

REPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB - BLIDA 1-



FACULTÉ DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Thèse d'exercice de fin d'études
Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

THEME :

**Modélisation Moléculaire de Potentiels Inhibiteurs de
VEGFR-2 et HER-2 : Étude Comparative
Bibliographique.**

Présentées par :

- DJILALI Madina
- OUBYI Nadjia

Encadrée par :

- Dr LACEB.L, Maitre Assistante en chimie
thérapeutique.

Devant le jury

Présidente : Dr BRIKLA, Maitre Assistante en Pharmacologie

Examinatrice : Dr KHADER.N, Maitre Assistante en Biophysique

Session : Juillet 2023

Remerciements

D'abord nous remercions « le dieu » le tout puissant qui nous a donné le courage, et la volonté pour atteindre notre but...

Tous nos très chers enseignants qui ont participé à notre formation durant toutes les années ...

Nous remercions ainsi, notre encadrante Dr LACEB.L de nous avoir pris en charges, et pour la disponibilité, et les conseils de grande valeur.

Nous remercions aussi les honorables membres de jury qui nous ont fait d'examiner ce travail.

*On remerciait également toute la promotion de pharmacie
2023*

Dédicace

A ma très chère mère...

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit, ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon très cher père...

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.

Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A mes frères...

« Habib, Ramses, Abdel-hay »

A toute ma famille,

A mon binôme

Madina avec qui j'ai partagé des meilleurs souvenirs au cours de la réalisation de ce travail.

A tous ceux que j'aime,

Et tous qui me sont chers...

OUBYI Nadja

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

*A ma Chère et tendre Mère « Charfi Soria »
À celle qui a tout souffert, sans me faire Souffrir.*

*A mon cher père « DJILALI Noureddine »
Que Dieu lui fasse miséricorde, je souhaite que tu aies vu mon succès, Puisse ton
âme reposer en paix.*

*A mes très chères sœurs « Nassima, Hanane, Hadjer & Sarrah »
Et leurs maris, et leurs enfants surtout Maria...*

A mes grands-mères...

A tous mes amis et surtout « Lamis » ...

*A mon binôme
Nadjia avec qui j'ai partagé des meilleurs souvenirs au cours de la réalisation de
ce travail.*

DJILALI Madina

Sommaire

Remerciements	i
Dédicace	ii
Liste des tableaux	iv
Liste des figures	v
Liste des abréviations	viii
Glossaire	x
Introduction générale	1
Étude bibliographique	
Chapitre I : généralités sur le cancer	
I.1 Définition du Cancer	3
I.1.1 Typologie du cancer	3
I.2 Caractéristiques d'une cellule cancéreuse	3
I.3 Causes et Facteurs de risque	5
I.3.1 Facteurs génétiques	5
I.3.2 Des dysfonctionnements immunitaires (immunodépression) facilitent L'apparition de certains cancers	6
I.3.3 Nutrition et Cancer	6
I.3.4 Alcool et Tabac	7
I.3.5 Facteurs chimiques	8
I.3.6 Agents physiques	9
I.3.6.1 Le rayonnement ionisant	9
I.3.6.2 Le rayonnement ultraviolet	9
I.3.7 Les infections chroniques	10
I.3.7.1 Transformation d'un proto-oncogène en oncogène	10
I.3.7.2 Les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs des tumeurs	10
I.4 La réponse immunitaire Anti-tumorale	10
I.4.1 Le concept d'immunosurveillance anti-tumorale	10
I.4.1.1 La phase d'élimination	11

I.4.1.2	La phase d'équilibre	11
I.4.1.3	La phase d'échappement	11
I.4.2	Les effecteurs de la réponse antitumorale	13
I.4.2.1	L'immunité innée	13
I.4.2.2	L'immunité adaptative	13
Chapitre II : les médicaments anti-cancéreux		
II.1	Définition	15
II.2	Objectif de traitement	15
II.3	Classification des médicaments anticancéreux	16
II.3.1	La chimiothérapie conventionnelle	16
II.3.1.1	Définition	16
II.3.1.2	Mécanisme d'action	16
II.3.1.3	Exemples des molécules	18
II.3.1.4	Les effets secondaires	19
II.3.2	Immunothérapie	19
II.3.2.1	Définition	19
II.3.2.2	Mécanisme d'action	20
II.3.2.3	Exemples des molécules	21
II.3.2.4	Les effets secondaires	22
II.3.3	Hormonothérapie	23
II.3.3.1	Définition	23
II.3.3.2	Mécanisme d'action	23
II.3.3.3	Exemples de molécules	24
II.3.3.4	Les effets secondaires	24
II.3.4	La thérapie ciblée	25
II.3.4.1	Définition	25
II.3.4.2	Mécanisme d'action	25
II.3.4.3	Exemples des molécules	26
II.3.4.4	Les effets secondaires	27
II.3.5	Médicaments radiopharmaceutiques	28

II.3.5.1 Définition	28
II.3.5.2 Mécanisme d'action	28
II.3.5.3 Exemples des molécules	29
II.3.5.4 Les effets secondaires	29
II.4 Choix de la stratégie thérapeutique	29
Chapitre III : Modélisation moléculaire	
III.1. Utilité de la modélisation moléculaire	31
III.2. Méthodes de la modélisation moléculaire	32
III.2.1. Méthodes quantiques	32
III.2.1.1. L'équation de Schrödinger	33
III.2.1.2. La méthode de Hückel	34
III.2.1.3. Méthodes de champ d'auto-cohérent (Self Consistent Field, SCF)	35
III.2.1.4. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)	37
III.2.1.5. Les bases d'orbitales	40
III.2.2. La mécanique moléculaire	40
III.2.2.1. Le champ de force	40
III.2.2.2. Énergie d'interaction entre atomes liés/ non lie	41
III.2.2.3. Méthodes de minimisation énergétique	45
III.2.3. La dynamique moléculaire	47
III.2.3.1. Principe de la dynamique moléculaire	47
III.2.3.2. Mise en œuvre d'un calcul de DM	48
III.3. Criblage Virtuel in silico	49
III.3.1. Introduction	49
III.3.2. Approches de la conception de médicaments	50
III.3.2.1. Approche <<Ligand-based drug design >>	50
III.3.2.2. Approche << Structure-based drug design >>	50
III.3.3. Filtrage ADME-Tox	50
III.3.4. Les récepteurs	50
III.3.5. Les ligands	51

III.3.6 L'amarrage moléculaire	51
III.3.6.1 Les programmes du Docking moléculaire	52
III.3.7 Modèles pharmacophoriques	52
III.3.7.1 Définition	52
III.3.7.2 Programmes de modélisation pharmacophorique	54
III.3.7.3 Approche de QSAR-3D	55
Etude Comparative Bibliographique	
1. Introduction	57
2. Objectifs	57
Partie 1 : Conception de certains nouveaux dérivés du 1, 3,4thiadiazole en tant qu'agents anticancéreux puissants et inhibiteurs du VEGFR-2.	
1. Matériel	58
2. Méthode	59
2.1 Chimie	59
2.1.1 Synthèse	59
2.1.2 Appareils de point de fusion	59
2.1.3 Les spectres infrarouges (IR) et les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN)	59
2.1.4 Analyses élémentaires	60
2.2 Évaluation biologique	60
2.2.1 Activité Cytotoxique in Vitro	60
2.3 Études d'amarrage	63
2.3.1 AutoDock	63
2.3.2 Le logiciel MOE 2014.010.52–54	64
2.3.3 Le logiciel MOE® 2020	64
3. Résultats	65
3.1 Chimie	65
3.2 Évaluation biologique	75
3.2.1 Activité cytotoxique in Vitro	75
3.3 Amarrage moléculaire	78
4. Discussion	80

Partie 2 : inhibiteurs du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2).	
1. Matériel	82
2. Méthode	82
2.1 Préparation de cibles protéiques	83
2.2 Préparation des ligands	83
2.3 Modélisation moléculaire	84
2.3.1. Étude d'amarrage moléculaire	84
2.3.2. Modélisation pharmacophoriques	
3. Résultats	86
3.1 Résultats de préparation de cibles protéiques	86
3.2 Résultats de préparation des ligands	86
3.3 Résultats d'amarrage moléculaire	87
3.3.2. Analyse des scores d'amarrage	87
3.3.3. Analyse de l'interaction des ligands avec le récepteur HER2	89
3.4 Résultats de modélisation pharmacophoriques	92
3.4.1. Validation de l'hypothèse de pharmacophore	92
3.4.2. Etude de modélisation pharmacophorique	95
4. Discussion	100
Conclusion générale	101
Références bibliographiques	I
Résumé	

Liste des Tableaux	Pages
Tableau n° 1: Fonctions d'énergie associées aux atomes liés	42
Tableau n° 2: Fonctions d'énergie associées aux atomes non liés	44
Tableau n°3 : Logiciels de Criblage Virtuel Utilisés dans les Articles 01, 02 et 03.	60
Tableau n°4 : Choix des Lignées Cellulaires dans les Articles 01, 02 et 03.	61
Tableau n°5 : Liste des Produits Chimiques Utilisés dans les trois études.	61
Tableau n° 6 : Longueurs d'Onde Utilisées dans les Trois Articles.	63
Tableau n°7 : Programmes et Structures Utilisés dans les Articles 01, 02 et 03.	64
Tableau n°8 : Tableau des Composés Synthétisés dans Chaque Étude.	65
Tableau n°9 : La cytotoxicité des nouveaux dérivés de thiadiazole contre l'adénocarcinome du sein humain (MCF-7), le cancer du côlon (HCT-116) et les cellules du cancer de la prostate (PC-3) ainsi que les fibroblastes normaux (WI-38)	75
Tableau n°10: Activité cytotoxique des nouveaux composés contre les lignées cellulaires cancéreuses HepG-2, MCF-7, HCT-116 et PC-3.	77
Tableau n°11 : Activité inhibitrice in vitro des composés 4, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 20a-c et 23a-c contre les lignées cellulaires tumorales	77
Tableau n°12 : Protéines Ciblées dans les Articles 01, 02 et 03.	83
Tableau n°13 : Types de Ligands Utilisés dans les Articles.	84
Tableau n°14 : Logiciels Utilisés dans les Articles 01 et 02.	85
Tableau n°15 : Logiciels de Criblage Virtuel Utilisés dans les Trois Articles.	86
Tableau n°16 : Valeurs d'activité estimées et expérimentales de l'ensemble d'entraînement selon Hypo1 Erreur, rapport de l'activité prédite (Pred IC50) à l'activité expérimentale (Exp IC50) ou son inverse négatif si le rapport est <1.	87
Tableau n°17 : Scores d'amarrage et analyse des interactions des médicaments ciblant HER2 utilisés en clinique et d'autres inhibiteurs de kinase.	88
Tableau n°18 : Résultats dock correspondants de la référence et des candidats principaux calculés par le protocole Cdocker.	89
Tableau n°19 : Scores d'amarrage et analyse d'interaction des résultats obtenus à partir du domaine naturel ayant une affinité avec HER2	90
Tableau n°20 : Interactions moléculaires détaillées entre les complexes protéine-Hit. Les interactions des liaisons hydrogène sont démontrées au niveau de l'atome.	91

Liste des tableaux

Tableau n°21 : Colonne tabulaire illustrant les détails des dix principales hypothèses générées à l'aide d'HypoGen. Différence de coût entre le coût nul et le coût total. Le coût nul, le coût fixe et le coût de configuration sont respectivement de 511,33, 120,33 et 11,57.	93
Tableau n°22 : Critères de réussite des hypothèses pharmacophores représentatives	95
Tableau n°23 : Bioactivités expérimentales 45 des molécules hit de haut rang.	97

Liste des Figures	Pages
Figure 1 : Les différentes caractéristiques d'une cellule tumorale.	4
Figure 2 : Représentation de la cancérogenèse.	5
Figure 3 : risque relatif de cancer de la cavité buccale.	8
Figure 4 : Émission des rayonnements UV à travers les nuages (A) et la peau (B).	9
Figure 5 : Échelle des indices UV et mesures de prévention adaptées aux niveaux de risque encourus.	10
Figure 6 : Schéma représentant les trois phases d'immuno-editing (3E).	12
Figure 7 : Les différents effecteurs de l'immunité innée et de l'immunité adaptative.	14
Figure 8 : Comment fonctionne la chimiothérapie.	18
Figure 9 : Immunothérapie : exemple des traitements anti-PD-1 et anti-PD-L1.	21
Figure 10 : Les effets secondaires possibles de l'immunothérapie.	22
Figure 11 : mécanisme d'action de l'hormonothérapie.	23
Figure 12 : Principes des thérapies ciblées : les différents niveaux de blocage.	26
Figure 13 : Décomposition énergétique classique d'un champ de force.	44
Figure 14 : Déterminer les minimas de l'énergie globale d'interaction.	45
Figure 15 : Principe général d'un programme de Docking.	51
Figure 16 : Recherche de petites molécules qui inhibent le facteur X sur PubChem.	53
Figure 17 : Cartographie des caractéristiques du site de liaison de Mpro (PDB ID : 6LU7).	54
Figure 18 : Schéma général QSAR.	55
Figure 19 : Réactifs et conditions : (a) NH ₄ SCN, CH ₃ CN, rt ; (b) 2-cyanoacétohydrazide; (d) TEA, EtOH, reflux, 35 %, irradiation PM, 47 % ; (e) Conc. H ₂ SO ₄ , 0 °C, 90 % ; (f) HgO, EtOH, reflux, 25 %, irradiation MW, 40 %; (g) AcOH glacial, reflux, 55 %, irradiation MW, 76 %.	68

Figure 20 : Réactifs et conditions : (a) Salicyaldéhyde, EtOH, pipéridine; (b) 3-aminopyridine et/ou ptoluidine, acide acétique glacial; (c) Thiophène2carbaldéhyde ou pchlorobenzaldéhyde, EtOH, pipéridine, (d) 11a, acide Thio glycolique, pyridine; (e) cyclohexane, EtOH, pipéridine; (f) 2(4chlorobenzylidène) malononitrile, EtOH, pipéridine.	69
Figure 21 ; Réactifs et conditions : (a) Acide glycolique, acide lactique ou acide thioglycolique, pyridine; (b) 15c, pchlorobenzaldéhyde, EtOH, pipéridin; (c) Soufre métallique, cyanoacétate d'éthyle, EtOH, TEA ; (d) KOH, DMF, CS ₂ , ta; (e) 1,2-dibromoéthane; (f) chlorure de chloroacétyle; (g) Chloroacétate d'éthyle.	69
Figure 22 : Synthèse des dérivés 1,3,4 thiadiazole 4 et 7.	71
Figure 23 : Synthèse de dérivés de 1,3,4thiadiazole 9 et 11.	71
Figure 24 : Synthèse des dérivés de 1,3,4thiadiazole 13, 15 et 17.	72
Figure 25 : Synthèse de dérivés de 1,3,4thiadiazole 20a–c.	72
Figure 26 : Synthèse des dérivés du 1,3,4thiadiazole 23a–c.	73
Figure 27 : Synthèse du composé (3).	73
Figure 28 : Synthèse des composés 4a-b , 5 , 6 , 8 et 9a-c .	74
Figure 29 : Synthèse des dérivés 11, 12, 13, 14 et 15.	74
Figure 30 : Mode de liaison prédit du pazopanib, 7 avec le récepteur VEGFR–2.	79
Figure 31 : La représentation tridimensionnelle montre les interactions du composé 20b et des acides aminés de la poche de l'enzyme DHFR.	79
Figure 32 : (A) Légende 3D du composé 4b coloré par les éléments et site actif du VEGFR–2 coloré en bleu.	80
Figure 33 : Les conformations de liaison et l'interaction de la liaison hydrogène de la référence et des Hits avec les résidus clés de la protéine.	92
Figure 34 : Modèle de pharmacophore généré guidé par HypoGen avec quatre caractéristiques telles que l'accepteur de liaison hydrogène (HBA), le cycle aromatique (RA) et deux caractéristiques hydrophobes (HyP)	93
Figure 35 : Validation de Hypo1 en utilisant la randomisation de Fischer et la méthode des ensembles de tests.	94
Figure 36 : Modèle pharmacophore du Lapatinib (a) ; Distances de longueur de liaison présentes dans les groupes pharmacophoriques alignés sur le lapatinib (b).	96

<p>Figure 37 : Superposition des Hits sur le modèle pharmacophore. Il a été observé que les Hits étaient cartographiés avec toutes les caractéristiques pharmacophores telles qu'un accepteur de liaison hydrogène, un anneau aromatique et deux caractéristiques hydrophobes.</p>	97
<p>Figure 38 : Structure chimique des hits testés les mieux classés.</p>	98
<p>Figure 39 : Hypo4/15 :</p> <p>(A) Caractéristiques pharmacophoriques du modèle de liaison Hypo 4/15.</p> <p>(B) Et (C) montrent Hypo4/15 ajusté contre les coups 120 (IC₅₀ = 1,43 µM), 126 (IC₅₀ = 1,76 µM) respectivement.</p> <p>(D) et (E) structure chimique des hits 120 et 126 respectivement.</p>	99
<p>Figure 40 : Hypo9/12.</p> <p>(A) Caractéristiques pharmacophoriques du modèle de liaison Hypo 9/12. Et (C) montrent Hypo9/12 ajusté contre les coups 120 (IC₅₀ = 1,43 µM), 126 (IC₅₀ = 1,76 µM) respectivement.</p> <p>(D) et (E) structure chimique des hits 120 et 126 respectivement.</p>	99

Liste des abréviations

2D : Deux Dimensions.

