pi-H	4.29	-1.2
L19	5.6	-6.4305	O46	NZ	LYS721	H-acceptor	3.24	-0.6
			6-ring	CG2	VAL702	Pi-H	4.81	-0.6
L20	4.14	-7.6365	S16	OD2	ASP831	H-donor	3.31	-1.4
			O29	SD	MET742	H-donor	3.83	-0.7
			5-ring	NZ	LYS721	Pi-cation	4.02	-0.7
L21	1.85	-8.3000	O57	NZ	LYS721	H-acceptor	2.94	-10.8
			6-ring	CG2	VAL702	Pi-H	4.00	-1.0
L22	2.5	-7.4566	O58	NZ	LYS721	H-acceptor	3.01	-9.4
			6-ring	CG2	VAL702	Pi-H	3.97	-0.8
L23	2.6	-7.0371	S17	OD2	ASP831	H-donor	3.20	-2.9
			O31	OG1	THR766	H-acceptor	2.84	-1.6
			6-ring	CG2	VAL702	Pi-H	4.57	-0.6
L24	5.39	-5.5322	S32	OG1	THR766	H-donor	3.34	-1.2
			N33	O	GLN767	H-donor	3.22	-0.7
			N35	OG1	THR766	H-donor	3.08	-0.6
			6-ring	CD1	LEU694	Pi-H	4.41	-0.6
			6-ring	CG1	VAL702	Pi-H	3.87	-0.7
L25	4.77	-6.4567	S16	OD1	ASP831	H-donor	4.21	-0.4
			N19	OD1	ASP831	H-donor	3.36	-1.5
			6-ring	CG1	VAL702	Pi-H	4.04	-1.0
L26	5.03	-5.7038	N16	NZ	LYS721	H-acceptor	3.00	-9.6
			6-ring	CG1	VAL702	Pi-H	4.07	-0.8
			5-ring	CG2	VAL702	Pi-H	3.99	-0.9
			6-ring	CG2	VAL702	Pi-H	4.47	-0.6
Lréf : Erlotinib	-	-7.2953	N2 44	N	MET769	H-acceptor	3.31	-2.5

La cytotoxicité in vitro des composés étudiés (1 à 26) a été évaluée sur la lignée cellulaire cancéreuse HeLa, en prenant le Géfitinib comme référence standard.

À partir des résultats présentés dans le Tableau III.6, six molécules ont été sélectionnées: L16, L17, L20, L21, L22 et L23, en raison de leurs énergies de liaison inférieures à -7 kcal/mol, indiquant une bonne affinité pour la cible.

Parmi elles, les ligands L16, L20, L21 et L22 affichent des scores plus faibles que celui du ligand de référence, ce qui suggère que les complexes formés sont potentiellement plus stables.

L21 a montré une excellente affinité pour EGFR-WT (-8,300 kcal/mol), surpassant celle de l'Erlotinib (-7,295 kcal/mol).

Ces résultats peuvent être interprétés à la lumière des critères définis par A. Imberty et al. [19] concernant la force des liaisons hydrogène en fonction de la distance d'interaction. Selon cette classification :

- ⇒ les interactions situées entre 2,5 Å et 3,1 Å sont considérées comme fortes,
- ⇒ celles comprises entre 3,1 Å et 3,55 Å sont qualifiées de moyennes,
- ⇒ tandis que les interactions au-delà de 3,55 Å sont jugées faibles.

En ce qui concerne les interactions hydrophobes, Janiak [20] suggère que la plage optimale pour ces interactions se situe entre 3,3 et 3,8 Å. Toutefois, d'autres chercheurs ont proposé une plage relativement plus élevée [21, 22].

✓ *Ligand L21*

L'affinité de liaison élevée du composé L21 avec l'EGFR-WT (-8,300 kcal/mol) peut s'expliquer par la présence d'une liaison hydrogène forte entre l'atome O57 du ligand et le groupement NZ du résidu LYS721 (2.94 Å°), ainsi que par une interaction pi-H complémentaire entre le cycle aromatique (6-ring) et le résidu VAL702 (4.00 Å°). Ces deux interactions jouent un rôle clé dans la stabilisation du complexe ligand–protéine au sein du site actif, ce qui rend théoriquement le composé L21 plus efficace que l'Erlotinib (figure III.9) pour se fixer à la forme normale de l'EGFR (figure III.10).

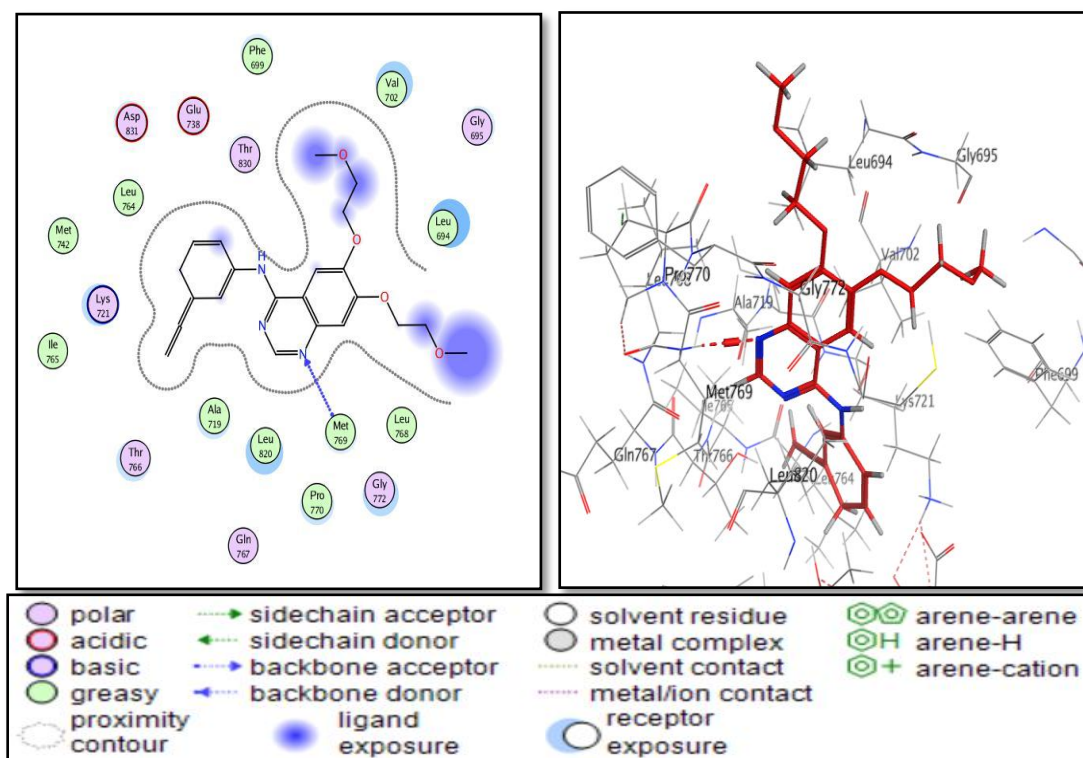


Figure III. 9: Les interactions 2D, 3D de ligand de référence (Erlotinib) avec les résidus de site actif de la protéine (ID: 1M17).

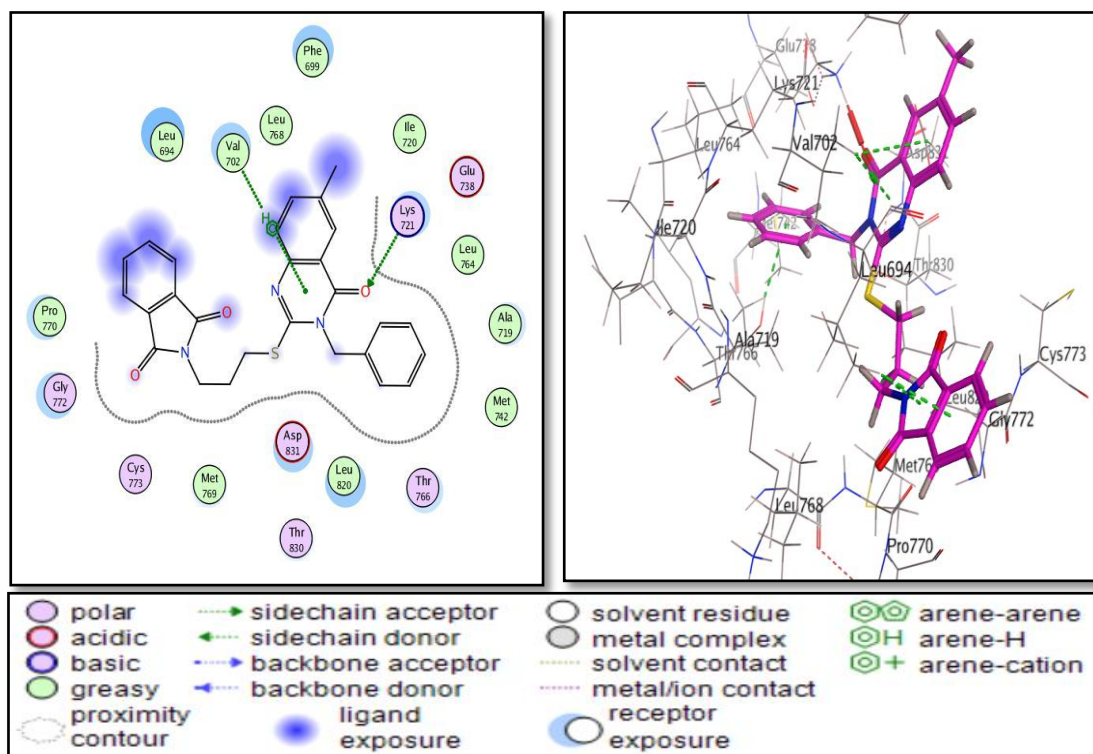


Figure III. 10: Les interactions 2D, 3D de ligand 21 avec les résidus de site actif de la protéine (ID: 1M17).

✓ *Ligand L16*

Le complexe formé par le composé L16 et l'enzyme (figure III.11) a une énergie de score (-7.8455 kcal/mol). Ce composé forme une interaction faible de type pi-H entre 6-ring et CA du résidu GLY 772 avec une distance de 3.65 Å.

✓ *Ligand L20*

Le complexe formé par le ligand L20 (figure III.12) présente une énergie de liaison de -7,6365 kcal/mol, indiquant une bonne affinité avec la cible. Ce ligand établit trois interactions principales avec le site actif de la protéine EGFR :

- Deux liaisons hydrogène de type donneur avec les résidus ASP831 (distance : 3,31 Å-moyenne) et MET742 (distance : 3,83 Å- faible),
- Ainsi qu'une interaction pi-cation entre le cycle aromatique à cinq chaînons (5-ring) du ligand et le groupement NZ du résidu LYS721, avec une distance de 4,02 Å.

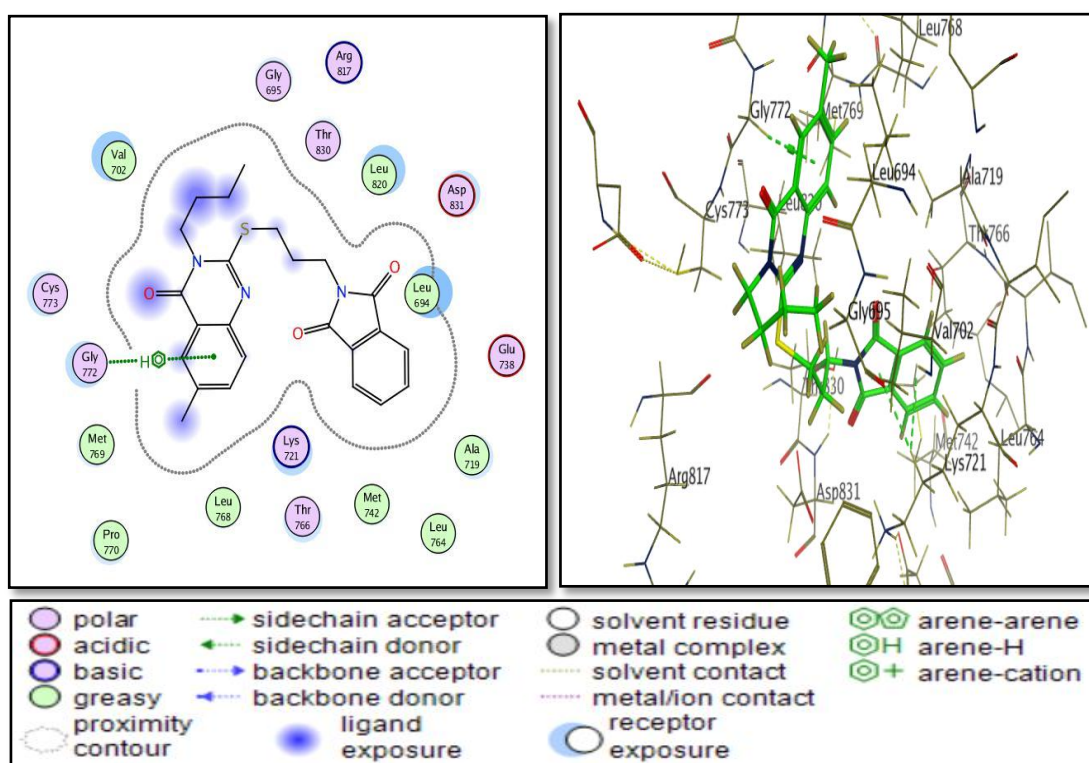


Figure.III. 11: Les interactions 2D, 3D de ligand 16 avec les résidus de site actif de la protéine (ID: 1M17).

