



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

MÉMOIRE DE MASTER

Science de la matière
Filière : Chimie
Spécialité : Chimie pharmaceutique

Présenté et soutenu par :
Fatma Djahra

Le : 03-6-2025

Étude de docking moléculaire d'une variété de composés naturels pour le traitement du cancer du sein.

Jury :

Mr	Boumedjane Youcef	Pr	Université de biskra	Président
Mme	Zekri Afaf	M.C.A	Université de biskra	Encadrante
Mme	Almi Iman	M.C.B	Université de biskra	Examinatrice

Année universitaire : 2024 / 2025



Dédicace

Louange à Dieu, le Généreux en bénédictions, le Généreux en bonté, le
Dispensateur de bienfaits et le Généreux en dons.

Grâce à Dieu, à sa grâce et à son succès

Ma remise de diplôme

De l'Université de Biskra, deuxième degré, Master, spécialité chimie
pharmaceutique

Louange à Dieu, aucun chemin n'a de fin, aucun effort n'a été achevé et aucun
effort n'a été perfectionné sans sa grâce et sa générosité.

À celle qui m'a appris que donner n'a pas de limites, et qui a ouvert la voie à ma
vie, ma mère bien-aimée

À mon soutien dans cette vie et source de sécurité, à celui de qui je tire ma force
et mon soutien tout au long de mon parcours académique, mon cher père.





Remerciement

Au nom de Dieu, le plus gracieux, le plus miséricordieux

(Et leur dernière supplication sera : « Louange à Dieu, Seigneur des mondes. »)

Tout d'abord, je remercie Dieu Tout-Puissant de m'avoir accordé les bénédictions de la santé, de la détermination et de la patience, qui m'ont permis d'achever ce travail, et de m'avoir aidé et guidé dans mes pas. À Lui soient louées en premier et en dernier lieu, extérieurement et intérieurement.

Je voudrais également exprimer ma profonde gratitude au Dr Zekri Afaf pour le soutien et les conseils qu'elle m'a apportés tout au long de ce parcours académique. Son soutien a été une source d'inspiration et ses précieux conseils m'ont motivé à faire de mon mieux. Je n'oublierai jamais sa patience et son dévouement au suivi et à la révision. Elle était vraiment un modèle de professionnalisme et de dévouement.

Je voudrais exprimer mes sincères remerciements et ma gratitude à tous ceux qui m'ont aidé et contribué à la réalisation de ce travail, en particulier à l'éminent comité d'examen : le professeur Boumejane Youcef et le professeur Almi Imane, pour leur généreuse présence et leur lecture attentive de ma thèse, ainsi que pour leurs commentaires, qui ont enrichi la discussion et contribué à améliorer mon travail, ajoutant ainsi une véritable valeur scientifique à cet effort.

Je ne peux manquer d'exprimer ma profonde gratitude à mes professeurs et au personnel du département de chimie pour tout le soutien et les encouragements qu'ils m'ont apportés tout au long de mes années d'études. Ils ont été d'une grande aide et n'ont jamais hésité à nous faire part de leurs connaissances et de leurs conseils. Je tiens à exprimer ma gratitude à mes collègues qui ont partagé ce voyage avec moi, avec tous ses défis et ses ambitions. Nous avons été partenaires dans l'effort et dans l'effort, tout comme nous sommes partenaires dans cette réalisation aujourd'hui.

Enfin, je demande à Dieu de faire en sorte que ce travail soit sincèrement fait pour Lui, et qu'il soit la première pierre de l'édifice pour construire un avenir académique et professionnel honorable.

Résumé:

Ce travail s'inscrit dans le cadre de la recherche de nouveaux inhibiteurs du récepteur des œstrogènes de type α (ER α), une cible majeure dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant. Une étude de docking moléculaire a été menée sur une série de composés d'origine végétale, dans le but d'évaluer leur affinité de liaison au site actif du récepteur. Parmi les molécules testées, deux composés, désignés C1 et C23, ont été sélectionnés sur la base de leurs scores de docking, supérieurs à celui de l'estradiol, ligand endogène de référence. Ces deux candidats présentent une bonne affinité de liaison, avec des interactions stables impliquant les résidus clés du site actif. Les analyses ADME et toxicologiques (SwissADME et ProTox-3) suggèrent une bonne biodisponibilité orale et une faible toxicité prévisible, renforçant leur intérêt en tant que candidats thérapeutiques issus de sources naturelles.

Mots-clés : Cancer du sein, récepteur ER α , composés naturels, docking moléculaire, ADME, toxicité prédictive, in silico.

Abstract :

This work is part of the ongoing search for novel inhibitors of estrogen receptor alpha (ER α), a key target in the treatment of hormone-dependent breast cancer. A molecular docking study was conducted on a series of plant-derived compounds to evaluate their binding affinity to the active site of the receptor. Among the tested molecules, two compounds, designated C1 and C23, were selected based on their docking scores, which were higher than that of estradiol, the endogenous reference ligand. These two candidates exhibited strong binding affinity and formed stable interactions with key active site residues. Furthermore, ADME and toxicity predictions (SwissADME and ProTox-3) suggest good oral bioavailability and low expected toxicity, supporting their potential as therapeutic candidates derived from natural sources.

Keywords: Breast cancer, ER α receptor, natural compounds, molecular docking, ADME, predictive toxicity, in silico.

Sommaire

Dédicace.....	I
Remerciement	II
Résumé :	III
Abstract :.....	III
Sommaire	IV
Liste des figures	VIII
Liste des abréviations	X
Introduction générale :.....	13
Références bibliographiques :.....	15
Chapitre I Généralités sur cancer du sein	16
I. le sein.....	17
II. Anatomie du sein :	17
III. Le cancer du sein:	18
IV. Type du cancer du sein :	19
IV.1 .Cancers in-situ ou non infiltrant :	19
V. Les facteurs de risque :	20
V.1 Facteurs hormonaux endogènes :	20
V.1 .1 Age précoce des menstruations :	21
V.1.2 La ménopause tardive :	21
V.2. Facteur hormonaux exogènes	21
V.2.1. Contraceptifs oraux.....	21
V.2.2 Traitement hormonal substitutif (THS) :.....	22
V.3 .Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires	22
V .3.1 Les antécédents familiaux :	22
V.3.2. Rayonnement ionisantes.....	22
V.3.3 Age :.....	23

VI . Symptômes :	23
VII . Diagnostic :	24
VII.1 . Circonstances de découverte :	24
VII.2. Mammographie, échographie	24
VII.3. La mammographie	25
VII.4. Examen clinique	25
VIII .Traitement:	26
VIII.1 La Chirurgie.	26
VIII.1 .1. Chirurgie conservatrice du sein (tumorectomie) :	26
VIII.1 .2. Mastectomie totale (chirurgie non conservatrice) :	27
VIII.2 La radiothérapie :	27
VIII.3 Chimiothérapie :	28
VIII.4 L'hormonothérapie :	28
IX. Mécanisme d'action des œstrogènes	29
X. Oestrogène et cancer du sein	30
XI .Anti-œstrogènes :	30
XI .1. Anti-œstrogènes : SERM.....	31
XI .2. Anti-œstrogènes SERD	31
Références bibliographiques :	33
Chapitre II docking moléculaire.....	37
.Introduction.....	38
1. Docking moléculaire:	39
2. Principe de docking :	39
Types de docking moléculaire :	40
1. Le Docking rigide :	40
2. Docking flexible :	41
3. Docking semi-flexible :	41

Les outils de docking moléculaire :	42
2.1. Le récepteur.....	42
2.2. Ligand :	42
Pharmacocinétique des médicaments :	43
1. La concentration 50% d'un inhibiteur IC50 :	43
2. Les propriétés ADME :	43
2.1 Absorption :	43
2.2 Distribution :	44
2.3. Métabolisme :	44
2.4 Elimination :	45
Propriétés physicochimiques :	45
Les propriétés « drug-like » sur la base de Lipinski :	45
Règle de Veber	46
Références bibliographique	47
Chapitre III Résultat et discussion.....	51
I. Introduction :	51
II. Méthodes de calcul :	51
II.1. Préparation et optimisation de l'enzyme et des ligands :	51
II.1.a. Préparation et optimisation du récepteur :	51
II.1.b . Préparation des inhibiteurs	52
II .2. Exécution du docking moléculaire :	55
II.3. Prédiction ADMET et biodisponibilité :	56
III. Résultats et discussion	57
III.1 Simulation de Docking moléculaire	57
III.1.1. Interaction RE α –Ligands (enzyme 1: 1G50) :	58
III.2. Évaluation des propriétés ADME :	67

III.2.1. Propriétés physico-chimiques :.....	67
III.2.2. Analyse des propriétés de chimie médicinale des ligands ciblant ER α	70
III.2.3. Analyse métabolique approfondie fondée sur le profil de l'estradiol (EST) et le récepteur ER α (PDB : 1G50).....	71
III.2.4. Évaluation prédictive de la toxicité des ligands.....	73
Références bibliographiques	76
Conclusion générale	80

Liste des figures

Figure I.1: quadrants du sein.....	18
Figure I.2: carcinome canalaire in situ [30].....	20
Figure I.3: classification des localisations tumorales des cancers du sein	26
Figure II.1 : Représentation schématique du docking de deux molécules.....	38
Figure II.2 : Principe général de docking moléculaire.....	40
Figure II.3 : Les deux phases de métabolisme.....	44
Figure II.4 : Représentation schématique de devenir d'un médicament dans l'organisme.....	45
Figure II.5: Les règles de Lipinski s'appliquent à la morphine. La morphine satisfait à toutes les règles de Lipinski et a une biodisponibilité de 33 % chez l'homme.....	46
Figure III.1: structure du récepteur aux estrogène de type α (PDB ID:1G50).....	51
Figure III.2: interactions entre le ligand EST et les résidus de la poche de l'enzyme 1G52 (structure 3Det2D).....	63
Figure III.3 Interactions entre le ligand C23 et les résidus de la poche de l'enzyme 1G50 (structure 3Det2D).....	65
Figure III.4. Interactions entre le ligand C1 et les résidus de la poche de l'enzyme 1G50 (structure 3Det2D).....	66

Liste des tableaux

Tableau I.1: classification ACR	24
Tableau III.1: données cristallographiques de l'enzyme (PDB ID: 1G50)	52
Tableau III.2: structures chimiques de dérivés issus de plantes médicinales	53
Tableau III.3: Résidus de la première cavité détectée par MOE du RE α	58
Tableau III.4: scores et interactions entre les dérivés issus de plantes midicinales et les résidus du site actif de la protéine (PDB ID : 1G50).....	58
Tableau III.5 : Propriétés physiques et chimiques des deux composés et du ligand de référence.....	67
Tableau III.6 :Résultats de la prédiction ADME des deux composés étudiés et du ligand de référence.....	70
Tableau III.7 : Similitude médicamenteuse et biodisponibilité des composés 1, 23 et du ligand deréférence.....	71
Tableau III.8 :Prédiction de la toxicité des ligands étudiés, y compris celle du ligand de référence.....	73

Liste des abréviations

2D:2- Dimension

3D : 3-Dimensional.

Å : Angström.

ADME: Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination.

ALa: alanine

Arg: arginine

Asn: asparagine

Asp: acide aspartique

Leu: leucine

Glu: acide glutamique

Gly: glycine

Cys: cystéine

His: histidine

Lys: lysine

Met: méthionine

BBB: Blood–Brain Barrier permeability,

E : Enzyme

Lréf : Ligand de référence

Log P: Logarithm of partition coefficient of compound between n-octanol and water,

MM : Mécanique Moléculaire

MOE : Molecular Operating Environment

n-HA: Number of hydrogen bond acceptors,

n-HD: Number of hydrogen bonds donors.

n-ROTB: Number Of Rotatable, MW: Molecular Weight,

PDB : Protein Data Bank.

PHE : phenylalanine

RMN : Résonance magnétique nucléaire

RMSD : Root-Mean-Square Deviation

S : Substrat

RE α :Le récepteur aux estrogènes de type α

TPSA: Topological Polar Surface Area

TRP : tryptophane

TYR : tyrosine

Val: valine

μM : Micro molaire

Introduction générale

Introduction générale :

Le cancer demeure l'un des fléaux sanitaires les plus redoutés du XXI^e siècle. Il constitue une cause majeure de mortalité dans le monde entier, touchant aussi bien les hommes que les femmes. Parmi les cancers féminins, **le cancer du sein** est le plus répandu, représentant à lui seul plus de 30 % des cas diagnostiqués chez la femme [1]. Ce type de cancer se décline en plusieurs sous-types biologiques, dont les cancers hormonodépendants, caractérisés par l'expression des récepteurs hormonaux, notamment **le récepteur des œstrogènes alpha (ER α)**.

Ce récepteur nucléaire joue un rôle fondamental dans la régulation de la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire. Il est activé par la liaison avec l'**estradiol (E2)**, l'hormone œstrogénique naturelle, ce qui induit la transcription de gènes promoteurs de la croissance. Cette voie biologique devient problématique lorsque le mécanisme d'activation est dérégulé, favorisant la progression tumorale. Ainsi, **ER α est devenu une cible thérapeutique stratégique** dans le traitement des cancers du sein positifs aux œstrogènes [2].

Bien que des traitements hormonaux tels que le tamoxifène ou les inhibiteurs de l'aromatase aient démontré leur efficacité, leur utilisation prolongée est souvent associée à des effets indésirables graves (thromboembolie, cancers secondaires) et à l'apparition de résistances [3]. Face à ces limitations, **la recherche de molécules alternatives** capables de bloquer sélectivement ER α , avec un meilleur profil de tolérance, est devenue une priorité pharmaceutique.

Dans cette optique, **la nature représente un vivier inépuisable de composés bioactifs**, dont certains issus de plantes ont montré des activités antitumorales remarquables. Plusieurs études ont mis en évidence le potentiel de certaines molécules végétales à interagir avec des cibles moléculaires clés impliquées dans la carcinogenèse. Ainsi, des dérivés naturels non stéroïdiens ont émergé comme candidats prometteurs pour le développement de nouvelles thérapies anticancéreuses [4].

L'évaluation préclinique de ces molécules repose aujourd'hui en grande partie sur des approches **in silico**, qui permettent de modéliser et de prédire leur comportement pharmacologique sans avoir recours immédiatement à des essais biologiques complexes. Ces

Introduction

techniques informatiques permettent de gagner un temps précieux dans la sélection des meilleurs candidats, tout en réduisant le coût de développement [5].

Parmi ces outils, le **docking moléculaire** constitue une méthode essentielle. Il s'agit d'une technique de simulation qui permet d'**étudier l'interaction entre une molécule (ligand) et une protéine cible**, en prédisant le mode d'ancrage du ligand dans le site actif de la protéine, ainsi que l'énergie d'affinité associée. Cette approche permet d'identifier les interactions clés (liaisons hydrogène, interactions π - π , forces de Van der Waals, etc.) responsables de la stabilité du complexe ligand-récepteur [6].

Le présent travail s'inscrit dans la démarche de découverte rationnelle de nouveaux agents thérapeutiques à partir de plantes médicinales. Dans cette optique, une série de composés d'origine végétale a été étudiée par des méthodes *in silico*, dans le but d'identifier de potentiels inhibiteurs du récepteur ER α , une cible clé dans les cancers hormono-dépendants, notamment le cancer du sein. L'évaluation de leur capacité à interagir avec cette protéine a été réalisée en les comparant à l'estradiol, ligand endogène de référence.

Cette étude s'articule autour de trois axes principaux :

- **Une première partie:** Une première partie présente des rappels généraux sur l'anatomie des seins, le cancer du sein, les facteurs de risque, les options de traitement, l'hormonothérapie, ainsi que les stratégies thérapeutiques ciblant le récepteur alpha des œstrogènes (ER α).
- **Une deuxième partie:** Étude bibliographique sur le docking moléculaire et ADME .
- **Une troisième partie :** analyse et discussion des résultats obtenus au cours de cette étude
Ce travail a pour ambition de contribuer à la valorisation des ressources naturelles dans la recherche anticancéreuse, tout en démontrant l'apport stratégique des méthodes *in silico* dans l'identification de nouvelles entités bioactives ciblant des protéines d'intérêt thérapeutique majeur.

Références bibliographiques :

- 1.Siegel, R. L.; Miller, K. D.; Wagle, N. S.; Jemal, A. Cancer Statistics, 2023. CA A Cancer J Clinicians 2023, 73 (1), 17–48.
- 2.Nilsson, S.; Gustafsson, J.-Å. Estrogen Receptors: Therapies Targeted to Receptor Subtypes. Clin Pharmacol Ther 2011, 89 (1), 44–55.
- 3.Jordan, V. C. Selective Estrogen Receptor Modulation: Concept and Consequences in Cancer. Cancer cell 2004, 5 (3), 207–213.
- 4.Cragg, G. M.; Newman, D. J. Natural Products: A Continuing Source of Novel Drug Leads. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects 2013, 1830 (6), 3670–3695.
- 5.Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. Scientific reports 2017, 7 (1), 42717.
- 6.Morris, G. M.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M. F.; Belew, R. K.;Goodsell, D. S.; Olson, A. J. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. J Comput Chem 2009, 30 (16), 2785–2791.

Chapitre I

Généralités sur

cancer du sein

I. le sein

Les seins sont des structures paires situées sur la paroi thoracique antérieure, dans la région pectorale. Ils sont présents aussi bien chez les hommes que les femmes, mais sont plus proéminents après la puberté chez la femme. Les seins contiennent les glandes mammaires, C'est une glande accessoire de l'appareil reproducteur féminin. Les glandes mammaires sont les principales structures impliquées dans la lactation [1].

Le sein est constitué de graisses, de glandes et de canaux. Les glandes, disposées en lobules, produisent le lait, et les canaux (canaux de lactation ou galactophores) transportent le lait jusqu'au mamelon. Les tissus mammaires sont influencés par des hormones produites par les femmes en quantité variable tout au long de leur vie (puberté, grossesse, allaitement, etc.). Ces hormones sont l'œstrogène et la progestérone [2].

II. Anatomie du sein :

Le sein est un organe qui contribue à l'intégrité de l'image corporel de la femme. Il revêt une importance cruciale en représentant à la fois le symbole de la féminité et de la maternité [3].