3D : Trois Dimensions.

Ac : Anticorps.

Ag: Antigène.

AM1: Austin Model 1.

BCG : Bacille de Calmette-Guérin

CIRC : le Centre international de recherche sur le cancer.

CMH : Le complexe majeur d'histocompatibilité.

CNDO/2: Complete Neglecting of Differential Overlap / version2.

CTLA4 : cytotoxic T lymphocyte-associated protein, 4.

DC : Les cellules dendritiques.

DDT : dichloro-diphenyl- trichloroethane.

DFT : Théorie de la Fonctionnelle de la Densité.

DM : Dynamique Moléculaire.

EBV : Virus d'Epstein- Barr.

GGA : Approximation de Gradients Généralisés.

HF : La méthode Hartree-Fock.

HMO : Orbitales Moléculaires de Hückel.

IgG: Les immunoglobulines G.

INDO: Intermediate Neglecting of differential Overlap.

LB: les lymphocytes B.

LCAO: Linear Combination of Atomic Orbitals.

LDA : Approximation de la Densité Locale.

LH-RH : Hormone de libération de la lutéinostimuline.

LT : les lymphocytes T.

MCO : Médecine-Chirurgie-Obstétrique.

MGGA : Approximation de méta Gradients Généralisés.

MINDO/3 : Modified INDO, version 3.

MM : Modélisation Moléculaire.

MMP : Les Métalloprotéase Matricielle.

MNDO: Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap.

MO: Les macrophages.

NDDO: Neglect of Diatomic Differential Overlap.

NK: Lymphocytes Natural killer.

NKG2D: The Natural Killer Group 2D.

O.R.L : Otorhinolaryngologie.

OA : Orbitales Atomiques.

OM: Orbitales Moléculaires.

PAMPs: Pathogen Associated Molecular Patterns.

PARP: Poly-ADP-ribose-polymérase-1

PD1: Programmed cell death 1.

PM3: Parametric Method 3.

PRR : Pattern Recognition Receptors.

QSAR : Relation de Structure-Activité Quantitative.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.

SAM 1 : Semi-ab-initio Model 1.

SCF : Self Consistent Field.

SI : le système immunitaire.

SIRP α : Signal regulatory protein α .

SNC : Le système nerveux central.

UV : ultraviolet.

Glossaire

ADN : Signifie acide désoxyribonucléique, et constitue la molécule support de l'information génétique héréditaire.

Aflatoxine : Poison produit par un champignon (*Aspergillus flavus*) qui se trouve dans les farines d'arachide mal séchées.

Analogue : Espèce chimique qui ne diffère d'une autre espèce chimique que par le remplacement d'un atome ou d'un groupe d'atomes par un autre, et qui présente des propriétés physicochimiques et biologiques voisines.

Angiogenèse : Correspond à la formation de nouveaux vaisseaux depuis un réseau préexistant.

Anticorps : Substance de défense produite par certains globules blancs en réaction à une substance étrangère, un antigène.

Antigènes : Substance repérée par le système de défense de l'organisme (système immunitaire) qui produit alors un anticorps pour la détruire.

Apoptose : L'apoptose est le processus par lequel des cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal. C'est l'une des voies possibles de la mort cellulaire, qui est physiologique, génétiquement programmée, nécessaire au développement et à la survie des organismes multicellulaires.

Approximation : simplification de l'écriture des solutions de l'équation de Schrödinger, qui revient à admettre que les électrons « orbitent » autour du noyau indépendamment les uns des autres.

Bio-informatiques : Discipline scientifique dont l'objet est la conception et l'utilisation d'outils informatiques destinés à traiter des questions posées par la biologie et ses applications.

Cavité buccale : Cavité de la partie inférieure de la face, première partie du tube digestif, délimitée par la voûte palatine, la langue, les lèvres, les joues, ...

Cavum : **Cavum ou Nasopharynx ou Rhinopharynx** ; Partie supérieure et aérienne du pharynx, située en arrière des fosses nasales.

Cellules dendritiques : Font partie des cellules du système immunitaire et sont impliquées dans le déclenchement des réponses immunitaires.

Champ de force : La somme des forces (répulsions et attractions) qui s'exercent sur une interaction.

Complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH : Groupe de molécules qui servent à la reconnaissance des marqueurs du soi.

Corrélation électronique : Le terme de corrélation électronique décrit une part de l'énergie d'interaction entre électrons lié à leur influence mutuelle.

Couche de valence : Dernière couche électronique, c'est-à-dire la plus éloignée du noyau.

Cytotoxicité : Action destructrice d'une substance sur des cellules.

Endolarynx : Intérieur du tube laryngé.

Énergie cinétique : l'énergie que possède un corps en raison de son mouvement.

Énergie électronique : Il s'agit de l'énergie liée aux phénomènes électriques tels que la circulation du courant électrique.

Enzymes : Substance organique produite par des cellules vivantes, qui agit comme catalyseur dans les changements chimiques.

Ethylisme : Intoxication chronique par l'alcool éthylique.

Gastrite atrophique : Elle résulte d'une inflammation et provoque l'atrophie de la muqueuse de l'estomac.

Granzymes : Protéases qui ont pour rôle de dégrader les cellules dangereuses pour l'organisme.

Homéostasie : Processus de régulation par lequel l'organisme maintient les différentes constantes du milieu intérieur (ensemble des liquides de l'organisme) entre les limites des valeurs normales.

Hypopharynx : Partie inférieure du pharynx.

Inhibiteur : En biochimie, substance capable de ralentir ou d'empêcher une réaction enzymatique.

Le laplacien : Un opérateur mathématique qui permet de comprendre et d'étudier de nombreux domaines physiques comme l'électromagnétisme ou la mécanique des fluides.

Leucémie : Maladie qui se caractérise par la production d'un grand nombre de globules blancs immatures qui, s'ils quittent la moelle osseuse et circulent dans le sang, peuvent envahir tous les organes. On parle parfois de cancer du sang.

Ligand : Molécule présentant une affinité, traduite par une constante d'association, vis-à-vis d'un récepteur biologique.

Lymphocytes : Cellule du système immunitaire, responsable des réactions de défense de l'organisme contre les substances qu'il considère comme étrangères.

Lymphome : Cancer qui se développe à partir de cellules du système immunitaire, les lymphocytes. Un lymphome peut apparaître dans les ganglions lymphatiques ou dans d'autres organes tels que le tube digestif, la peau ou le cerveau.

Macrophages : Cellule de grande taille impliquée dans la phagocytose, c'est-à-dire la destruction des cellules lésées, des bactéries ou des particules ...

Margelle laryngée : Fait partie du larynx, située au-dessus des cordes vocales.

Matrice extracellulaire : Réseau de macromolécules excrétées par les cellules des organismes pluricellulaires, qui forme un espace extracellulaire assurant le soutien, la protection mécanique et chimique et participant à l'organisation tissulaire, la migration et la communication de ces cellules.

Mélanome : Cancer de la peau développé à partir de cellules appelées mélanocytes qui fabriquent la mélanine, pigment colorant la peau.

Métalloprotéase Matricielle : Les Métalloprotéase matricielles sont des protéases, enzymes protéolytiques caractérisées par la présence d'un ion Zn^{2+} lié à 3 résidus histidine, au niveau de leur site catalytique.

Métastases : Une métastase est, au sens large, une croissance cellulaire qui se produit à distance du site primaire de cette croissance et sans contact direct avec elle.

Mutations : Changement d'un ou plusieurs gènes entraînant une modification du fonctionnement de la cellule et de sa durée de vie.

Mycotoxines : Sont des toxines naturelles produites par certaines moisissures (champignons) et on peut les trouver dans la nourriture.

Nécrose : Processus d'altération qui aboutit à la mort d'une cellule ou d'un tissu.

Néo-vascularisation : La néovascularisation consiste en la formation de nouveaux réseaux microvasculaires. In vivo, ce processus se déroule principalement par le biais de l'angiogenèse, autrement dit la croissance de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux existants.

Neurinome de l'acoustique : Est une tumeur bénigne (Non cancéreuse) qui se développe à partir de la gaine des nerfs de l'équilibre.

Noyau atomique : Partie centrale de l'atome. Il est constitué de particules appelées nucléons.

Œsophage : La partie du tube digestif qui s'étend du pharynx jusqu'à l'estomac et dont le rôle est d'assurer la descente des aliments.

Oncogène : Gène qui participe à la régulation de la croissance et de la division cellulaires et qui peut causer la prolifération de cellules cancéreuses.

Orbitale moléculaire : un modèle utilisé en chimie quantique pour décrire les états électroniques au niveau des molécules.

Oropharynx : Partie moyenne du pharynx, en arrière de la bouche.

Perforine : Protéine des lymphocytes T cytotoxiques, libérée au point de contact avec la cellule cible par exocytose des vésicules.

Pesticides résiduels : substances chimiques, ou des mélanges de substances, présentant des risques de toxicité.

Phagocytose : Processus de défense cellulaire, fonction destructrice des phagocytes.

Potentiel d'ionisation : Caractérise l'énergie nécessaire pour arracher le i -ème électron à l'atome neutre dans l'état gaz.

Récepteur : Structure située à l'intérieur d'une cellule ou sur sa membrane, capable d'accueillir des molécules produites par l'organisme ou des médicaments.

Récidives : Réapparition de cellules cancéreuses, au même endroit ou dans une autre région du corps.

Répulsion : Phénomène suivant lequel deux corps ou deux molécules se repoussent mutuellement.

Sénescence : la sénescence est un processus physiologique qui entraîne une lente dégradation des fonctions de la cellule à l'origine du vieillissement des organismes.

Téломères : Un télomère est une région hautement répétitive, donc a priori non codante, d'ADN à l'extrémité d'un chromosome.

Topo-isomérases : Enzyme qui permet la division et la multiplication cellulaires en déroulant les doubles-brins d'ADN au niveau des noyaux cellulaires.

Transcription : Mécanisme biologique permettant la synthèse d'une molécule d'ARN à partir d'une molécule d'ADN complémentaire.

Tumorigénicité : Terme utilisé en biologie pour décrire la propension d'une substance, d'un agent ou d'un processus à provoquer le développement de tumeurs chez un organisme vivant.

Introduction générale

De nos jours, le cancer constitue un défi majeur en matière de santé publique dans tous les pays, caractérisé par une croissance incontrôlée de cellules dans le corps. Malgré les avancées notables dans le domaine du diagnostic, du traitement et de la prévention, il demeure l'une des principales causes de décès à l'échelle mondiale.

Au fil du temps, la conception des médicaments anticancéreux a connu une évolution significative, ce qui a abouti à la création d'une multitude de molécules. Par conséquent, les options thérapeutiques à la disposition des médecins se sont élargies, passant des traitements de base tels que la chimiothérapie cytotoxique, la chirurgie et la radiothérapie, à l'émergence de nouvelles approches comme l'hormonothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées. Malgré les avancées notables réalisées au cours des dernières décennies, la recherche en oncologie demeure un pilier essentiel du développement de nouveaux produits pharmaceutiques.

En outre, la découverte de molécules biologiquement actives ne se restreint plus aux approches expérimentales, et de nouvelles méthodes d'élaboration de telles molécules sont envisagées. L'une de ces méthodes est la bio-informatique, qui regroupe les concepts et techniques nécessaires pour interpréter les informations génétiques et structurales. La bio-informatique représente ainsi une branche théorique de la biologie, visant à synthétiser les données disponibles à l'aide de modèles et de théories, à formuler des hypothèses généralisatrices (par exemple, le repliement des protéines) et à émettre des prédictions.

D'autre part, l'utilisation de méthodes de calcul théoriques telles que la mécanique moléculaire, la dynamique moléculaire et la mécanique quantique fait partie intégrante de la modélisation moléculaire. Ces méthodes permettent de représenter graphiquement la géométrie et la configuration atomique d'une molécule, ainsi que d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule en question. Par conséquent, la modélisation moléculaire offre la possibilité d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de proposer de nouvelles expériences et d'analyser de manière plus critique les résultats par rapport aux expériences traditionnelles.

Le docking (amarrage) et la dynamique moléculaire sont deux méthodes de modélisation moléculaire largement utilisées dans les domaines de la biologie, de la pharmacie et de la médecine. Ces méthodes sont précieuses car elles permettent de calculer les interactions entre de petites molécules actives (ligands) et des cibles biologiques d'intérêt thérapeutique, généralement des protéines (récepteurs). Elles visent à influencer le mécanisme dans lequel ces protéines sont impliquées, ce qui les rend d'une grande importance dans ces domaines.

Les travaux entrepris dans le cadre de cette thèse s'inscrivent dans le domaine de l'utilisation de la modélisation moléculaire et de la bio-informatique pour identifier des molécules bioactives ayant un intérêt thérapeutique dans le domaine du cancer. Ces molécules sont conçues pour cibler les processus biochimiques complexes impliqués dans la progression de divers types de cancers.

L'objectif de notre travail est d'effectuer une étude approfondie en comparant, identifiant, analysant et évaluant des articles scientifiques portant sur la découverte de nouveaux composés hybrides biologiques qui possèdent des caractéristiques pharmacophoriques essentielles pour inhiber de manière efficace les récepteurs des facteurs de croissance épidermiques VEGFR-2 et HER-2.. En réalisant cette recherche, nous espérons contribuer à l'avancement de la compréhension et du développement de thérapies ciblées contre ces cibles spécifiques, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives dans le domaine du traitement du cancer.

Ce manuscrit est divisé en deux parties. La première partie consiste en une partie théorique composée de trois chapitres. Le premier chapitre présente les aspects généraux du cancer. Le deuxième chapitre aborde les différentes classes de médicaments anticancéreux et leurs mécanismes d'action. Enfin, le troisième et dernier chapitre rappelle les différentes approches et méthodes de modélisation moléculaire utilisées pour optimiser la géométrie des molécules, déterminer leurs propriétés et concevoir de nouveaux composés bioactifs.

La seconde partie de ce manuscrit se concentre sur une étude bibliographique comparative. Il s'agit d'une revue systématique des études et articles récemment réalisés et publiés concernant la modélisation moléculaire et la conception de nouveaux dérivés en tant qu'agents anticancéreux puissants contre le VEGFR-2 et le HER-2.



Étude

bibliographique

Chapitre I :

Généralités sur le cancer

Le cancer, un mot chargé d'émotions et de questions, est l'une des maladies les plus redoutées de notre époque. Il affecte des millions de personnes à travers le monde, engendrant des conséquences profondes sur leur vie et celle de leurs proches. Cette maladie complexe et insidieuse se manifeste sous de nombreuses formes, défiant notre compréhension et mettant au défi les limites de la science médicale (1).