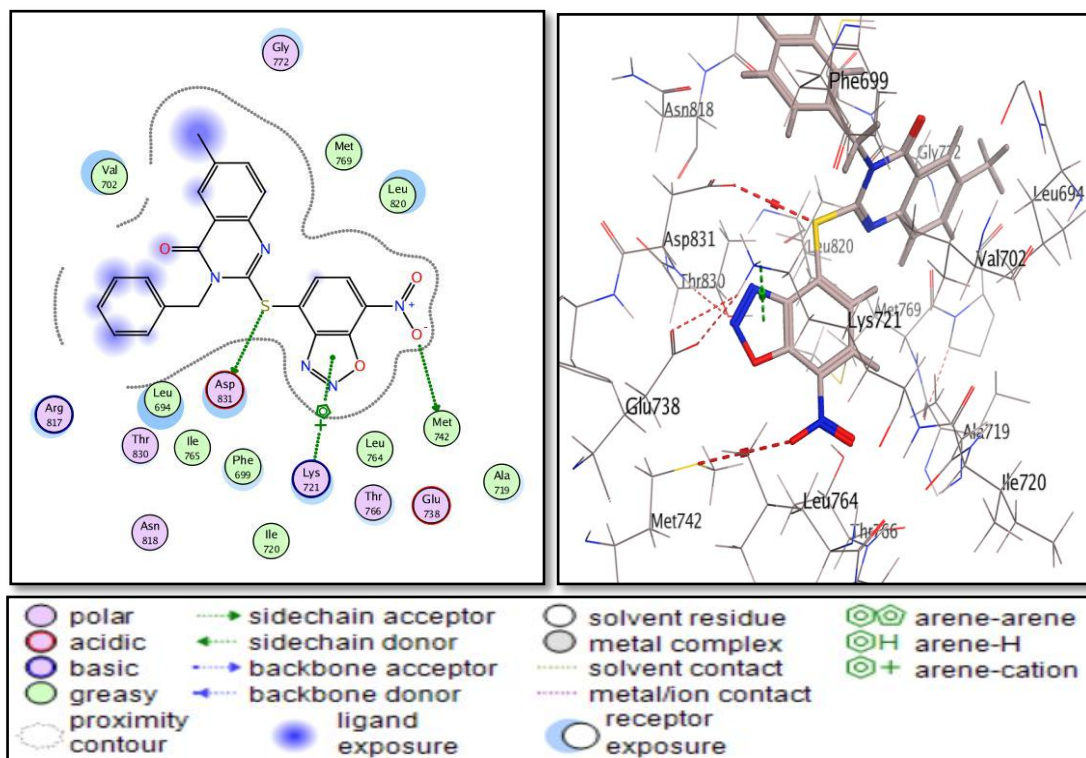


Figure III.12: Les interactions 2D, 3D de ligand 20 avec les résidus de site actif de la protéine (ID: 1M17).

✓ Ligand L22

Le complexe formé avec le ligand L22 (figure III.13) présente une énergie de liaison de $-7,4566$ kcal/mol, traduisant une affinité appréciable avec le site actif de la protéine. Deux interactions principales sont observées :

- Une liaison hydrogène forte entre l'atome O58 du ligand et le groupement NZ du résidu LYS721, avec une distance de $3,01$ Å,
- Et une interaction de type pi-H plus faible, impliquant le cycle aromatique (6-ring) du ligand et le groupement CG2 du résidu VAL702, à une distance de $3,97$ Å.

Ces interactions contribuent à la stabilité du complexe au sein du site catalytique d'EGFR.

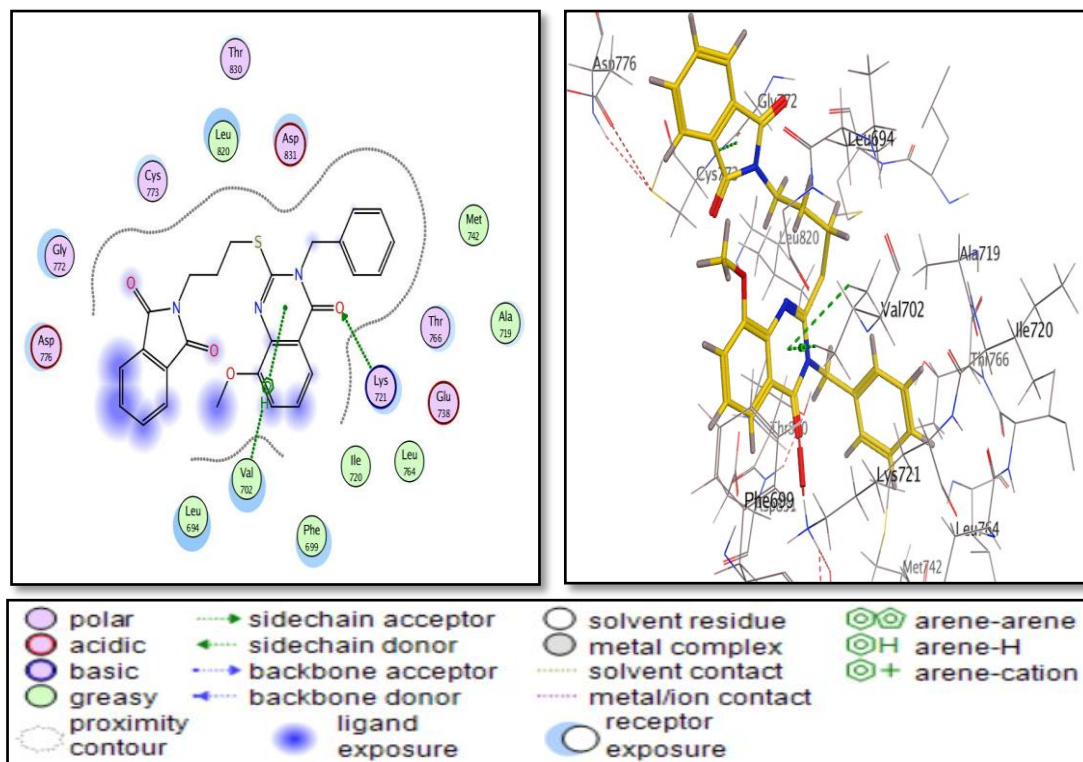


Figure III. 13: Les interactions 2D, 3D de ligand 22 avec les résidus de site actif de la protéine (ID: 1M17).

⇒ Ligands L17 et L23

Les deux ligands L17 et L23 (figures III.14 et III.15) présentent des énergies de liaison légèrement inférieures à celle du ligand de référence ($-7,2953$ kcal/mol), avec respectivement $-7,2468$ kcal/mol pour L17 et $-7,0371$ kcal/mol pour L23.

Le ligand L17 établit trois interactions principales :

- Une liaison hydrogène de force moyenne entre l'atome O48 du ligand et le groupement NZ du résidu LYS721 (distance : $3,42$ Å),
- Et deux interactions π -H de faible intensité entre les cycles aromatiques du ligand et le groupement CG2 du résidu VAL702, avec des distances de $4,37$ Å et $3,95$ Å respectivement.

Ligand L23, il forme également trois interactions clés :

- Une liaison hydrogène moyenne de type donneur entre l'atome S17 du ligand et le groupement OG2 du résidu ASP831 (distance : 3,20 Å),
- Une liaison hydrogène forte de type accepteur entre le groupement OH du ligand et OG1 du résidu THR766 (distance : 2,84 Å),
- Et une interaction π -H faible entre le cycle aromatique du ligand et le résidu VAL702, à une distance de 4,57 Å.

On conclure de ce partie : Parmi les composés testés, L21 se distingue par une très forte activité cytotoxique in vitro (1,85 μ M) ainsi qu'une excellente affinité théorique pour l'EGFR-WT, ce qui confirme sa pertinence comme inhibiteur potentiel du récepteur EGFR.

Les ligands L22 (2,5 μ M) et L23 (2,6 μ M) ont également montré une bonne activité cytotoxique, malgré des énergies de liaison légèrement inférieures. Cela indique que l'efficacité biologique d'un composé ne dépend pas uniquement de la valeur de son score de docking, mais aussi de la nature et de la pertinence des interactions qu'il établit avec les résidus essentiels du site actif.

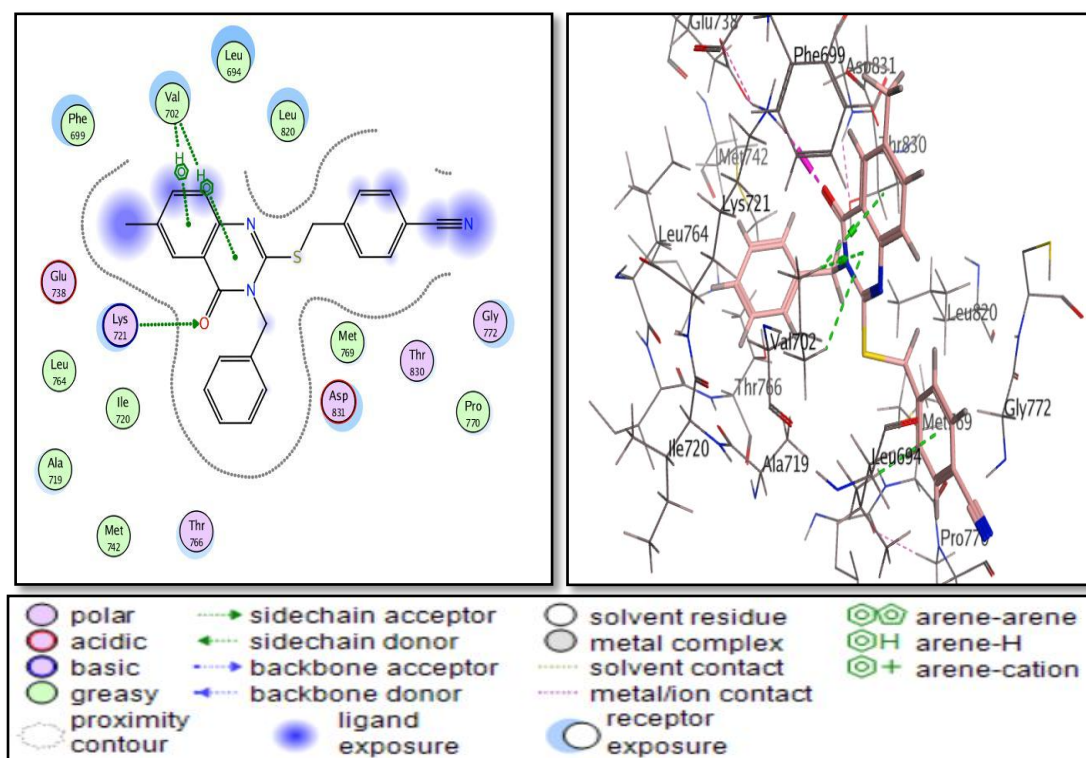


Figure III. 14: Les interactions 2D, 3D de ligand 17 avec les résidus de site actif de la protéine (ID: 1M17).

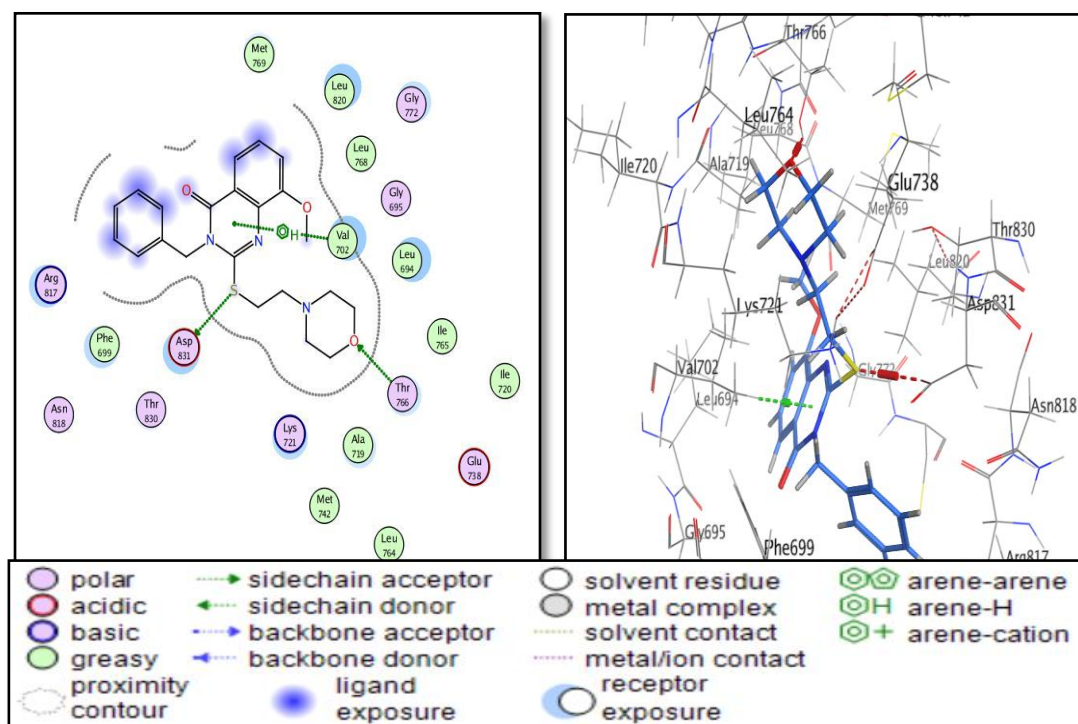


Figure III. 15: Les interactions 2D, 3D de ligand 23 avec les résidus de site actif de la protéine (ID: 1M17).

III.4.2 Les interactions protéine (EGFR-mutant) – Ligand (L16-L23)

Les six molécules sélectionnées ont été soumises à une étude de docking moléculaire sur la forme mutée de la protéine EGFR (PDB: 4I22). Les résultats obtenus, notamment les énergies de liaison et les distances des interactions, sont présentés dans le tableau III.7.