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 2ème et la 6ème côte, le mamelon se situant au niveau de la 9ème vertèbre dorsale. Cliniquement, le sein est divisé en quatre quadrants : supéro-latéral, supéro-médial, inféro-latéral et inféro-médial. Ceci ne correspond à aucune réalité anatomique, il s'agit d'une convention de « repérage ». Sa forme est semi-sphérique chez les femmes européennes et asiatiques, plutôt conique chez les femmes africaines. La taille est d'environ 12 cm en hauteur et largeur. Les deux mamelons sont distants d'environ 20 cm. Les seins sont fréquemment asymétriques. Le poids du sein varie selon la morphologie de la femme et selon les périodes telles que la grossesse ou la lactation : de 200 g chez la jeune fille, il peut atteindre 500 g chez la femme allaitante et 900 g dans certains cas [4] .



Figure I.1: quadrants du sein

III. Le cancer du sein:

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme et la deuxième cause de décès parmi tous les cancers. Il se développe à partir des cellules initialement normales qui constituent la glande mammaire [5].

Le terme de cancer du sein ne désigne que les tumeurs maligne potentiellement agressives ; du sein tandis que le terme de « tumeur du sein » désigne à la fois les tumeurs maligne et les tumeurs bénignes. La majorité du cancer prennent naissance dans les canaux galactophoriques ; Si la prolifération des cellules cancéreuses reste dans les canaux on parle de « cancer in situ » ou « intra canalaire » en revanche si les cellules sortent de la paroi des canaux, on parle de « cancer infiltrant ». Comme pour l'ensemble des cancers, en l'absence de traitement les cellules cancéreuses prolifèrent et vont se disséminer tout d'abord dans les vaisseaux lymphatiques de la région sous le bras et au-dessous de la clavicule, puis dans d'autres organes (foie, poumons) les répercussions sont alors plus dramatiques [6].

Près de la moitié des cancers du sein sont diagnostiqué entre 50 et 69 ans. Ce cancer peut aussi apparaître chez l'homme, mais c'est extrêmement rare (moins de 1% des cancers du sein) [7].

En 2012, 6,3 millions de femmes vivaient avec un cancer du sein ; en 2010, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a fait des projections à l'avenir et a estimé qu'en 2030, le nombre total de cas de cancer du sein s'élèvera à environ 21,4 millions. L'Algérie n'est pas épargnée par ces tendances qui touchent à des degrés variables les populations du monde entier [8].

IV. Type du cancer du sein :

IV.1 .Cancers in-situ ou non infiltrant :

Ils se caractérisent par une croissance épithéliale maligne à l'intérieur d'une structure délimitée du tissu conjonctive-vasculaire, encadrée par une membrane basale sous-jacente. Ces formations représentent l'évolution d'une dysplasie, une multiplication cellulaire spécifique des épithéliums, résultant de modifications génétiques qui se manifestent par divers critères morphologiques : augmentation des mitoses, augmentation du rapport nucléocytoplasmique, anisocytose (variabilité de taille des cellules), anisocaryose (variabilité de taille des noyaux des cellules), perturbation de la polarité cellulaire et désorganisation de l'épithélium[9]. En fonction de l'origine des cellules cancéreuses, on distingue :

- **Cancer non infiltrant**

Le cancer du sein se développe à partir des cellules qui tapissent les lobules (feuilles de l'arbre mammaire) et les canaux (branches). Les cellules cancéreuses qui restent confinées dans les lobules ou les canaux sont appelées « cellules in situ » ou « non infiltrantes ». Ces cellules ressemblent parfois aux cellules précancéreuses, et peuvent être classées en deux types selon leur aspect au microscope :

1. Carcinome canalaire in situ
2. Carcinome lobulaire in situ, également appelé tumeur lobulaire

- **Carcinome canalaire in situ**

Les cellules de la paroi des canaux galactophores, responsables du transport du lait vers les mamelons, peuvent croître de manière excessive jusqu'à donner l'apparence d'un cancer, tout en restant confinées dans les canaux du lait. Cette affection est généralement appelée cancer pré-invasif, non infiltrant ou cancer intra-canaliculaire.

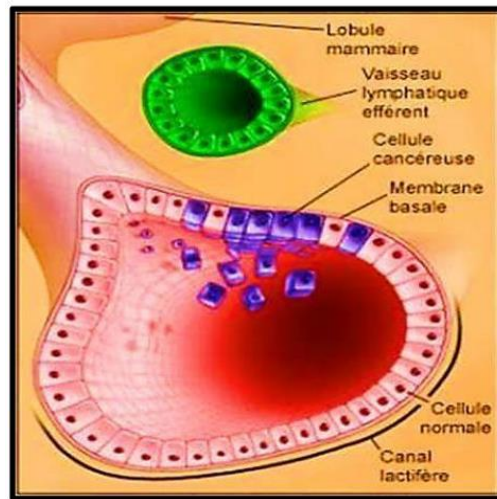


Figure I.2: carcinome canalaire in situ [30]

V. Les facteurs de risque :

-Le cancer du sein constitue une préoccupation majeure de santé publique en raison de l'augmentation de son incidence, les causes impactant l'apparition de cette pathologie ne sont pas connues. Mais nous avons pu identifier quelques facteurs associés à un risque accru de cancer du sein tel que l'âge avancé, l'âge précoce lors des premières menstruations, la ménopause tardive, la grande taille à l'âge adulte, les maladies bénignes du sein, la densité élevée du tissu mammaire en mammographie, l'obésité après la ménopause, l'histoire familiale de cancer du sein, les radiations ionisantes, certaines mutations génétiques, la consommation importante d'alcool, l'utilisation des contraceptifs oraux et du traitement hormonal substitutif, l'exposition à des facteurs environnementaux et à des facteurs liés au style de vie jouent un rôle important dans l'étiologie de cette maladie. Nous trouvons aussi d'autres facteurs qui réduisent le risque de cette pathologie tel que la maternité précoce, la multiparité, l'activité physique régulière, l'allaitement et le maintien de l'équilibre énergétique [10].

V.1 Facteurs hormonaux endogènes :

Ceci englobe tous les facteurs de risque associés à l'équilibre hormonal de la vie, influençant la période pendant laquelle le tissu mammaire est exposé aux œstrogènes [11]. Ce risque augmente proportionnellement à la durée de l'exposition aux œstrogènes stimulant le sein.

V.1.1 Age précoce des menstruations :

De nombreuses recherches démontrent que l'apparition des premières règles avant l'âge de 12 ans accroît le risque de cancer du sein . Cela s'explique par l'exposition récurrente et prolongée des années durant aux hormones dégagées pendant l'activité ovaires, « Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers. Une telle hypothèse concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement » [12].

V.1.2 La ménopause tardive :

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause. Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale [10].

V.2. Facteur hormonaux exogènes**V.2.1. Contraceptifs oraux**

Des études suggèrent que les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux pourraient être plus susceptibles de développer un cancer du sein à un moment donné de leur vie. Il a été observé que le risque augmente d'environ 25 % chez les femmes qui utilisent régulièrement ces méthodes. Cependant, ce risque accru ne persiste pas longtemps après l'arrêt du traitement, car aucune augmentation significative des taux d'infection n'est observée 10 ans après l'arrêt.

Le risque d'infection ne change pas significativement en fonction de la durée d'utilisation ou du type d'hormones utilisées dans la pilule contraceptive, qu'elle contienne de l'œstrogène seul ou une combinaison d'œstrogène et de progestatif.

Il convient de noter que le cancer du sein est rare chez les jeunes femmes en âge de procréer et que, par conséquent, l'utilisation généralisée de contraceptifs dans cette tranche d'âge n'entraîne pas d'augmentation significative du nombre de cas. Cependant, l'utilisation de ces médicaments à un stade avancé de la vie reproductive peut entraîner un risque

relativement accru, en particulier pendant une période où les taux de cancer du sein sont naturellement élevés.

Par conséquent, plus le taux d'utilisation de contraceptifs oraux est élevé, plus le nombre potentiel de cas de cancer du sein associés à cette utilisation est élevé [13].

V.2.2 Traitement hormonal substitutif (THS) :

Le traitement hormonal substitutif (THS) est utilisé pendant la ménopause pour remplacer la diminution des niveaux d'hormones causée par l'arrêt des cycles ovariens. Des études ont montré que les femmes qui utilisent ce traitement pendant cinq ans ou plus courent un risque accru de développer un cancer du sein, allant de 26 % à 35 %.

Cependant, ce risque associé à l'hormonothérapie commence à diminuer progressivement après l'arrêt de son utilisation [14].

V.3 .Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires

V .3.1 Les antécédents familiaux :

La survenue d'un cancer du sein ou de l'ovaire chez les parents de moins de 50 ans ou chez plusieurs parents au premier ou second degré représente un risque accru de développer la maladie [15].

On estime que les mutations de ces gènes augmentent le risque de cancer à plus de 80 % chez les femmes, tandis que ce risque est estimé à environ 6 % chez les hommes [16].

V.3.2. Rayonnement ionisantes:

Les effets nocifs des rayonnements ionisants ont été clairement documentés, notamment après l'exposition aux bombes atomiques au Japon[17]. Un lien a également été démontré entre ce type de rayonnement et le risque de cancer chez des patients ayant subi un grand nombre d'examens radiologiques dans le cadre de leur suivi pour scoliose. L'exposition aux radiations pendant l'enfance et l'adolescence est plus dangereuse, car les effets négatifs sont plus fréquents dans ces groupes d'âge[18].

L'exposition aux rayonnements ionisants endommage l'ADN et ses composants, augmentant le risque de cancer du sein [19]. Des études ont montré que cet effet est plus prononcé chez les femmes exposées aux radiations avant l'âge de 40 ans, une exposition d'environ 1 gray étant associée à un risque trois fois plus élevé de cancer du sein[20].

V.3.3 Age :

L'âge est le principal facteur de risque du cancer du sein, les taux d'incidence augmentant considérablement entre 30 et 70 ans, suivis d'une légère baisse après 80 ans. L'âge moyen du diagnostic est d'environ 61 ans, les taux d'incidence atteignant un pic entre 60 et 69 ans. Le cancer du sein est très rare avant l'âge de 25 ans et survient rarement avant l'âge de 30 ans, mais certains cas ont été signalés chez des personnes plus jeunes [21].

VI . Symptômes :

Pratiquement le premier signe du carcinome mammaire est toujours une seule tuméfaction palpable. La femme va découvrir une masse dans l'un de ses seins, la plupart du temps pas douloureuse. Il est possible que le cancer du sein ne cause aucun signe aux tout premiers stades de la maladie[22]. La manifestation clinique essentielle est l'apparition d'un nodule dans le sein[23], Divers changements au niveau du sein peuvent s'observer :

- Une fossette ou une ride creusant la surface du sein.
- Un aspect de "peau d'orange".
- une déformation du mamelon le rétractant vers l'intérieur
- Un aspect eczémateux du mamelon, qui devient rouge, croûteux ou érodé.
- Un écoulement du mamelon, surtout s'il est sanglant ou noirâtre

La constatation d'un de ces signes impose une consultation médicale sans retard[24]

Si le cancer n'est pas diagnostiqué dès l'apparition des premiers symptômes, la tumeur peut grossir et se propager vers d'autres parties du corps, entraînant ainsi d'autres symptômes dits plus tardifs, tels que :

- des douleurs osseuses.
- des nausées, une perte d'appétit, une perte de poids et une jaunisse.
- une toux et une accumulation de liquide autour des poumons (épanchement pleural).
- des maux de tête.
- une vision double et une faiblesse musculaire [25]

VII . Diagnostic :

VII.1 . Circonstances de découverte :

En général il s'agit de la découverte par la malade d'une tuméfaction non douloureuse d'un sein. De plus en plus souvent il s'agit d'une découverte lors d'une mammographie systématique. Cet examen est en effet maintenant souvent réalisé à cause d'un facteur de risque particulier ou par principe ou dans le cadre d'une campagne de dépistage. Il est par ailleurs de plus en plus performant pour déceler de petites lésions.

Autrement, c'est l'examen systématique d'un médecin qui découvre la lésion soit dans le cadre d'un examen général soit dans le cadre d'un examen orienté (ganglion palpé dans l'aisselle, anomalies osseuses révélées par des douleurs faisant craindre des métastases etc...)[26]

VII.2. Mammographie, échographie

La mammographie est l'examen paraclinique de référence dans le dépistage du cancer du sein. Une mammographie est un ensemble de clichés radiologiques qui permet d'analyser la structure mammaire. Les images obtenues sont ensuite classées selon la classification ACR. Elle permet de décrire l'imagerie du sein (mammographie, échographie, IRM) en classant les anomalies en fonction de leur aspect (Tableau 1).

Tableau I.1: classification ACR

	Signification	Risque de malignité	Conduite à tenir
ACR0	Classification d'attente		Investigations complémentaires nécessaires
ACR1	Aucune anomalie	Néant	Tous les deux ans
ACR2	Anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire		Pas de surveillance particulière, arrêt du THS non indiqué
ACR3	Anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée, voire une biopsie.	Forte probabilité de bénignité	Surveillance clinique et mammographique recommandée, contrôle 4 à 6 mois puis tous les ans pendant 2 ans. Une biopsie peut être envisagée
ACR4	Anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique		Contrôle histologique en sénologie interventionnelle ou chirurgicale
ACR5	Anomalie évocatrice de cancer	Forte probabilité de malignité	Biopsie chirurgicale

En cas de doute sur l'examen mammographique, une échographie vient compléter le diagnostic en permettant de mettre en évidence des lésions infra-mammographiques dans des seins denses. L'échographe permet également de réaliser une cytoponction. [27]

VII.3. La mammographie

Elle permet de détecter des lésions à partir de 3 mm, encore impalpables et aide au diagnostic de nodules palpés. Elle permet de faire la différence entre les cancers et les tumeurs bénignes comme les kystes et les adénofibromes. Dans un certain nombre de cas seront découverts, avant même l'apparition d'une tumeur, des micros calcifications. Selon leurs caractéristiques, elles pourront laisser suspecter un cancer débutant. Chez les femmes jeunes, les seins contiennent plus de glande et moins de graisse. Or, la glande mammaire est mal étudiée par les rayons X. En conséquence, les mammographies sont peu adaptées et/ou insuffisantes { l'exploration des seins dans cette population. D'autre part, les mammographies sont parfois difficiles à interpréter lorsque les seins sont mastosiques. Dans ces cas, la mammographie est souvent complétée par une échographie mammaire. Malgré sa pratique courante, la mammographie reste un examen de technique difficile, nécessitant un appareillage de pointe et une grande habitude de lecture des clichés. [28]

VII.4. Examen clinique

Lors d'un contrôle ou de la suspicion de la présence d'un nodule suspect suite à une autopalpation, l'examen consiste en une palpation des seins de manière symétrique et comparative, et ce, dans plusieurs positions à la recherche d'éléments suspects à l'inspection ou la palpation.

Anatomiquement le sein est divisé en plusieurs quadrants (Figure 10). Le quadrant supéro-externe est le plus souvent atteint (50% des cas) car la plus grande partie de la glande mammaire (et son prolongement axillaire) se situe dans cette zone. [27]

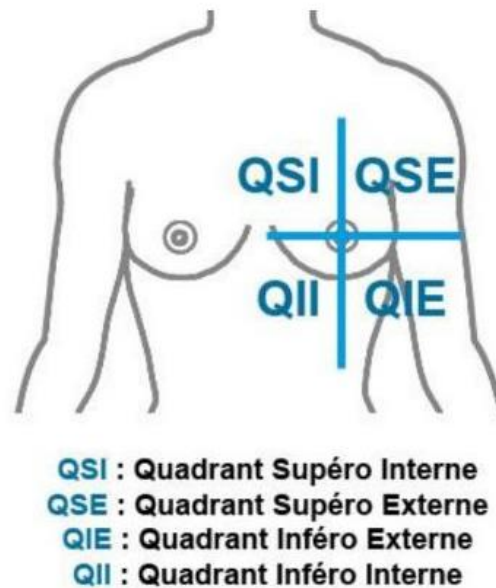


Figure I.3: classification des localisations tumorales des cancers du sein

VIII .Traitement:

VIII.1 La Chirurgie.

La chirurgie est le traitement principal dans la plupart des cas de cancer du sein.

Il s'agit d'une intervention chirurgicale visant à retirer la tumeur et le tissu cancéreux qui l'entoure. Dans la plupart des cas, la chirurgie est réalisée comme première étape après le diagnostic et peut être le seul traitement ou être suivie de traitements complémentaires tels que la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou la radiothérapie.

Ces traitements d'appoint sont appelés traitements « adjuvants » et visent à réduire la tumeur avant la chirurgie pour améliorer l'efficacité de la résection.

La chirurgie vise à retirer la tumeur et les cellules environnantes. Il existe deux types principaux :

VIII.1 .1. Chirurgie conservatrice du sein (tumorectomie) :

Elle vise à retirer uniquement la tumeur tout en préservant le reste du tissu mammaire.

VIII.1 .2. Mastectomie totale (chirurgie non conservatrice) :

Le sein entier est retiré et il peut également être nécessaire de retirer un ou plusieurs ganglions lymphatiques sous le bras, soit par lymphadénectomie axillaire, soit par dissection du ganglion sentinelle.

L'analyse des ganglions lymphatiques permet de déterminer si le cancer s'est propagé à l'extérieur du sein, ce qui guide l'équipe médicale vers la décision sur la nécessité d'un traitement supplémentaire tel qu'une chimiothérapie, une hormonothérapie ou une radiothérapie dirigée vers les ganglions lymphatiques.

L'ablation des ganglions lymphatiques, si nécessaire, permet de réduire le risque de récurrence. [29]

VIII.2 La radiothérapie :

La radiothérapie est le traitement principal du cancer du sein. Il utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses en les empêchant de se diviser et de se multiplier. Le rayonnement est dirigé précisément vers la zone affectée, appelée « volume cible », tout en veillant à ce que les tissus sains et les organes voisins – appelés « organes à risque » – soient protégés autant que possible des dommages.

Dans les cas de cancer du sein, la radiothérapie externe est souvent utilisée à l'aide d'appareils avancés appelés accélérateurs linéaires. La radiothérapie locale (comme le cobalt) est rarement utilisée dans ce contexte.

La radiothérapie est d'une grande importance, quel que soit le stade de la tumeur ou le plan de traitement utilisé, car elle permet de réduire le risque de récurrence tumorale locale, réduisant ainsi les taux de mortalité à long terme.

Bien que la technique de rayonnement soit la même, la différence réside dans la taille de la zone traitée et dans la dose de rayonnement, qui est mesurée en gray (Gy). Le type de radiothérapie approprié est déterminé en fonction de plusieurs facteurs, notamment : le type de tumeur, sa taille, sa localisation, le stade de la maladie et l'état général du patient.