I.1. Définition du Cancer

Le cancer est une maladie caractérisée par la prolifération anarchique et incontrôlée de certaines cellules de l'organisme qui ont échappé aux mécanismes normaux de régulation et de différenciation (2). Ces cellules anormales dérivent toutes d'une cellule initiatrice issue d'un tissu normal de l'organisme, qui a subi une mutation et a acquis les caractéristiques nécessaires pour se multiplier indéfiniment, former une tumeur, envahir les tissus environnants et se propager vers d'autres organes, formant ainsi des métastases (3).

I.1.1. Typologie du cancer

Le cancer est une maladie génétique causée par des altérations qualitatives et/ou quantitatives d'un ou plusieurs gènes. Chaque type de cancer est classé en fonction de sa localisation dans le tissu affecté :

- Les carcinomes : qui se développent à partir d'un tissu épithélial (peau, muqueuse, etc.).
- Les sarcomes : qui se développent aux dépens de tissus conjonctifs extra squelettiques comme le tissu adipeux, le tissu musculaire ou encore les vaisseaux.
- Les cancers hématopoïétiques : qui atteignent les cellules sanguines (leucémies) ;
- Les gliomes : (ou tumeurs gliales) qui se développent au niveau du cerveau à partir du tissu de soutien ou glie (4).

I.2. Caractéristiques d'une cellule cancéreuse

Les caractéristiques des cellules tumorales ont été finement définies en 2000 puis 2011 par Hanahan et Weinberg (Figure 1) (Hanahan and Weinberg, 2000, 2011).

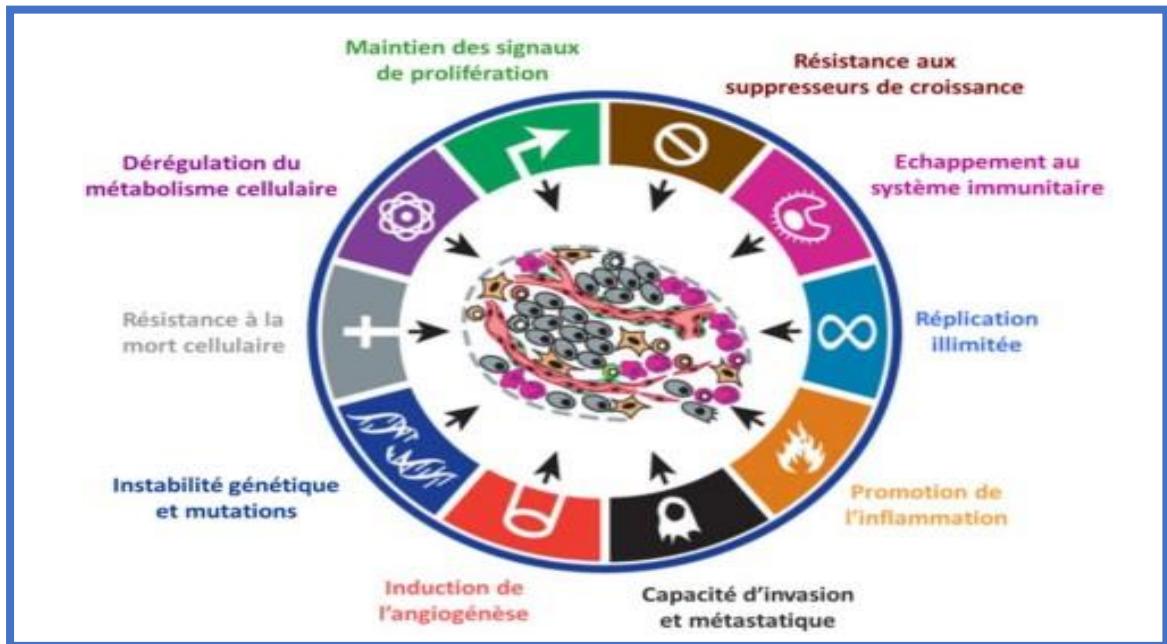


Figure 1: Les différentes caractéristiques d'une cellule tumorale, selon Hanahan et Weiber (5).

Lorsqu'une cellule normale subit une transformation, elle acquiert de nouvelles caractéristiques, notamment (6) :

- Maintien des signaux de prolifération : la cellule transformée maintient la capacité de se diviser de manière incontrôlée, conduisant à une prolifération excessive.
- Résistance aux suppresseurs de croissance : les mécanismes de régulation de la croissance cellulaire sont contournés, ce qui permet à la cellule transformée de continuer à se diviser malgré les signaux inhibiteurs (7).
- Échappement au système immunitaire : la cellule transformée peut échapper à la reconnaissance et à la destruction par le système immunitaire, lui permettant de se développer sans être détectée.
- Réplication illimitée : contrairement aux cellules normales qui ont une limite de réplication, les cellules transformées ont la capacité de se reproduire indéfiniment (8).
- Promotion de l'inflammation : la cellule transformée peut stimuler une réponse inflammatoire chronique, favorisant ainsi la croissance tumorale.
- Capacité d'invasion et de métastase : les cellules transformées ont la capacité d'envahir les tissus environnants et de se propager à d'autres parties du corps, formant des métastases.
- Induction de l'angiogenèse : les cellules transformées peuvent stimuler la formation de nouveaux vaisseaux sanguins pour assurer un apport en nutriments et en oxygène à la tumeur en croissance (9).

- Instabilité génétique et mutations : des altérations génétiques se produisent dans les cellules transformées, entraînant une instabilité génétique et favorisant l'accumulation de nouvelles mutations.
- Résistance à la mort cellulaire : les mécanismes de mort cellulaire programmée sont perturbés dans les cellules transformées, leur permettant de survivre plus longtemps que les cellules normales.
- Dérégulation du métabolisme cellulaire : les cellules transformées peuvent modifier leur métabolisme pour répondre aux besoins de croissance et de survie tumorales.

Ces caractéristiques, définies par Hanahan et Weinberg, sont essentielles pour la progression et le développement du cancer (10).

I.3. Causes et Facteurs de risque

La notion de facteur de risque est vaste, car il peut être acquis ou transmis, pathologique ou non. Les habitudes de vie telles que la consommation d'alcool, le tabac, l'alimentation et les pratiques sexuelles, ainsi que l'environnement, y compris les expositions à des agents cancérogènes chimiques ou physiques tels que l'amiante ou les radiations, sont des exemples de facteurs de risque. De plus, l'âge et les prédispositions génétiques sont également reconnus comme des facteurs de risque importants favorisant l'apparition de certains cancers (11).

Une bonne connaissance des facteurs de risque des cancers permet de les éliminer, ce qui est l'objectif principal de la prévention.

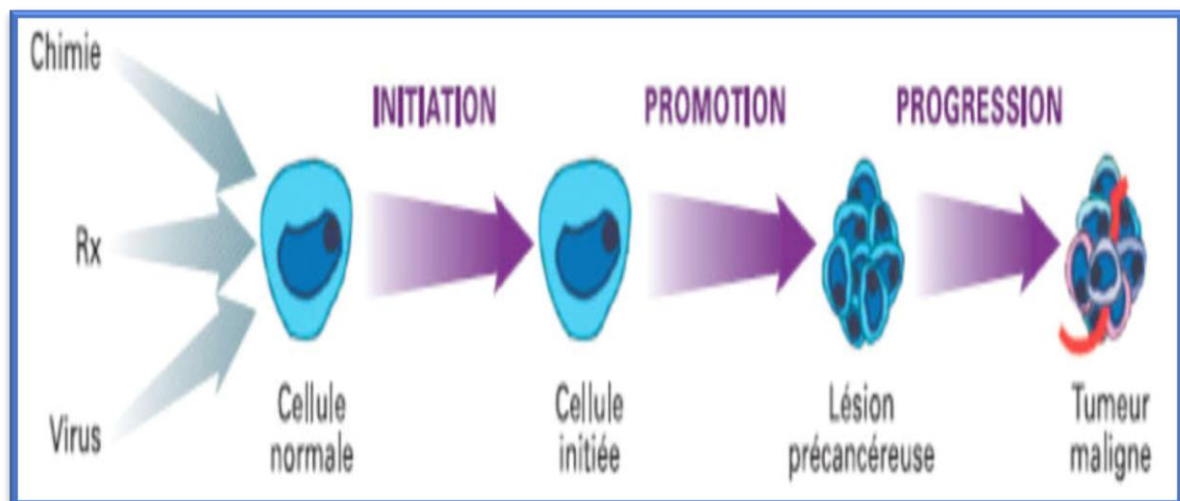


Figure 2: Représentation de la cancérogenèse (Brosselin, 2015) (12).

I.3.1. Facteurs génétiques

L'hypothèse généralement acceptée est que des altérations génétiques se produisent dans des cellules normales, ce qui affecte le contrôle du cycle de division cellulaire. Ces altérations génétiques

entraînent une prolifération cellulaire incontrôlée. Les tumeurs du système nerveux central (SNC) présentent souvent des caractéristiques génétiques communes. Il peut s'agir soit d'une surexpression d'un oncogène, soit de la perte d'une région spécifique d'un chromosome, ce qui conduit à l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeurs (13).

I.3.2. Des dysfonctionnements immunitaires (immunodépression) facilitent l'apparition de certains cancers :

L'immunodépression peut être causée par :

- Des médicaments utilisés pour prévenir les rejets d'organes (Kinlen, 1996).
- Une infection grave : chez les individus infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (International Agency for Research on Cancer, 1996). (14)

I.3.3. Nutrition et Cancer

Les études épidémiologiques menées au cours des 40 dernières années n'ont pas clairement démontré le rôle protecteur de certains aliments contre l'apparition de cancers, en particulier les cancers digestifs.

Le risque de développer des cancers digestifs, tels que le cancer du côlon et du rectum, est directement lié à la consommation de calories et de lipides. En effet, il existe un facteur de risque de 30 pour le cancer du côlon entre les pays développés (Europe, États-Unis, Australie) et les pays en voie de développement ou sous-développés (Afrique noire).

Les nitrites, les hydrocarbures et une alimentation riche en sel (qui provoque une gastrite atrophique) sont également associés à un risque accru de cancers digestifs. De plus, une alimentation pauvre en fibres et riche en matières grasses semble favoriser l'apparition du cancer du côlon (15).

L'état nutritionnel est souvent très déficient chez les personnes atteintes de cancer, ce qui peut entraîner une perte de poids. Les cancers du nasopharynx, bien que rares, sont plus fréquents dans certaines régions comme l'Afrique du Nord et la Chine. Ces cancers sont liés au virus d'Epstein-Barr (EBV), qui est également associé à la maladie de Burkitt, un cancer infantile en Afrique centrale.

Actuellement, il n'existe aucun argument scientifique précis permettant de relier de manière définitive le cancer et la nutrition. Cependant, certains experts estiment qu'à l'avenir, il sera possible de réduire d'un tiers la mortalité liée au cancer grâce à un régime alimentaire approprié. En attendant une solution miracle, il est recommandé de suivre une alimentation équilibrée, qui peut avoir des effets bénéfiques non seulement pour la prévention du cancer, mais aussi sur la santé cardiovasculaire (16).

I.3.4. Alcool et Tabac

Le tabagisme et la consommation excessive d'alcool sont des facteurs de risque clairement établis, puisque moins de 2 % des personnes atteintes de cancers des voies aérodigestives supérieures ne sont pas des fumeurs ou des consommateurs d'alcool. L'association de ces deux substances prédispose au développement de cancers de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx, de la margelle laryngée, de l'œsophage et du poumon, tandis que le tabagisme seul est la principale cause de cancer du poumon et du cancer de l'endolarynx (17).

Les causes professionnelles d'irritation locale des muqueuses (exposition à des vapeurs irritantes ou à des poussières) se combinent aux substances présentes dans le tabac pour contribuer à l'étiologie des cancers ORL. L'alcoolisme peut prendre différentes formes, comme la consommation de "gros rouge" ou de whisky, tout comme le tabagisme peut impliquer des cigarettes, des pipes ou des cigares, contrairement au tabagisme lié au cancer du poumon qui est principalement associé à la cigarette. On estime que l'alcoolisme associé au tabagisme multiplie par 15 le risque de cancer ORL. Une étude portant sur une cohorte de 10 960 Norvégiens entre 1968 et 1992 a montré un risque relatif de cancer de 3,9 % pour les gros consommateurs d'alcool et de 4,7 % pour les gros fumeurs (18).

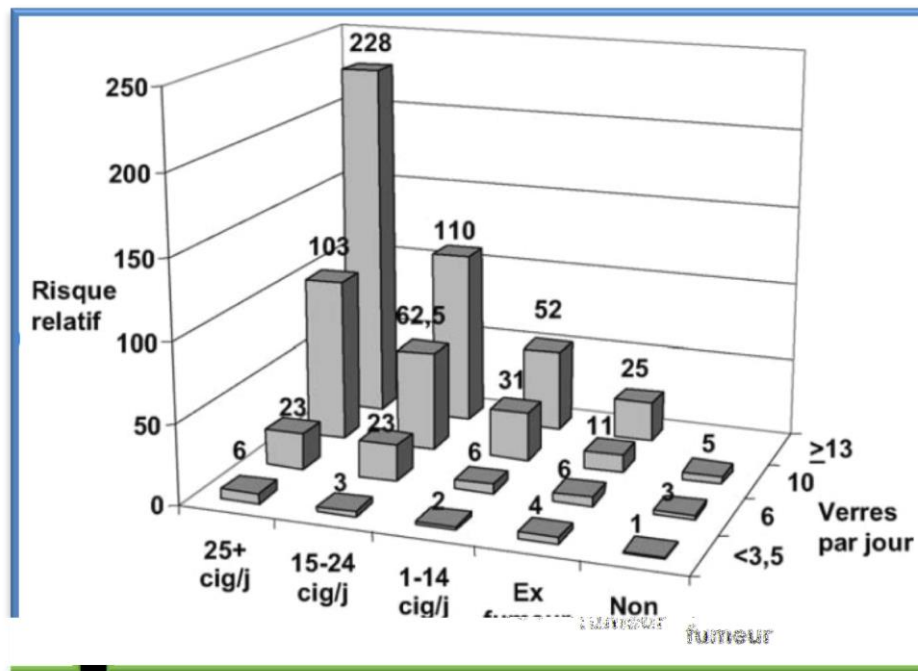


Figure 3: Risque relatif de cancer de la cavité buccale en fonction de la consommation de tabac et d'alcool (19).

I.3.5. Facteurs chimiques

Selon Gombé et al. (2012), la plupart de ces facteurs de risque sont inhalés ou ingérés par le biais des aliments, et subissent ensuite des réactions biochimiques qui conduisent à la formation de métabolites ayant un pouvoir cancérigène et mutagène variable (Figure 02).

Les aliments peuvent être contaminés par des toxines fongiques, telles que l'aflatoxine produite par le champignon *Aspergillus*. Cette contamination peut être un facteur de risque responsable de l'incidence élevée de carcinomes hépatocellulaires dans certaines régions d'Afrique, d'Asie et d'Amérique du Sud (Wild et Hall, 2000).

Les aliments peuvent également être contaminés par des résidus de pesticides, comme le DDT, qui a été associé à une augmentation du risque de cancer du pancréas, du sein, du lymphome et de la leucémie chez l'homme (14).

Certains produits chimiques formés lors de la préparation des aliments peuvent présenter un risque cancérigène. Un exemple bien connu est celui des amines hétérocycliques, qui se forment lors de la cuisson de la viande et du poisson à haute température (20).

I.3.6. Agents physiques**I.3.6.1. Le rayonnement ionisant :**

Les rayonnements ionisants englobent une gamme de rayonnements qui peuvent avoir des effets nocifs sur les êtres vivants en raison de leur capacité à ioniser les atomes et les molécules qu'ils rencontrent. Ces rayonnements comprennent les rayons X et les rayonnements radioactifs, tels que les rayons alpha, bêta, gamma et les neutrons (21).