Tableau III.7: Scores et interactions entre les dérivés de la quinazoline et les résidus du site actif de la protéine EGFR-muté (ID: 4I22).

ligand	IC50(Hela) (μ M)	Score (kcal/mol)	Atome de ligand	Atome de récepteur	Résidus impliqués	Type interactio n	Distance (Å°)	Eergies (kcal/mol)
L16	5.75	-7.6672	/	/	/	/	/	/
L17	3.9	-7.7491	6-ring	CD1	LEU718	Pi-H	3.93	-1.1
			6-ring	CG2	VAL726	Pi-H	4.14	-0.6
			6-ring	CA	GLY796	Pi-H	3.86	-0.8
L20	4.14	-7.3384	6-ring	CG1	VAL726	Pi-H	4.07	-1.3
L21	1.85	-7.4079	6-ring	CD1	LEU718	Pi-H	4.09	-1.1
L22	2.5	-7.8990	6-ring	CB	CYS797	Pi-H	4.12	-0.8

L23	2.6	-7.9995	S17 6-ring	O CA	ARG841 GLY796	H-donor Pi-H	3.38 4.72	-2.6 -0.8
Lréf :	4,3	-8.0026	CAP11	O	LEU718	H-donor	3.45	-0.7
Géfitinib			NBE14	OD1	ASP800	H-donor	2.95	-10.1
			N3 39	N	MET793	H-acceptor	3.46	-2.1
			NBE14	OD1	ASP800	Ionic	2.95	-4.8
			NBE14	OD2	ASP800	ionic	3.87	-0.8

D'après les résultats présentés dans le tableau III.7, les ligands L22 et L23 affichent des énergies de liaison très proches de celle du Géfitinib ($-8,0026$ kcal/mol), atteignant respectivement $-7,8990$ et $-7,9995$ kcal/mol avec la forme mutée d'EGFR (EGFR-T790M/L858R). Ces valeurs indiquent une affinité notable et suggèrent une sélectivité partielle en faveur de la forme mutée du récepteur.

Le ligand L17 présente également une bonne affinité pour EGFR-mutant, avec un score de liaison supérieur à celui obtenu pour la forme normale (EGFR-WT), ce qui renforce son intérêt potentiel en tant qu'inhibiteur sélectif.

En ce qui concerne le composé L21, il a montré une affinité remarquable envers EGFR-WT, avec une énergie de liaison équivalente à celle du Géfitinib et supérieure à celle de l'Erlotinib. Cependant, sa faible affinité pour la forme mutée limite son intérêt dans le cadre d'une thérapie ciblée des mutations de l'EGFR, où la sélectivité est essentielle pour l'efficacité thérapeutique.

Il est bien établi que la mutation T790M agit comme une barrière stérique en rétrécissant la poche de liaison de l'ATP, ce qui empêche des inhibiteurs comme le Géfitinib de se lier efficacement. De plus, cette mutation augmente l'affinité de l'EGFR pour l'ATP, rendant plus difficile la compétition avec les inhibiteurs classiques.

Dans ce contexte, les ligands L22 et L23 semblent adopter des conformations de liaison différentes de celle du Géfitinib. Ils se positionnent dans la poche de liaison de l'ATP du domaine tyrosine kinase (TK) de l'EGFR muté, établissant plusieurs interactions stabilisatrices (liaisons donneur et accepteur d'hydrogène, interactions pi-H) avec des résidus clés.

- Pour L23, les interactions sont établies avec ARG841 et GLY796 (figure III.16) ;
- Pour L22, une interaction importante est observée avec CYS797 (figure III.17).

Ces résidus diffèrent de ceux impliqués dans la liaison du géfitinib (figure III.18), ce qui suggère que L22 et L23 se fixent dans une région légèrement plus éloignée du résidu gatekeeper T790M [23, 24], leur permettant potentiellement d'échapper à l'effet de la barrière stérique.

Afin d'approfondir la compréhension des interactions ligand-récepteur, il est fortement recommandé de compléter les analyses de docking moléculaire par des études de dynamique moléculaire [23], ainsi que par des évaluations biologiques *in vitro*, dans le but de vérifier l'efficacité réelle de ces molécules sur des cellules exprimant l'EGFR muté. Par ailleurs, des études de relation structure-activité (SAR) [25] s'avèrent essentielles pour optimiser la structure des ligands et améliorer leurs propriétés pharmacologiques.

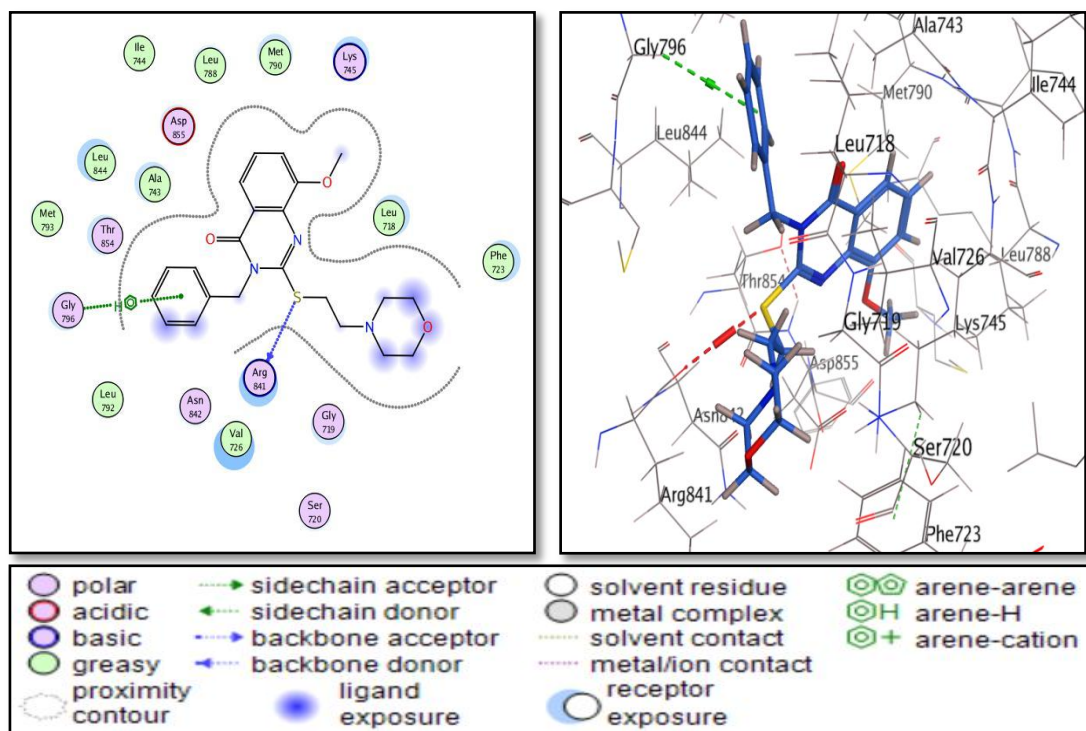


Figure III. 16 : Les interactions 2D, 3D de ligand 23 avec les résidus de site actif de la protéine (ID: 4I22).

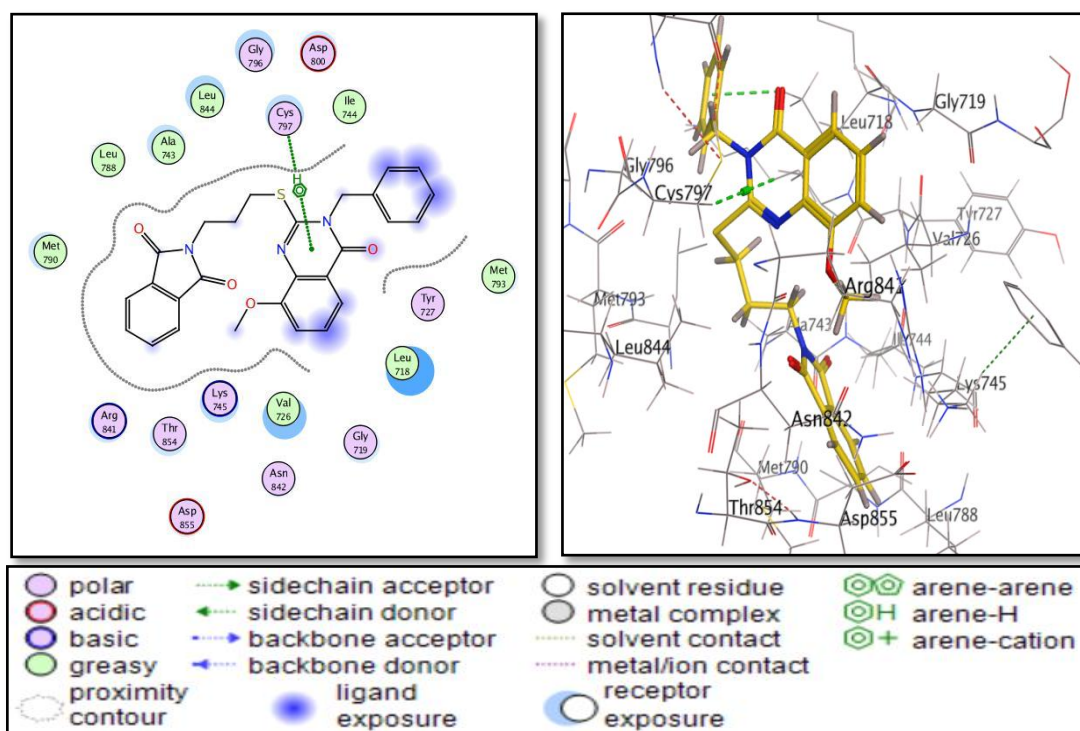


Figure.III. 17 : Les interactions 2D, 3D de ligand 22 avec les résidus de site actif de la protéine (ID: 4I22).

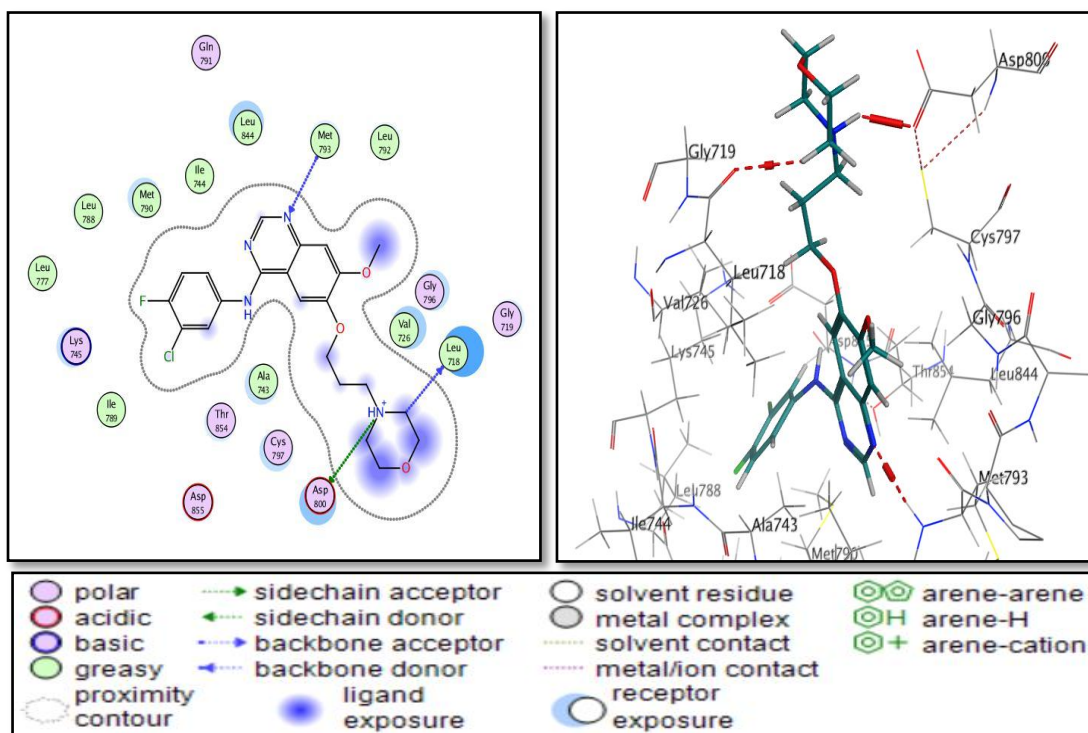


Figure.III. 18 : Les interactions 2D, 3D de ligand de référence (Géfitinib) avec les résidus de site actif de la protéine (ID: 4I22).

On peut conclure que le ligand L21 est le plus performant vis-à-vis de la forme normale de l'EGFR kinase (EGFR-WT), tandis que les ligands L23 et L22 se révèlent être les plus efficaces contre la forme mutée (L858R/T790M). Leurs excellents scores de docking, ainsi que leurs interactions spécifiques avec des résidus critiques du site actif, les positionnent comme des candidats idéaux pour cibler chaque forme de la protéine EGFR.

Les résultats obtenus à partir des études de docking moléculaire sont en bon accord avec les données expérimentales in vitro, qui mesurent la capacité des composés à tuer les cellules cancéreuses (cytotoxicité). Cela signifie que les composés ayant montré une forte affinité de liaison avec la protéine EGFR lors des simulations informatiques sont les mêmes qui ont présenté une bonne activité antiproliférative en laboratoire.

Ces observations suggèrent que ces composés agissent probablement en inhibant le récepteur EGFR à l'intérieur des cellules, ce qui en fait de bons candidats pour le développement de traitements anticancéreux ciblés.

III.4.3. ADME

Pour évaluer leur potentiel médicamenteux, les composés substitués ont été évalués avec le serveur SwissADME [16] afin de vérifier leur conformité aux règles de Lipinski [26] et de Veber [27]. Les résultats de ces analyses sont présentés au tableau III.8, qui détaille les propriétés physico-chimiques de tous les ligands, ainsi que des deux composés de référence (Erlotinib et Gécitinib).

Tableau III.8: Les propriétés physico-chimiques

	MW <500	logp ≤5	HBA <10	HBD <5	Règle de Lipinski	TPSA (Å ²) ≤140	N-rotB ≤10	Règle de Veber
L21	469.55	4.15	4	0	0	97.57	7	0
L22	485.55	3.85	5	0	0	106.80	8	0
L23	411.52	2.50	5	0	0	81.89	7	0
Erlotinib	393.44	3,48	6	1	0	74,73	10	0
Gécitinib	446.90	4,32	7	1	0	68,74	8	0

Règle de Lipinski MW: Molecular Weight, **MLog P**: Logarithm of partition coefficient of compound between n-octanol and water

HBA : Number of hydrogen bond acceptors, **HBD**: Number of hydrogen bonds donors.