La radiothérapie peut être classée en trois types principaux selon son objectif :

1. Radiothérapie thérapeutique :

Il est utilisé pour contrôler ou éliminer complètement la tumeur.

2. Radiothérapie palliative :

Il est destiné à soulager la douleur et les symptômes chez les patients atteints d'une maladie avancée et incurable, et est utilisé à faibles doses.

3. Radiothérapie incidente (d'urgence) :

Il est utilisé dans des cas particuliers pour contrôler les symptômes aigus, tels que les saignements ou les douleurs intenses. [30]

VIII.3 Chimiothérapie :

La chimiothérapie agit sur les cellules cancéreuses. La chimiothérapie agit sur les mécanismes de division cellulaire pour supprimer les cellules tumorales ou ralentir leur développement et leur multiplication. Il est possible d'utiliser cette méthode soit par voie veineuse, soit par voie orale, ce qui en fait un traitement systémique qui implique la circulation sanguine. Ainsi, elle affecte toutes les cellules de l'organisme, en particulier les cellules à division rapide, ce qui entraîne la formation de cellules cancéreuses, ainsi que certaines cellules saines (comme les cheveux, les ongles, etc.), ce qui entraîne des toxicités [31].

VIII.4 L'hormonothérapie :

L'œstrogène favorise la croissance des cancers du sein ER-positifs, les médecins utilisent plusieurs méthodes pour bloquer l'effet des œstrogènes ou de diminuer leur niveau. Ces méthodes peuvent être divisées en deux groupes principaux :

- Le premier groupe de traitements est composé d'anti-œstrogènes. Ces médicaments n'ont aucun effet sur les niveaux d'œstrogène ; au lieu de cela, ils empêchent l'œstrogène de faire croître les cellules cancéreuses en se liant directement au récepteur des œstrogènes et le bloquant.

- Le deuxième type de traitement diminue la production d'œstrogène. Ces

traitements sont utilisés dans deux situations :

- o La première concerne les femmes qui ont un cancer du sein ER-positif qui semble avoir été complètement éliminé par la chirurgie. Cependant, il est toujours possible que certaines des cellules cancéreuses du sein se soient propagées de manière invisible aux autres parties du corps. Après un certain temps, ces cellules pourraient se développer et éventuellement devenir mortelles. Pour cette raison, ces patientes reçoivent généralement plus de traitement appelé traitement adjuvant à fin d'éliminer ces cellules errantes.

o La deuxième utilisation des traitements hormonaux est destinée aux femmes dont le cancer persiste immédiatement après une chirurgie (cancer résiduel), ou chez qui le cancer revient des mois ou des années après chirurgie (cancer récurrent).

Tamoxifène :

La prise de tamoxifène comme traitement adjuvant après la chirurgie, généralement pendant 5 ans, réduit le risque de récurrence des cancers du sein RE positifs. Le tamoxifène est également utilisé pour traiter les cancers du sein métastatiques. Il peut également être utilisé pour aider à prévenir le développement d'un cancer du sein chez une femme à haut risque.

Fulvestrant :

Le fulvestrant (Faslodex) est un médicament nouvellement approuvé qui agit également via le récepteur des œstrogènes, mais à la place de bloquer l'œstrogène en se fixant au récepteur, ce médicament réduit le nombre de récepteurs. Il est souvent efficace même si le cancer du sein ne répond plus au tamoxifène. Il est administré par injection une fois par mois.

Inhibiteurs d'aromatase :

Trois médicaments qui arrêtent la production d'œstrogènes chez les femmes ménopausées ont été approuvés pour utilisation dans le traitement du cancer du sein. Ces médicaments sont appelés létrozole (Femara), anastrozole (Arimidex) et exémestane (Aromasin). Ils sont donnés sous forme de pilules. Ils agissent en bloquant une enzyme qui produit de petites quantités d'œstrogène chez les femmes ménopausées. Ils ne peuvent pas empêcher les ovaires des femmes pré ménopausées de produire des œstrogènes. Pour cette raison, ils ne sont efficaces qu'après la ménopause[32].

IX. Mécanisme d'action des œstrogènes

- Les œstrogènes exercent leurs effets biologiques par plusieurs voies, la plus importante étant la voie classique, qui implique la liaison de l'œstrogène à ses récepteurs nucléaires (RE). Suite à cette liaison, une dimérisation des récepteurs se produit, qui se lie ensuite aux éléments de réponse aux œstrogènes (ERE) situés dans les régions régulatrices des gènes cibles, conduisant à l'activation de la transcription des gènes.

- Dans cette voie classique, le 17 β -estradiol pénètre dans la cellule et se lie aux récepteurs ER-alpha ou ER-bêta situés dans le noyau cellulaire. Cette liaison entraîne des changements dans la structure des récepteurs, leur permettant de se replier et de se lier aux

éléments de réponse aux œstrogènes (ERE) sur l'ADN. En conséquence, les gènes cibles sont activés ou inhibés, selon le type de cofacteurs recrutés[33].

X. Oestrogène et cancer du sein

- Une exposition prolongée aux hormones œstrogènes peut stimuler la croissance de certains types de cancer, en particulier le cancer du sein. Des études indiquent que la concentration d'œstrogènes dans les tissus cancéreux est environ dix fois plus élevée que dans les tissus sains environnants. [34]

- Le récepteur d'œstrogène ER-alpha est exprimé dans environ 10 à 20 % des cellules mammaires normales, mais cette expression augmente progressivement à mesure que la tumeur commence à se développer et que les cellules bénignes se transforment en cellules malignes, devenant apparentes dans environ 50 à 80 % des cas de cancer du sein. Des recherches ont montré que l'ER-alpha joue un rôle essentiel dans les effets cancérigènes des œstrogènes. Par exemple, le 17 β -estradiol stimule la prolifération des cellules cancéreuses du sein MCF-7 qui expriment uniquement ER-alpha, conduisant à la formation de tumeurs dans un modèle animal (souris xénogreffes). [35]

- Le récepteur d'œstrogène ER-bêta est présent dans environ 70 % des cancers du sein, mais a tendance à diminuer progressivement à mesure que la tumeur progresse du stade pré-invasif au stade invasif. Des preuves suggèrent que l'ER-bêta peut agir comme un inhibiteur de la croissance tumorale (suppresseur de tumeur). [36]

XI .Anti-œstrogènes :

Étant donné que les hormones œstrogènes jouent un rôle essentiel dans le développement et la croissance du cancer du sein, l'utilisation de composés anti-œstrogènes est une option de traitement privilégiée. L'objectif est de développer des composés qui agissent comme agonistes dans les tissus où l'œstrogène est bénéfique (comme les os, le cerveau et le système cardiovasculaire) et agissent comme antagonistes dans les organes affectés par des tumeurs qui dépendent de l'œstrogène pour leur croissance. Les anti-œstrogènes purs se distinguent du groupe des SERM (modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes). [37]

XI .1. Anti-œstrogènes : SERM

Les anti-œstrogènes sont des médicaments qui se lient aux récepteurs d'œstrogènes et entrent en compétition avec les œstrogènes endogènes (internes) pour les sites de liaison. Ces composés sont non stéroïdiens et appartiennent aux dérivés du triphényléthylène. Lorsqu'ils se lient aux récepteurs, ils stimulent la dimérisation des récepteurs.

Les anti-œstrogènes ont un effet anti-œstrogénique, mais certains ont également un effet anabolisant partiel, comme c'est le cas des SERM tels que le tamoxifène et son dérivé le torémifène[38]. Ces différents effets sont dus à la capacité différente des composés à se lier aux récepteurs d'œstrogènes, car leur force de liaison (constantes d'affinité) diffère entre les types α et β de récepteurs d'œstrogènes.

Le tamoxifène est connu pour avoir une sélectivité élevée pour la liaison aux récepteurs d'œstrogènes de type ER α .

• Indications thérapeutiques des anti-œstrogènes (SERM)

Le tamoxifène est utilisé pour traiter le cancer du sein dans les cas suivants :

En tant que traitement adjuvant pour prévenir la récurrence après le traitement initial.

Dans les cas avancés de la maladie, on observe soit une progression locale, soit la présence de métastases.

Le torémifène est utilisé comme traitement hormonal de première intention pour le cancer du sein métastatique chez les femmes ménopausées atteintes de tumeurs hormono-sensibles.

Ces médicaments ne sont pas recommandés chez les patients dont les tumeurs ne présentent pas de récepteurs aux œstrogènes. [39]

XI .2. Anti-œstrogènes SERD

Contrairement aux SERM, les régulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERD) n'ont aucune activité agoniste sur les récepteurs aux œstrogènes. Le fulvestrant est le principal représentant de cette classe.

Le fulvestrant agit en inhibant et en désactivant les récepteurs d'œstrogènes dans les cellules cancéreuses, empêchant ainsi les œstrogènes d'exercer leur effet stimulant sur les cellules tumorales.

Le fulvestrant a une structure stéroïdienne similaire à l'estradiol et est classé comme un anti-œstrogène pur, ce qui signifie qu'il n'a aucun effet stimulant. Il se lie fortement aux récepteurs d'œstrogènes, inhibant directement la synthèse de ces récepteurs[38].

• Indications thérapeutiques du fulvestrant

Le fulvestrant est utilisé pour traiter le cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les femmes ménopausées atteintes de tumeurs à récepteurs d'œstrogènes positifs, dans les cas suivants :

Lorsque la rechute survient pendant ou après un traitement anti-œstrogénique adjuvant.

Ou lorsque la maladie se développe lors de l'utilisation de traitements anti-œstrogènes[39].

Références bibliographiques :

- [1] Neffaf R. "La prédisposition Génétique du gène BRCA1 au Cancer du sein" Mémoire de Master Université des Frères Mentouri Constantine.(2022).
- [2] Adjailia, H. facteurs de risque nutritionnel de cancer du sein. Mémoire de master Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem, 2018.
- [3]TAHARI, Z. (2008). Etude histopathologique et immunohistochimique des cancers mammaires: A propos de 50 cas (Doctoral dissertation, Université d'Oran1-Ahmed Ben Bella).
- [4] Roux, M. «Fibroadénome géant chez l'adolescente et influence hormonale : analyse d'une série de 90 cas.» Paris, Université Paris 7 - Paris Diderot, 25 2013. 12-13.
- [5] -Corgne A., 2016. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein après chirurgie mammaire. Thèse de doctorat. Faculté de pharmacie de Dijon.p.20
- [6] - Dr. Marc Espié , Guide Affection longue durée – Cancer du sein, (janvier2010)
- [7] -KASMI , S, et F KHALDI . «L'image du corps chez les femmes mammectomisées suite à un cancer du sein : étude de quatre (04) cas A l'hôpital d'Amizour.» BEJAIA, UNIVERSITE ABDERRAHMANE MIRA, 2017.
- [8] -Razali, S. Cancer du sein Suivi d'une population sous chimiothérapie. Mémoire de master Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem, 2018.
- [9]Simoès, D. (2013). Etude de la fonction de TFF1 dans le cancer du sein (Doctoral dissertation, Strasbourg).
- [10]. Nkondjock, A. &Ghadirian, P. (2005). Facteurs de risque du cancer du sein. M/S: médecine sciences, 21 (2), 175–180.
- [11]Dubard, M. (2013). Le cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans à la Réunion entre 2005 et 2010 (Doctoral dissertation).
- [12]. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer.Lancet Oncol2001
- [13] - Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996

- [14]Hadjchaib, N., &Hadjadj, R. R. (2023). Caractéristiques biologiques et clinicopathologiques des cancers mammaires: Etude d'une population à Tiaret (Doctoral dissertation, Université Ibn Khaldoun).
- [15]. Maxnadir, M. « Activité anti-invasives et anti -prolifératives du récepteur alpha des œstrogènes dans les cancers du sein », Université Montpellier I- UFR Médecine. 2008.
- [16]Kheliel, R. (2020). Caractéristiques des récidives du cancer du sein CAC Ouargla 2015-2020 (Doctoral dissertation, Université KasdiMerbah Ouargla).
- [17]- Blandine Courbiere, Xavier Carcopino, Gynécologie Obstétrique, ECN Edition 2011, KB Médecine, 2011, 560 pages
- [18]-Tokunaga M., Land C.E., Tokuoka C. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors Radiat Res 1994 et 209-223, 138
- [19] McCormack, V. A., & dos Santos Silva, I. (2006). Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 15(6), 1159-1169.
- [20]-Oncol, Cancer following irradiation in child hood and adolescence. *Med Pediatr et* 29-34., 1 (suppl):1996
- [21] Little, M. P., Muirhead, C. R., Haylock, R. G. E., & Thomas, J. M. (1999). Relative risks of radiation-associated cancer: comparison of second cancer in therapeutically irradiated populations with the Japanese atomic bomb survivors. *Radiation and environmental biophysics*, 38, 267-283.
- [22] Mirez A.J., Hunter M.S & Richards MA., 2002. Women's Know ledge and beliefs regarding breast Cancer, 86(9), 1373-1378.
- [23] Docteur BENCHIMOL. Le cancer du sein [en ligne]. Paris, 2006. Disponible sur: <http://www.docteur-benchimol.com/cancer_du_sein.html> (consulté le 28.09.09
- [24] FUMOLEAU , P, et H BASTIEN. «Les cancers du sein.» Vol. 24. 12 2008. 6.
- [25] Kari , Z. «Etude épidémiologique du cancer du sein en Bouira et Boumerdes et recherche de facteurs de risques.» Vol. 1-57. BOUIRA, AKLI MOHAND OULHADJ , 03 07 2017. 19.
- [26] Baillet, Professeur. «Cancérologie.» Vol. 298. Université Pierre et Marie Curie, 5 10 2015. 159-160-161.

- [27] Fredholm, H. et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. PloS One 4, e7695 (2009).
- [28] Medsite. La mammographie [en ligne]. [Medsite.fr](http://www.medsite.fr/medsite/La-mammographie.html), 2006. Disponible sur <<http://www.medsite.fr/medsite/La-mammographie.html>> (consulté le 17.10.09)
- [29] Jahanmohan J. P., 2019. Les cancers du sein agressifs: conséquences de la ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein triple négatif . Thèse de doctorat. Biologie Santé –Physiologie .Pathologie (oncologie). Université Clermont Auvergne.P32-42.
- [30] Morère J. F., Aapro, M. S., Penault-Llorca, F & Salmon R, 2007. Le cancer du sein. Springer Paris .p8.
- [31] LOUAM, F. GUERROUF, Ch. Epidémiologie de cancer du sein dans la wilaya de Biskra. Mémoire de master. Université Mohamed Kheider de Biskra, 2022.
- [32] A Cancer Journal for Clinicians. «Hormonal Therapy for Breast Cancer.» Vol. 195–198. 05- 06 2005. 195-196.
- [33] Mokrani, D. (2023). Conception in silico de nouveaux composés anticancéreux pour le traitement du cancer du sein
- [34] Aliaga, A. (2007). Validation d'un modèle animal par imagerie TEP des récepteurs d'oestrogènes mammaires tumoraux. Library and Archives Canada= Bibliothèque et Archives Canada, Ottawa.
- [35] Laperrière, D. (2009). Identification in silico d'éléments de réponse de récepteurs nucléaires impliqués dans le cancer du sein.
- [36] Moll, F. (2003). Expression et régulation de la fibuline-1 dans le cancer de l'ovaire (Doctoral dissertation, Montpellier 1).
- [37] Dallagi, T. Conception, caractérisation et évaluation de nouveaux Radiotraceurs pour le diagnostic et le traitement du Cancer du Sein et de la Prostate. Thèse de doctorat. Université de Pierre et Marie Curie (Paris VI) et de l'Université de Tunis El Manar, 2010.
- [38] Robert J. Pharmacologie des cancers chapitre hormonothérapie. Lavoisier Médecine Sciences. 2015

[39] Garrigou, N. Hormonothérapie, Cancer Du Sein Et Rôle Du Pharmacien D'officine. Thèse De Doctorat. Université D'aix-Marseille, 2017.

Chapitre III

docking

moléculaire

.Introduction

L'utilisation d'outils informatiques dans les domaines de recherche scientifique tels que la biologie, la chimie et la médecine est devenue essentielle à l'ère moderne. L'une des applications les plus importantes de la bioinformatique actuellement utilisée est l'amarrage moléculaire, une technique de modélisation moléculaire utilisée pour simuler l'interaction entre une protéine et un ligand.

Ces simulations permettent de prédire comment les molécules biologiquement actives se lient aux protéines cibles, permettant ainsi de sélectionner les composés les plus efficaces de manière rapide, efficace et moins coûteuse par rapport aux méthodes expérimentales traditionnelles [1, 2].

Dans ce contexte, le ligand représente la partie thérapeutique du médicament, tandis que la protéine est le récepteur ou le transporteur auquel le ligand se lie. Alors que les sociétés pharmaceutiques conçoivent quotidiennement de nouveaux ligands, elles ont besoin de moyens efficaces pour évaluer leur capacité à pénétrer les cellules et à obtenir l'effet médical souhaité.

L'objectif principal de l'amarrage moléculaire est de simuler le processus de reconnaissance moléculaire à l'aide d'un ordinateur, dans le but d'arriver à la configuration optimale qui minimise l'énergie libre de l'ensemble du système. Dans ce chapitre, certains concepts de base liés à cette biotechnologie sont expliqués [3].

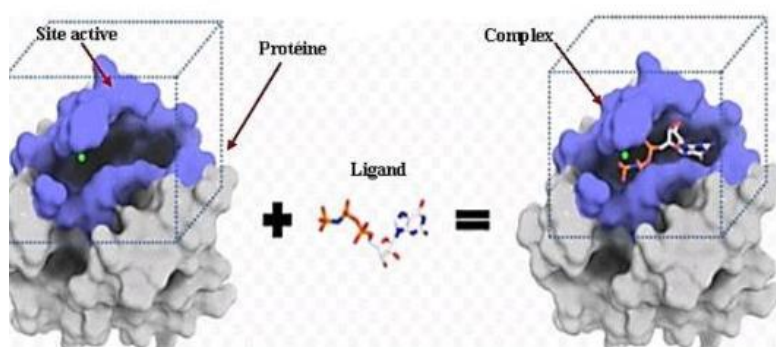


Figure II.1 : Représentation schématique du docking de deux molécules.