La longueur d'onde des rayonnements ionisants varie en fonction du type de rayonnement. Voici quelques exemples de rayonnements ionisants et de leurs longueurs d'onde approximatives :

1. Rayons X : Les rayons X ont des longueurs d'onde courtes, généralement de l'ordre de 0,01 à 10 nanomètres (nm).

2. Rayons gamma : Les rayons gamma ont des longueurs d'onde encore plus courtes, de l'ordre de 0,001 à 0,01 nm.

3. Rayons alpha : Les rayons alpha sont des particules chargées composées de noyaux d'hélium. Ils ont une longueur d'onde extrêmement courte, de l'ordre de quelques femtomètres (1 femtomètre équivaut à 0,000001 nanomètre).

4. Rayons bêta : Les rayons bêta sont des électrons (bêta négatif) ou des positrons (bêta positif). Leurs longueurs d'onde dépendent de leur énergie, mais elles sont généralement de l'ordre de quelques centaines de picomètres à quelques nanomètres.

Les effets des rayonnements ionisants sur les êtres humains dépendent de la dose, de la durée d'exposition, du type de rayonnement et de la sensibilité individuelle. Ils peuvent causer des dommages aux cellules, y compris des mutations génétiques, des lésions tissulaires et des risques accrus de cancer. C'est pourquoi la protection contre les rayonnements et la réglementation sont essentielles dans de nombreuses industries et domaines, notamment en médecine, en radiologie industrielle et en recherche nucléaire, pour minimiser l'exposition aux rayonnements ionisants et leurs effets nocifs sur la santé humaine. (21).

I.3.6.2. Le rayonnement ultraviolet :

Le rayonnement ultraviolet (UV) est le principal facteur de risque environnemental pour les cancers de la peau. Les cancers cutanés, tels que les carcinomes basocellulaires, épidermoïdes et mélanomes, sont les types de cancer de la peau les plus courants, avec près de 80 000 nouveaux cas par an. Au cours des cinquante dernières années, l'incidence de ces cancers a considérablement augmenté, en particulier le nombre de nouveaux cas de mélanome cutané qui a triplé entre 1980 et 2005. Selon le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), environ 70 % des mélanomes

cutanés seraient causés par l'exposition au soleil (22).

Le rayonnement ultraviolet (UV) est un type de rayonnement électromagnétique dont la longueur d'onde se situe entre les rayons X et la lumière visible. Les UV sont classés en trois catégories en fonction de leur longueur d'onde :

1. UV-A (Ultraviolet A) : Les UV-A ont une longueur d'onde comprise entre 320 et 400 nanomètres (nm).
2. UV-B (Ultraviolet B) : Les UV-B ont une longueur d'onde comprise entre 280 et 320 nm.
3. UV-C (Ultraviolet C) : Les UV-C ont une longueur d'onde encore plus courte, mais ils sont en grande partie absorbés par l'atmosphère terrestre et ne parviennent pas à la surface de la Terre (22).

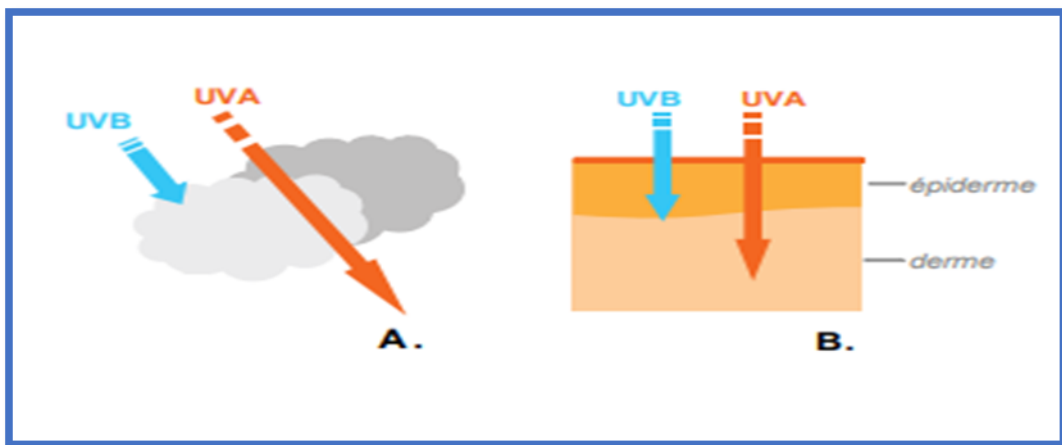


Figure 4: Émission des rayonnements UV à travers les nuages (A) et la peau (B) (23).



Figure 5: Échelle des indices UV et mesures de prévention adaptées aux niveaux de risque encourus (24).

I.3.7. Les infections chroniques

I.3.7.1. Transformation d'un proto-oncogène en oncogène :

Certains virus agissent en insérant des gènes viraux dans la cellule, ce qui entraîne une prolifération cellulaire excessive. Ces gènes viraux sont connus sous le nom d'oncogènes, et leur présence peut transformer un proto-oncogène en un oncogène actif (25).

I.3.7.2. Les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs des tumeurs :

Il a rapidement été observé qu'il existe des gènes qui agissent comme des freins, inhibant la prolifération cellulaire. Par exemple, lorsqu'une cellule tumorale, capable d'initier une tumeur chez un animal, est hybridée avec une cellule saine, la tumorigénicité disparaît. Cela démontre l'existence de gènes présents dans une cellule saine qui s'opposent à l'action des oncogènes. Ces gènes sont appelés anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs (23).

I.4. La réponse immunitaire Anti-tumorale

I.4.1. Le concept d'immunosurveillance anti-tumorale :

Le concept d'immun-surveillance (immuno-editing) a été émis pour la première fois par Paul Ehrlich dès 1900 et il fut officiellement défini en 1967 par Macfarlane Burnet et Lewis Thomas (Burnet et al, 1970). Cette théorie stipule que le système immunitaire (SI) reconnaît et élimine en permanence les cellules tumorales au cours de la vie de l'individu avant qu'elles ne deviennent cliniquement détectables.

Selon le concept de l'immuno-editing ou d'édition immunologique (25). Il existe trois phases décrivant l'interaction entre le (SI) et la tumeur qui sont les suivantes (Figure 6).

I.4.1.1. La phase d'élimination :

Le système immunitaire (SI) est responsable de la détection, de la reconnaissance et de l'élimination des cellules tumorales, constituant ainsi la phase antitumorale de l'immunosurveillance. Cette surveillance immunitaire est maintenue par l'immunité innée et adaptative (Mittal et al., 2014). Des études ont révélé l'implication des cellules de l'immunité innée, telles que les cellules tueuses naturelles (NK) et les macrophages, dans l'élimination des tumeurs (26).

Les cellules NK sont efficaces pour détruire les cellules tumorales qui ne présentent plus les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I). La découverte de récepteurs inhibiteurs de type lectine, qui interagissent avec les molécules du CMH-I et délivrent un signal inhibiteur aux cellules NK, explique pourquoi ces cellules ont une cytotoxicité accrue envers les cellules tumorales dépourvues de molécules du CMH-I. Des récepteurs activateurs de la cytotoxicité, tels que NKG2D, dont les ligands (H60, Rae, MICA, etc.) sont exprimés par les cellules tumorales, entraînent un rejet de ces tumeurs par un mécanisme dépendant des cellules NK (25).

Les macrophages (MO) sont efficaces dans l'élimination des tumeurs par phagocytose. En effet, les cellules tumorales expriment la molécule CD47, qui déclenche un signal de "ne me mange pas" lorsqu'elle se lie au récepteur inhibiteur (SIRP α) exprimé par les macrophages. L'utilisation d'un anticorps anti-CD47 permet de bloquer cette molécule et conduit les macrophages à éliminer les tumeurs par phagocytose (27).

De nombreuses études ont démontré la capacité cytotoxique des lymphocytes T CD8+ après reconnaissance d'un complexe CMH-I-peptide à la surface des cellules tumorales. Cette cytotoxicité peut résulter de la libération de granules préformés contenant diverses enzymes et cytotoxines, notamment la perforine et les granzymes (28).

I.4.1.2. La phase d'équilibre :

Le (SI) est capable de contrôler la croissance tumorale, mais il ne parvient généralement pas à l'éliminer complètement. Cela correspond à la phase de dormance tumorale, au cours de laquelle les cellules tumorales entrent en état de dormance et restent ainsi pendant des décennies, sans manifester de symptômes cliniques ni métastaser. Cette phase d'équilibre est maintenue par l'immunité adaptative (29).

I.4.1.3. La phase d'échappement :

La tumeur parvient à échapper à la surveillance du système immunitaire (SI) lorsque ce dernier échoue à éliminer ou à contrôler les cellules transformées. Cela permet la croissance tumorale et l'établissement d'un cancer détectable cliniquement. Plusieurs mécanismes interviennent dans cette

évasion tumorale, certains étant associés aux cellules tumorales elles-mêmes et d'autres liés à un dysfonctionnement du système immunitaire (29).

En effet, la reconnaissance des cellules tumorales par les cellules du SI, comme les lymphocytes T (LT), peut être altérée en raison d'un défaut dans la présentation antigénique par les molécules du CMH de classe I à la surface des cellules cancéreuses. De plus, les cellules tumorales présentent une instabilité génétique, ce qui signifie que des mutations peuvent entraîner une perte totale de l'expression du CMH de classe I et/ou des variations au niveau des antigènes tumoraux. Les cellules tumorales peuvent également développer une résistance à l'apoptose et à la destruction par les cellules du système immunitaire (29).

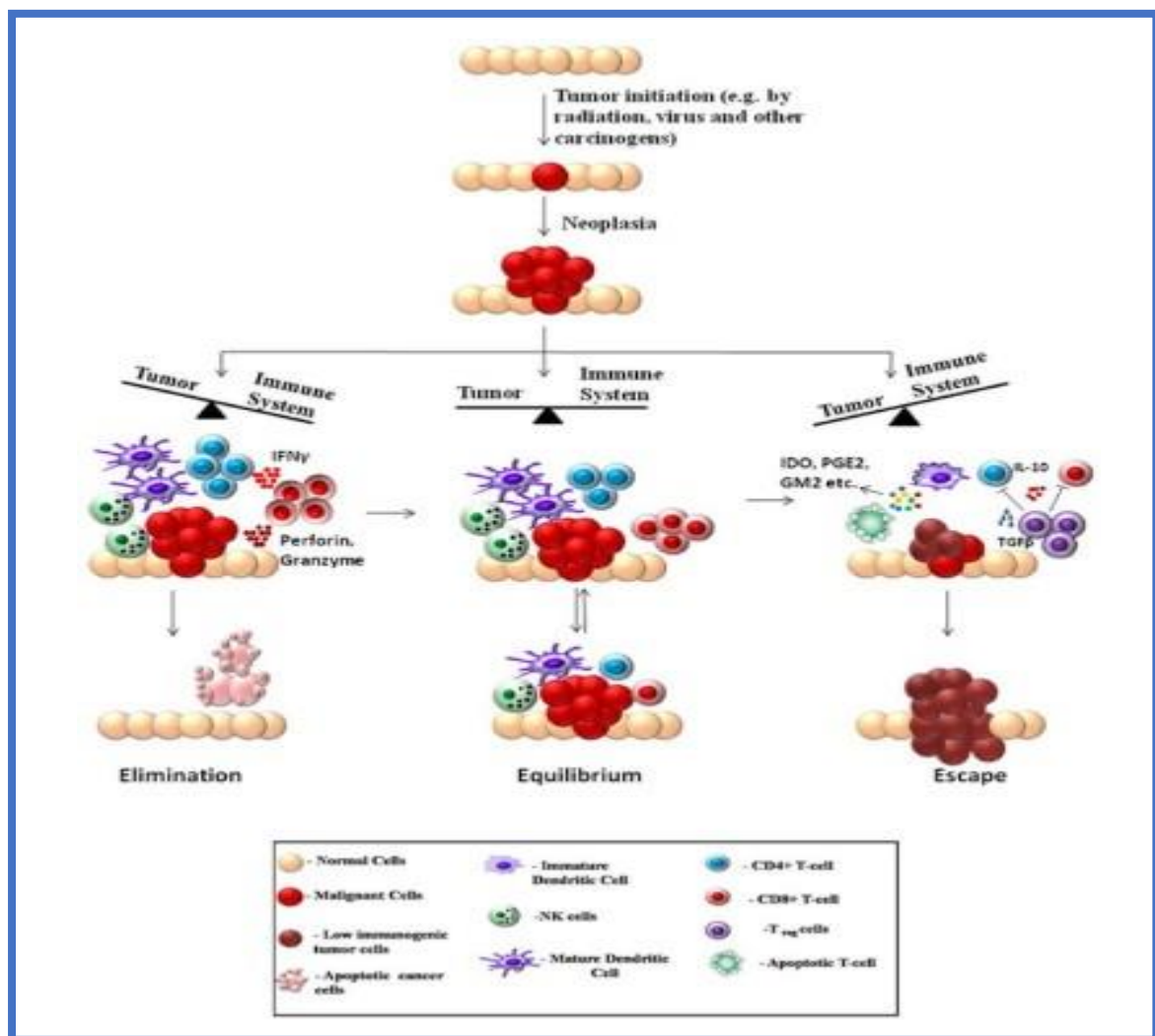


Figure 6 : Schéma représentant les trois phases d'immuno-edting (3E) (29).

I.4.2. Les effecteurs de la réponse antitumorale

Le développement d'une réponse immunitaire en réponse à une agression tumorale entraîne l'activation de deux systèmes de défense : une réponse non spécifique ou innée, qui constitue la première ligne de défense, suivie d'une réponse spécifique ou adaptative (30).

I.4.2.1. L'immunité innée

La réponse non spécifique ou innée est une réponse immunitaire immédiate et généralisée qui vise à éliminer les agents pathogènes de manière non spécifique. Elle comprend des mécanismes tels que la phagocytose par les macrophages, l'action des cellules tueuses naturelles (NK) et la libération de molécules inflammatoires pour combattre l'infection ou la prolifération tumorale (31) (Figure 06).

Les précurseurs des cellules dendritiques, tout comme les autres cellules de l'immunité innée, reconnaissent les "Patterns moléculaires associés aux pathogènes" (PAMPs) à la surface des cellules tumorales grâce aux récepteurs de reconnaissance des motifs (PRR). Cette reconnaissance active la sécrétion de facteurs pro-inflammatoires par les cellules dendritiques, tels que l'interféron- α (IFN- α), qui à son tour active les cellules de l'immunité innée. L'internalisation de l'antigène par les cellules dendritiques immatures permet leur maturation, ce qui à son tour active les effecteurs de l'immunité adaptative (32).

I.4.2.2. L'immunité adaptative

La réponse spécifique ou adaptative intervient ultérieurement et est caractérisée par une reconnaissance spécifique des antigènes présents sur les cellules tumorales. Elle implique l'activation des lymphocytes T et des lymphocytes B, qui produisent des anticorps et des cellules T cytotoxiques spécifiques pour cibler et éliminer les cellules tumorales (33).

Les lymphocytes T (LT) :

Les lymphocytes T jouent un rôle crucial dans l'immunité adaptative. Ils se déclinent en plusieurs types de cellules T ayant des fonctions différentes, notamment les cellules T helpers, T cytotoxiques, T régulatrices et les cellules T $\gamma\delta$. Dans le microenvironnement tumoral, ces cellules peuvent avoir des effets pro-tumoraux ou anti-tumoraux en fonction de leurs fonctions et de leur état d'activation (34).

Une augmentation du nombre de cellules T, en particulier des cellules T helpers et cytotoxiques, est corrélée à un meilleur pronostic de survie dans de nombreux types de cancers, tels que le cancer du côlon, le mélanome, le myélome multiple et le cancer pancréatique (35).

Les lymphocytes B (LB) :

Les lymphocytes B sont des cellules du système immunitaire qui jouent un rôle important dans la réponse immunitaire humorale. Ils sont activés par la fixation d'un antigène (Ag) et se différencient

en plasmocytes, qui produisent des anticorps spécifiques de ces antigènes. Les anticorps dirigés contre des antigènes tumoraux peuvent être impliqués dans différents mécanismes conduisant à la destruction des cellules tumorales (36).