Règle de Veber **TPSA**: Topological Polar Surface Area, **n-rotB**: Number of Rotatable Bonds,

Interprétation:

Les propriétés physico-chimiques des ligands L21, L22 et L23 sont compatibles avec une bonne absorption et interaction biologique. Tous présentent un poids moléculaire < 500 Da, un $\log P < 5$, et un nombre optimal de donneurs (< 5) et accepteurs d'hydrogène (< 10), favorisant la perméabilité membranaire. Le composé L23, avec une masse molaire inférieure à celle du géfitinib, pourrait mieux pénétrer le site actif. La faible flexibilité moléculaire ($N\text{-rotB} \leq 10$) et une $\text{TPSA} < 140 \text{ \AA}^2$ renforcent également leur biodisponibilité orale et leur aptitude à traverser les membranes cellulaires.

III.5. Références

- [1] A.-M. Ruppert, M. Wislez, V. Poulot, R. Lacave, M. Antoine, J. Cadranel, A simple view on lung cancer biology: The EGFR pathway, *Revue des Maladies Respiratoires*, Elsevier, 2011, 28, 565—577, DOI:10.1016/j.rmr.2011.03.005.
- [2] Chaudhary, M., & Tyagi, K. A review on molecular docking and its application. *International Journal of Advanced Research*, 2024, 12(03), 1141–1153.
- [3] Rui Li, Xiaofei Zhou, Hongjuan Yao and Liang Li, Four generations of EGFR TKIs associated with different pathogenic mutations in non-small cell lung carcinoma, *Journal of Drug Targeting*, 2020, 28:9, 861-872, DOI: 10.1080/1061186X.2020.1737934.
- [4] Duangjai Todsaporn, Alexander Zubenko, Victor Kartsev, Thitinan Aiebchun, Panupong Mahalapbutr, Anthi Petrou, Athina Geronikaki, Liudmila Divaeva, Victoria Chekrisheva, Ilkay Yildiz, Kiattawee Choowongkamon, and Thanyada Rungrotmongkol, Discovery of novel EGFR inhibitor targeting wild-type and mutant forms of EGFR: in silico and in vitro study, *Molecules*, 2023, 28, 3014. DOI: 10.3390/molecules28073014.
- [5] Malose J. Mphahlele, Mmakwena M. Mmonwa, Abimbola Aro, Lyndy J. McGaw and Yee Siew Choong, Synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel indole-aminoquinazoline hybrids for anticancer properties, *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 2232; DOI:10.3390/ijms19082232.
- [6] Tarfah Al-Warhi, Ahmed A. Al-Karmalawy, Ayman Abo Elmaaty, Maha A. Alshubramy, Marwa Abdel-Motaal, T aghreed A. Majrashi, Medhat Asem, Ahmed Nabil, Wagdy M. Eldehna and Marwa Sharaky, Biological evaluation, docking studies, and in silico ADME prediction of some pyrimidine and pyridine derivatives as potential EGFR-WT and EGFR-T790M inhibitors, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2023, 38:1, 176-191, DOI:10.1080/14756366.2022.2135512.
- [7] Abuelizz, H. A., Marzouk, M., Ghabbour, H., & Al-Salahi, R. Synthesis and anticancer activity of new quinazoline derivatives. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2017 25: 7, 1047-1054, DOI : 10.1016/J.JSPS.2017.04.022.
- [8] ImeneYakhleff ,Kenza Reffesse, Etude par docking moléculaire de l'effet anti-inflammatoire des métabolites secondaires d'Ephedraalata, mémoire de master, 2022,p:16.
- [9] Ghichi Riad ,Boucherab Karima ,Kaha Rania, Prédiction in silico de nouveaux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, mémoire de master, 2022, p:39.

- [10] Zerari Abdelheq, Etude in Silico de l'inhibition enzymatique par des molécules bioactives, mémoire de master, 2022, p:35.
- [11] Molecular Operating Environment (MOE), 2014.09; Chemical Computing Group Inc., 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2014.
- [12] Lara Kujtan and Janakiraman Subramanian, Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer, *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2019, 19:7, 547-559, DOI: 10.1080/14737140.2019.1596030.
- [13] Ishfaq A Sheikh ¹, Hani Mutlak A Hassan, In silico identification of novel Erlotinib analogues against epidermal growth factor receptor, *Anticancer Res*, 2016 Nov;36(11):6125-6132, DOI: 10.21873/anticancer.11203.
- [14] Raffaele Costanzo, Maria Carmela Piccirillo, Claudia Sandomenico, Guido Carillio, Agnese Montanino, Gennaro Daniele, Pasqualina Giordano, Jane Bryce, Gianfranco De Feo, Massimo Di Maio, Gaetano Rocco, Nicola Normanno, Francesco Perrone, Alessandro Morabito, Gefitinib in non small cell lung cancer, *J Biomed Biotechnol*, 2011, May 23,815269, DOI: 10.1155/2011/815269.
- [15] www.rcsb.org/pdb
- [16] <http://www.swissadme.ch/index.php>,
- [17] Thomas A. Halgren, Molecular force field. II. MMFF94 van der Waals and electrostatic parameters for intermolecular interactions, *J. Comput.Chem*, 1996, 17:5-6, 490, DOI:10.1002/(Sici)1096-987x(199604)17:5/6<520:Aid-
- [18] Agu, P. C., Afukwau, C. A., Orji, O. U., Ezech, E. M., Ofoke, I. H., Ogbu, C. O., Ugwuezi, E. I., and Ajia, R. P. M. Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Scientific Reports*, 2023, 7:13(1):13398.DOI: 10.1038/s41598-023-40160-2.
- [19] A.Imberty, K. D. Hardman, J.P. Carver, S. Perez:” Molecular of protein-carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site of concanavaline A, *Glycobiology*, 1991, 1:6, 631–642, DOI: 10.1093/glycob/1.6.631.
- [20] C Janiak. A critical account on n–n stacking in metal complexes with aromatic nitrogencontaining ligands. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 2000, (21), 3885 –3896, DOI: 10.1002/chin.200111252
- [21] SK Burley and GA Petsko. Aromatic–aromatic interaction: a mechanism of protein structure stabilization, *Science*, 1985, 229:4708, 23–28, DOI: 10.1126/science.3892686.

- [22] D. Piovesan, G. Minervini, and SCE Tosatt O. The ring 2.0 web server for high quality residue interaction networks, *Nucleic Acids Research*, 2016, 44:W1, W367 –W374, DOI: 10.1093/nar/gkw315.
- [23] Jiyong Park, Joseph J. McDonald, Russell C. Petter, and K. N. Houk, Molecular dynamics analysis of binding of kinase inhibitors to EGFR WT and the T790M mutant, *J. Chem. Theory Comput*, 2016, 12(4):2066-78, DOI: 10.1021/acs.jctc.5b0122.
- [24] Martiniano Bello, Binding mechanism of kinase inhibitors to EGFR and T790M, L858R and L858R/T790M mutants through structural and energetic analysis. *Biomac*, 2018, 118, Part B, 1948-1962, DOI:10.1016/j.ijbiomac.2018.07.042
- [25] Alexandru Șandor, Ioana Ionuț, Gabriel Marc, Ilioara Oniga, Dan Eniu, Ovidiu Oniga, Structure-activity relationship studies based on quinazoline derivatives as EGFR kinase inhibitors, *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023,16(4):534, DOI: 10.3390/ph16040534.
- [26] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., Feeney, P. J., Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Adv. Drug Delivery Rev*, 2001, 46(1-3), 3-26, DOI: 10.1016/s0169-409x(00)00129-0.
- [27] Veber DF1, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates, *J Med Chem*. Jun, 2002, 6;45(12), 2615-23, DOI: 10.1021/jm020017n.

Conclusion générale

Le présent travail s'est focalisé sur l'étude *in silico* d'une série de dérivés de la quinazoline en tant qu'inhibiteurs potentiels du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), aussi bien sous sa forme normale (EGFR-WT, PDB: 1M17) que mutée (EGFR-Muté, PDB: 4I22), en comparaison avec des inhibiteurs de référence tels que le Géfitinib et l'Erlotinib.

L'analyse des résultats de docking moléculaire a permis de mettre en évidence plusieurs points clés :

- Le composé L21 a montré une affinité remarquable pour la forme normale d'EGFR (WT) avec une énergie de liaison équivalente à celle du Géfitinib et supérieure à celle de l'Erlotinib. Toutefois, son affinité plus faible pour la forme mutée suggère une faible sélectivité, ce qui limite son intérêt dans un contexte de thérapie ciblée contre les mutations d'EGFR, mais le positionne comme un candidat potentiel pour inhiber la forme normale d'EGFR dans d'autres contextes pathologiques.
- Certains composés, notamment L22 et L23, présentent des énergies de liaison plus favorables avec la forme mutée d'EGFR par rapport à la forme normale, suggérant une sélectivité potentielle pour la mutation, ce qui est un critère important pour minimiser les effets secondaires en thérapie ciblée.
- Le composé L23, en particulier, a montré une énergie de liaison (-7,999 kcal/mol) très proche de celle du Géfitinib (-8,00 kcal/mol), avec une masse molaire plus faible (411,52 g/mol), ce qui peut favoriser une meilleure pénétration dans le site actif.
- L'analyse des interactions a révélé que L23 se lie dans le même site actif que le Géfitinib, mais en établissant des contacts différents, notamment avec ARG841 et GLY796, suggérant un mode de liaison alternatif qui pourrait être exploité pour contourner certaines résistances aux inhibiteurs existants.
- Sur le plan pharmacocinétique, tous les composés (L21, L22 et L23) respectent les règles de Lipinski et de Veber, indiquant une bonne oralité potentielle et une biodisponibilité favorable.

- Les résultats obtenus à partir des études de docking moléculaire sont en bon accord avec les données expérimentales *in vitro*, qui mesurent la capacité des composés à tuer les cellules cancéreuses (cytotoxicité). Cela signifie que les composés ayant montré une forte affinité de liaison avec la protéine EGFR lors des simulations informatiques sont les mêmes qui ont présenté une bonne activité antiproliférative en laboratoire.

Ces observations suggèrent que ces composés agissent probablement en inhibant le récepteur EGFR à l'intérieur des cellules, ce qui en fait de bons candidats pour le développement de traitements anticancéreux ciblés.

Perspective

Compte tenu de la forte affinité de liaison du composé L21 avec la forme normale de l'EGFR (EGFR-WT), il peut être envisagé comme un candidat médicamenteux potentiel pour évaluer son efficacité dans les contextes pathologiques suivants:

- Le cancer colorectal exprimant EGFR-WT
- Le carcinome épidermoïde de la tête et du cou
- Les maladies inflammatoires de la peau, telles que le psoriasis

En ce qui concerne les composés L22 et L23, leurs profils d'interaction et leur activité cytotoxique suggèrent qu'ils méritent des études approfondies, notamment :

- Des simulations de dynamique moléculaire (MD simulation) pour évaluer la stabilité du complexe ligand-protéine ;
- Des évaluations biologiques *in vitro* sur différentes lignées cellulaires cancéreuses, et surtout EGFR muté ;
- L'application de ces composés à d'autres mutations activatrices fréquentes de l'EGFR, telles que la délétion de l'exon 19 ou la mutation L858R, permettrait d'élargir l'évaluation de leur sélectivité et efficacité thérapeutique potentielle ;
- Des études de relation structure-activité (SAR) en vue d'optimiser leur structure chimique et leur efficacité thérapeutique.