1. Docking moléculaire:

Il s'agit d'une technique informatique utilisée pour prédire la structure, les mécanismes et les diverses interactions qui contribuent à la formation d'un complexe entre deux molécules, que ce soit entre un ligand et une protéine ou entre deux protéines. Cette méthode est plus facile à appliquer, moins coûteuse et plus rapide que les méthodes expérimentales traditionnelles en laboratoire.

La technologie d'amarrage moléculaire offre de vastes possibilités, telles que l'exploration de nouvelles molécules en combinant plusieurs molécules, ou la compréhension des propriétés structurales d'un ensemble de molécules précédemment obtenues par cristallographie. [4]

Cette méthode est basée sur l'introduction du ligand dans le site actif de la protéine cible dans un espace tridimensionnel (3D). Ici, deux aspects principaux de la prédiction ressortent :

1. Affinité : cela fait référence à la force de liaison du ligand à la protéine, car les ligands diffèrent dans leur degré d'adéquation.

2. Position optimale du ligand au sein du site actif : Le même ligand peut se lier de différentes manières selon son orientation.

Ainsi, la technologie d'amarrage moléculaire permet de comparer l'efficacité et l'adéquation de différents ligands et d'identifier le meilleur en termes d'interaction avec la protéine cible [5][6].

2. Principe de docking :

Le docking moléculaire est une technique de simulation qui combine différentes approches pour étudier comment deux molécules interagissent. Ces molécules sont un récepteur macromoléculaire, généralement une protéine cible, et une petite molécule appelée ligand. L'objectif principal du docking moléculaire est de prédire la meilleure conformation, c'est-à-dire la position et l'orientation relative optimale du ligand à l'intérieur de son récepteur [7]

Une simulation de docking est une méthode utilisée en chimie et en biologie pour prédire l'interaction entre deux molécules, généralement une protéine (récepteur) et un ligand (molécule à tester). Cette simulation se déroule en deux étapes principales :

a. Docking : Cette étape consiste à prédire la conformation spatiale optimale du ligand lorsqu'il se lie au site actif de la protéine. Les programmes de docking calculent les positions possibles du ligand par rapport à la protéine en tenant compte des interactions physico-chimiques entre les deux molécules, telles que les liaisons hydrogène et les interactions de van der Waals.

b. Scoring : Une fois les positions possibles du ligand générées, la deuxième étape, évalue la qualité de ces poses. Il est basé sur différents critères, tels que l'énergie de liaison, la complémentarité de forme, et d'autres facteurs qui déterminent la force de l'interaction entre le ligand et la protéine. Les poses avec les scores les plus élevés sont considérés comme les plus probables et peuvent être étudiées plus en détail dans des expériences de laboratoire. [8]

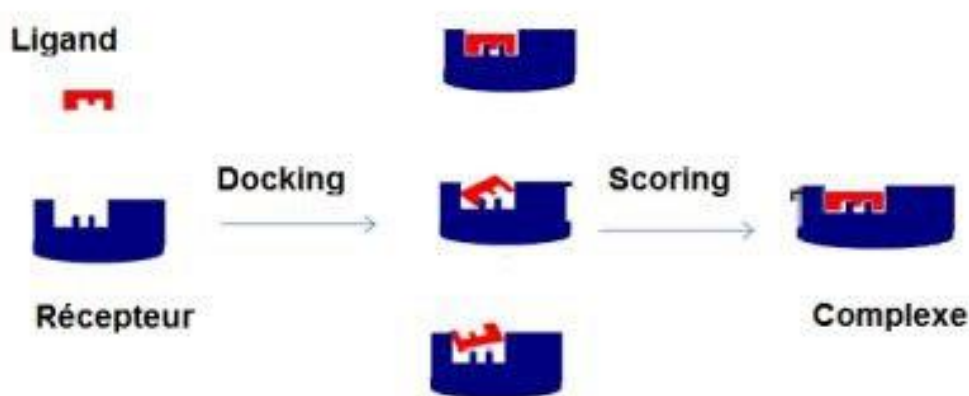


Figure II.2 : Principe général de docking moléculaire

Types de docking moléculaire :

L'amarrage moléculaire peut être classé en deux types principaux, en fonction du type de molécules en interaction : l'amarrage protéine-protéine, l'amarrage ligand-protéine ou l'amarrage protéine-nucléotide. Le collage peut également être classé en termes de flexibilité en trois types : collage rigide, collage élastique et collage semi-élastique [9].

1. Le Docking rigide :

Le Docking rigide est une méthode qui permet d'obtenir la conformation la plus favorable d'un système protéine-ligand en supposant que chacune des molécules est une entité rigide et en conservant une géométrie interne fixe similaire. Cette approche ne tient pas compte de la relaxation de la géométrie interne de chaque entité qui interagit dans le

complexe [10]. Cette opération consiste en la recherche exhaustive dans l'espace discrétisé des 6 degrés de liberté de façon optimisée. Cette étape est suivie d'une optimisation plus fine des poses possibles du ligand, qui prend en compte les interactions entre les différents atomes et les contraintes géométriques. Cette approche multi-étape permet d'améliorer la précision de la prédiction de l'interaction ligand-protéine, tout en restant relativement efficace en termes de temps de calcul. En résumé, le docking flexible est une méthode de simulation informatique qui permet de prédire l'interaction entre une molécule de ligand et une protéine en recherchant la meilleure position et orientation possibles des atomes de la molécule de ligand pour la fixation sur la protéine en utilisant des méthodes d'optimisation avancées [11].

2. Docking flexible :

Lorsque les méthodes de docking prennent en compte la flexibilité du ligand, deux étapes sont effectuées successivement pendant toute la durée du docking. La première étape correspond à une exploration de l'espace conformationnel de manière à retrouver, parmi les conformations proposées, la conformation bioactive. Pendant la deuxième étape une fonction de score évalue ces conformations. Il existe plusieurs types d'algorithmes pour le traitement de la flexibilité du ligand : les méthodes systématiques (Fragmentation/reconstruction), les méthodes aléatoires, et les méthodes de simulation (dynamique moléculaire) [12].

3. Docking semi-flexible :

Si l'on explore l'espace conformationnel des ligands, on peut observer un nombre important de degrés de liberté dans l'espace de recherche, surtout pour des molécules très flexibles. Dans un tel contexte, l'emploi de méthodes de recherche exhaustives apparaît souvent inapproprié, car nécessitant des simplifications importantes au niveau de l'échantillonnage. D'autres algorithmes, dits de fragmentation, sont employés pour construire de façon incrémentielle le ligand au sein du site actif de la protéine. L'espace des conformations du ligand est alors restreint au voisinage d'un ensemble initial d'états simplifiés. Cette stratégie de recherche par construction, qui se présente sous diverses variantes, est notamment adoptée par les programmes DOCK, FLEXX, et Hammerhead [13]. Les programmes de Docking semi-flexibles considérés comme les plus efficaces emploient des méthodes de recherche aléatoires ou stochastiques.

Les outils de docking moléculaire :**2.1. Le récepteur**

La première grande voie d'étude et de conception de molécules bioactives par modélisation moléculaire est celle qui se fonde sur la structure des récepteurs. Cette approche est basée sur l'exploitation de la structure moléculaire tridimensionnelle de la protéine cible. Trois méthodes expérimentales permettent aujourd'hui de déterminer la structure des protéines : la résonance magnétique nucléaire (RMN), la microscopie électronique et la cristallographie par rayons X. Cette dernière technique est responsable de la majorité des structures issues d'une base de données de structures appelée la Protéine Data Bank (PDB). La PDB est un répertoire mondial de dépôt d'informations sur la structure tridimensionnelle des protéines et des acides nucléiques. Ces molécules proviennent de l'ensemble des règnes biologiques. La PDB est gratuitement accessible par Internet (<http://www.rcsb.org/pdb/>). Elle contient plusieurs de milliers de structures protéiques obtenues soit par cristallographie aux rayons X, soit par RMN [14]. Si la cible n'est pas encore déposée au niveau de la banque, et cette dernière contient une protéine avec des séquences similaires, la modélisation par homologie intervient afin de construire la structure 3D de la cible souhaitée [15].

Les coordonnées atomiques des structures se trouvent dans un format de référence, appelé pdb, lu par différents logiciels de visualisation, de modélisation, de criblage virtuel...etc. Donc il suffit de consulter la PDB et d'inscrire le nom de la structure pour télécharger le fichier du récepteur au format pdb indispensable à l'opération de docking moléculaire [16]

2.2. Ligand :

Un ligand est un atome, un ion ou une molécule portant des fonctions chimiques lui permettant de se lier à un ou plusieurs atomes ou ions centraux. Le terme de ligand est le plus souvent utilisé en chimie de coordination et en chimie organométallique (branches de la chimie inorganique). En biologie, un ligand (du latin ligandum, liant) est une molécule qui se lie de manière réversible à une macromolécule ciblée, protéine ou acide nucléique, jouant en général un rôle fonctionnel : stabilisation structurale, catalyse, modulation d'une activité enzymatique, transmission d'un signal. Ce terme, très utilisé pour l'étude de protéines, désigne les molécules qui interagissent avec la protéine de manière non-covalente et spécifique et qui jouent un rôle dans ses fonctions. La liaison d'un ligand à une protéine réceptrice modifie souvent la conformation de cette dernière, c'est-à-dire sa structure en trois dimensions (3D).

L'énergie associée aux interactions intermoléculaires formées entre la protéine et son ligand permet de promouvoir ce changement de conformation, appelé ajustement induit. Cette modification structurale peut ainsi moduler éventuellement son état fonctionnel et son activité [17]. La structure des ligands est obtenue par deux moyens :

- Le premier : consiste à utiliser des ligands du pdb ou de la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et enregistrer dans différents formats (pdb, mol, mol2...) grâce à des logiciels de construction moléculaires tels que Titan.
- Le deuxième : consiste à utiliser des collections de molécules (chimiothèques) virtuelles aussi bien commerciales, est constituée de bases de données de structures chimiques appelées chimiothèques ou espaces chimique les plus utilisées, nous citons la PubChem [8].

Pharmacocinétique des médicaments :

1. La concentration 50% d'un inhibiteur IC₅₀ :

La concentration inhibitrice à 50 % (CI₅₀) est une mesure courante utilisée pour évaluer l'efficacité d'un composé dans l'inhibition d'une enzyme ou d'une protéine cible. Cette mesure représente la concentration d'inhibiteur nécessaire pour réduire de moitié l'activité cible. Plus la CI₅₀ est faible, plus l'inhibiteur est efficace.

La valeur IC₅₀ est déterminée en effectuant une courbe dose-réponse, où des concentrations croissantes de l'inhibiteur sont testées pour mesurer leur effet sur l'activité cible, et à partir de cette courbe, la valeur IC₅₀ est calculée.

Cependant, il est important de noter que la CI₅₀ ne fournit pas d'informations sur le mécanisme d'inhibition, la spécificité de l'inhibiteur ou ses propriétés toxicologiques. Par conséquent, cette mesure est souvent utilisée en conjonction avec d'autres indicateurs pour évaluer de manière plus complète les propriétés des composés candidats. [18] [19]

2. Les propriétés ADME :

Dans le domaine de la recherche pharmaceutique, les caractéristiques liées à l'absorption, la distribution, au métabolisme et à l'élimination jouent un rôle crucial dans la réussite des étapes cliniques lors de la création de nouveaux médicaments.

2.1 Absorption :

C'est le transfert d'un médicament depuis son site d'administration vers la circulation sanguine générale. Le processus d'absorption est étroitement lié au mode d'administration

choisi afin que la molécule atteigne sa cible à travers la circulation sanguine. Il est facile de voir que l'absorption peut être rapide et totale lors d'une administration intraveineuse, ou plus complexe voire incomplète (concernant la biodisponibilité) notamment lors d'une administration orale où le médicament doit franchir successivement la lumière intestinale, le système porte hépatique, puis le foie avant d'atteindre la circulation sanguine générale [20].

2.2 Distribution :

Une fois qu'un médicament est absorbé dans le sang, il se distribue dans tout le corps. La distribution dépend de plusieurs facteurs tels que la lipophilie, la taille moléculaire, la charge électrique et la perméabilité des membranes cellulaires. Les médicaments lipophiles ont tendance à se distribuer dans les tissus adipeux, tandis que les médicaments hydrophiles ont tendance à se concentrer dans le sang et les tissus riches en eau. [21] [22]

2.3. Métabolisme :

Le métabolisme correspond à la transformation du médicament par le système enzymatique de l'organisme. Cette modification est réalisée dans le but de le rendre plus hydrosoluble et donc plus facilement éliminable. De nombreux organes peuvent réaliser ces transformations (poumons, rein, intestin, etc.) mais c'est le foie qui métabolise majoritairement les médicaments. Les modifications réalisées peuvent rendre les xénobiotiques inactifs mais peuvent également leur conférer une activité médicamenteuse, ou une activité toxique. Deux types de réactions enzymatiques interviennent lors de la biotransformation : les réactions enzymatiques de phase I et celles de phase II [23]

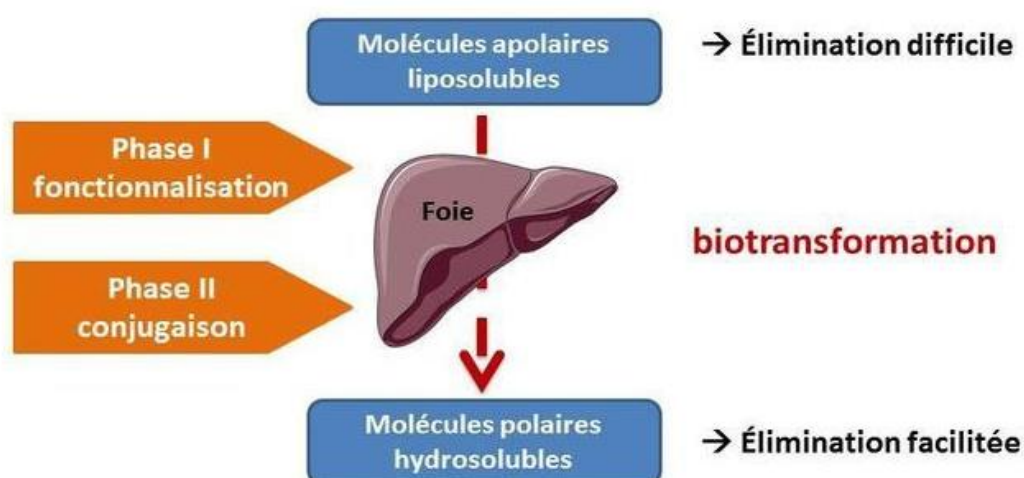


Figure II.3 : Les deux phases de métabolisme

2.4 Elimination :

Elimination se définit comme le volume de plasma contenant la quantité de médicament éliminée par unité de temps. Si, stricto sensu, la clairance d'un médicament peut être le résultat de n'importe quelle voie d'élimination, les éliminations hépatique et rénale sont, habituellement, les deux principales à prendre en compte dans l'étude des médicaments [24].

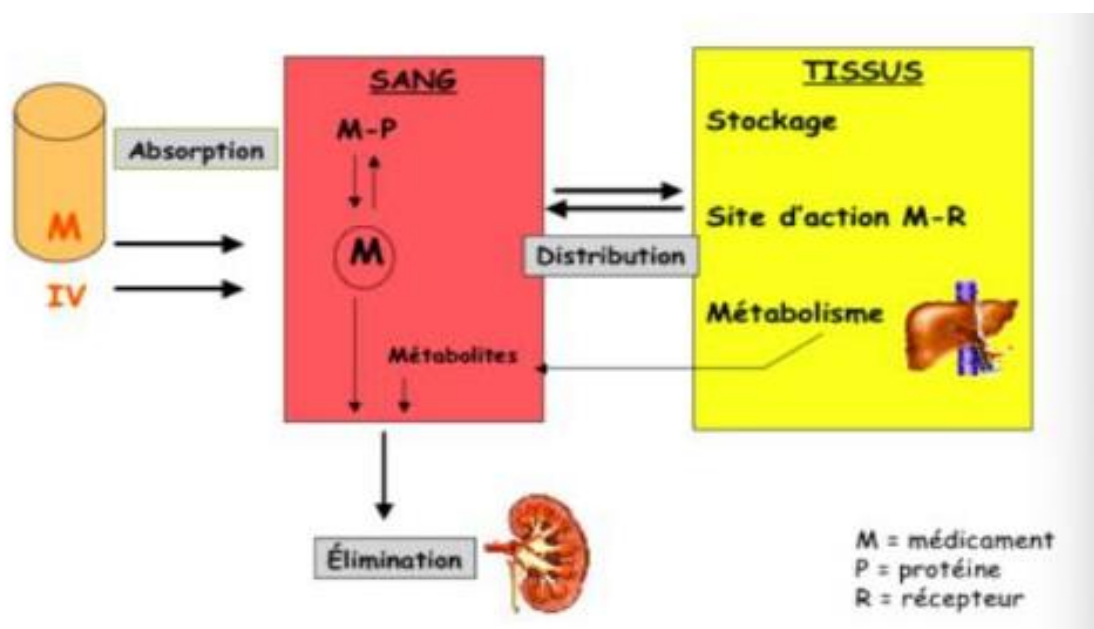


Figure II.4 : Représentation schématique de devenir d'un médicament dans l'organisme.