En plus de leur capacité à produire des anticorps, les lymphocytes B amplifient et coordonnent la réponse immunitaire, notamment en favorisant les activités cytotoxiques des cellules T, par le biais de leurs productions de cytokines et de chimiokines. Les cellules dendritiques sont intrinsèquement les cellules les plus impliquées dans la présentation antigénique aux cellules T. Cependant, dans le contexte tumoral, le recrutement des cellules dendritiques et leurs capacités de présentation antigénique sont généralement diminués (37).

Les cellules B peuvent donc contribuer à l'activation des cellules T grâce à leur propre capacité de présentation antigénique.

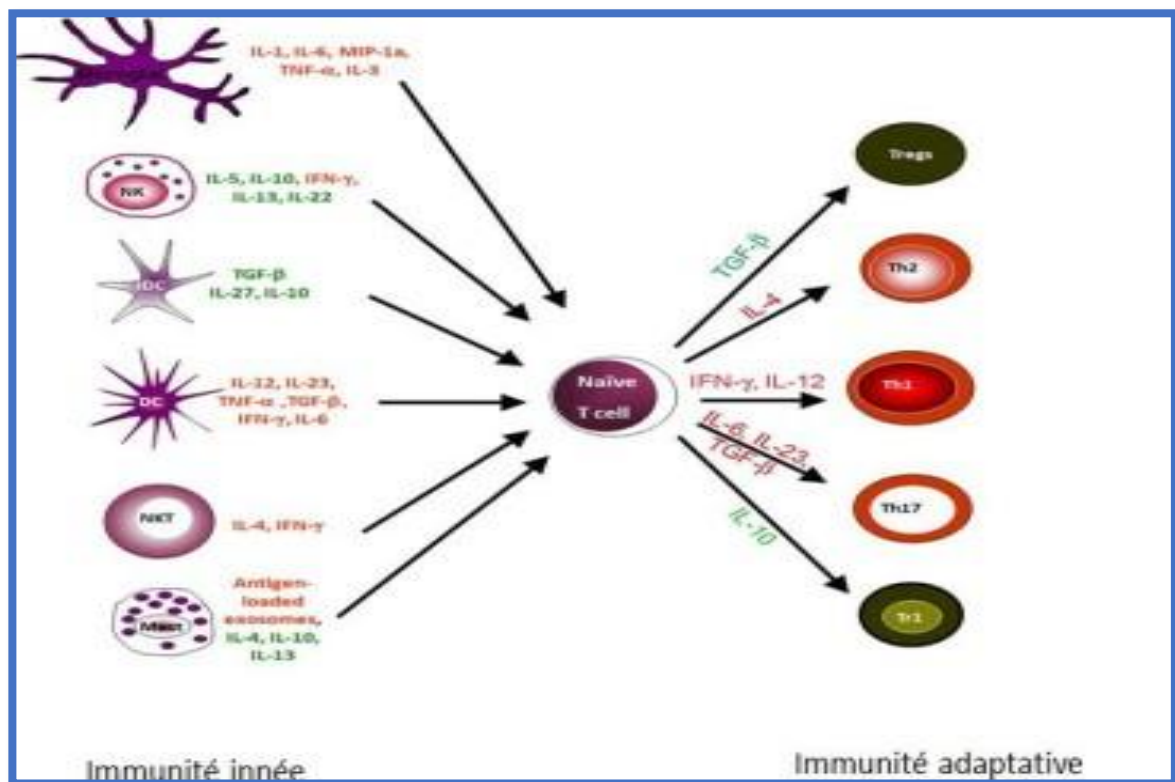


Figure 7: Les différents effecteurs de l'immunité innée et de l'immunité adaptative (38).

Chapitre II

Les médicaments anti-cancéreux

Ces dernières années, d'importants efforts ont été déployés dans la lutte contre le cancer, ce qui a permis d'améliorer la compréhension de cette maladie. En conséquence, de nouvelles stratégies innovantes ont été développées pour prévenir, traiter et contrôler différents types de cancer. Bien que des progrès significatifs aient été réalisés au cours des décennies passées, la recherche en oncologie reste l'un des piliers essentiels du développement de nouveaux produits pharmaceutiques, ce qui entraîne une augmentation des dépenses de santé (39).

II.1. Définition :

Les médicaments anticancéreux peuvent être des substances naturelles ou chimiques capables de tuer les cellules cancéreuses (médicaments cytotoxiques) ou d'arrêter leur croissance de manière sélective (médicaments cytostatiques) (40). La thérapie en cancérologie vise à prendre en charge la tumeur, à prévenir les récurrences et les métastases, ainsi qu'à traiter les effets indésirables causés par la tumeur, tels que la douleur, la compression, etc., ainsi que les effets secondaires liés au traitement, qu'il s'agisse de médicaments ou de chirurgie (41). De nombreux traitements sont disponibles pour cette maladie, pouvant être utilisés seuls ou en combinaison, parmi lesquels la chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie, les thérapies ciblées et les médicaments radiopharmaceutiques (42).

II.2. Objectif de traitement :

L'objectif des traitements anti-tumoraux est de ralentir la progression de la maladie, voire de la guérir, comme c'est de plus en plus souvent le cas pour certains types de lymphomes, de leucémies ou de cancers des testicules, même à un stade avancé de métastases lors du diagnostic. Ces traitements peuvent cibler les cellules tumorales ou d'autres facteurs impliqués dans la prolifération et l'invasion, tels que l'endothélium, la matrice extracellulaire et le système immunitaire. Au niveau des cellules tumorales, la cible peut être l'ADN, l'ARN ou des protéines (43). Ils peuvent agir localement, ciblant uniquement les cellules cancéreuses d'un organe atteint, ou par voie générale, agissant sur l'ensemble des cellules cancéreuses présentes dans l'organisme. Les thérapies ciblées sont sélectives et s'attaquent à une cible spécifique au sein de la cellule cancéreuse. La chirurgie et la radiothérapie

sont des traitements locaux, tandis que la chimiothérapie et l'hormonothérapie sont des traitements généraux. Ces traitements peuvent être utilisés de manière combinée (44).

Le traitement du cancer a pour objectif la rémission ou la guérison du patient (traitement curatif) ou bien le ralentissement de la maladie pour améliorer la qualité de vie (traitement palliatif) (45). L'élimination du cancer est l'objectif principal et peut être atteinte grâce à différents traitements tels que la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie, utilisés individuellement ou en combinaison. Le processus de traitement du cancer est complexe et implique une équipe multidisciplinaire composée de médecins, de spécialistes, de chirurgiens, d'infirmiers, de travailleurs sociaux et de pharmaciens. Les professionnels de la santé choisiront le protocole de traitement le plus adapté à chaque patient en fonction du type de cancer dont il souffre (46).

II.3. Classification des médicaments anticancéreux :

II.3.1. La chimiothérapie conventionnelle :

II.3.1.1. Définition :

La chimiothérapie est un traitement du cancer qui repose sur l'utilisation de médicaments. Elle a été développée à partir des années 1940 et a connu une avancée significative dans les années 1970 grâce à la découverte de nouveaux agents thérapeutiques (47). Son objectif principal est de ralentir la multiplication des cellules cancéreuses en utilisant des substances actives, qu'elles soient naturelles ou synthétiques, dont la structure est bien connue (48).

II.3.1.2. Mécanisme d'action :

Les médicaments utilisés en chimiothérapie ciblent les cellules cancéreuses en perturbant différents processus essentiels à leur multiplication, tels que l'ADN, l'ARN ou des enzymes (49). La chimiothérapie est un traitement général qui vise à réduire les récives et peut être administrée de manière systémique ou régionale. Elle est utilisée dans différents contextes, notamment en préopératoire pour réduire la taille de la tumeur, en postopératoire pour compléter la chirurgie, en association avec la radiothérapie pour augmenter la sensibilité de la tumeur, ou en cas de cancer métastatique dans différentes lignées de traitement (50).

La durée d'une chimiothérapie métastatique varie généralement de 3 mois à plus d'un an. Les séances de chimiothérapie sont généralement effectuées dans un établissement de soins tel qu'un hôpital ou une clinique. Les essais thérapeutiques ont montré que l'association de plusieurs médicaments de chimiothérapie (polychimiothérapie) peut être plus efficace que l'utilisation d'un seul médicament (monochimiothérapie). De nombreux types de cancer sont sensibles à la chimiothérapie (51).

La chimiothérapie peut être administrée par voie orale, par injection intraveineuse, à l'aide de pompes, d'infuseurs ou de pousse-seringues, ou par injection intramusculaire, en fonction des médicaments utilisés, de la fréquence et de la durée du traitement (52).

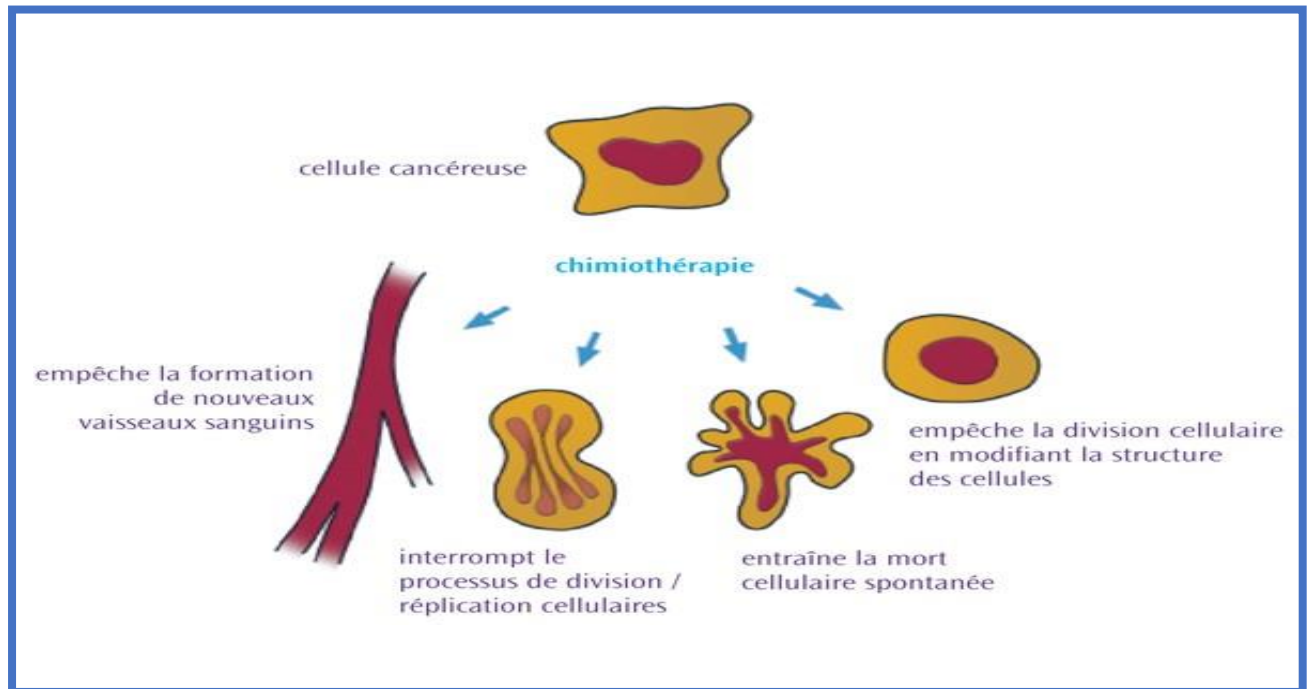


Figure 8: Comment fonctionne la chimiothérapie (53).

II.3.1.3. Exemples des molécules :

La chimiothérapie utilise différents médicaments pour cibler les cellules cancéreuses et les détruire. Voici quelques exemples de molécules utilisées en chimiothérapie qui agissent principalement sur le noyau des cellules (54) :

1. Les inhibiteurs de topo-isomérases : Ils perturbent le fonctionnement des enzymes essentielles à la réplication de l'ADN cellulaire avant la division. Exemples de molécules : doxorubicine, etoposide, adriblastine.
2. Les poisons du fuseau : Ils bloquent la formation de la structure nécessaire à la séparation des chromosomes lors de la division cellulaire. Exemples de molécules : vinblastine, vincristine, docetaxel, paclitaxel.
3. Les agents alkylants : Ils perturbent les processus de réplication et de transcription de l'ADN. Exemples de molécules : cyclophosphamide, melphalan, cisplatine, oxaliplatine.
4. Les antimétabolites : Ils inhibent la synthèse des acides nucléiques nécessaires à la formation de l'ADN et essentiels aux premières étapes de la division cellulaire. Exemples de molécules : méthotrexate, fluorouracile. (54)

Il est important de noter que cette liste n'est pas exhaustive et qu'il existe de nombreuses autres molécules utilisées en chimiothérapie, chacune ciblant spécifiquement différents types de cancer et mécanismes de croissance cellulaire. Le choix des médicaments dépendra du type de cancer et de la situation clinique spécifique de chaque patient.

II.3.1.4. Les effets secondaires :

Malheureusement, les effets des médicaments de chimiothérapie ne se limitent pas aux cellules cancéreuses, et ils peuvent également endommager des cellules saines (47). Cela peut entraîner divers effets secondaires indésirables (55) :

- **Effets secondaires gastro-intestinaux :** nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit.
- **Effets secondaires hématologiques :** baisse des globules blancs, rouges et des plaquettes, ce qui peut entraîner une plus grande sensibilité aux infections, une anémie et un risque accru de saignement.
- **Effets secondaires cutanés :** peau sèche, éruption cutanés.
- **Effets secondaires neurologiques :** fatigue, trouble de mémoire.
- **Effets secondaires capillaires :** perte de cheveux.

Il est important de noter que les effets secondaires peuvent varier d'une personne à l'autre et dépendent également des médicaments spécifiques utilisés en chimiothérapie. Les professionnels de la santé mettent en place des mesures pour gérer et atténuer ces effets secondaires autant que possible, et un suivi médical étroit est essentiel pour surveiller la tolérance et l'efficacité du traitement (55).

II.3.2. Immunothérapie :

II.3.2.1. Définition :

Notre système immunitaire joue un rôle crucial dans la défense contre les infections et la surveillance des cellules cancéreuses. Cependant, il peut parfois connaître des défaillances qui permettent le développement d'un cancer (56).

L'immunothérapie est un type de traitement qui vise à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme pour combattre les cellules cancéreuses. Dans le cas du mélanome, des molécules spécifiques sont utilisées pour cibler les caractéristiques génétiques des cellules tumorales et renforcer la réponse immunitaire contre celles-ci (57).

L'objectif de l'immunothérapie est de rétablir et d'amplifier la capacité du système immunitaire à reconnaître et à éliminer les cellules cancéreuses, contribuant ainsi à la lutte contre le cancer. Ces traitements sont en constante évolution et peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres approches thérapeutiques pour améliorer les résultats cliniques (58).

II.3.2.2. Mécanisme d'action :

L'immunothérapie est un traitement qui peut compléter la destruction d'une tumeur cancéreuse résiduelle après une chimiothérapie. Elle repose sur deux mécanismes : l'immunothérapie passive et active.

L'immunothérapie passive consiste à injecter au patient des cellules T cytotoxiques isolées de la tumeur, afin de renforcer la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses (59).

L'immunothérapie active, quant à elle, est représentée par la vaccination. Par exemple, dans le cas de la vaccination anti-mélanome, des antigènes spécifiques de la tumeur sont identifiés et injectés au patient pour induire une réponse immunitaire spécifique (60).

L'immunothérapie peut être utilisée en monothérapie ou en combinaison avec d'autres traitements tels que la chimiothérapie, la chirurgie ou la radiothérapie.