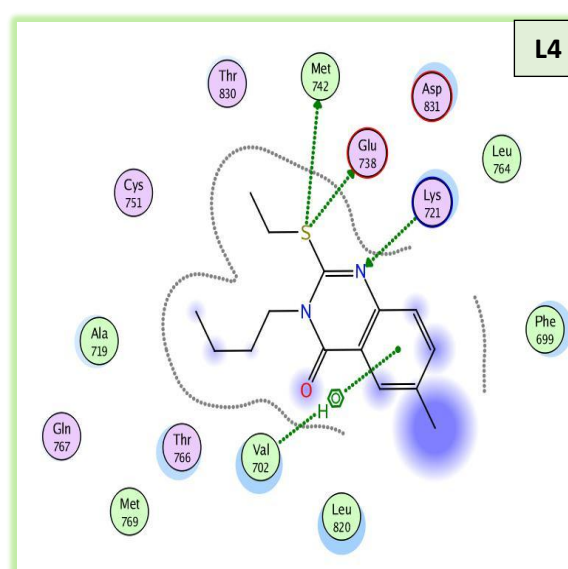
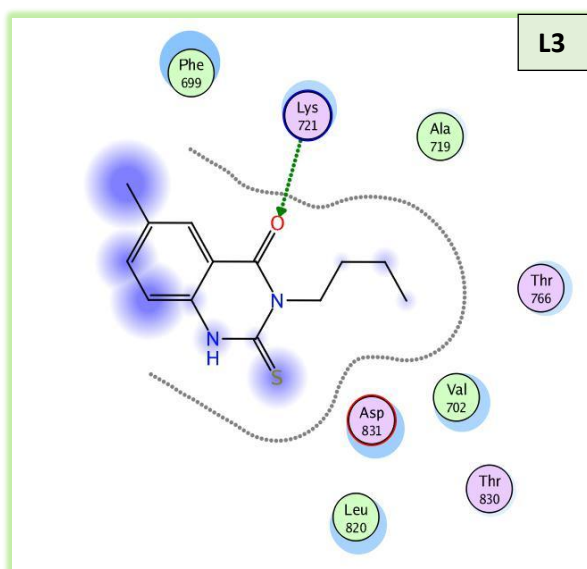
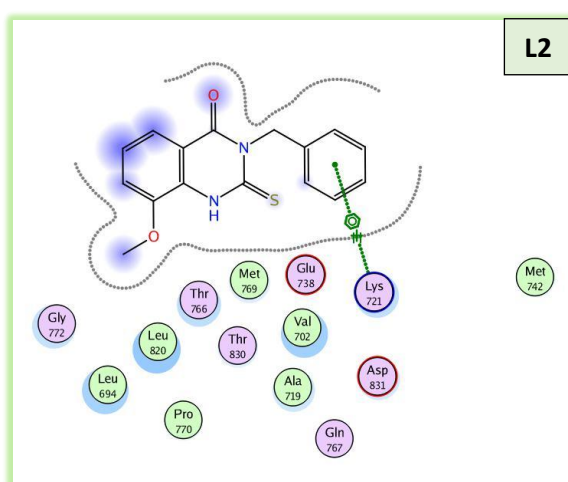
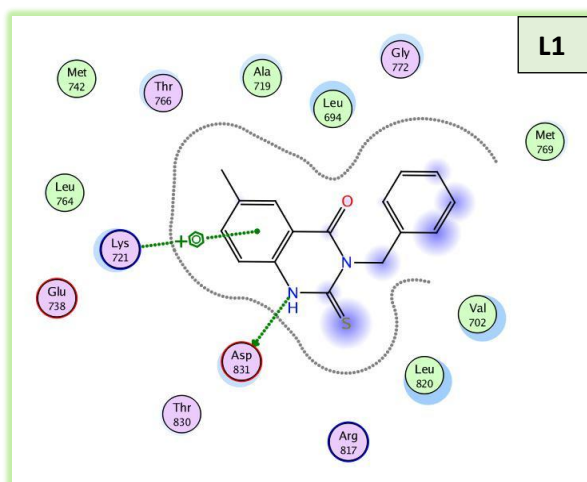
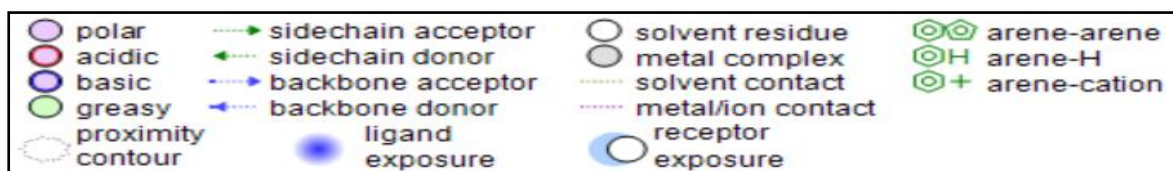
ANNEXE

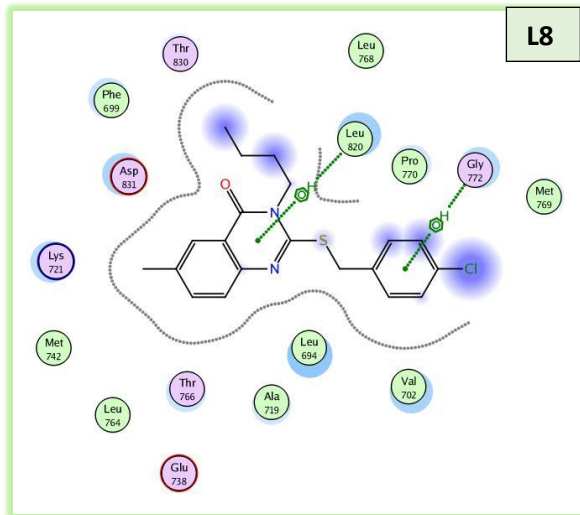
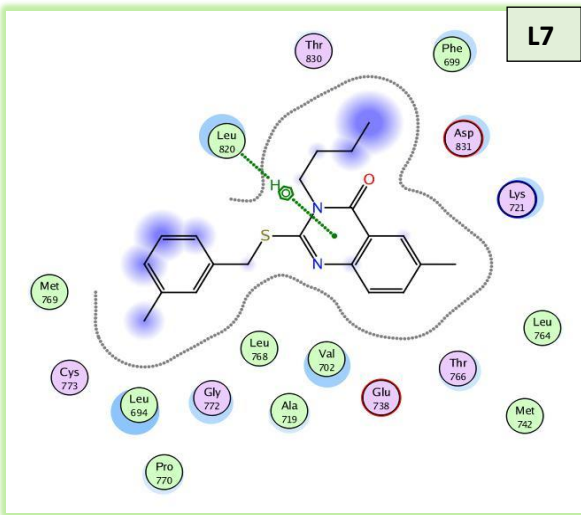
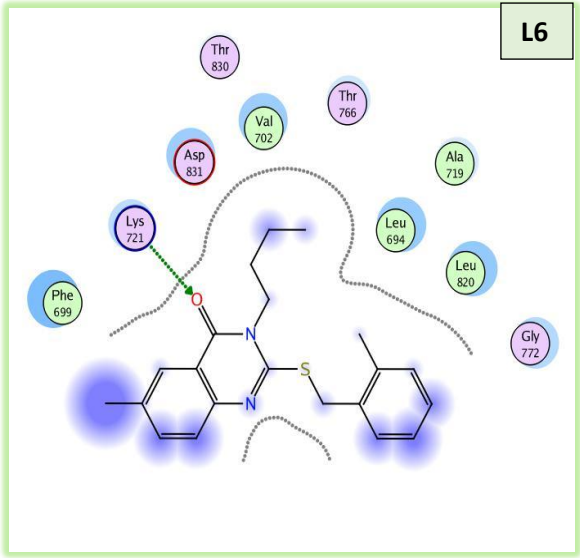
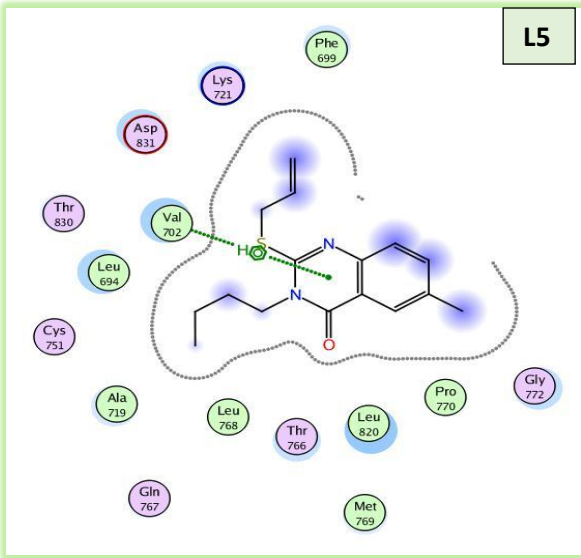
Tableau III: Scores et interactions entre les dérivés de la quinazoline et les résidus du site actif de la protéine EGFR-muté (ID: 4I22).

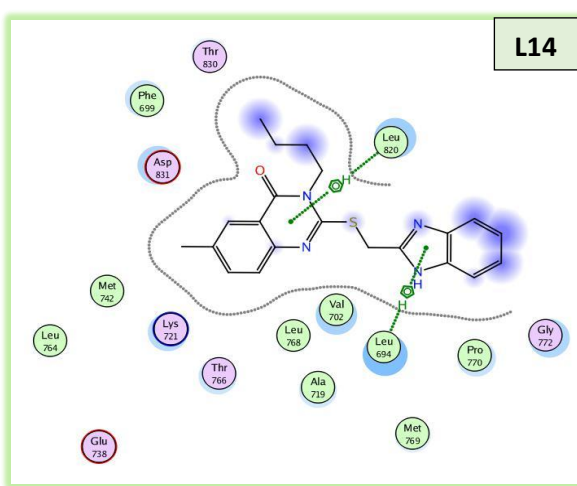
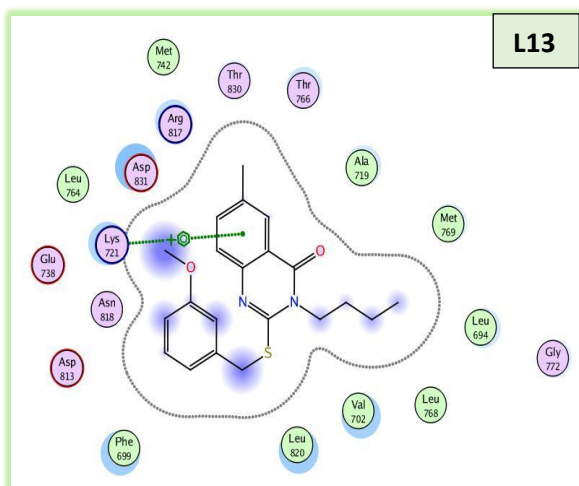
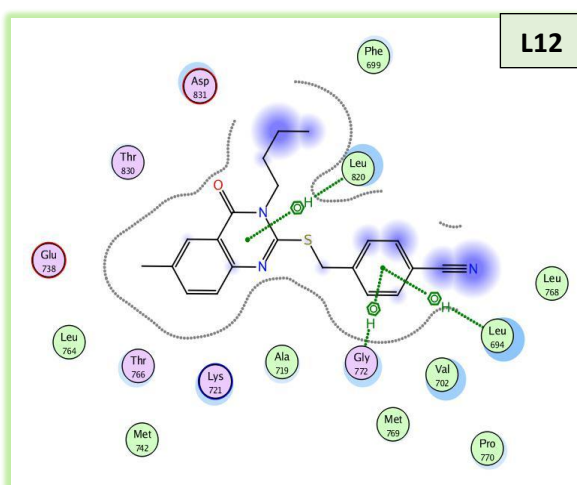
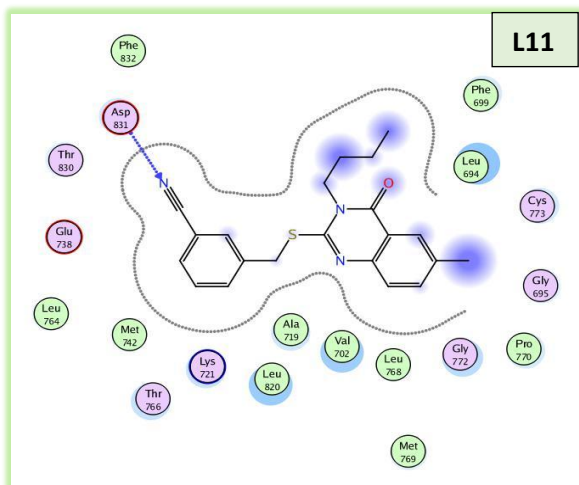
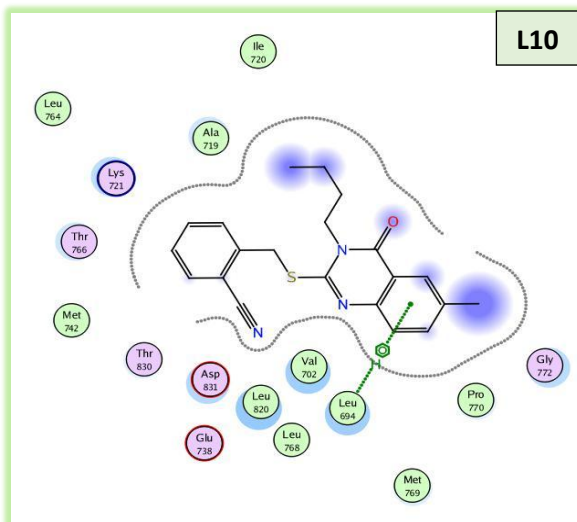
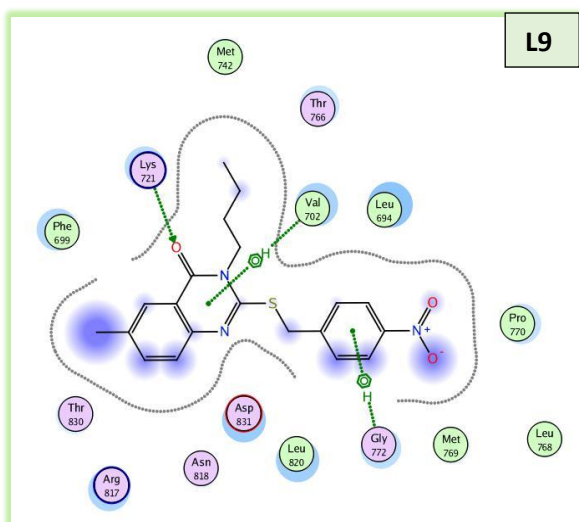
ligand	IC50 (μM)	Score (kcal /mol)	Atome de ligand	Atome de récepteur	Résidus impliqués	Type interaction	Distance (Å°)	Eergies (kcal /mol)
L1	10.63	-6.3736	S23 6-ring 6-ring	NZ CG1 CD2	LYS745 VAL726 LEU844	H-acceptor Pi-H Pi-H	4.40 3.96 3.93	-4.0 -0.9 -0.6
L2	2.7	-6.1358	N15 S23	OD1 NZ	ASP855 LYS745	H-donor H-acceptor	3.56 4.43	-1.0 -2.2
L3	3.73	-5.6495	/	/	/	/	/	/
L4	4.14	-6.4149	S2 17	O	ARG841	H-donor	3.15	-0.2
L5	5.65	-6.6553	6-ring 6-ring	CG1 CD2	VAL726 LEU844	Pi-H Pi-H	4.07 4.41	-0.7 -0.6
L6	6.3	-7.5059	C2 22	O	ARG841	H-donor	3.42	-0.7
L7	4.45	-6.9185	6-ring 6-ring	CG1 CG2	VAL726 VAL726	Pi-H Pi-H	4.37 4.52	-0.9 -0.8
L8	3.7	-7.0835	6-ring 6-ring	CB CB	CYS797 CYS797	Pi-H Pi-H	4.54 4.06	-0.7 -0.7
L9	4.56	-7.0690	S31	O	ARG841	H-donor	3.27	-0.2
L10	3.7	-7.5456	6-ring	CG1	VAL726	Pi-H	3.96	-0.9
L11	6.1	-7.4558	N47 6-ring	CA CD1	ASP855 LEU718	H-acceptor Pi-H	3.59 3.95	-1.0 -0.8
L12	7.5	-7.0140	6-ring 6-ring	CD1 CA	LEU718 GLY796	Pi-H Pi-H	3.93 3.86	-1.1 -0.8
L13	6.79	-7.1460	/	/	/	/	/	/
L14	7.8	-7.3631	6-ring	CG1	VAL726	Pi-H	3.86	-1.0
L15	4.11	-6.8027	6-ring 6-ring	CG1 CB	VAL726 CYS797	Pi-H Pi-H	4.10 4.01	-1.2 -1.1
L16	5.75	-7.6672	/	/	/	/	/	/
L17	3.9	-7.7491	6-ring 6-ring 6-ring	CD1 CG2 CA	LEU718 VAL726 GLY796	Pi-H Pi-H Pi-H	3.93 4.14 3.86	-1.1 -0.6 -0.8
L18	3.04	-7.1406	S2 6-ring	O CB	ARG841 ARG841	H-donor Pi-H	3.22 4.16	-0.4 -0.9
L19	5.6	-7.6845	S16 6-ring	NZ CB	LYS745 ARG841	H-acceptor Pi-H	4.41 4.22	-0.7 -0.8
L20	4.14	-7.3384	6-ring	CG1	VAL726	Pi-H	4.07	-1.3
L21	1.85	-7.4079	6-ring	CD1	LEU718	Pi-H	4.09	-1.1
L22	2.5	-7.8990	6-ring	CB	CYS797	Pi-H	4.12	-0.8
L23	2.6	-7.9995	S17 6-ring	O CA	ARG841 GLY796	H-donor Pi-H	3.38 4.72	-2.6 -0.8
L24	5.39	-5.7216	6-ring	CG2	VAL726	Pi-H	4.39	-0.7
L25	4.77	-6.8079	N19 N19 6-ring 6-ring	OD1 NZ CG1 CD2	ASN842 LYS745 VAL726 LEU844	H-donor H-acceptor Pi-H Pi-H	3.22 3.52 3.96 3.93	-0.9 -0.3 -0.6 -0.6
L26	5.03	-5.6540	/	/	/	/	/	/
Lref	4.3	-8.0026	CAP11 NBE14 N3 39 NBE14 NBE14	O OD1 N OD1 OD2	LEU718 ASP800 MET793 ASP800 ASP800	H-donor H-donor H-acceptor Ionic ionic	3.45 2.95 3.46 2.95 3.87	-0.7 -10.1 -2.1 -4.8 -0.8