Propriétés physicochimiques :

Les propriétés « drug-like » sur la base de Lipinski :

Bien que les chimistes médicaux et pharmaceutiques scientifiques ont utilisé les propriétés structurales de diverses manières depuis de nombreuses années, les règles sont devenues plus importantes et définies dans le domaine du rapport par Lipinski et al. de la « règle des 5 », ou ce qui est devenu connu sous le nom des « règles de Lipinski ». Ces règles sont un ensemble de valeurs de propriété qui ont été tirés de la classification des propriétés physico chimiques des composés clés de la drogue, etc. La règle de Lipinski est la plus utilisée pour caractériser les composés « drug-like ». Nous rappelons que cette règle a pour but d'identifier et sélectionner les composés posant des problèmes d'absorption, distribution, métabolisme et d'excrétion (ADME). Ces paramètres permettent de déterminer l'absorption orale ou la perméabilité de la membrane qui se produit lorsque la molécule évaluée suit la règle de cinq de Lipinski, la masse moléculaire ≤ 500

u.m.a, le coefficient de partage octanol-eau $\log P \leq 5$ (le $\log P$ est une mesure de la lipophilie), liaison hydrogène donneurs ≤ 5 , atomes d'azote ou oxygène avec un ou plusieurs atomes d'hydrogènes (exprimés comme la somme des groupes OH et NH) et liaison hydrogène accepteurs ≤ 10 , atomes d'azote ou oxygène (exprimés comme la somme des atomes N et O) [25]

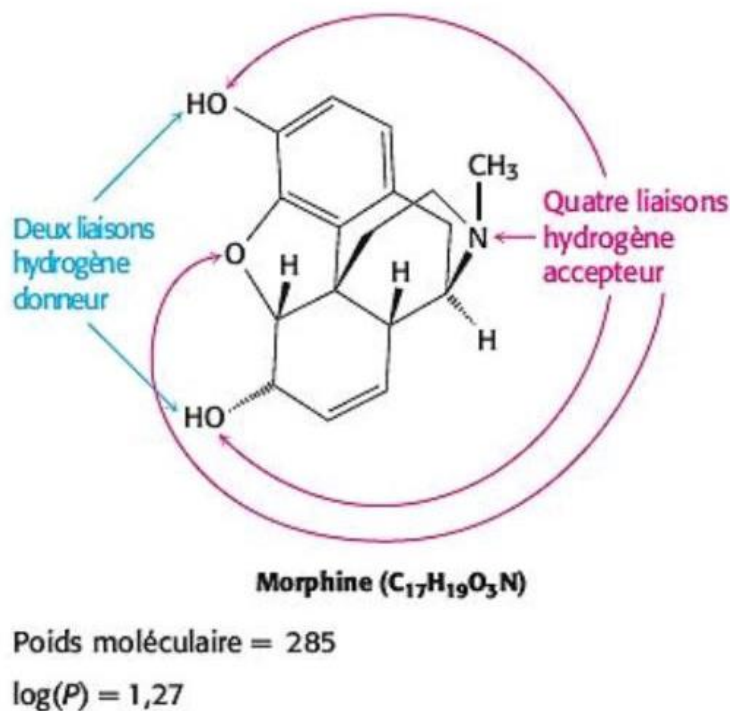


Figure II.5: Les règles de Lipinski s'appliquent à la morphine. La morphine satisfait à toutes les règles de Lipinski et a une biodisponibilité de 33 % chez l'homme.

Règle de Veber

La règle de Veber énoncée par J. Veber en 2002, vient compléter la règle de Lipinski en permettant de vérifier la biodisponibilité par voie orale d'un composé. Selon cette règle, un composé possède une bonne biodisponibilité par voie orale s'il remplit les 4 critères suivants :

- ✓ L'aire de surface polaire (PSA : Polar Surface Area) doit être inférieure ou égal à 140Å²,
- ✓ Le nombre de liaisons flexibles doit être inférieur ou égal à 10,
- ✓ Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogènes doit être inférieur ou égal à 10.
- ✓ Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur ou égal à 5[26]

Références bibliographique:

- [1] Dunn, M. F.; Protein Ligand Interactions General Description. In eLS; American Cancer Society, 2010.
- [2] Rosen, E. D.; O'Donnell, A. L.; Koenig, R., J. Mol. Cell. Endocrinol. 1991, 78, 83-88.
- [3] Vakser, I. A.; Protein Docking for Low-Resolution Structures. Protein Eng 1995, 8 (4), 371–377.
- [4] Beautrait A. Développement et validation de la plateforme de criblage virtuel. Thèse de Doctorat : chimie informatique et théorique. Nancy : Université de Nancy. France. 2008.
- [5] T. Schulz-Gasch, M. Stahl, « Scoring Functions for Protein-ligand Interactions: A Critical Perspective », Drug Discovery Today: Technologies, 2004, 1, 231-239.
- [6] R. Wang, Y. Lu, X. Fang, S. Wang, « An Extensive Test of 14 Scoring Functions Using the PDBbind Refined Set of 800 Protein-ligand Complexes », J. Chem. Inf. Comp. Sci., 2004, 44, 2114-2125
- [7] Ozalp, L., Sağ Erdem, S., Yüce-Dursun, B., Mutlu, Ö., & Özbil, M. (2018). Computational insight into the phthalocyanine-DNA binding via docking and molecular dynamics simulations. Computational Biology and Chemistry, 77, 87–96.
- [8] Halperin, I., Ma, B., Wolfson, H., & Nussinov, R. (2002). Principles of docking: An overview of search algorithms and a guide to scoring functions. Proteins: Structure, Function and Genetics, 47(4), 409–443.
- [9] Hoffer, L. (2013). Développement et validation du logiciel S4MPLE: application au docking moléculaire et à l'optimisation de fragments assistée par ordinateur dans le cadre du fragment-based drug design (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg).
- [10] Thiriot E. (2009). Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques : Développements méthodologiques et détermination du mécanisme des Méthionine Sulfoxyde Réductases de classe A. thèse de doctorat d'université : Chimie informatique et théorique. Nancy : Université de Nancy. France.
- [11] Makhloufi, k. Lazreg, I., 2019. Conception in silico de nouveaux composés anticancéreux. Mémoire de master Université Mohamed Khider de Biskra.

- [12] Sehil M. ; Benabdallah, A., Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase EGFR. Thèse de master Université Mohamed Khider de Biskra, 2021.
- [13] Alexandre, B, et Théorique développement et validation de la plateforme de criblage virtuel VSM-G et étude du domaine fat de la kinase d'adhérence focale FAK, thèse doctorat en Chimie Informatique. Université Henri Poincaré. 2008.
- [14] Fortuné A. Techniques de Modélisation Moléculaire Appliquées à l'Etude et à L'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance. Thèse de doctorat d'université : Sciences du médicament. Grenoble : Université Joseph Fourier - Grenoble I. France. 2006. 168p
- [15] Krid A. Modélisation de nouvelles molécules biologiques actives liées au stress oxydant. Thèse de magister d'université : chimie theorique. Constantine: Université Mentouri de Constantine. Algérie. 2008. 75p
- [16] LARIBI, A., RABAHI, K. (2017). Etude in-silico de l'inhibition de la Xanthine oxydase (Doctoral dissertation, Université de Bouira).
- [17] Hammad, S. Conception par bio-informatique et modélisation moléculaire de nouvelles molécules bioactives dans le domaine du cancer. Thèse de doctorat Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou (UMMTO), 2020.
- [18] Copeland, R. A. (2013). Evaluation of enzyme inhibitors in drug discovery: a guide for medicinal chemists and pharmacologists. John Wiley & Sons.
- [19] Sambrook, J., & Russell, D. W. (2006). Fragmentation of DNA by sonication. Cold spring harbor protocols.
- [20] Naudot, M. (2013). Caractérisation par imagerie en temps réel de cultures cellulaires hépatiques en biopuces microfluidiques (Doctoral dissertation, Université de Technologie de Compiègne).
- [21] Walters, W. P., & Murcko, M. A. (2002). Prediction of 'druglikeness'. Advanced drug delivery reviews.
- [22] Muller, P. Y., & Milton, M. N. (2012). The determination and interpretation of the therapeutic index in drug development. Nature Reviews Drug Discovery.

- [23] Valerio, L. G., Jr. (2009). In silico toxicology for the pharmaceutical sciences. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 241(3), 356-370.
- [24] Karoui ,M ,Ch . (2022) .Etude des interactions dans l'inhibition de la protéase NS3/4A du virus de l'hépatite C par Docking moléculaire . Université Mohamed Khider de Biskra.
- [25] Sebaa, Z., Etude computationnelle de la relation structure- activité dans des séries de composés hétérocycliques à intérêt thérapeutique. Thèse de doctorat Université des Sciences et Techniques d'Oran Mohamed Boudiaf, 2019
- [26] Veber, F. D., Johnson, S. R., Cheng, H., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. 2615– 2623.

Chapitre I I I

Résultat et

discussion.

I. Introduction :

Dans le cadre de la recherche de nouveaux ligands ciblant le récepteur des œstrogènes de type α (ER α), une approche combinée de modélisation moléculaire et d'analyse pharmacocinétique a été adoptée. Le docking moléculaire permet d'évaluer l'affinité de liaison entre les composés candidats et le site actif du récepteur, en identifiant les interactions clés qui sous-tendent leur potentiel biologique. Parallèlement, l'étude des propriétés ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) fournit des indications précieuses sur la faisabilité pharmacologique des molécules testées. Cette double approche, à la fois structurale et fonctionnelle, est essentielle pour sélectionner des ligands efficaces et sûrs, capables d'agir comme alternatives non stéroïdiennes à l'estradiol

II. Méthodes de calculs :

II.1. Préparation et optimisation d'enzyme et des ligands :

II.1.a. Préparation et optimisation du récepteur :

L'enzyme étudiée a été récupérée à partir de la base de données Protein Data Bank (www.rcsb.org/pdb) [1]. Il s'agit du récepteur aux estrogènes de type α (ER α), identifié sous le code PDB : 1G50 [2], co-cristallisé avec son ligand naturel, l'estradiol (EST), dont la formule chimique est $C_{18}H_{24}O_2$ (Figure III.1).

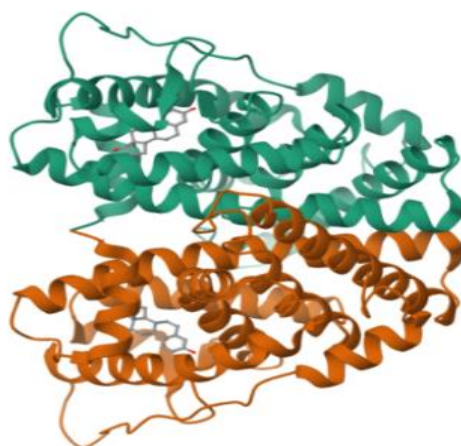
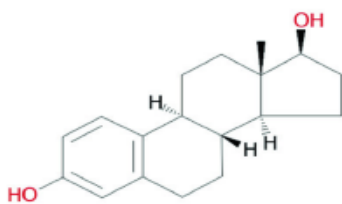


Figure III.1: structure du récepteur aux estrogène de type α (PDB ID:1G50)

La structure tridimensionnelle de l'enzyme a été déterminée par diffraction des rayons X. Les informations relatives à la co-cristallisation sont présentées dans le **tableau III.1**.

Tableau III.1: données cristallographiques de l'enzyme (PDB ID: 1G50)

Enzyme	Inhibiteur de co-cristallisation	Classification	Chaine
RE α (PDB ID : 1G50)		DNA BINDING PROTEIN	A, B, C

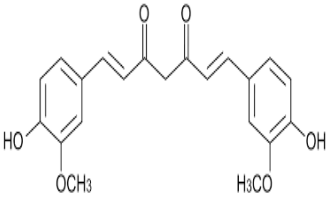
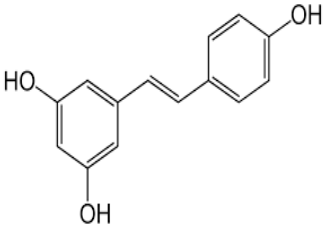
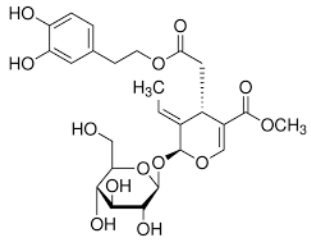
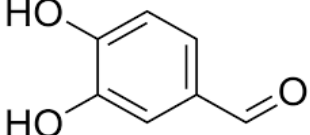
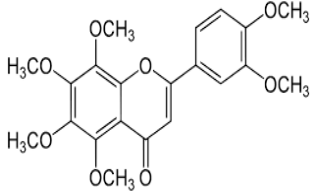
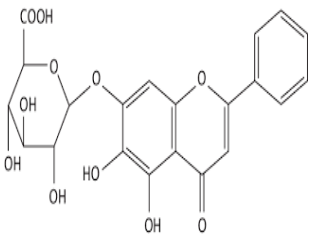
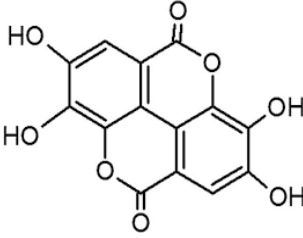
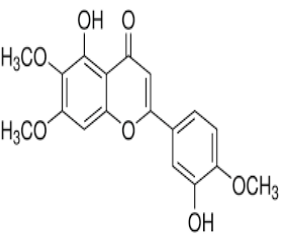
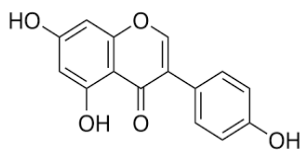
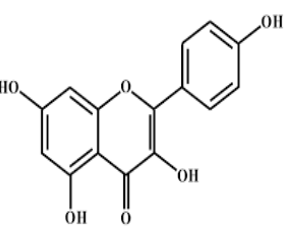
II.1.b. Préparation des inhibiteurs

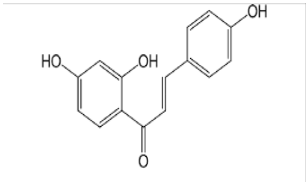
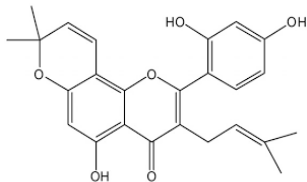
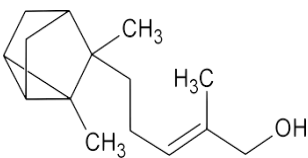
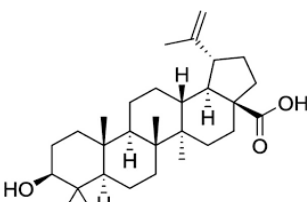
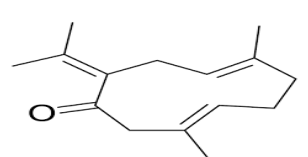
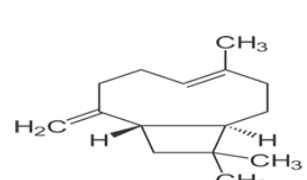
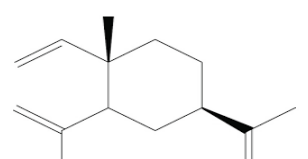
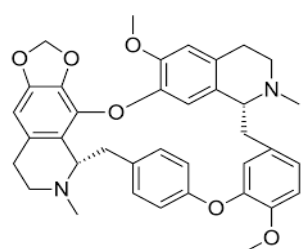
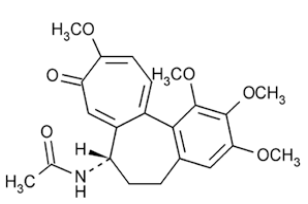
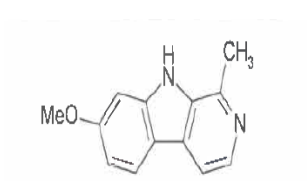
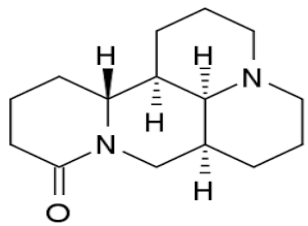
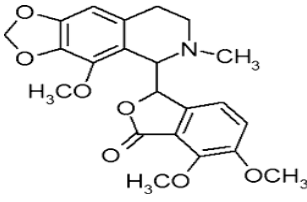
Dans le cadre de cette étude, un ensemble de 23 composés a été sélectionné en vue d'évaluer leur potentiel inhibiteur. Ces composés ont été extraits de publications scientifiques, comme indiqué dans le tableau III.2, où ils avaient déjà été identifiés comme présentant une activité biologique prometteuse. L'ensemble des structures moléculaires a été dessiné et optimisé à l'aide du logiciel HyperChem 7.0 [3], selon une procédure en deux étapes :

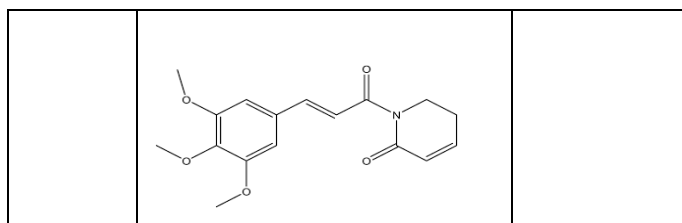
- Dans un premier temps, par une optimisation de type mécanique moléculaire, utilisant le champ de force MM+ [3];
- Dans un second temps, par une optimisation semi-empirique basée sur la méthode AM1 [4].

Les structures optimisées ont ensuite été sauvegardées au format Mol2 [5], en vue de leur utilisation comme fichiers d'entrée dans le logiciel MOE (Molecular Operating Environment) pour les simulations de Docking moléculaire [6].

Tableau III.2: structures chimiques de dérivés issus de plantes médicinales

Comp.	Structure chimique	Ref	Comp.	Structure chimique	Ref
C1		[7]	C2		[8]
C3		[9]	C4		[10]
C5		[11]	C6		[12]
C7		[13]	C8		[14]
C9		[15]	C10		[16]

C11		[17]	C12		[18]
C13		[19]	C14		[20]
C15		[21]	C16		[22]
C17		[23]	C18		[24]
C19		[25]	C20		[26]
C21		[27]	C22		[28]
C23		[29]			



II .2. Exécution du docking moléculaire :

Après la préparation des ligands et la protéine cible, l'étape de **docking moléculaire** a été réalisée à l'aide du logiciel **MOE**, qui permet de simuler et d'analyser les interactions entre une petite molécule (ligand) et une macromolécule cible (protéine). Dans ce cadre, la détermination précise du site actif de la protéine — c'est-à-dire la cavité ou la région où le ligand est supposé se fixer — constitue une condition préalable essentielle à la réussite du docking moléculaire. Pour ce faire, nous avons exploité la présence de ligands co-cristallisés dans la structure tridimensionnelle de la protéine 1G50, disponible dans la base de données PDB, afin d'identifier de manière fiable les zones fonctionnelles impliquées dans l'interaction. Les détails relatifs à la localisation exacte des sites actifs et aux résidus impliqués dans l'interaction seront développés dans la section consacrée aux résultats.

La procédure de Docking s'est déroulée comme suit :

- Les structures des ligands (au format .Mol2) et des protéines (au format .pdb) ont été importées dans MOE.
- Le module **Dock** a été utilisé pour simuler l'interaction entre les ligands et le site actif de la protéine cible.
- Le raffinement des poses générées a été réalisé à l'aide du champ de force Forcefield, dans le but d'optimiser les interactions stériques et énergétiques.
- La fonction de score **London dG** a été employée pour estimer l'énergie libre de liaison associée à chaque pose générée.
- Pour chaque ligand, 30 poses ont été générées, classées en fonction de leur score, et les meilleures ont été retenues pour une analyse ultérieure des interactions moléculaires.