Actuellement, l'immunothérapie fait partie du traitement standard de plusieurs types de cancers, tels que le mélanome, le carcinome pulmonaire non à petites cellules, le cancer du rein, le cancer de la vessie, certains cancers de la tête et du cou, le lymphome hodgkinien et certaines formes de leucémie. Les médicaments utilisés en immunothérapie sont variés, ce qui rend difficile l'identification d'effets secondaires typiques. Comme pour tous les traitements contre le cancer, l'immunothérapie peut parfois réactiver le système immunitaire contre les cellules normales de l'organisme, entraînant des symptômes auto-immuns ou des réactions inflammatoires. Ces effets indésirables peuvent toucher différents organes, mais sont généralement légers à modérés et réversibles lorsqu'ils sont détectés et traités rapidement. Il est important de signaler tout nouveau

symptôme à l'équipe médicale et d'informer le médecin de la prise de tout autre médicament, y compris les produits naturels (61).

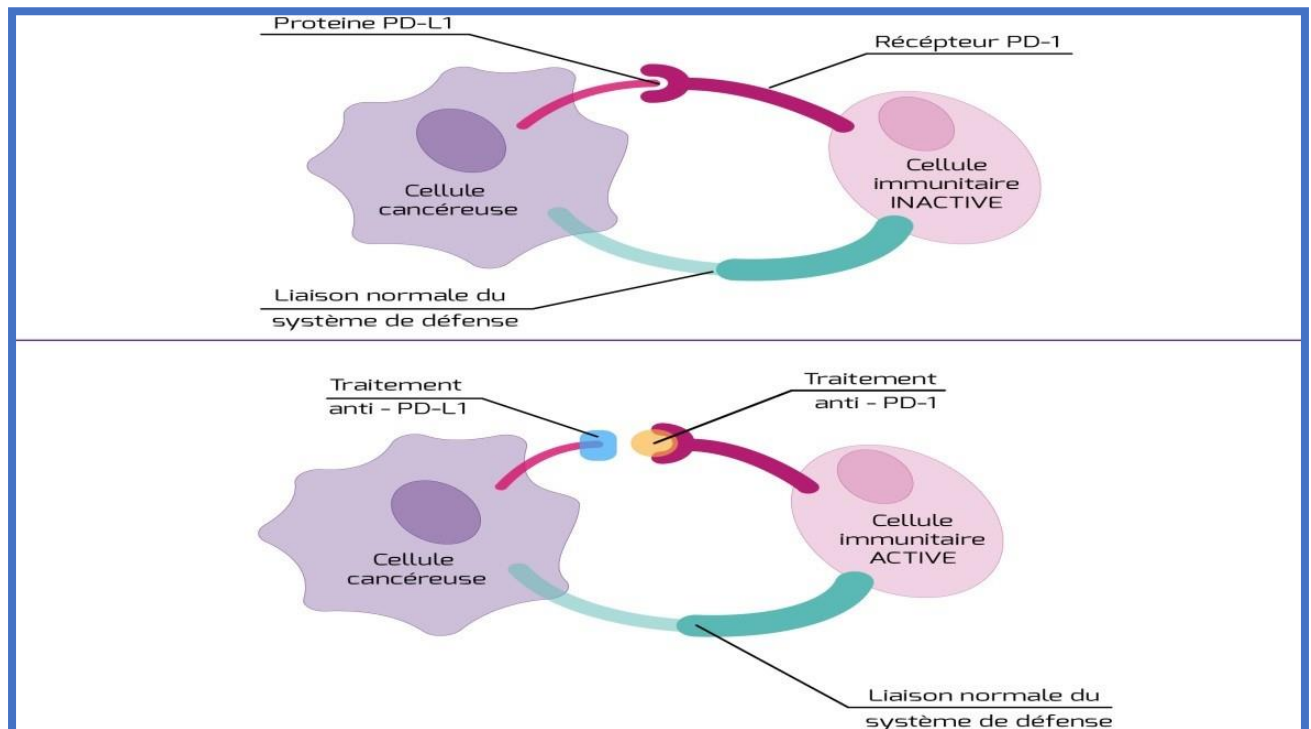


Figure 9: Immunothérapie : exemple des traitements anti-PD-1 et anti-PD-L1 (57).

II.3.2.3. Exemples des molécules :

Les interférons, tels que l'interféron alpha-2a et alpha-2b, sont utilisés dans le traitement de certaines leucémies, lymphomes et autres pathologies cancéreuses. Ils ont des actions immuno-modulatrices, anti-prolifératives et antivirales. Par exemple, le Tasonermin (62).

L'interleukine-2 est un facteur de croissance des lymphocytes T qui favorise leur prolifération et activation. Elle est utilisée dans le traitement de certaines formes métastatiques du cancer rénal et du mélanome malin. Par exemple, l'Aldeleukine (62).

Aussi les anticorps monoclonaux sont des anticorps fabriqués en laboratoire qui ciblent et bloquent certains mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses. Dans le traitement des mélanomes, les principaux anticorps monoclonaux utilisés sont le nivolumab (anti-PD1), l'ipilimumab (anti-CTLA4) et le pembrolizumab (anti-PD1). Ils sont administrés par perfusion intraveineuse (63).

Les vaccins peuvent également être utilisés pour stimuler la réponse immunitaire globale. Par exemple, le vaccin BCG, utilisé initialement contre la tuberculose, peut être administré aux patients

atteints de cancer de la vessie pour induire une réponse antitumorale prolongée, bien que le mécanisme précis ne soit pas clairement identifié (64).

II.3.2.4. Les effets secondaires

Les effets secondaires de l'immunothérapie peuvent varier en fonction du type de médicament utilisé et de la réaction individuelle du patient. Voici certains effets secondaires possibles de l'immunothérapie : (64)

1. Réactions cutanées : des éruptions cutanées, des démangeaisons, des rougeurs ou des desquamations peuvent survenir.
2. Fatigue : une fatigue excessive peut être ressentie pendant le traitement.
3. Réactions au niveau du système digestif : cela peut inclure des nausées, des vomissements, des diarrhées, des douleurs abdominales ou des inflammations de la muqueuse buccale.
4. Réactions au niveau des organes : certains médicaments d'immunothérapie peuvent affecter les organes tels que le foie, les poumons, les reins ou la thyroïde, entraînant des problèmes de fonctionnement.
5. Réactions au niveau du système nerveux : cela peut inclure des maux de tête, des étourdissements, des troubles de l'équilibre ou des troubles de la mémoire.
6. Réactions allergiques : des réactions allergiques graves peuvent survenir, bien que cela soit rare (64).

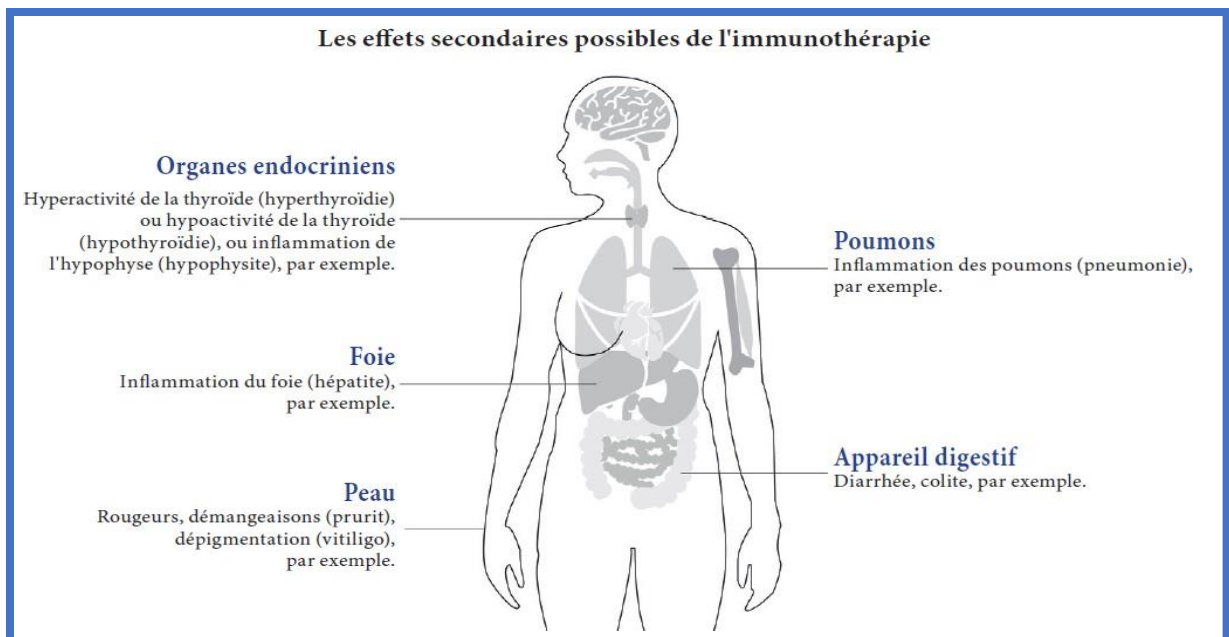


Figure 10: Les effets secondaires possibles de l'immunothérapie (44).

II.3.3. Hormonothérapie :**II.3.3.1. Définition :**

L'hormonothérapie est une méthode thérapeutique qui vise à bloquer la production ou l'action de certaines hormones naturellement produites par l'organisme, connues pour favoriser la croissance du cancer. Elle agit de manière globale dans tout le corps et fait partie des traitements disponibles, aux côtés de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Son objectif est de réduire l'activité hormonale liée au cancer et de ralentir ou contrôler la progression de la maladie (65).

II.3.3.2. Mécanisme d'action :

Il existe deux mécanismes d'action hormonothérapeutiques :

- **L'administration de « fausses hormones » (inhibiteurs compétitifs) :** Les traitements hormonaux utilisent des médicaments qui se substituent aux hormones stimulant la croissance tumorale en se fixant sur les récepteurs des cellules cancéreuses. Ces médicaments agissent comme des "fausses clés" dans la serrure, empêchant ainsi les hormones réelles d'activer les cellules cancéreuses. En bloquant l'action des hormones, ces traitements réduisent la capacité des cellules tumorales à se développer et à se multiplier (66).
- **Le blocage de la production des hormones :** L'hormonothérapie dans le traitement du cancer vise à bloquer la production ou l'action des hormones stimulant la croissance tumorale. Elle est principalement utilisée dans les cancers du sein et de la prostate, où les cellules cancéreuses possèdent des récepteurs hormonaux. Ce traitement est généralement administré aux femmes ménopausées (66). L'hormonothérapie n'élimine pas directement les cellules cancéreuses, mais réduit l'effet des hormones sur leur croissance. Elle peut être utilisée en association avec d'autres traitements tels que la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie. Elle peut être prescrite en tant que premier traitement (néo-adjuvant) ou après les autres traitements (adjuvant) (67).

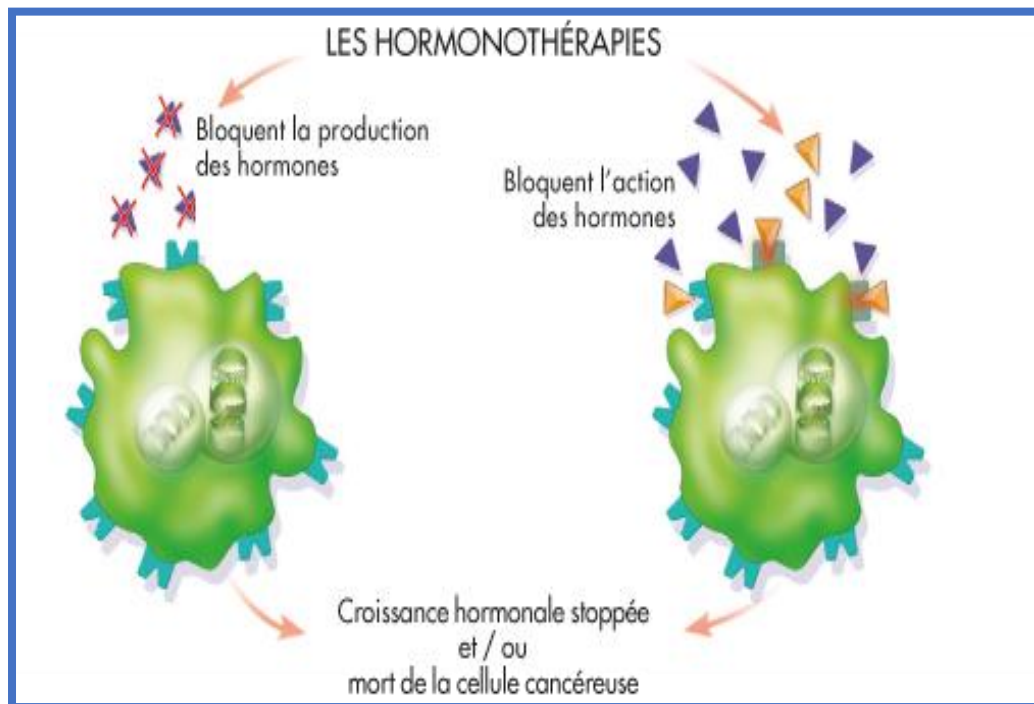


Figure 11: mécanisme d'action de l'hormonothérapie (68).

II.3.3.3. Exemples de molécules

Il y a deux principaux types d'hormonothérapie utilisés dans le traitement du cancer du sein. Le premier est non médicamenteux et implique la suppression ou l'irradiation des ovaires, qui sont responsables de la production d'œstrogènes, afin d'arrêter la circulation de ces hormones dans le sang.

Le deuxième type est le traitement hormonal médicamenteux, administré par voie orale ou injecté, et il agit de manière systémique en empêchant les hormones sexuelles de se fixer sur leurs récepteurs. Dans le cas du cancer du sein, les types d'hormonothérapie comprennent les antiœstrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase et les analogues de la LH-RH. Certains médicaments, tels que l'anastrozole et l'exemestane, bloquent la production des hormones en inhibant l'action de l'enzyme aromatase, qui est nécessaire pour transformer les androgènes en œstrogènes. (68)

D'autres médicaments, comme le fulvestrant et le tamoxifène, s'opposent à l'action des hormones en agissant comme des médicaments anti-œstrogènes. Ils se lient aux récepteurs présents à la surface des cellules et bloquent ainsi l'effet stimulant des œstrogènes sur les cellules cancéreuses (69).

II.3.3.4. Les effets secondaires :

Les effets secondaires liés à l'hormonothérapie sont fréquents et relativement nombreux. Ils ne sont également personne-dépendants car chaque patient les ressent différemment. Ils dépendent principalement du type d'hormonothérapie effectuée, des associations de médicaments administrées et de la dose utilisée (69).

- La fatigue/asthénie.
- Les nausées/vomissements.
- La prise de poids.
- La baisse de libido.
- La « ménopause » provoquée par le traitement.
- La réaction de flambée tumorale.
- La diarrhée.
- Les arthralgies et/ou myalgies.
- Les accidents vasculaires.
- L'ostéoporose.
- Le cancer de l'utérus.
- La fatigue/asthénie.
- Les nausées/vomissements.
- La prise de poids.
- La baisse de libido.
- La « ménopause » provoquée par le traitement.
- La réaction de flambée tumorale.
- La diarrhée.
- Les arthralgies et/ou myalgies.
- Les accidents vasculaires.
- L'ostéoporose.
- Le cancer de l'utérus. (70)

II.3.4. La thérapie ciblée :

II.3.4.1. Définition :

Les mutations génétiques et les altérations des protéines cellulaires peuvent provoquer une prolifération excessive des cellules et la formation de cellules cancéreuses. Contrairement à la chimiothérapie qui affecte toutes les cellules se divisant rapidement, les thérapies ciblées visent spécifiquement les protéines anormales présentes dans les cellules cancéreuses. Ces thérapies bloquent des mécanismes clés nécessaires à la croissance des cellules cancéreuses et au développement de la tumeur, en adoptant une approche thérapeutique précise. Grâce aux progrès de

la recherche, nous comprenons de mieux en mieux les mécanismes moléculaires impliqués dans la progression et la propagation des tumeurs, ce qui nous permet de développer des traitements ciblés pour bloquer spécifiquement ces processus ou activer des mécanismes de contrôle du cancer. Les thérapies ciblées sont utilisées dans le traitement d'environ 20 types de cancers différents, ciblant les protéines mutées présentes dans les cellules cancéreuses qui contribuent à la croissance tumorale (71).