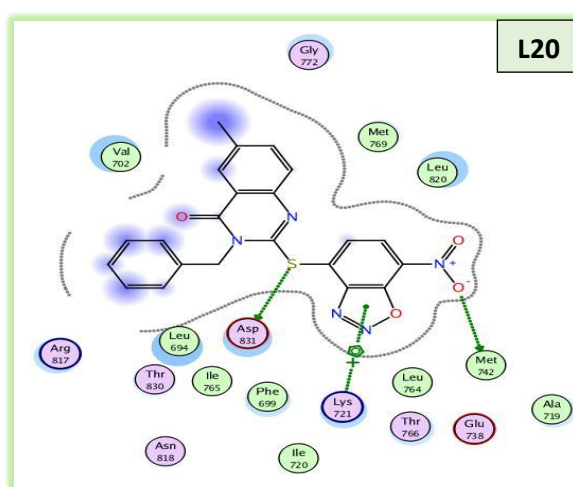
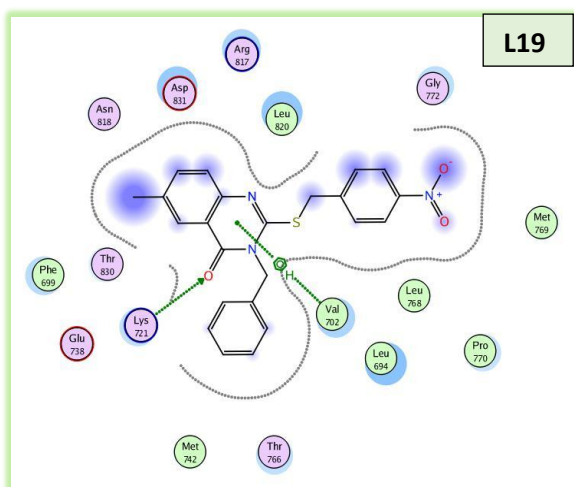
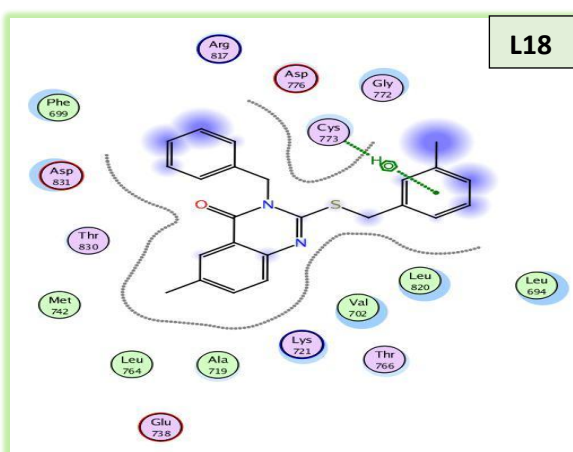
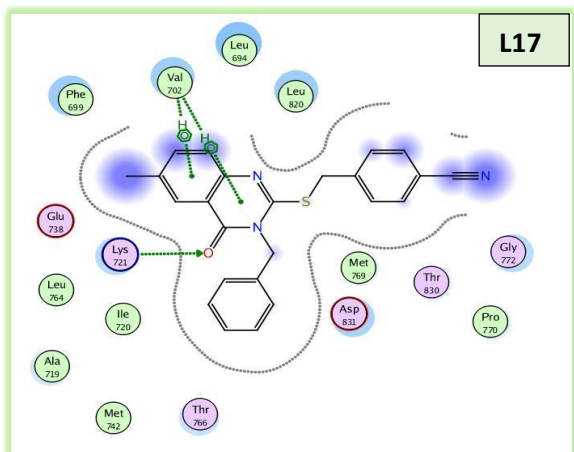
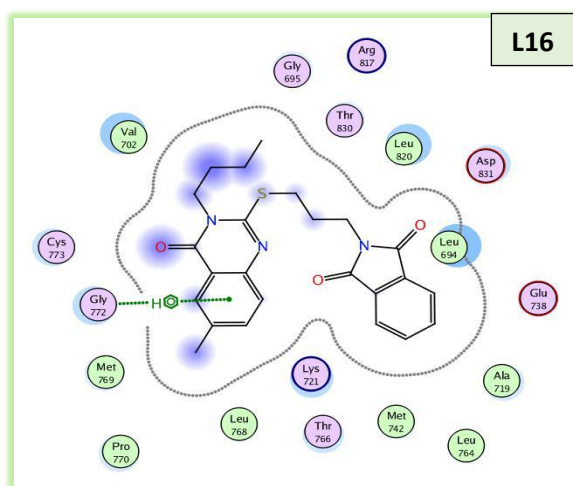
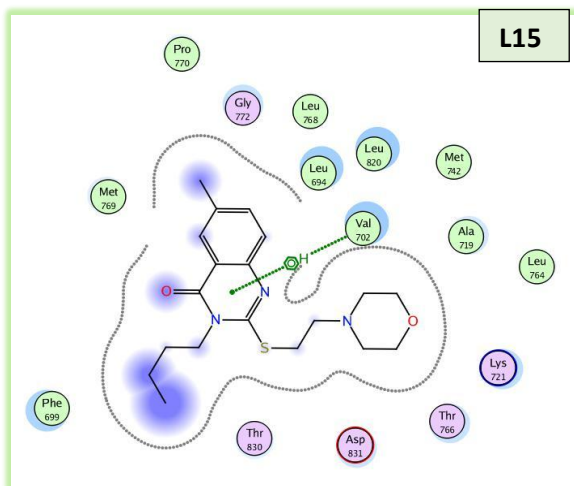
Les interactions entre les ligands et les résidus de site actif pour les deux enzymes normale (ID: 1M17) et (ID: 4I22) muté.

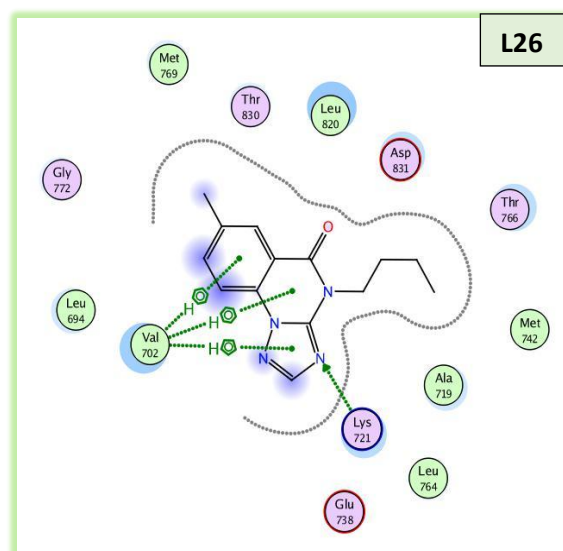
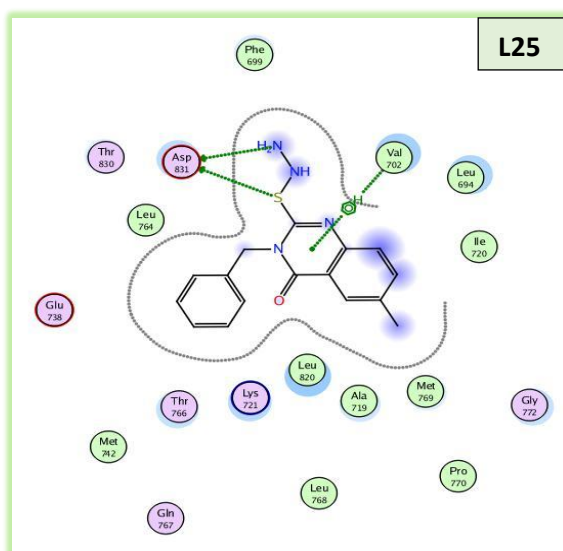
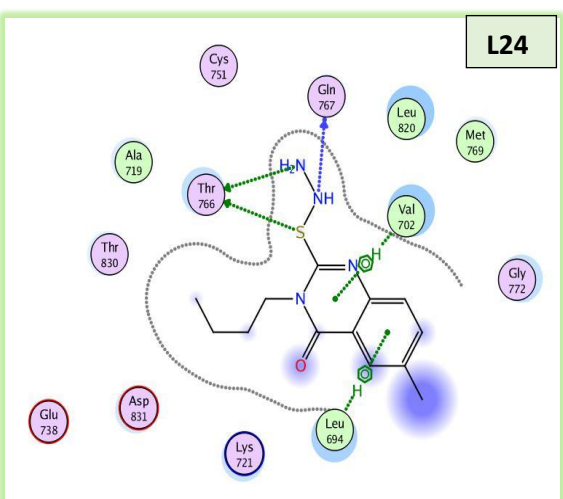
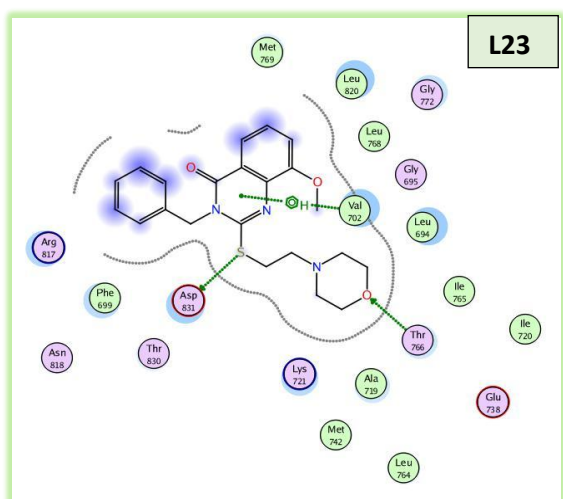
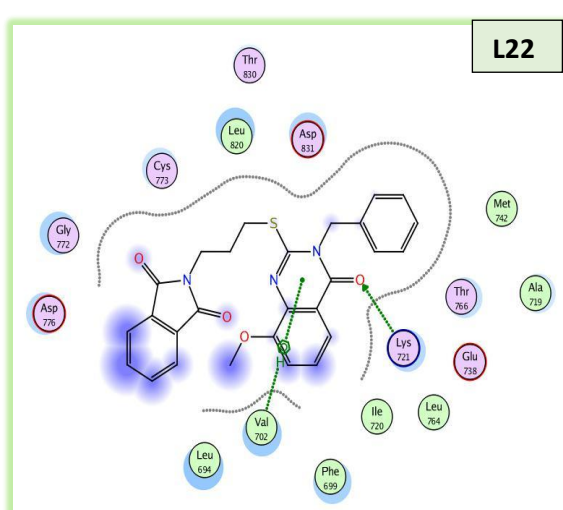
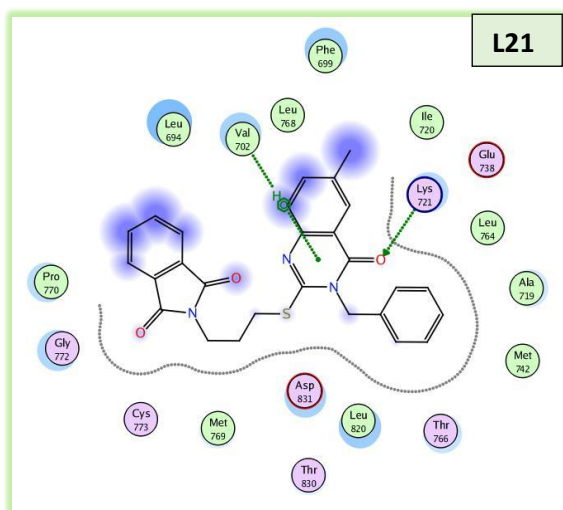
1: EGRF-WT (ID: 1M17).