Le logiciel BIOVIA Discovery Studio a été utilisé pour la visualisation des résultats de Docking moléculaire.

II.3. Prédiction ADMET et biodisponibilité :

Après la sélection des ligands les plus prometteurs sur la base de leurs scores de docking avec la protéine ER α (PDB: 1G50), une **évaluation in silico approfondie de leurs propriétés pharmacocinétiques** a été réalisée à l'aide de la plateforme en ligne SwissADME (<http://www.swissadme.ch>). L'objectif était d'estimer leur **profil d'absorption, de distribution et de similarité médicamenteuse (drug-likeness)**, en vue de juger leur potentiel en tant qu'agents thérapeutiques.

◆ Évaluation selon la règle de Lipinski

La **règle de Lipinski**, également appelée *Rule of Five*, permet d'estimer la probabilité d'une bonne biodisponibilité orale. Elle repose sur les critères suivants :

- Masse molaire < 500 Da
- LogP < 5
- Nombre de donneurs de liaisons hydrogène < 5
- Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène < 10 [30]

Tous les composés analysés ont été comparés à ces seuils pour déterminer leur **compatibilité avec une administration orale**.

◆ Évaluation selon la règle de Veber

En complément, la **règle de Veber** [32] a été appliquée pour affiner l'analyse du potentiel d'absorption intestinale. Elle s'appuie sur deux paramètres supplémentaires :

- Nombre de liaisons rotatives ≤ 10
- Surface polaire topologique (TPSA) $\leq 140 \text{ \AA}^2$ [33].

Ces paramètres influencent fortement la **perméabilité membranaire passive** et sont donc cruciaux pour prédire la **biodisponibilité cellulaire** des ligands.

Autres propriétés pharmacocinétiques évaluées

Outre les règles précédentes, plusieurs indicateurs clés ont été examinés :

- **Solubilité dans l'eau (LogS)** : facteur critique pour la formulation et l'absorption.
- **Lipophilie (LogP)** : paramètre influençant la distribution tissulaire.
- **Absorption gastro-intestinale humaine (HIA)** : prédiction de l'absorption par voie orale.
- **Perméabilité à la barrière hémato-encéphalique (BBB)** : utile pour évaluer un potentiel effet central.
- **Perméation cutanée (log Kp)** : indicateur accessoire mais utile dans le cadre d'une administration transdermique.
- **Inhibition enzymatique du CYP1A2** : pour estimer les risques d'interaction médicamenteuse.

Évaluation toxicologique prédictive

L'évaluation de la toxicité des composés étudiés a été réalisée à l'aide de la plateforme **ProTox-3** (<https://tox.charite.de/protox3/>), un outil in silico permettant de prédire plusieurs paramètres de toxicité, notamment **l'hépatotoxicité, la cancérogénicité, la mutagénicité et la cytotoxicité**. Ces prédictions fournissent un aperçu préliminaire mais crucial sur la **tolérance potentielle des ligands** avant toute validation expérimentale.

Les résultats obtenus ont permis de distinguer les ligands présentant un **profil toxicologique acceptable, en parallèle de leur conformité aux règles de Lipinski et de Veber**. Cette double validation suggère une **biodisponibilité orale favorable**, une **bonne pénétration cellulaire**, ainsi qu'une **tolérance prédite adéquate** — des critères essentiels dans le processus rationnel de conception de nouveaux agents thérapeutiques ciblant le récepteur ER α .

III. Résultats et discussion

III.1 Simulation de Docking moléculaire

Le logiciel MOE repose sur une approche de **Docking semi-flexible**, largement utilisée pour modéliser les interactions entre protéines et ligands. Dans cette méthode, le **ligand est traité comme flexible**, ce qui lui permet d'explorer différentes conformations au sein de la cavité, tandis que **la chaîne principale de la protéine est maintenue rigide**. Toutefois, les

chaînes latérales des acides aminés conservent une certaine flexibilité, permettant un ajustement local autour du ligand.

Dans notre étude, la première cavité identifiée par MOE a été retenue comme site actif, car elle correspond précisément à celle occupée par le ligand naturel (l'estradiol) dans la structure cristallographique du récepteur ER α (PDB : 1G50). Les caractéristiques géométriques et volumétriques de cette cavité sont résumées dans le **Tableau III.3**, et ont servi de base à l'ensemble des simulations de Docking menées par la suite.

Tableau III.3: Résidus de la première cavité détectée par MOE du RE α

Cavité	Taille	Hyd	Résidus
1	149	57	1 :(GLU323 PRO324 PRO325 ILE326 LEU327 MET343 LEU346 THR347 LEU349 ALA350 GLU353 HIS356 MET357 TRP360 TRP383 LEU384 ILE386 LEU387 MET388 GLY390 LEU391 TRP393 ARG394 PHE404 ALA405 PRO406 MET421 ILE424 PHE425 LEU428 PHE445 LYS449 GLY521 HIS524 LEU525 LEU540)

III.1.1. Interaction RE α –Ligands (enzyme 1: 1G50) :

Les énergies de score et les distances des interactions pour les différents complexes sont reportées dans le tableau III.4

Tableau III.4: scores et interactions entre les dérivés issus de plantes médicinales et les résidus du site actif de la protéine (PDB ID : 1G50).

Comp.	Score (kcal/mol)	RMSD	Liaison hydrogen	Distance(Å)	Interaction hydrophobe	Interaction électrostatique
C1	-9.2306	1.7306	GLU353, THR347 ALA350, GLY521	2,318-2,917	PHE404, LEU349 LEU391, MET343 LEU346, LEU525 ALA350, LEU387LEU384	/

C2	-8.0859	1.3458	ARG394, GLU353, GLY521,HIS524	2,188-3,106	HIS524, PHE404 LEU525,ALA350 LEU387, LEU391	/
C3	-6.8010	1.8144	TRP393, PRO325TRP393, GLU323	1,993-2,902	TRP393 , PRO324	ARG394 GLU353
C4	-5.0906	1.8920	ARG394, GLU353	2,076-2,141	PHE404, ALA350 , LEU387	/
C5	-5.6016	0.6481	TRP393 , ARG394, PRO324,LEU320, GLU353 , PRO325	2,151-2,755	PRO324, LEU327, ILE326	LYS449, GLU323
C6	-7.3255	1.5795	LEU525, HIS524, MET343,THR347,	2,004-2,962	LEU387, LEU346THR347, ALA350, LEU525, LEU391	/
C7	-8.4063	0.8459	ALA350 , ARG394, GLU353 ,HIS524 , THR347 , MET388	1,965-2,913	MET388, LEU346, ALA350,LEU387, LEU391	/
C8	-5.9121	1.0049	LEU346, GLY521, GLU353	2,284-2,765	MET343, LEU346, LEU525,MET421, LEU387, HIS524 LEU384, LEU391	/
C9	-7.7301	1.1079	ARG394, LEU525, HIS524, GLU353	1,805-2,302	LEU387, PHE404, ALA350, LEU391, LEU346, LEU525	/
C10	-7.7769	0.9061	ARG394 , GLU353 LEU346, HIS524 , THR347, GLY521	1,884-2,741	PHE404, MET421, ILE424, ALA350, LEU387	/
C11	-8.6901	1.8107	HIS524, GLU353	1,907-2,404	PHE404 , HIS524 , ALA350 ,LEU387 , ILE424	/

C12	-5.4567	1.9981	/	/	THR347,ALA350, LEU384,LEU525, LEU387, LEU349 PHE404,LEU346, MET421, ILE424LEU428	/
C13	-8.5957	1.7912	GLU353	1,943-2,937	ALA350,LEU384, LEU525, LEU346, MET421, LEU387, MET388, LEU391, ILE424, LEU428, PHE404	/
C14	-5.1562	1.9714	LPA , GLU353	1,756-2,844	PRO324,ILE326, ARG394 TRP393	/
C15	-7.3334	1.0053	LPA	2,424-2,552	ALA350,LEU384, LEU525, LEU540,LEU346, MET388 TRP383, PHE404	/
C16	-7.5510	1.8740	/	/	ALA350,LEU525, MET421, ILE424,LEU428, MET388 LEU384,LEU387, TRP383, PHE404, PHE425, HIS524	/
C17	-8.1242	1.5937	/	/	ALA350,LEU384, MET388, ILE424,LEU525, MET343 LEU346,LEU346, MET421, LEU387,	/

					LEU391, LEU349 PHE404, PHE404,PHE404,P HE425, HIS524	
C18	-5.0485	1.8100	ARG394, GLU323, TRP393, GLU397, GLU443	2,316-3,092	TRP393, ILE326	GLU443 GLU397
C19	-5.8288	1.8361	MET388, GLY521, HIS524, GLU353	2,127-2,630	PHE404, THR347, LEU346, ALA350, LEU384, LEU387 LEU540, MET343, LEU525, TRP383, HIS524, LEU391	
C20	-7.1718	1.0815	LEU387, HIS524	2,504-2,710	ALA350, LEU349, LEU525, PHE404, HIS524, LEU384 MET388, LEU387, LEU391	/
C21	-7.2684	1.0587	THR347	2,892	ALA350, LEU387, MET421	/
C22	-6.9906	1.7026	ALA350, GLY521, GLU353, LEU346, LEU387	2,250-3,000	ALA350, LEU349, LEU387, LEU391, MET421, PHE404 PHE425, LEU346, LEU525, LEU384	/
C23	-9.2461	1.5067	GLU353	2,560	ALA350, ILE424, L EU525, LEU428, L EU387, MET388 LEU391, LEU349, PHE404, HIS524	/
EST	-8.8412	0.9183	ARG394, GLU353,	1,760-2,980	LEU346, MET388,	/

			HIS524		LEU525, MET421, ILE424, LEU384, HIS524, ALA350, LEU387, LEU391	
--	--	--	--------	--	---	--

En prenant en compte ces trois paramètres — le score d'énergie, la distance des interactions, et la valeur du RMSD —, il est possible d'identifier les ligands présentant la meilleure affinité pour le site actif de la protéine 1G50. À cet égard, les complexes formés avec les composés C1 et C23 se distinguent, affichant les scores énergétiques les plus faibles (donc les plus favorables) et des valeurs de RMSD compatibles avec un ancrage stable et bien orienté au sein de la cavité du récepteur.

Afin de mieux comprendre la nature des interactions moléculaires et de justifier les valeurs de score observées, une analyse détaillée de chaque complexe ligand-récepteur a été réalisée. Cette approche permet non seulement d'identifier les résidus clés impliqués dans la reconnaissance, mais aussi d'évaluer la contribution relative des liaisons hydrogène, des interactions hydrophobes et de l'enfouissement spatial de chaque ligand dans la cavité du récepteur. Ainsi, chaque complexe (C1-ER α , C23-ER α , EST-ER α) fera l'objet d'un commentaire spécifique, en vue de dégager les éléments structuraux et conformationnels expliquant leur affinité respective pour le site actif de la protéine 1G50.

- **L'estradiol (EST)- récepteur ER α .**

L'estradiol, hormone stéroïdienne rigide et plane composée d'un noyau gonane polycyclique, adopte une conformation parfaitement adaptée à la poche de liaison du récepteur des œstrogènes alpha (ER α). Dans la structure représentée, plusieurs interactions spécifiques stabilisent cette fixation :

- **Liaisons hydrogènes fortes :**

Le **groupe hydroxyle (cycle A)** établit deux liaisons hydrogène clés : avec **GLU353**, et **ARG394**, stabilisant ainsi la tête polaire de la molécule dans la poche. Le groupe hydroxyle en position 17 β forme une liaison hydrogène avec **HIS524**, renforçant l'ancrage en

profondeur dans le site actif.

- **Interactions hydrophobes** (de type van der Waals) assurent un maintien rigide du squelette stéroïdien au cœur de la cavité, notamment avec : **LEU346, LEU384, LEU387, LEU391, LEU525, MET388, MET421, ALA350, HIS524, et ILE424.**

Ces résidus, non polaires et lipophiles, forment un environnement hydrophobe dense autour du noyau aromatique et des cycles saturés, permettant un emboîtement précis sans rotation libre. Cela explique la haute affinité et la spécificité de l'estradiol pour ER α , mais aussi le manque de flexibilité conformationnelle du complexe.

Ce mode d'interaction explique également pourquoi de légères modifications structurales de l'estradiol peuvent altérer fortement la reconnaissance par le récepteur.

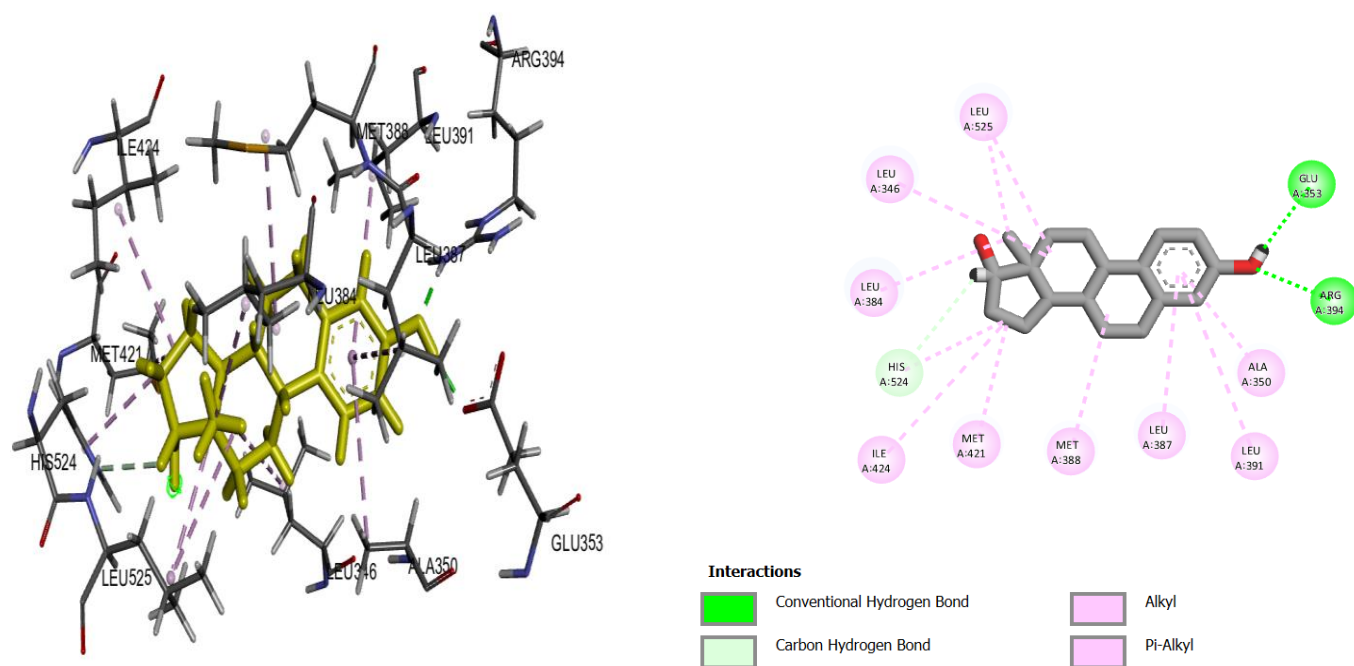


Figure III.2. Interactions entre le ligand EST et les résidus de la poche de l'enzyme 1G50 (structure 3D et 2D).

- **C23- récepteur ER α .**

Le composé C23 se distingue par sa structure non stéroïdienne, composée d'un noyau aromatique central et de plusieurs chaînes latérales oxygénées et aliphatiques, lui conférant une flexibilité conformationnelle modérée par rapport à l'estradiol. Cette plasticité géométrique lui permet de s'ajuster finement à la poche de liaison du domaine LBD (ligand binding domain) du récepteur ER α , sans générer de contraintes structurales.

L'interaction polaire clé repose sur une liaison hydrogène forte avec le résidu GLU353.

Cette liaison est mesurée à une distance de 2.47 Å, bien en dessous du seuil critique de 3 Å,

ce qui indique une orientation optimale et une stabilité électrostatique significative. GLU353, déjà impliqué dans la fixation de l'estradiol, joue ici un rôle pivot dans l'ancrage de C23.

En complément, C23 établit un réseau dense d'interactions hydrophobes avec plusieurs résidus non polaires :

- **LEU349, LEU387, LEU391, LEU428, LEU525** : formant un environnement stabilisant autour de l'aromatique central,

- **ILE424** : ancrage dans la région latérale de la cavité,
- **MET388** : interaction van der Waals stabilisante avec la chaîne latérale oxygénée,
- **ALA350 et PHE404** : contribuent à la compaction du ligand via des contacts hydrophobes supplémentaires,

- **HIS524** : bien que polaire, peut participer à un réseau de stabilisation secondaire, sans liaison hydrogène directe ici.

Cette combinaison d'**ancrage directionnel par GLU353** et d'**enfouissement hydrophobe efficace** dans des zones profondes (partiellement inaccessibles à l'estradiol du fait de sa rigidité) explique la **valeur énergétique élevée du docking (-9.25 kcal/mol)**. Malgré l'absence d'un réseau étendu de liaisons hydrogène, C23 **compense par une occupation**

tridimensionnelle intelligente de la poche, démontrant ainsi une affinité compétitive, voire **supérieure**, à celle de l'estradiol.