II.3.4.2. Mécanisme d'action :

Les thérapies ciblées sont des médicaments qui sont spécifiquement conçus pour cibler des molécules ou des mécanismes spécifiques impliqués dans la croissance et la propagation des cellules cancéreuses. Ces thérapies peuvent se présenter sous différentes formes, telles que des anticorps qui se lient aux récepteurs à la surface des cellules cancéreuses pour les bloquer, ou des petites molécules qui interfèrent avec des voies de signalisation à l'intérieur des cellules tumorales pour inhiber leur croissance (72).

Ces médicaments sont prescrits en fonction des caractéristiques moléculaires de chaque tumeur, ce qui permet une approche plus personnalisée du traitement. Ils peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres traitements anticancéreux tels que la chimiothérapie, la radiothérapie ou l'immunothérapie, selon les besoins du patient (72).

La voie d'administration des thérapies ciblées peut varier, mais de nombreux médicaments sont disponibles sous forme de comprimés ou de capsules, ce qui permet une administration par voie orale. Cela offre une commodité pour les patients, qui peuvent prendre leurs médicaments à domicile plutôt que de devoir se rendre à l'hôpital pour une perfusion ou une injection.

En résumé, les thérapies ciblées sont des médicaments qui visent spécifiquement des cibles moléculaires impliquées dans la croissance des cellules cancéreuses. Ils sont prescrits en fonction des caractéristiques de la tumeur et peuvent être administrés par voie orale pour plus de commodité (73).

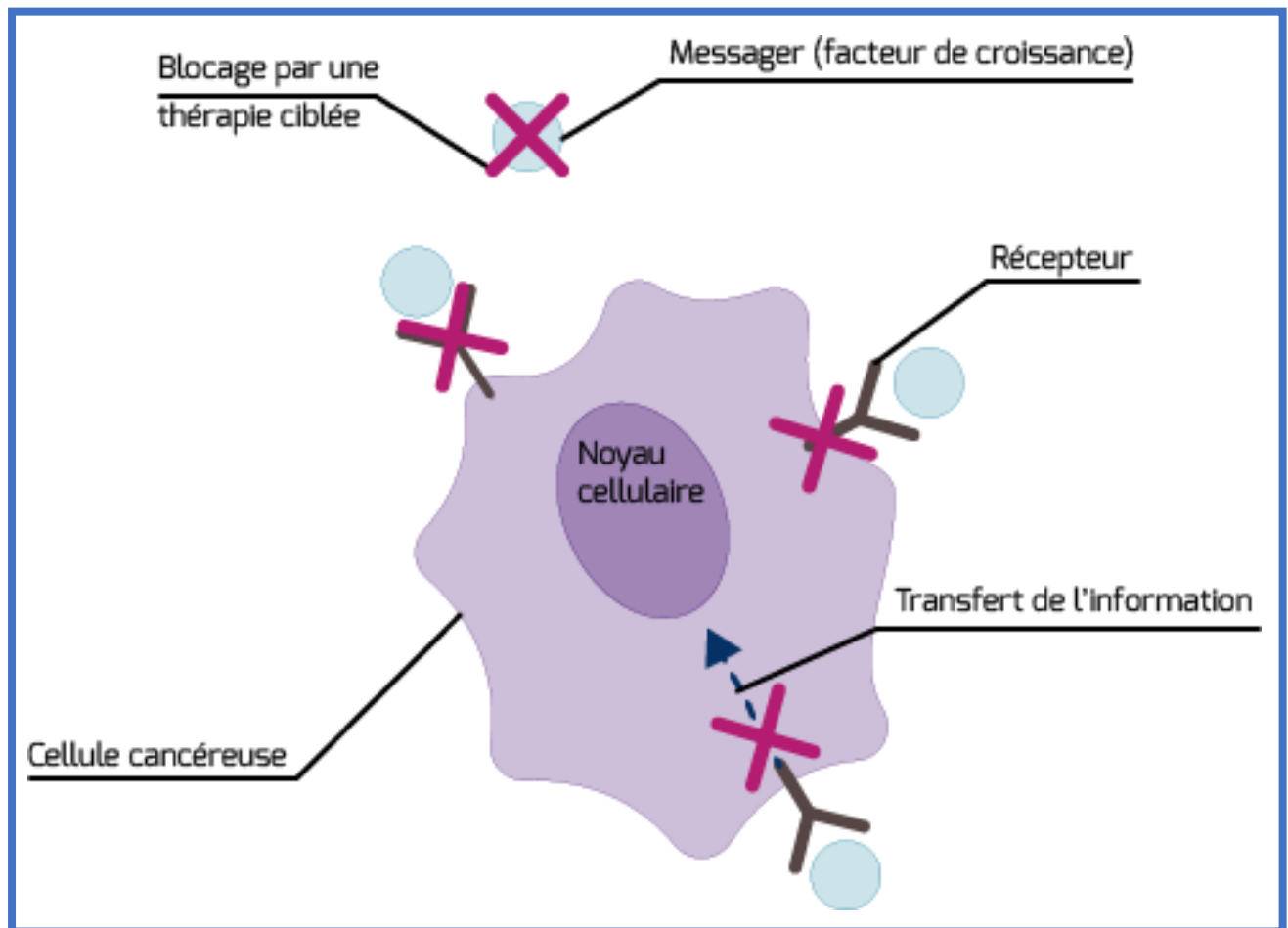


Figure 12: Principes des thérapies ciblées : les différents niveaux de blocage (74).

II.3.4.3. Exemples des molécules :

Il Les exemples de molécules utilisées dans les thérapies ciblées sont les suivants :

- Trastuzumab : un anticorps utilisé dans le traitement des cancers du sein HER2-positifs.
- Bevacizumab : un anticorps qui cible le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et est utilisé dans le traitement de certains cancers, tels que le cancer colorectal et le cancer du poumon non à petites cellules.
- Cetuximab : un anticorps utilisé dans le traitement de certains cancers, tels que le cancer colorectal et le cancer de la tête et du cou.
- Imatinib : un inhibiteur de tyrosine kinase utilisé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique et d'autres cancers (75).
- Erlotinib et gefitinib : des inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules.
- Olaparib : un inhibiteur de PARP utilisé dans le traitement du cancer de l'ovaire et du cancer du sein héréditaire.

- Palbociclib : un inhibiteur de kinases dépendantes des cyclines utilisé dans le traitement du cancer du sein hormonosensible.
- Inhibiteurs du protéasome : tels que le bortézomib, utilisés dans le traitement du myélome multiple.
- Administration parentérale : soit par voie IV par exemple Brentuximab utilisé pour le traitement de certains lymphomes ; soit par voie SC par exemple Elranatamab indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ou les deux ensemble Daratumumab utilisé pour le traitement du myélome multiple.

Ces molécules agissent de différentes manières, comme ralentir la croissance des cellules cancéreuses, induire la mort cellulaire programmée, rendre les cellules cancéreuses visibles pour le système immunitaire, ou bloquer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins pour inhiber l'angiogenèse tumorale (76).

II.3.4.4. Les effets secondaires :

Les thérapies ciblées sont conçues pour agir de manière spécifique sur des cibles moléculaires présentes principalement dans les cellules cancéreuses, ce qui les rend potentiellement plus sélectives et réduit la toxicité pour les cellules normales. Cependant, comme tout traitement médicamenteux, les thérapies ciblées peuvent entraîner des effets secondaires. Voici quelques-uns des effets secondaires les plus courants associés aux thérapies ciblées (77) :

- Fatigue
- Nausées et vomissements
- Diarrhée
- Réactions cutanées telles que éruptions cutanées, démangeaisons ou sécheresse de la peau
- Hypertension artérielle
- Troubles hépatiques
- Troubles sanguins tels qu'anémie, thrombocytopénie ou neutropénie
- Troubles gastro-intestinaux tels que perte d'appétit, constipation ou douleurs abdominales
- Problèmes cardiaques ou cardiovasculaires

II.3.5. Médicaments radio pharmaceutique :

II.3.5.1. Définition :

Les radiopharmaceutiques sont des médicaments contenant des radio-isotopes utilisés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques (seulement 1 % dans ce dernier cas). En contexte thérapeutique, les radiopharmaceutiques peuvent cibler des organes, des tissus ou des cellules spécifiques dans le corps humain (78).

Les radiopharmaceutiques thérapeutiques ciblés sont généralement composés de biomolécules telles que des peptides, des anticorps ou des protéines, qui sont chimiquement marquées avec des

radionucléides émetteurs de rayonnement bêta moins, tels que le ^{177}Lu . Ces biomolécules marquées par des radionucléides peuvent être administrées aux patients pour traiter spécifiquement les cellules cancéreuses ou les tumeurs.

Les radionucléides utilisés dans les radiopharmaceutiques thérapeutiques peuvent émettre différents types de radiations, y compris des particules alpha (composées de deux protons et deux neutrons) et des particules bêta moins (électrons). Les particules alpha ont une plus grande capacité de pénétration dans les cellules cancéreuses et une plus grande capacité de destruction, mais elles sont plus difficiles à produire (77).

Un exemple couramment utilisé de radiopharmaceutique thérapeutique est le ^{177}Lu -DOTATATE, employé pour le traitement des tumeurs neuroendocrines, comme les tumeurs des cellules neuroendocrines gastro-intestinales et les tumeurs carcinoïdes. Ce radiopharmaceutique cible spécifiquement les cellules tumorales qui expriment des récepteurs de la somatostatine, permettant ainsi une délivrance précise de la radiation aux cellules cancéreuses (77).

II.3.5.2. Mécanisme d'action :

Les radiopharmaceutiques ont pour objectif de cibler spécifiquement les cellules tumorales afin de provoquer des lésions et des dommages au niveau de leur code génétique. Ces radiopharmaceutiques se concentrent principalement dans les cellules cancéreuses, permettant de bombarder la tumeur avec le rayonnement émis par le radionucléide.

Les radiations émises par les radiopharmaceutiques thérapeutiques peuvent provoquer des altérations du code génétique des cellules tumorales, ce qui peut entraîner leur destruction. Les cellules qui ne sont pas immédiatement tuées peuvent présenter des défauts génétiques qui peuvent entraîner leur mort à plus long terme. Les lésions infligées aux cellules dépendent de la dose, de l'intensité et de la durée de l'irradiation.

Les tumeurs situées dans l'estomac, l'intestin, la prostate et le pancréas sont parmi les cibles les plus courantes pour l'utilisation des radiopharmaceutiques thérapeutiques. Cette approche peut également être privilégiée pour les patients dont le système immunitaire est affaibli et qui ne peuvent pas subir une chimiothérapie plus agressive qui affecte l'ensemble de l'organisme. (77).

II.3.5.3. Exemples des molécules :

Les exemples de radiopharmaceutiques thérapeutiques comprennent :

- Les esters éthyliques d'acide gras iodés : Ce sont des radiopharmaceutiques utilisés pour le traitement de l'hyperthyroïdie et de certains types de cancer thyroïdien. Ils contiennent de l'iode radioactif- ^{131}I qui est capté par les cellules thyroïdiennes pour détruire les tissus cancéreux.

- L'ibritumomab tiuxetan : Il s'agit d'un anticorps monoclonal conjugué à un radionucléide (yttrium-90 ou lutétium-177). Il est utilisé pour le traitement de certains lymphomes non hodgkiniens. L'anticorps cible spécifiquement les cellules cancéreuses CD20 positives, tandis que le radionucléide émet une radiation qui détruit ces cellules.
- Le samarium-153 lexidronam pentasodique : C'est un radiopharmaceutique utilisé pour soulager la douleur osseuse chez les patients atteints de métastases osseuses. Le samarium-153 émet des radiations qui ciblent les zones osseuses affectées par les métastases et réduisent ainsi la douleur.
- Le strontium-89 chlorure : Il s'agit d'un radiopharmaceutique utilisé pour le traitement des métastases osseuses d'origine cancéreuse. Le strontium-89 émet des radiations qui ciblent les zones osseuses atteintes de métastases et réduisent la douleur associée. (79)

II.3.5.4. Les effets secondaires :

Les réactions indésirables aux radiopharmaceutiques sont extrêmement rares, car les doses administrées sont très faibles. Les effets secondaires sont également rares. Il est possible de rencontrer des manifestations gastro-intestinales telles que des nausées ou des vomissements, ainsi que des réactions au point d'injection telles que des douleurs ou une inflammation, en fonction de la voie d'administration. Les réactions allergiques sont très rares, mais ne peuvent être exclues (78).

II.4. Choix de la stratégie thérapeutique :

Le traitement du cancer repose sur une combinaison de techniques chirurgicales, de radiothérapie et de différents traitements médicamenteux tels que la chimiothérapie conventionnelle, les thérapies ciblées, l'hormonothérapie et l'immunothérapie. Ces traitements peuvent être utilisés individuellement ou en association, de manière concomitante ou séquentielle, en fonction de chaque cas. La décision thérapeutique est prise par une équipe médicale composée de professionnels de la santé spécialisés dans différentes disciplines, tels que des oncologues, des spécialistes d'organes, des chirurgiens, des radiothérapeutes, des anatomopathologistes, des pharmaciens, etc. (80).

Les décisions relatives au diagnostic et au traitement du cancer peuvent être prises lors de la phase initiale ou en cas de rechute, ainsi que pour déterminer les soins palliatifs appropriés. Ces décisions sont basées sur le type de cancer, son stade et sa localisation, ainsi que sur les facteurs pronostiques et les facteurs prédictifs de réponse au traitement, qui dépendent à la fois de la maladie (réponse et résistance) et du patient (âge, antécédents médicaux, comorbidités, tolérance au traitement, considérations socioculturelles et préférences personnelles) (81).

Pour les tumeurs solides localisées, la chirurgie est souvent utilisée comme traitement principal. Des traitements néo-adjuvants et adjuvants peuvent également être administrés avant ou

après la chirurgie. La chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie sont couramment utilisées en fonction de la situation spécifique du patient. Dans certains cas, des traitements spécifiques tels que l'anti-angiogénèse ou la thérapie ciblée peuvent être envisagés.

Il est important de noter que chaque plan de traitement est individualisé en fonction des caractéristiques uniques de chaque patient et de son cancer, et qu'il est établi en concertation avec une équipe multidisciplinaire de professionnels de la santé spécialisés dans le traitement du cancer (81).

Chapitre III

Modélisation moléculaire

III.1. Définition

La modélisation moléculaire est un ensemble de techniques bio-informatiques et chimiques utilisées pour prédire la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. Son objectif principal est de représenter et de visualiser la structure tridimensionnelle d'une molécule en utilisant la connaissance de la position de ses atomes, ce qui permet de comprendre son fonctionnement, ses mouvements et ses interactions avec d'autres protéines ou molécules (ligands) (82).

Ces techniques permettent de décrire le comportement électronique des atomes et des molécules afin d'expliquer leurs réactivités, de comprendre les processus de repliement des protéines et d'expliquer l'importance de certains acides aminés dans un site catalytique enzymatique (83).

La modélisation moléculaire par ordinateur implique généralement une représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes de la molécule, suivie de l'application d'une méthode théorique telle que la mécanique quantique semi-empirique ou la mécanique moléculaire pour évaluer les propriétés physiques de la molécule étudiée (84). On distingue schématiquement les techniques de graphisme moléculaire qui permettent de représenter la structure 2D ou 3D d'une molécule sur un écran (85).

III.2. Utilité de la modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire présente un intérêt particulier dans le domaine médico-pharmaceutique, car elle permet de :

- Prédire la structure tridimensionnelle des protéines en se basant sur celles déjà connues de protéines similaires.
- Prédire l'effet d'une mutation sur l'activité d'une protéine et/ou sur sa capacité à interagir avec un médicament en étudiant les changements d'un ou plusieurs acides aminés dans la structure tridimensionnelle d'une protéine, notamment lorsque les informations biologiques ou médicales sur une mutation sont absentes.
- Concevoir de nouveaux médicaments par le biais du "DRUG DESIGN". Lorsque la structure tridimensionnelle de la protéine cible est connue, il devient possible de concevoir un médicament capable de se fixer dans le site fonctionnel de cette protéine (82).