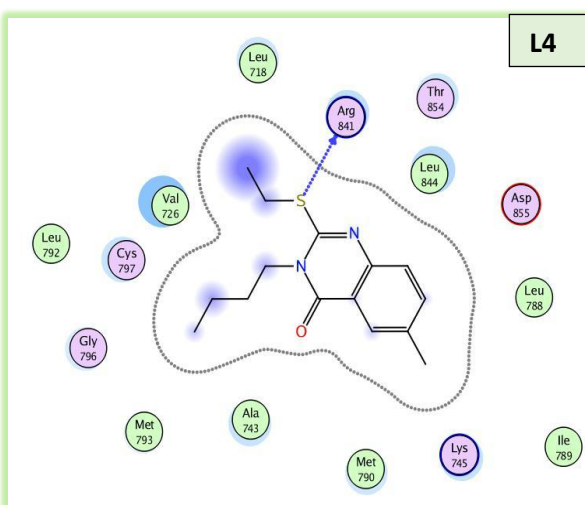
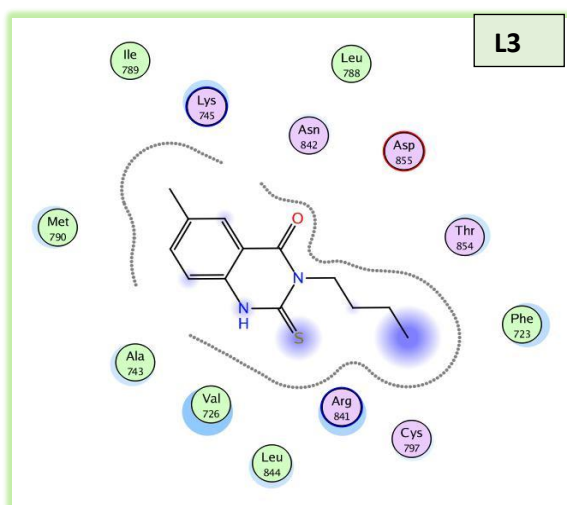
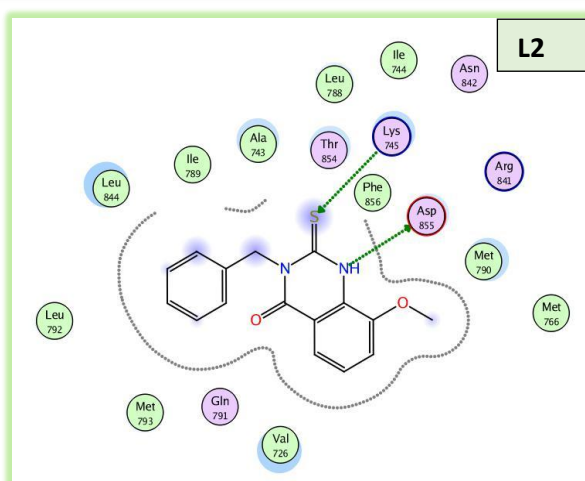
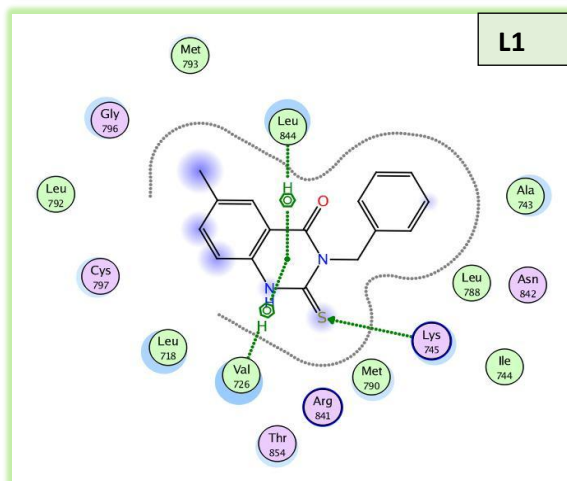
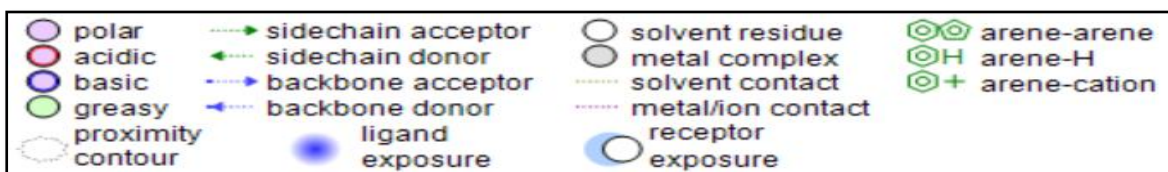


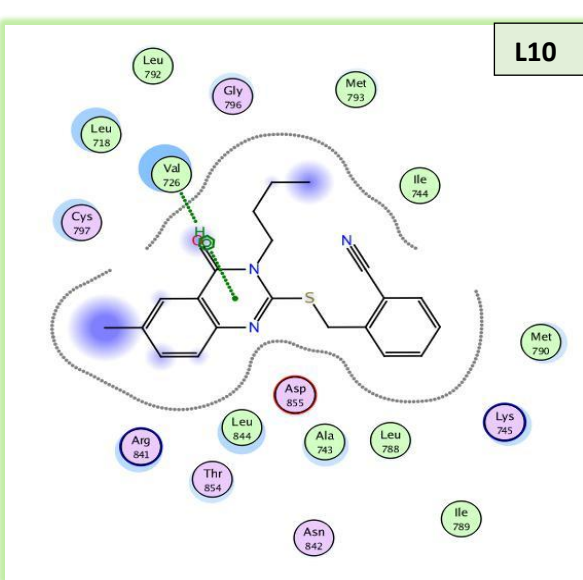
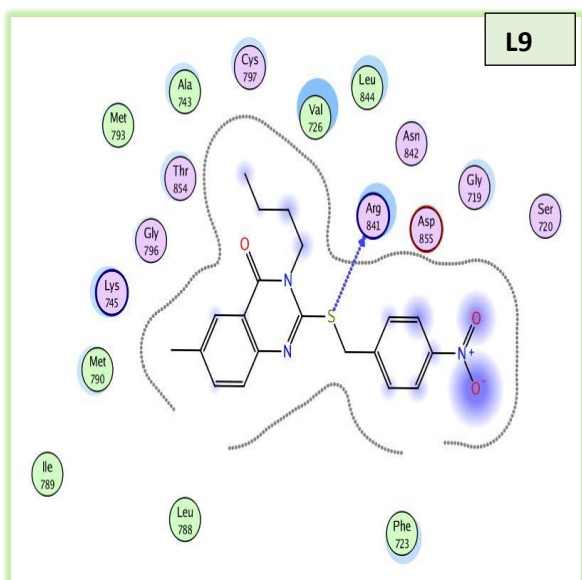
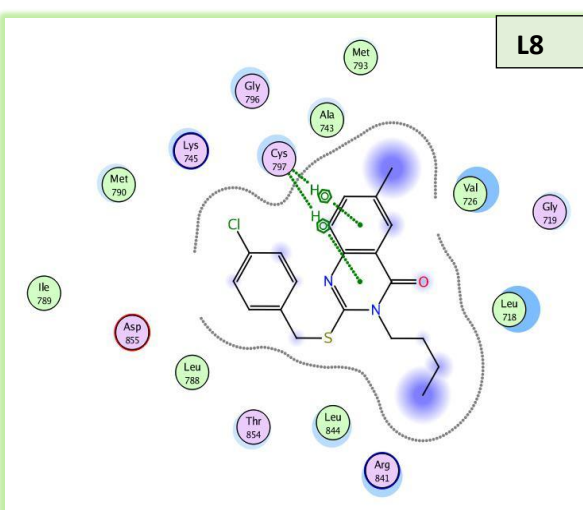
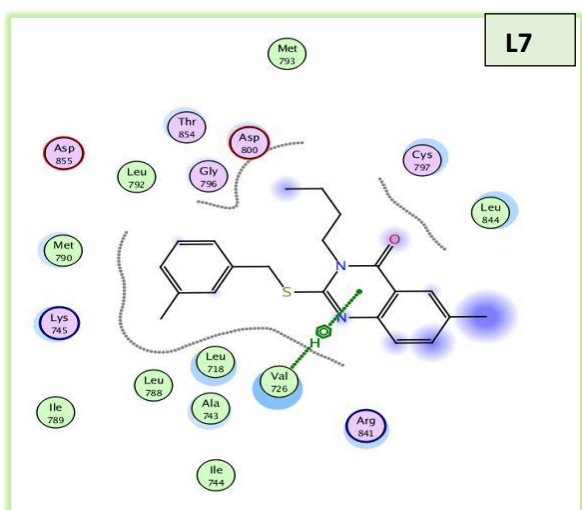
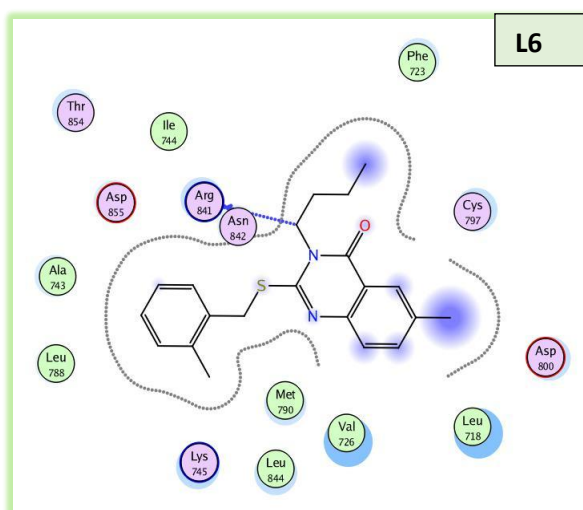
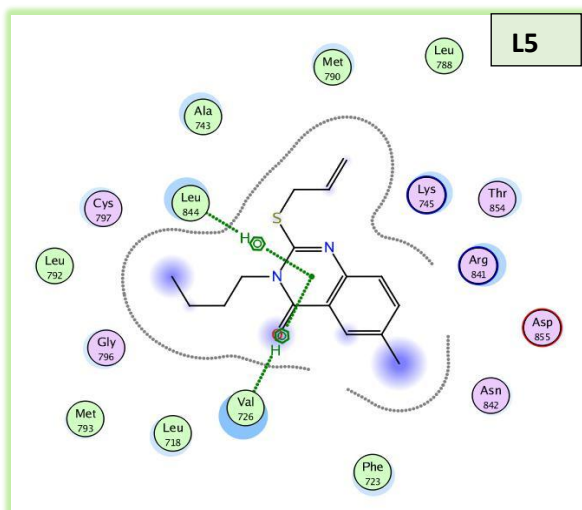


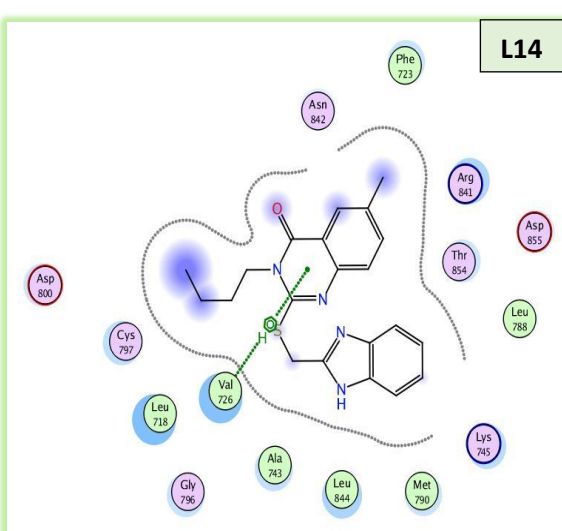
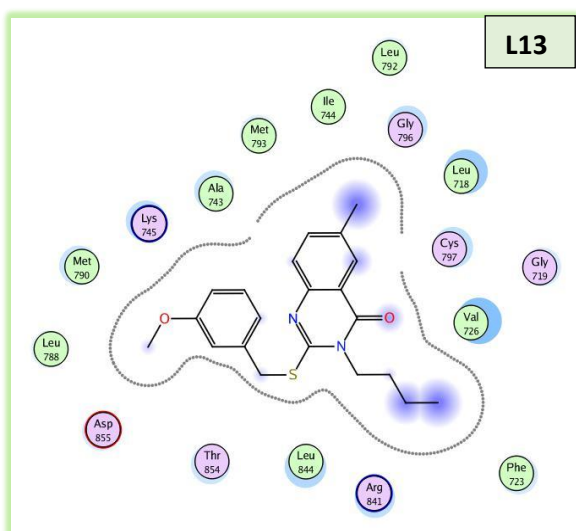
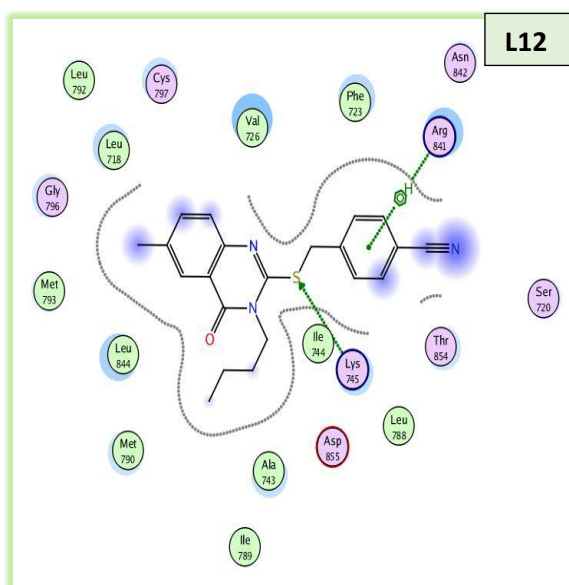
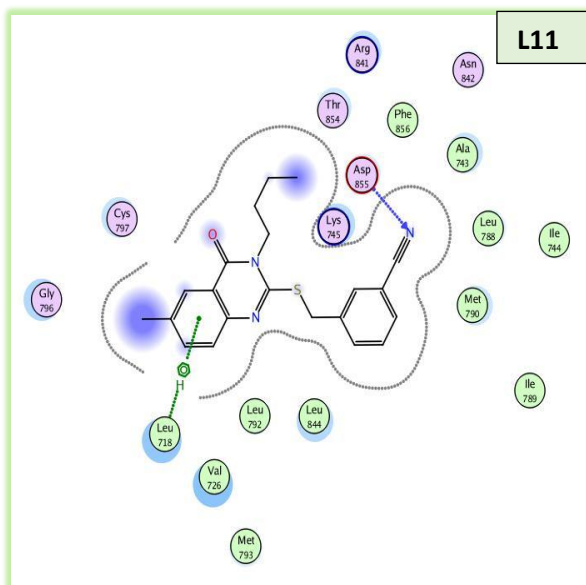