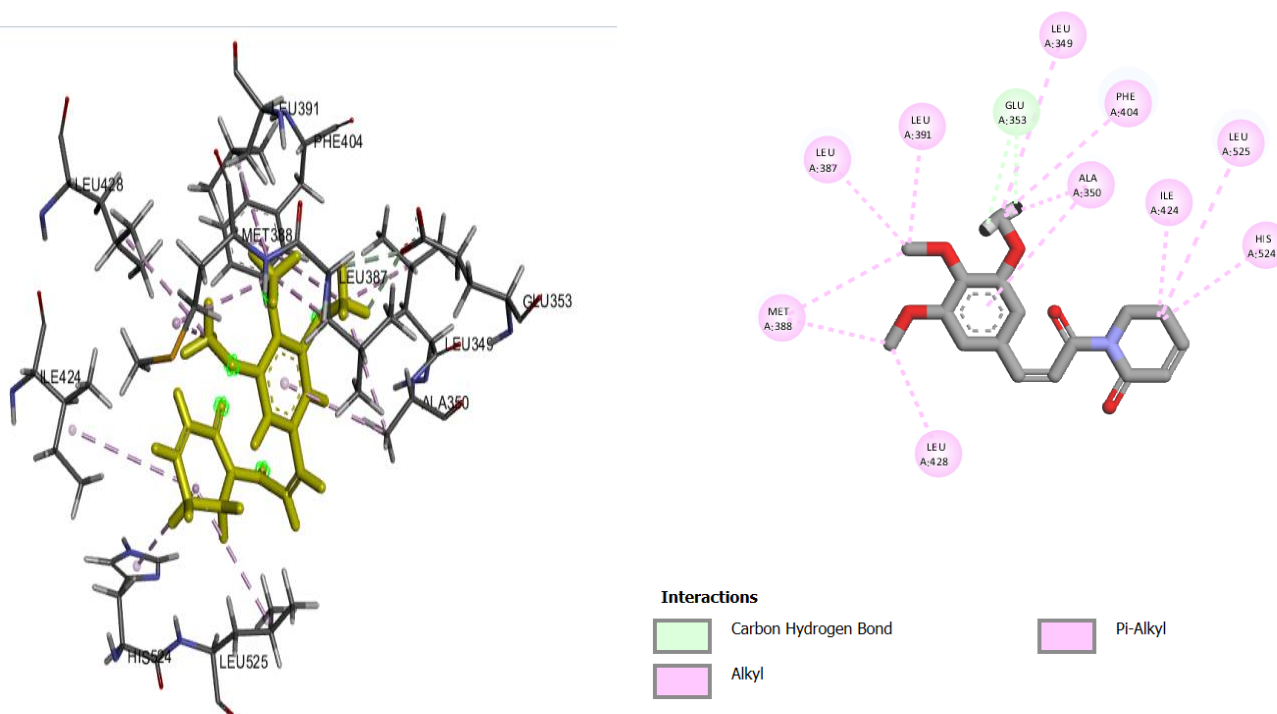


Figure III.3. Interactions entre le ligand C23 et les résidus de la poche de l'enzyme 1G50 (structure 3D et 2D).

• C1 - récepteur ER α .

Le composé C1 adopte une structure non stéroïdienne linéaire, caractérisée par un noyau aromatique substitué et une chaîne latérale aliphatique relativement compacte, offrant une rigidité intermédiaire entre la conformation plane de l'estradiol et la flexibilité du ligand C23. Cette géométrie favorise un positionnement relativement profond dans la cavité, tout en maintenant une bonne orientation de ses groupes fonctionnels polaires.

Contrairement à C23, C1 établit plusieurs liaisons hydrogène (Figure III.4.), notamment avec GLU353, THR347, ALA350 et GLY521. Ces interactions polaires sont cruciales pour l'ancrage initial du ligand, et leur longueur, variant entre 2.31 Å et 2.92 Å, indique des liaisons bien formées, proches de la plage optimale (2.5–3.0 Å). L'ancrage sur GLU353, comme dans le cas de l'estradiol, confère à C1 une orientation favorable au sein du LBD.

Sur le plan hydrophobe, C1 interagit avec un ensemble cohérent de résidus apolaires : PHE404, LEU349, LEU346, LEU391, MET343, LEU384, LEU387, LEU525, et ALA350. Ces contacts assurent une stabilisation périphérique du ligand dans la cavité, sans toutefois s'enfoncer aussi profondément que le fait C23. Le squelette moins ramifié de C1 limite en effet sa capacité à explorer les poches latérales profondes du site actif.

Son score d'interaction (-9.23 kcal/mol), très proche de celui de C23, traduit un équilibre entre interactions hydrophobes et polaires, avec un léger avantage au niveau des liaisons hydrogène multiples. Toutefois, cette orientation plus "superficielle" du ligand dans la cavité, conjuguée à une structure plus plane (faible fraction C_{sp^3}), suggère une fixation efficace mais potentiellement moins adaptative face aux fluctuations dynamiques du récepteur.

Ainsi, C1 reproduit partiellement le profil d'ancrage de l'estradiol, mais avec une stratégie d'interaction différente, privilégiant le multiancrage polaire plutôt que l'insertion tridimensionnelle profonde. Cette dualité confère au composé un potentiel pharmacophorique solide, bien que légèrement moins optimisé que celui de C23 pour un blocage hydrophobe complet de la cavité.

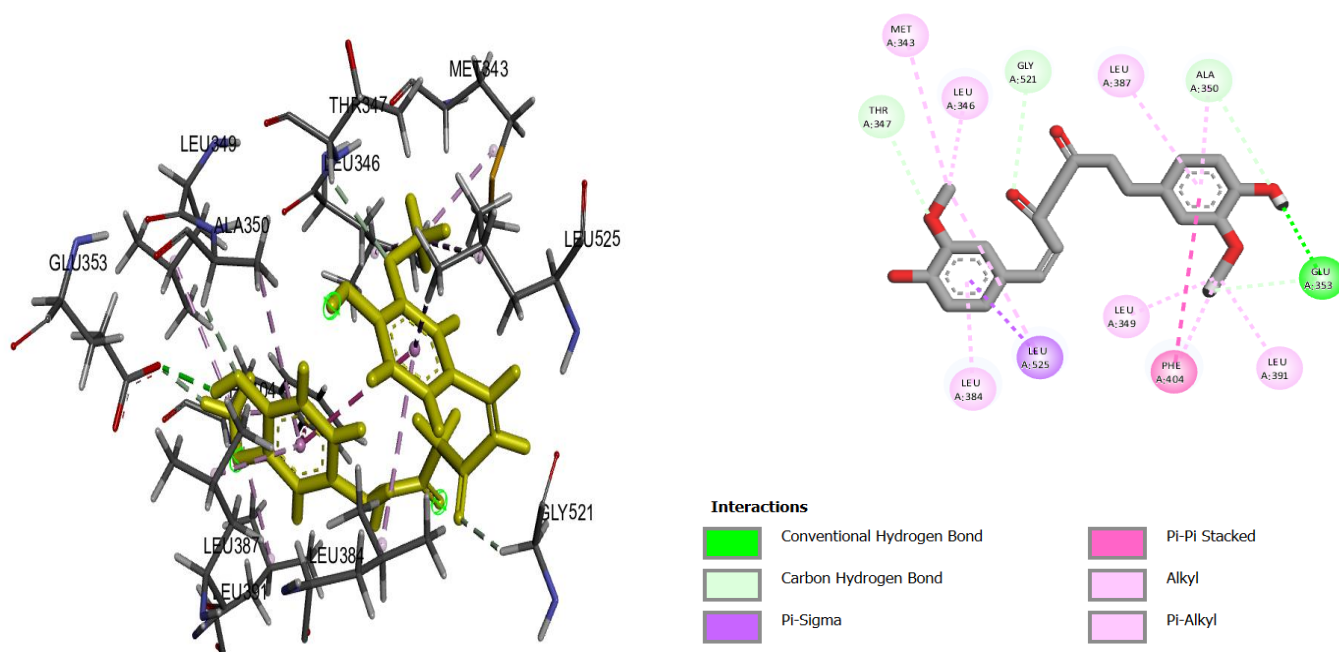


Figure III.4. Interactions entre le ligand C1 et les résidus de la poche de l'enzyme 1G50 (structure 3D et 2D).

III.2 . Évaluation des propriétés ADME :**III.2.1. Propriétés physico-chimiques :**

Les propriétés physico-chimiques des deux composés, C1 et C23, ainsi que du ligand de référence (EST), sont présentées dans le **Tableau III.5**.

Tableau III.5 : Propriétés physico-chimiques des deux composés et du ligand de référence.

Comp.	TPSA (Å²)	n-ROTB	MW	MLogP (g/mol) ≤5	HBA	HBD	LogS	CSp3
	<140	<10	<500		<10	<5	< -6	0.25<
C1	93.06	8	368.38	2.87	6	2	-4.45	0.14
C23	65.07	6	317.34	1.92	5	0	-2.94	0.29
EST	40.46	0	272.38	3.41	2	2	-3.75	0.67

Le tableau montre que les composés EST et C23 sont très solubles, tandis que le composé C1 est modérément soluble dans l'eau.

III.2.1.1. Application de la règle de Lipinski

La règle de Lipinski, également appelée « règle des cinq », est un ensemble de critères empiriques utilisés pour prédire la biodisponibilité orale des molécules médicamenteuses. [30] Elle repose sur l'observation que la majorité des médicaments administrés par voie orale respectent certaines limites de poids moléculaire, lipophilie, et capacité à former des liaisons hydrogène. Dans notre étude, nous avons appliqué cette règle pour analyser la compatibilité pharmacocinétique des deux composés testés (C1 et C23) ainsi que du ligand de référence (EST) ciblant le récepteur aux estrogènes de type α (ER α).

- **Poids moléculaire**

Selon la règle de Lipinski, un poids moléculaire inférieur à 500 g/mol favorise la diffusion passive à travers les membranes cellulaires. Les valeurs mesurées pour nos composés (C1 : 368.38 g/mol ; C23 : 317.34 g/mol ; EST : 272.38 g/mol) confirment leur conformité à ce critère. Cette faible masse molaire constitue un avantage pharmacocinétique, permettant un transport facilité dans l'environnement physiologique et un passage plus aisé à

travers la barrière lipidique des membranes cellulaires, ce qui est particulièrement pertinent dans le cas d'un ciblage intracellulaire comme c'est le cas pour le récepteur ER α .

- **Lipophilie (LogP)**

La lipophilie, exprimée par le LogP [31], est déterminante pour la capacité d'un composé à traverser les membranes lipidiques. Des valeurs comprises entre 0 et 5 sont considérées optimales. Les composés C1 (2.87), C23 (1.92) et EST (3.41) se situent dans cette plage idéale. Ces valeurs indiquent une capacité équilibrée de perméabilité membranaire et une affinité modérée pour les protéines plasmatiques. Néanmoins, bien que ces valeurs suggèrent une bonne diffusion, une lipophilie plus basse (comme celle de C23) peut être associée à une meilleure solubilité aqueuse, critère crucial pour les composés ciblant le noyau cellulaire comme ER α .

- **Nombre d'accepteurs et de donneurs de liaisons hydrogène**

La règle de Lipinski recommande moins de 10 accepteurs (HBA) et moins de 5 donneurs (HBD) de liaisons hydrogène. C1 (6 HBA, 2 HBD), C23 (5 HBA, 0 HBD) et EST (2 HBA, 2 HBD) respectent ces contraintes. La présence modérée de liaisons hydrogène dans EST illustre un bon équilibre entre la solubilité et la spécificité de liaison. L'absence de donneurs dans C23 pourrait réduire la formation d'interactions hydrogène classiques avec la poche de liaison du ER α , mais pourrait aussi limiter les interactions non spécifiques, ce qui est parfois favorable pour la sélectivité du ligand.

- **Nombre de violations**

Aucune des molécules testées ne présente plus d'une violation des critères de Lipinski, ce qui signifie qu'elles sont toutes théoriquement compatibles avec une bonne biodisponibilité orale.

III.2.1.2. Application de la règle de Veber:

La règle de Veber [32] complète celle de Lipinski en intégrant deux paramètres supplémentaires : la flexibilité conformationnelle (évaluée par le nombre de liaisons rotatives) et la surface polaire topologique (TPSA). Ces critères sont déterminants pour prédire la biodisponibilité des molécules, notamment leur capacité à traverser les membranes et à atteindre leur cible intracellulaire.

- **Nombre de liaisons rotatives**

Les molécules dotées de plus de dix liaisons rotatives sont généralement considérées comme trop flexibles, ce qui peut réduire leur capacité à adopter une conformation stable lors de la liaison au récepteur. Nos résultats indiquent que C1 (8), C23 (6) et EST (0) respectent ce critère. La rigidité du ligand de référence (EST) peut expliquer en partie sa forte affinité pour le récepteur ER α , tandis que la flexibilité modérée des composés testés peut conférer une certaine adaptabilité conformationnelle, bénéfique dans des contextes où la poche de liaison présente des variations structurales.

- **Surface polaire topologique (TPSA)**

Une TPSA inférieure à 140 Å² est favorable à la perméabilité membranaire [33]. Les valeurs observées (C1 : 93.06 Å² ; C23 : 65.07 Å² ; EST : 40.46 Å²) sont largement en dessous de ce seuil, ce qui indique une bonne probabilité de traverser les membranes cellulaires par diffusion passive. Dans le cadre d'un ciblage intracellulaire comme celui de ER α , une faible TPSA est essentielle pour assurer la pénétration du noyau, étape cruciale pour une activité biologique effective. Toutefois, il convient de noter que des valeurs trop faibles peuvent réduire la solubilité aqueuse, un paramètre à équilibrer avec la lipophilie.

III.2.1.3. Solubilité (LogS) :

Bien que la solubilité ne soit pas intégrée dans les règles de Lipinski, elle constitue un facteur limitant critique dans la biodisponibilité. Une valeur de LogS supérieure à -6 est généralement considérée comme acceptable [34]. C1 (-4.45), C23 (-2.94) et EST (-3.75) affichent tous des valeurs compatibles avec une solubilité modérée à bonne. C23 se distingue encore une fois comme le composé le plus soluble, ce qui peut faciliter son absorption.

III.2.1.4. La fraction de carbone sp³ (Csp³) :

La fraction de carbone sp³ (Csp³) correspond au rapport entre le nombre d'atomes de carbone hybridés sp³ [35] (liés à quatre atomes voisins) et le nombre total de carbones dans une molécule. Cette mesure reflète la saturation structurale d'un composé. Une valeur élevée (supérieure à 0.25) est souvent associée à une meilleure « *drug-likeness* », car elle favorise la stabilité moléculaire, réduit la réactivité indésirable et améliore les propriétés pharmacocinétiques (ex. solubilité, perméabilité membranaire).

Application aux composés étudiés : EST présente une valeur élevée (0.67), C23 atteint la limite acceptable (0.29), tandis que C1 est en dessous du seuil (0.14). Cela indique que C23 possède une meilleure saturation structurale que C1, ce qui peut se traduire par un meilleur comportement pharmacocinétique et une moindre toxicité potentielle.

III.2.2. Analyse des propriétés de chimie médicinale des ligands ciblant ER α :

L'objectif de cette étude est d'identifier des composés alternatifs présentant un profil pharmacologique favorable en tant que ligands du récepteur aux estrogènes de type α (ER α), un récepteur nucléaire impliqué dans de nombreuses fonctions physiopathologiques, notamment dans certains cancers hormonodépendants. Le ligand de référence utilisé est l'estradiol (EST), hormone stéroïdienne endogène co-cristallisée avec ER α sous le code PDB: 1G50, servant de modèle biologique pour l'évaluation comparative.

Afin de prédire la pertinence des candidats synthétiques C1 et C23, une analyse des propriétés de chimie médicinale a été réalisée à l'aide de la plateforme SwissADME. Les paramètres considérés sont : le score de biodisponibilité orale, les alertes PAINS, et l'accessibilité synthétique. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant

Tableau III.6 : Similitude médicamenteuse et biodisponibilité des composés 1, 23 et du ligand de référence.

Comp.	Score de biodisponibilité	Alertes PAINS	Accessibilité synthétique
C1	0.55	0	2.97
C23	0.55	0	3.18
EST	0.55	0	3.49

▪ Biodisponibilité orale prédite

Un score de biodisponibilité de 0.55, obtenu pour les trois ligands (C1, C23 et EST), correspond à une probabilité modérée à élevée pour que la molécule atteigne la circulation systémique après administration orale. Ce niveau est considéré comme favorable dans les études précliniques. Le fait que C1 et C23 affichent une valeur identique à celle de l'estradiol, le ligand naturel du récepteur ER α , suggère qu'ils pourraient adopter un comportement pharmacocinétique similaire, ce qui est un avantage majeur dans le contexte d'une interaction intracellulaire efficace.

▪ Alertes PAINS (Pan-Assay INterference Compounds)

Les PAINS désignent des structures chimiques capables de perturber les résultats expérimentaux en provoquant des effets non spécifiques. L'absence totale d'alertes PAINS chez **C1**, **C23** et **EST** montre que ces composés ne présentent pas de groupements fonctionnels reconnus pour induire des interférences dans les tests biologiques. Cette absence est un bon indicateur de spécificité moléculaire, ce qui rend ces ligands particulièrement adaptés au **criblage biologique ciblé** et aux essais à haut débit sans risque de faux positifs.

▪ Accessibilité synthétique

L'évaluation de la complexité de synthèse donne des scores compris entre 2.97 et 3.49, bien en dessous du seuil critique de 5, ce qui reflète une faisabilité de production élevée. De telles valeurs traduisent une bonne accessibilité via des méthodes standards de chimie organique. Bien que l'estradiol soit une molécule naturelle, il est également synthétisé à l'échelle industrielle à partir de précurseurs stéroïdiens, ce qui explique sa note légèrement plus élevée. C1 et C23 présentent, quant à eux, une complexité modérée, favorable à une production à la fois expérimentale et industrielle.

III.2.3. Analyse métabolique approfondie fondée sur le profil de l'estradiol (EST) et le récepteur ER α (PDB : 1G50)

L'estradiol (EST), hormone stéroïdienne endogène [36] constitue le ligand naturel du récepteur aux estrogènes de type α (ER α). Ce complexe a été cristallisé et référencé dans la Protein Data Bank sous le code PDB : 1G50, fournissant un modèle tridimensionnel validé du site de liaison au ligand (LBD – ligand binding domain). Ce contexte structural confère une valeur de référence biologique au ligand EST, tant sur le plan fonctionnel que pharmacocinétique. L'étude des propriétés ADME des composés testés (C1, C23), en comparaison directe avec l'estradiol, permet une évaluation rationnelle de leur pertinence en tant que ligands alternatifs ciblant ER α .

Tableau III.7 : Résultats de la prédiction ADME des deux composés étudiés et du ligand de référence.

Comp.	GI	BBB	Log kp (cm/ s)	P-gp	Inhibiteur CYP1A2	Inhibiteur CYP2C19	Inhibiteur CYP2C9	Inhibiteur CYP2D6	Inhibiteur CYP3A4

C1	Elevé e	Non	-6.28	Non	Non	Non	Oui	Non	Oui
C23	élevée	Oui	-6.77	Non	Non	Non	Non	Non	Non
EST	élevée	Oui	-5.11	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non

▪ **Absorption gastro-intestinale (GI) et franchissement de la barrière hémato-encéphalique (BBB)**

Les trois ligands présentent une absorption gastro-intestinale élevée (GI = élevée), confirmant leur potentiel pour une administration orale. Toutefois, seule la perméabilité à la barrière hémato-encéphalique distingue les composés : C23 et EST sont capables de franchir cette barrière (BBB = Oui), tandis que C1 ne l'est pas (Non). Cette capacité est cruciale pour le ciblage intracellulaire du récepteur ER α , qui peut être exprimé dans certains tissus du système nerveux central. Le fait que C23 imite le comportement de l'estradiol à ce niveau renforce sa validité pharmacologique.

▪ **Perméabilité cutanée (Log Kp)**

Les valeurs de Log Kp, bien qu'accessoire dans le cadre d'une administration orale, reflètent l'équilibre hydrophilie/lipophilie : C1 : -6.28, C23 : -6.77, EST : -5.11

L'estradiol, plus lipophile, affiche une perméabilité transdermique plus élevée, ce qui correspond à son profil stéroïdien. Les valeurs plus faibles de C1 et surtout de C23 sont cohérentes avec leur nature synthétique, et n'entravent pas leur diffusion intracellulaire attendue, compte tenu de leur faible TPSA et de leur passage prédit de la BBB.

▪ **Interaction avec la glycoprotéine P (P-gp)**

Seul EST est reconnu comme substrat de la P-gp (Oui), une pompe d'efflux limitant la rétention intracellulaire de certaines molécules lipophiles. En revanche C1 et C23 ne sont pas des substrats (Non), ce qui constitue un avantage net pour leur accumulation dans les tissus cibles, particulièrement dans un contexte de récepteurs nucléaires comme ER α . Cette différence souligne que C23 pourrait, en théorie, atteindre des concentrations intracellulaires plus élevées que l'estradiol lui-même, en échappant à l'expulsion active par la P-gp.

▪ **Interactions enzymatiques avec les cytochromes P450**

Les enzymes du cytochrome P450 assurent la biotransformation de nombreux xénobiotiques. Leur inhibition est un indicateur de potentiel toxicologique ou d'interactions médicamenteuses.

- C1 inhibe CYP2C9 et CYP3A4 :
Cela soulève une préoccupation majeure, car CYP3A4 est responsable du métabolisme de plus de 50 % des médicaments connus, et CYP2C9 intervient dans la clairance des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), anticoagulants et hypoglycémifiants. Un tel profil peut limiter l'utilisation de C1 en co-thérapie.
- C23 n'inhibe aucune des isoformes analysées :
Ce profil métabolique est idéal, suggérant une élimination hépatique prévisible et un risque minime d'interactions médicamenteuses, rendant C23 particulièrement compatible avec une poursuite en développement préclinique.
- EST inhibe CYP2D6 :

Cette donnée est cohérente avec sa nature endogène. CYP2D6 est une enzyme connue pour métaboliser les stéroïdes, les antidépresseurs et les bêta-bloquants. Le fait que l'estradiol lui-même inhibe légèrement cette isoforme ne constitue pas un signal négatif, mais sert plutôt de point de référence biologique pour juger le comportement des analogues.

III.2.4. Évaluation prédictive de la toxicité des ligands:

Dans le cadre du développement de ligands actifs sur **ER α** , il est indispensable de vérifier leur innocuité potentielle à travers l'analyse de plusieurs paramètres toxicologiques. Ces propriétés ont été prédictivement évaluées pour les deux candidats **C1** et **C23**, ainsi que pour le ligand naturel **estradiol (EST)**. Les résultats sont résumés dans le tableau III.8.

Tableau III.8 : Prédiction de la toxicité des ligands étudiés, y compris celle du ligand de référence.

Comp.	Hépatotoxicité	Cancérogénicité	Mutagénicité	Cytotoxicité	LD50 mg/Kg
C1	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	2000
C23	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	1180
EST	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	2000

▪ Hépatotoxicité

L'hépatotoxicité [37] reflète la capacité d'un composé à provoquer des effets délétères sur le foie, organe principal du métabolisme des xénobiotiques. Aucun des trois ligands ne présente de potentiel hépatotoxique selon la prédiction, ce qui est particulièrement encourageant, compte tenu du rôle central du foie dans la métabolisation des hormones stéroïdiennes telles que l'**estradiol**. Ainsi, **C1** et **C23** semblent mimer non seulement l'activité biologique de l'estradiol, mais aussi son profil d'innocuité hépatique.

▪ Cancérogénicité

La cancérogénicité [38] indique la capacité d'une substance à induire ou favoriser le développement de tumeurs. Les trois ligands sont prévus comme **non cancérogènes**, ce qui est fondamental dans le contexte du ciblage du récepteur ER α , souvent impliqué dans les cancers hormonodépendants comme le cancer du sein. L'absence de potentiel cancérogène chez les composés testés renforce leur crédibilité en tant que candidats sûrs.

▪ Mutagénicité

La mutagénicité [39] correspond à la capacité à altérer l'ADN cellulaire, entraînant des mutations génétiques héréditaires ou somatiques. Les résultats montrent que **C1**, **C23** et **EST** sont tous **prévus comme non mutagènes**, ce qui réduit significativement le risque d'effets génotoxiques à long terme. Ce paramètre est essentiel dans la validation préclinique de tout ligand ciblant des voies endocriniennes.

▪ Cytotoxicité

La cytotoxicité [40] évalue l'impact d'un composé sur la viabilité cellulaire. Une absence de cytotoxicité, comme observée ici pour les trois ligands, indique une bonne tolérance cellulaire générale, ce qui est un critère indispensable avant d'envisager des essais in vitro fonctionnels sur des lignées cellulaires exprimant **ER α** . Cela suggère que les composés sont peu susceptibles de causer une destruction non spécifique des cellules cibles.

▪ Analyse comparative des valeurs LD50

Les résultats obtenus (tableau III.8) montrent que le composé **C1** présente une valeur de LD50 de 2000 mg/kg, équivalente à celle de l'estradiol (**EST**), utilisé ici comme composé de référence. Cette équivalence suggère que **C1** dispose d'un profil de toxicité aiguë comparable

à celui d'une hormone naturelle bien tolérée, renforçant ainsi son intérêt pharmacologique potentiel.

En revanche, le composé C23 présente une toxicité plus marquée, avec une LD50 de 1180 mg/kg. Bien que cette valeur reste dans les limites acceptables pour une molécule bioactive, elle indique une marge thérapeutique plus restreinte, ce qui justifie une évaluation plus approfondie de son innocuité, notamment en cas d'administration chronique.

En conclusion, C1 se distingue par un profil de sécurité proche de l'estradiol, tandis que C23, bien qu'efficace sur le plan biologique, nécessite une vigilance accrue en termes de toxicité.

Références bibliographiques

1. Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., ... & Bourne, P. E. (2000). The protein data bank. *Nucleic acids research*, 28(1), 235-242.
2. Eiler, S.; Gangloff, M.; Duclaud, S.; Moras, D.; Ruff, M. Overexpression, Purification, and Crystal Structure of Native ER α LBD. *Protein Expression and Purification* **2001**, 22 (2), 165–173.
3. Hyperchem 7.0, HypercubeInc .
4. L.A. Curtiss. , C. Jones, G.W. Trucks. , K. Raghavachari. , J.A. Pople. (1990). « Gaussian- 1 theory of molecular energies for second-row compounds », *J. Chem. Phys.*, 93. , 2537– 2545.
5. Stewart, J. J., (2007). Optimization of parameters for semi-empirical methods V: modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *Journal of Molecular Modeling*.
6. Ccgi, M. (2016). Molecular operating environment (MOE), 2013.08. Chemical Computing Group Inc., Montreal, 354
7. Sun, X. D., Liu, X. E., & Huang, D. S. (2012). Curcumin induces apoptosis of triple-negative breast cancer cells by inhibition of EGFR expression. *Molecular Medicine Reports*, 6(6), 1267–1270.
8. Fu, Y., Chang, H., Peng, X., Bai, Q., Yi, L., Zhou, Y., Zhu, J., & Mi, M. (2014). Resveratrol inhibits breast cancer stem-like cells and induces autophagy via suppressing Wnt/ β -catenin signaling pathway. *PLoS One*, 9(7), e102535.
9. Sepporta, M. V., Fuccelli, R., Rosignoli, P., Ricci, G., Servili, M., Morozzi, G., & Fabiani, R. (2014). Oleuropein inhibits tumour growth and metastases dissemination in ovariectomised nude mice with MCF-7 human breast tumour xenografts. *Journal of Functional Foods*, 8, 269–273.
10. Choi, J., Jiang, X., Jeong, J. B., & Lee, S. H. (2014). Anti-cancer activity of protocatechualdehyde in human breast cancer cells. *Journal of Medicinal Food*, 17(8), 842–848.
11. Noguchi, S., Atsumi, H., Iwao, Y., Kan, T., & Itai, S. (2016). Nobiletin: A citrus flavonoid displaying potent physiological activity. *Acta crystallographica. Section C, Structural chemistry*, 72(Pt 2), 124–127.
12. Gao, Y., Liu, H., Wang, H., Hu, H., He, H., Gu, N., Han, X., Guo, Q., Liu, D., Cui, S., & Shao, H. (2018). Baicalin inhibits breast cancer development via inhibiting I κ B kinase activation in vitro and in vivo. *International Journal of Oncology*, 53(6), 2727–2736.

13. Chen, H. S., Bai, M. H., Zhang, T., Li, G. D., & Liu, M. (2015). Ellagic acid induces cell cycle arrest and apoptosis through TGF- β /Smad3 signaling pathway in human breast cancer MCF-7 cells. *International Journal of Oncology*, 46(4), 1730–1738.
14. Abd Razak, N., Abu, N., Ho, W. Y., Zamberi, N. R., Tan, S. W., Alitheen, N. B., Long, K., & Yeap, S. K. (2019). Cytotoxicity of eupatorin in MCF-7 and MDA-MB-231 human breast cancer cells via cell cycle arrest, anti-angiogenesis and induction of apoptosis. *Scientific Reports*, 9, 1514.
15. Chen, F. P., & Chien, M. H. (2019). Effects of phytoestrogens on the activity and growth of primary breast cancer cells ex vivo. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 45(7), 1352–1362.
16. Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., & Khan, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological Research*, 50(1), 33.
17. Wang, N., Wang, Z., Peng, C., You, J., Shen, J., Han, S., & Chen, J. (2014). Dietary compound isoliquiritigenin targets GRP78 to chemosensitize breast cancer stem cells via β -catenin/ABCG2 signaling. *Carcinogenesis*, 35(11), 2544–2554.
18. Li, H., Wang, Q., Dong, L., Liu, C., Sun, Z., Gao, L., & Wang, X. (2015). Morusin suppresses breast cancer cell growth in vitro and in vivo through C/EBP β and PPAR γ mediated lipopoptosis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 34, 137.
19. Bommareddy, A., Knapp, K., Nemeth, A., Steigerwalt, J., Landis, T., Vanwert, A. L., Gorijavolu, H. P., & Dwivedi, C. (2018). Alpha-santalol, a component of sandalwood oil inhibits migration of breast cancer cells by targeting the β -catenin pathway. *Anticancer Research*, 38(8), 4475–4480.
20. Luo, R., Fang, D., Chu, P., Wu, H., Zhang, Z., & Tang, Z. (2016). Multiple molecular targets in breast cancer therapy by betulinic acid. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 1321–1330.
21. Lim, M. S., Choung, S. Y., & Jeong, K. W. (2016). Germacrone inhibits estrogen receptor α -mediated transcription in MCF-7 breast cancer cells. *Phytotherapy Research*, 30(12), 2036–2043.
22. Hanušová, V., Caltová, K., Svobodová, H., Ambrož, M., Skarka, A., Murínová, N., Králová, V., Tomšík, P., & Skálová, L. (2017). The effects of β -caryophyllene oxide and trans-nerolidol on the efficacy of doxorubicin in breast cancer cells and breast tumor-bearing mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 95, 828–836.
23. Pan, Y., Wang, W., Huang, S., Ni, W., Wei, Z., Cao, Y., Yu, S., Jia, Q., Wu, Y., Chai, C., & Zheng, Q. (2019). Beta-elemene inhibits breast cancer metastasis through blocking pyruvate kinase M2 dimerization and nuclear translocation. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(10), 6846–6858.

24. Gao, S., Li, X., Ding, X., Qi, W., & Yang, Q. (2017). Cepharanthine induces autophagy, apoptosis and cell cycle arrest in breast cancer cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 41(4), 1633–1648.
25. Sun, Y., Lin, X., & Chang, H. (2016). Proliferation inhibition and apoptosis of breast cancer MCF-7 cells under the influence of colchicine. *Journal of BUON*, 21(3), 570–575.
26. Ding, Y., He, J., Huang, J., Yu, T., Shi, X., Zhang, T., Yan, G., Chen, S., & Peng, C. (2019). Harmine induces anti-cancer activity in breast cancer cells via targeting TAZ. *International Journal of Oncology*, 54(6), 1995–2004.
27. Du, J., Li, J., Song, D., Li, Q., Li, L., Li, B., & Li, L. (2020). Matrine exerts anti-breast cancer activity by mediating apoptosis and protective autophagy via the AKT/mTOR pathway in MCF-7 cells. *Molecular Medicine Reports*, 22(5), 3659–3666.
28. Quisbert-Valenzuela, E. O., & Calaf, G. M. (2016). Apoptotic effect of noscapine in breast cancer cell lines. *International Journal of Oncology*, 48(6), 2666–2674.
29. Shrivastava, S., Kulkarni, P., Thummuri, D., Jeengar, M. K., Naidu, V. G., Alvala, M., Reddy, G. B., & Ramakrishna, S. (2014). Piperlongumine, an alkaloid causes inhibition of PI3 K/Akt/mTOR signaling axis to induce caspase-dependent apoptosis in human triple-negative breast cancer cells. *Apoptosis*, 19(7), 1148–1164.
30. 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. *Advanced drug delivery reviews* 1997, 23 (1-3), 3-25
31. Mannhold, R.; Poda, G. I.; Ostermann, C.; Tetko, I. V. Calculation of Molecular Lipophilicity: State-of-the-Art and Comparison of LogP Methods on More than 96,000 Compounds. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009, 98 (3), 861–893. <https://doi.org/10.1002/jps.21494>.
32. Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H.-Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D., Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of medicinal chemistry* 2002, 45 (12), 2615-2623
33. Lipinski, C. A. COMPOUND PROPERTIES AND DRUG QUALITY. In *The Practice of Medicinal Chemistry*; Elsevier, 2003; pp 341–349. <https://doi.org/10.1016/B978-012744481-9/50025-8>.
34. Van Der Veken, M.; Brouwers, J.; Parrott, N.; Augustijns, P.; Stillhart, C. Investigating the Effect of Whey and Casein Proteins on Drug Solubility from a Paediatric Drug Absorption Perspective. *International Journal of Pharmaceutics*: X2024, 8, 100290. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2024.100290>.

-
35. Gilani, B.; Cassagnol, M. Biochemistry, Cytochrome P450. **2020**.
 36. Nelson, D. L.; Lehninger, A. L.; Cox, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*; Macmillan, 2008.
 37. Guengerich, F. P. Cytochrome P450 and Chemical Toxicology. *Chem. Res. Toxicol.***2008**, 21 (1), 70–83. <https://doi.org/10.1021/tx700079z>.
 38. Sharom, F. J. ABC Multidrug Transporters: Structure, Function and Role in Chemoresistance. *Pharmacogenomics***2008**, 9 (1), 105–127. <https://doi.org/10.2217/14622416.9.1.105>.
 39. Baell, J. B.; Holloway, G. A. New Substructure Filters for Removal of Pan Assay Interference Compounds (PAINS) from Screening Libraries and for Their Exclusion in Bioassays. *J. Med. Chem.***2010**, 53 (7), 2719–2740. <https://doi.org/10.1021/jm901137j>.
 40. .Cheng, F.; Li, W.; Zhou, Y.; Shen, J.; Wu, Z.; Liu, G.; Lee, P. W.; Tang, Y. admetSAR: A Comprehensive Source and Free Tool for Assessment of Chemical ADMET Properties. *J. Chem. Inf. Model.***2012**, 52 (11), 3099–3105. <https://doi.org/10.1021/ci300367a>

Conclusion

générale

Conclusion générale:

Le présent travail s'inscrit dans le cadre de la recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques ciblant le récepteur de l'œstrogène de type alpha ($ER\alpha$), impliqué dans la genèse et la progression du cancer du sein hormono-dépendant. Face aux limites des traitements hormonaux conventionnels, notamment la toxicité systémique et la résistance acquise, l'identification de ligands non stéroïdiens d'origine naturelle constitue une stratégie prometteuse.

L'étude de docking moléculaire comparative avec l'estradiol, ligand endogène de référence, a permis de mettre en évidence deux composés d'origine végétale, C1 et C23, comme les plus prometteurs de la série testée. Les résultats ont mis en évidence une affinité de liaison favorable pour les deux composés, avec des interactions spécifiques impliquant des acides aminés clés du site actif. Cela suggère leur capacité potentielle à moduler l'activité du récepteur de manière compétitive.

L'analyse des propriétés pharmacocinétiques (ADME) a révélé que C1 et C23 respectent globalement les règles de Lipinski et de Veber, indiquant une bonne biodisponibilité orale présumée. Par ailleurs, la prédiction toxicologique à l'aide de la plateforme ProTox-3 a montré un profil de sécurité satisfaisant, sans potentiel mutagène ni hépatotoxique apparent, ce qui renforce l'intérêt de ces molécules comme candidats thérapeutiques sûrs.

Les résultats obtenus encouragent la poursuite des investigations à un niveau expérimental, notamment par des tests biologiques *in vitro* et *in vivo*, afin de confirmer l'efficacité et l'innocuité des composés étudiés.

En conclusion, les composés C1 et C23 se présentent comme des pistes prometteuses pour développer nouvelles thérapies anticancéreuses ciblant $ER\alpha$. Leur origine naturelle, leur affinité de liaison élevée, leur profil ADME favorable ainsi que leur faible toxicité prédite en font des candidats de choix méritant une exploration approfondie.



تصريح شرفي

خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية لانجاز بحث

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

أنا المحضري أسفله،

السيدة(ة): جميلة فاطمة
الصفة: طالب سنة ثانية ماستر كيمياء
تخصص: كيمياء عصبية لائبة

الحامل(ة) لبطاقة التعريف الوطنية رقم: 20962944 الصادر بتاريخ: 2023.10.01
المسجل بكلية: علوم الدقيقة والبيولوجيا قسم: علوم المادة والكلف
بانجاز أعمال بحث : مذكرة ماستر في الكيمياء

عنوانها: Etude de docking moléculaire d'une variété
de composés naturels pour le traitement du cancer du
sein

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: 2025.06.03

إمضاء المعني بالمر