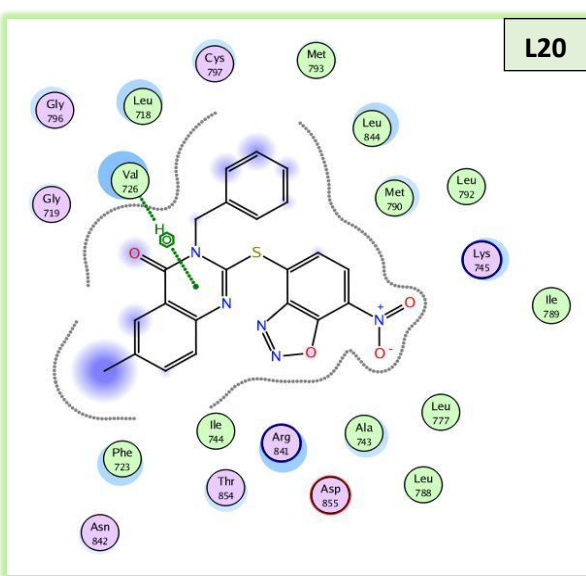
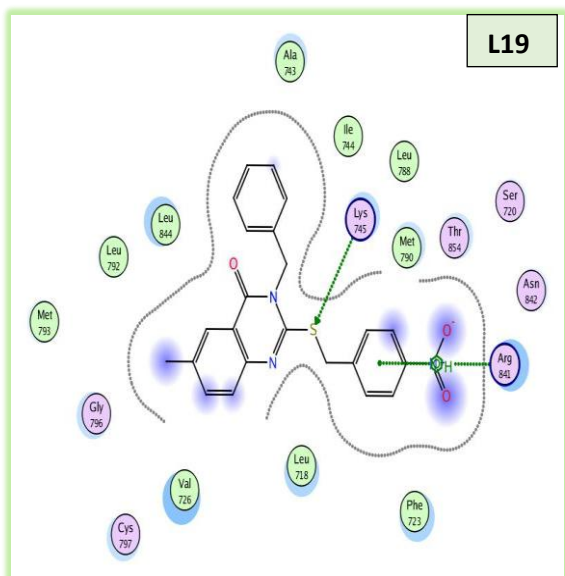
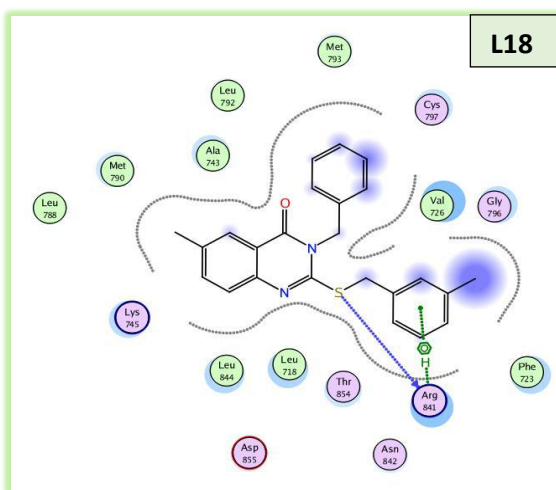
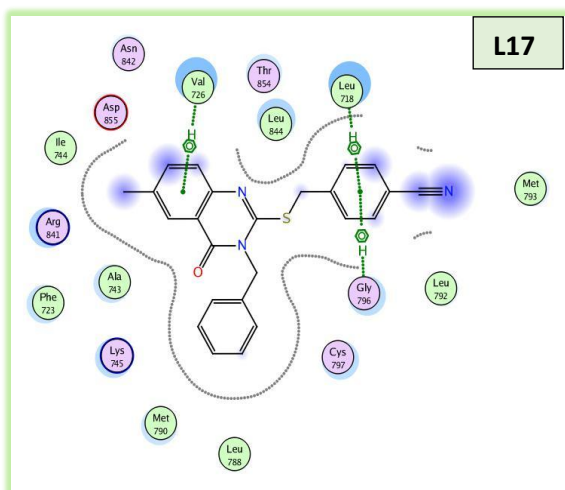
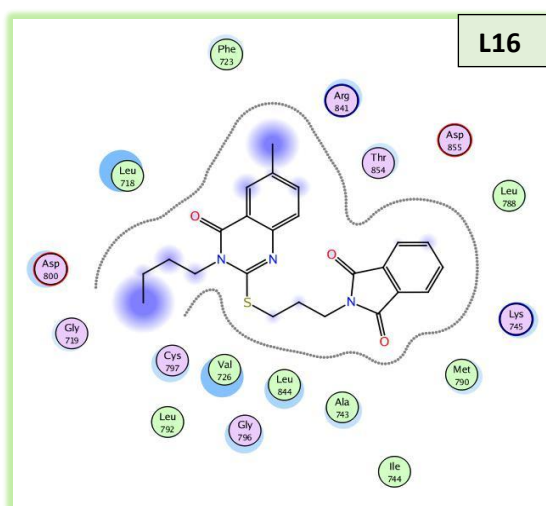
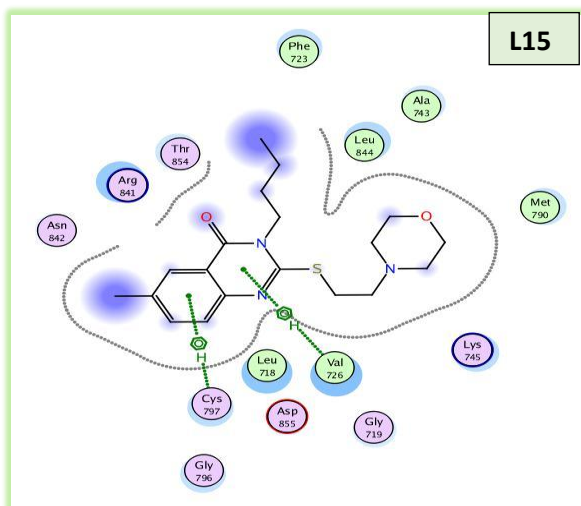


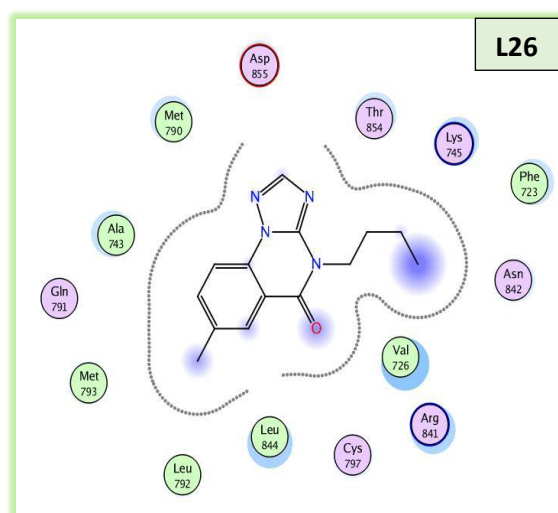
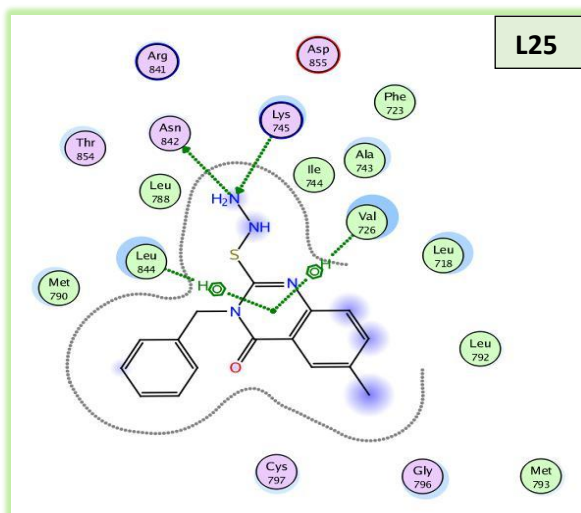
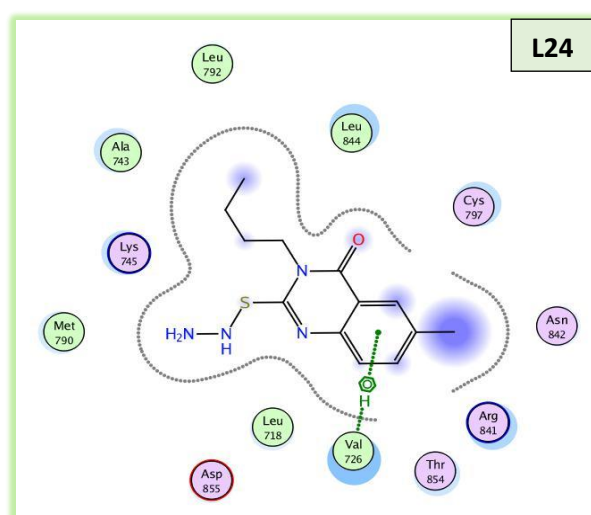
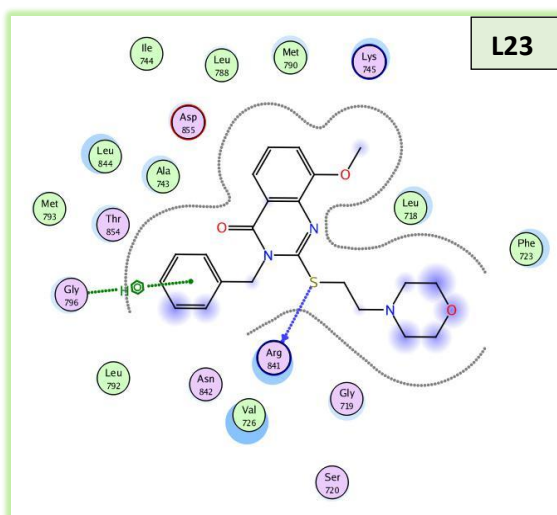
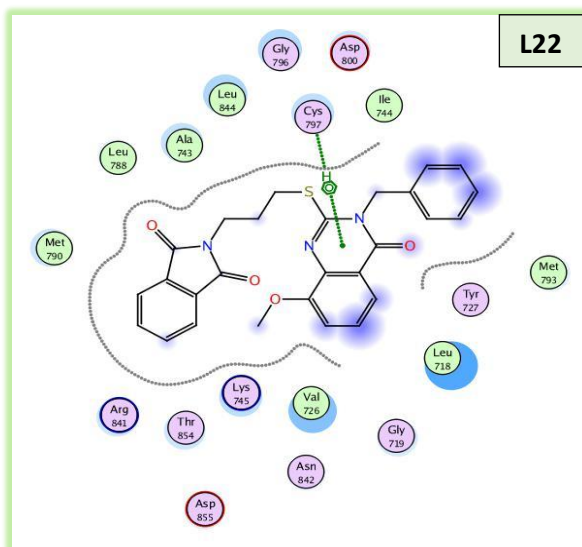
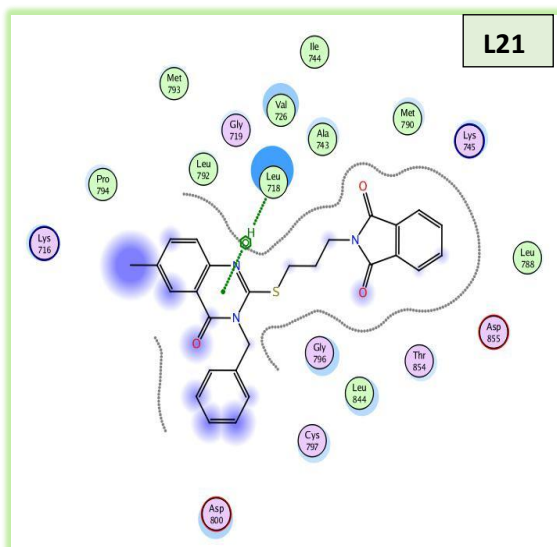
2: EGRF-muté (ID :4I22) .













تصريح شرفي

خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية لإنجاز بحث

(ملحق القرار 1082 المؤرخ في 2021/12/27)

أنا الممضي أسفله،

السيد(ة): بوينجمة تاجا

تخصص: كيمياء صيدلانية

الصفة: طالب سنة ثانية ماستر كيمياء

الحامل(ة) لبطاقة التعريف الوطنية رقم: 205550038. الصادرة بتاريخ: 2020.01.05

المسجل بكلية: كلية العلوم الدقيقة. قسم: علوم المادة. والمكلف

بانجاز أعمال بحث : مذكرة ماستر في الكيمياء

عنوانها: Docking moléculaire des inhibiteurs de l'EGFR kinase

أصرح بشرفي أنني التزم بمراعات المعايير العلمية والمنهجية ومعايير الأخلاقيات المهنية والنزاهة الأكاديمية المطلوبة في انجاز البحث المذكور أعلاه وفق ما ينص عليه القرار رقم 1082 المؤرخ في 2021/12/27 المحدد للقواعد المتعلقة بالوقاية من السرقة العلمية ومكافحتها.

التاريخ: 2025/05/25

إمضاء المعني بالمر