III.3. Méthodes de la modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire regroupe les méthodes permettant de simuler le comportement d'un système de particules. Les systèmes étudiés peuvent varier en taille, allant des molécules diatomiques simples aux macromolécules biologiques composées de plusieurs dizaines de milliers d'atomes (86). Les méthodes de modélisation moléculaire peuvent être classées en trois catégories : les méthodes quantiques, la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire.

- Les méthodes quantiques se basent sur le calcul des orbitales moléculaires (OM) et sont principalement utilisées pour les petites molécules. Parmi ces méthodes, on trouve les méthodes *ab initio*, la DFT (Density Functional Theory) et les méthodes semi-empiriques.
- La mécanique moléculaire est particulièrement utile pour les molécules de grande taille, telles que les macromolécules biologiques (protéines, acides nucléiques) ou les systèmes contenant un grand nombre de molécules. Cette approche calcule l'énergie des atomes en se basant sur la mécanique newtonienne.
- La dynamique moléculaire repose généralement sur l'application de la loi de Newton, qui permet de simuler l'évolution temporelle des systèmes moléculaires.

Ces différentes méthodes offrent des outils puissants pour étudier et comprendre le comportement des systèmes moléculaires à différentes échelles, allant des propriétés chimiques et structurales aux dynamiques complexes des biomolécules (87).

III.3.1. Méthodes quantiques :

C'est Les méthodes quantiques en modélisation moléculaire sont basées sur les principes de la mécanique quantique, une branche de la chimie théorique développée au début du XXe siècle (88). Ces méthodes appliquent les concepts de la mécanique quantique aux systèmes moléculaires dans le but d'étudier leurs propriétés et leurs processus chimiques (89).

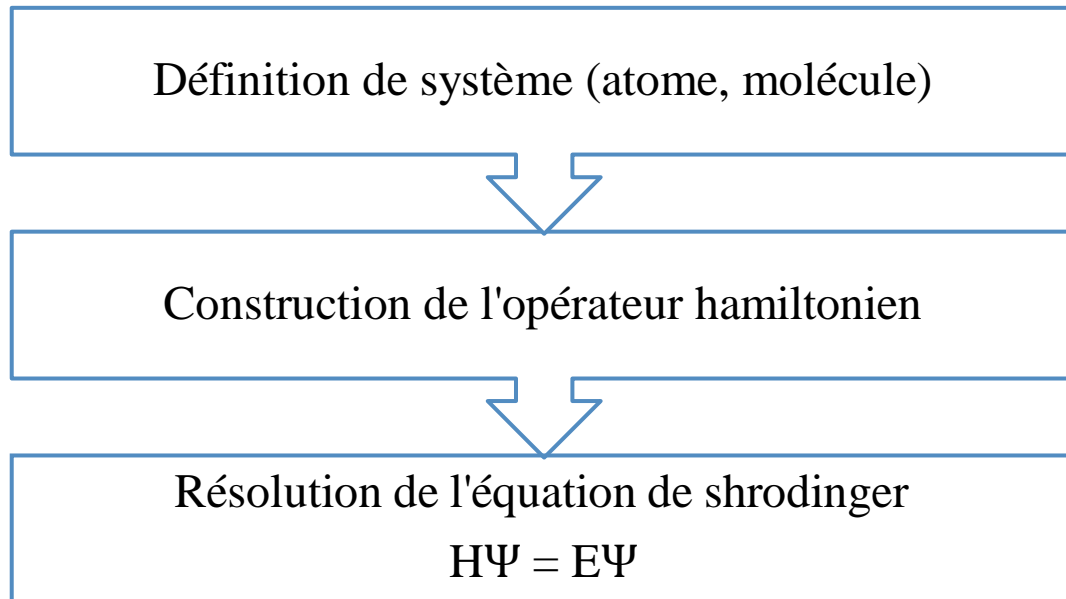
Le comportement électronique et nucléaire d'une molécule est responsable de ses propriétés chimiques, et pour les décrire de manière complète, on utilise l'équation de Schrödinger, qui est l'équation fondamentale de la mécanique quantique (90). Cette équation, formulée par le physicien autrichien Erwin Schrödinger en 1925, permet de déterminer la fonction d'onde du système étudié (91).

Les méthodes quantiques en modélisation moléculaire ont été développées pour résoudre l'équation de Schrödinger et permettre la prédiction des propriétés des molécules (92). Parmi ces méthodes, on trouve les méthodes *ab initio*, qui utilisent les principes fondamentaux de la mécanique quantique pour résoudre l'équation de Schrödinger sans approximations significatives.

On trouve également la méthode de la fonctionnelle de la densité (DFT), qui approxime la fonction d'onde en termes de densité électronique (93).

Ces méthodes quantiques ont été des avancées majeures dans la compréhension des phénomènes chimiques et ont permis de réaliser des progrès significatifs dans de nombreux domaines de la chimie, tels que la prédiction des structures moléculaires, les réactions chimiques, les propriétés spectrales, etc (94).

Principe général de la chimie quantique



III.3.1.1. L'équation de Schrödinger :

Le calcul de l'énergie totale d'un système composé d'ions et d'électrons en interaction est obtenu dans le cas général par la résolution de l'équation de Schrödinger des états stationnaires (95).

$$\mathbf{H}\Psi = \mathbf{E}\Psi$$

H : Hamiltonien totale d'une molécule comportant N noyaux et n électrons. Il est défini par la somme de cinq termes (cinétique des électrons, cinétique des noyaux, répulsion entre électrons, répulsion entre noyaux et le terme d'attraction électrons-noyaux).

Ψ : une fonction d'onde décrivant l'état du système.

E : son énergie totale.

L'opérateur Hamiltonien s'écrit sous la forme (96) :

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_i^N \nabla_i^2 - \frac{\hbar^2}{2} \sum_A^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 - \sum_i^N \sum_A^M \frac{Z_A e^2}{4\pi\epsilon_0 \vec{r}_{iA}} + \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_{j \neq i}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 \vec{r}_{ij}} + \frac{1}{2} \sum_A^M \sum_{B \neq A}^M \frac{Z_A Z_B e^2}{4\pi\epsilon_0 \vec{R}_{AB}}$$

Où :

∇_i^2 : est le laplacien de l'électron i, $\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$;

m : est la masse de l'électron et e sa charge ;

M_A : est la masse du noyau A et Z_A sa charge ;

ϵ_0 : est la constance de permittivité de vide ;

$\hbar = \frac{h}{2\pi}$ où : h est la constance de Planck ;

r_{iA} : la distance entre l'électron i et le noyau A ;

r_{ij} : la distance entre les deux électrons i et j ;

R_{AB} : la distance entre les deux noyaux A et B.

Généralement, l'Hamiltonien H est donné par : $H = T_e + T_N + V_{ee} + V_{eN} + V_{NN}$

Les deux premiers termes de l'équation sont les opérateurs d'énergie cinétique des électrons T_e et des noyaux T_N ; les autres termes sont des termes d'interaction de Coulomb pour chaque paire de particules chargées : terme de répulsion noyau-noyau V_{NN} , terme d'attraction électron-noyau V_{eN} ; et terme de répulsion électron-électron V_{ee} .

Avec toutes ces variables dont dépend l'équation de Schrödinger, il est impossible de la résoudre (96). Cela a incité les scientifiques à rechercher des méthodes approximatives pour la simplifier, facilitant ainsi son utilisation (ex : l'approximation de Born-Oppenheimer, LCAO, l'approximation de Slater...) (97).

III.3.1.2. La méthode de Hückel

C'est la plus simple de toutes. Elle ne prend en compte que les électrons π et utilise des approximations assez draconiennes. Malgré cela, elle permet d'interpréter une grande part de la réactivité chimique (98).

La méthode de Hückel ou HMO (Orbitales Moléculaires de Hückel), proposée par Erich Hückel en 1930 (99), est une méthode utilisée pour calculer les énergies des orbitales moléculaires des électrons π dans les systèmes d'hydrocarbures conjugués, comme le benzène, l'éthylène ou encore le buta-1,3-diène (100). Mais elle a été plus tard utilisée pour les molécules conjuguées contenant des atomes autres que le carbone comme la pyridine, le pyrrole et le furane (101).

Hückel simple et étendue

La méthode de Hückel simple est essentiellement une méthode topologique dans le sens où elle permet d'exprimer rapidement la forme des OM d'un système. Bien qu'elle fasse intervenir des approximations très grossières, elle conduit à des résultats étonnement pertinents qui permettent d'obtenir, au moyen de calculs triviaux, des informations importantes sur la réactivité des molécules conjuguées. Cette méthode, aussi rustique soit elle, permet de rationaliser un grand nombre de réactions et d'observations spectroscopiques en raisonnant exclusivement sur la forme des OM et sur les poids respectifs des OA qui les composent ainsi que sur leurs énergies correspondantes (102).

La découverte de cette approche de Hückel à véritablement constitué une petite révolution dans le monde de la chimie et à véritablement servi de détonateur au développement de la chimie quantique (103).

III.3.1.3. Méthodes de champ d'auto-cohérent (Self Consistent Field, SCF)

Ces méthodes prennent en compte les électrons σ et reposent sur des calculs plus élaborés que la méthode de Hückel. On distingue deux variantes, suivant la manière dont les termes d'énergie électroniques sont calculés : (104)

- Les méthodes ab initio
- Les méthodes semi-empiriques

✚ Méthodes ab-initio

Les méthodes ab initio sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont calculées rigoureusement et il n'y a pas d'approximations à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation CLOA (102).

Cette méthode prend en compte tous les électrons mis en jeu par l'atome, elle est plus rigoureuse et permet de résoudre l'équation de Schrödinger avec une bonne approximation (105). Cependant elle est lente et exige des ordinateurs puissants (106), c'est pourquoi cette méthode est limitée aux petits systèmes (moins de dix atomes, lourds en général) (107).

Les calculs ab-initio tiennent seulement en compte les interactions des particules ; et puisque les noyaux sont plus lourds que les électrons on traite leurs mouvements séparément. Donc on ne traite que le système électronique. Le mouvement des noyaux est déterminé par les forces générées lors de la réalisation de l'équilibre entre le système d'électrons et une distribution de noyaux donnée, cela représente l'élément majeur qui permet une étude ab-initio (108). L'énergie de la structure moléculaire est alors calculée à partir des orbitales moléculaires définies comme la somme des orbitales atomiques.

L'Hamiltonien d'un système à n électrons et N noyaux est donné par (109) :

$$\mathbf{H}_{\text{tot}} = \mathbf{T}_E + \mathbf{T}_N + \mathbf{V}_{EN} + \mathbf{V}_{EE} + \mathbf{V}_{NN}$$

Avec :

\mathbf{T}_E : l'énergie cinétique des n électrons.

\mathbf{T}_N : l'énergie cinétique des N noyaux.

\mathbf{V}_{EN} : l'énergie d'attraction électrons- noyaux.

\mathbf{V}_{EE} : l'énergie de répulsion électron- électron.

\mathbf{V}_{NN} : l'énergie de répulsion noyau- noyau.

- Les méthodes ab-initio basée sur la fonction d'onde ψ .
- Les méthodes ab-initio se divisent en deux sous familles :
 - Les méthodes Hartree - Fock (HF, RHF, UHF, ROHF).
 - Les méthodes post Hartree-Fock, (MPn, CAS, ...).

- **La méthode de Hartree-Fock :**

Afin d'obtenir cette méthode, Hartree a d'abord développé l'équation de Hartree comme approximation pour résoudre l'équation de Schrödinger, de sorte que le champ final calculé à partir de la distribution de charge soit "auto-cohérent" avec le champ calculé initialement. L'hypothèse initiale est que faire de l'auto-cohérence une condition nécessaire pour la solution (110). Le comportement de la solution de l'équation non linéaire de Hartree-Fock fait également que chaque particule est affectée par le champ moyen généré par toutes les autres particules, conservant ainsi la caractéristique d'auto-cohérence (111). Ces équations sont presque toutes résolues à l'aide des méthodes itératives.

- Les interactions électroniques sont négligées dans les méthodes HF.
- Les méthodes HF ne convient que pour les Systèmes avec seulement des dizaines d'atomes (112).

- **Les méthodes post-Hartree-Fock**

La méthode post-Hartree-Fock est un ensemble de méthodes développées pour améliorer la méthode Hartree-Fock (113). Ils augmentent la corrélation électronique, qui est une méthode plus précise que la méthode Hartree-Fock, qui ne fait que la moyenne, y compris la force de répulsion entre électrons (114).

- Les interactions électroniques sont réintroduites dans les méthodes post HF.
- Les méthodes post HF ne convient que pour les systèmes avec seulement dix atomes (115).

- **Les méthodes semi-empiriques**

Une méthode semi-empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'Hamiltonien est toujours paramétrée par comparaison avec des références). En générale toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits données voisines de celles utilisées pour la paramétrisation (116).

Dans une méthode semi-empirique, nous prenant en considération uniquement les électrons de la couche de valence, les électrons des couches internes sont inclus dans le cœur nucléaire. Les termes énergétiques les plus difficiles à calculer sont estimés à partir de données expérimentales. Cette méthode de calcul est plus rapide que les autres méthodes quantiques. Cependant, elle présente l'inconvénient d'être soumises à de nombreuses approximations et elle est tributaire des composés

qui ont servi à l'étalonner. Selon la nature des approximations utilisées, nous pouvons distinguer plusieurs variantes (MNDO, AM1, ...). La plus récente est PM6 (logiciel MOPAC) (117).

- **Méthode CNDO/2** (Complete Neglecting of Differential Overlap / version 2) : Cette méthode a été proposée par *Pople Santry* et *Segal* en 1965-1966. Elle est basée sur l'approximation valentielle et ZDO (Zero- differential overlap).
- **Méthode INDO** (Intermediate Neglecting of differential Overlap): 1967. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.
- **Méthode NDDO** (Neglect of Diatomic Differential Overlap): proposée par *POPLE* en 1965. Toutes les intégrales bioélectroniques bi centrées sont retenues.
- **Méthode MINDO/3** (Modified INDO, version 3):1975. Elle est paramétrée pour reproduire les données expérimentales et elle utilise un algorithme *Davidon- Fletcher* qui est plus sophistiqué.
- **Méthode MNDO** (Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap): proposée par *Dewar* en 1977.
- **Méthode AM1** (Austin Model 1) : proposée par *Dewar* en 1985. Elle corrige le terme de répulsion cœur- cœur.
- **Méthode PM3** (Parametric Method 3) : proposée par *Stewart* en 1989. Elle utilise une procédure de paramétrisation automatique au cours des calculs (118).
- **SAM 1** : (Semi-ab-intio Model 1) La méthode la plus récente proposée par *Dewar* en 1993. Elle inclut la corrélation électronique (86).

III.3.1.4. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) a été développée au début du XXI^e siècle et est devenue l'une des méthodes les plus utilisées pour les calculs quantiques de la structure électronique de la matière, que ce soit en physique de la matière condensée ou en chimie quantique. (119)

La DFT permet de déterminer avec précision les propriétés moléculaires géométriques, les énergies de liaison et différents types de spectres pour des molécules complexes, y compris les composés de coordination (120).

Dans les méthodes traditionnelles de calcul quantique, telles que la méthode *Hartree-Fock* (HF) et les méthodes post-HF, la principale entité de calcul est la fonction d'onde multiélectronique, qui dépend de plusieurs variables (121). Cela rend ces calculs très complexes et peu adaptés aux grands

systèmes. La DFT a résolu ce problème en remplaçant la fonction d'onde par la densité électronique, qui dépend de seulement trois variables (122). Ainsi, l'énergie de l'état fondamental du système peut être déterminée en résolvant une équation qui dépend uniquement de la densité (123).

L'état fondamental du système est décrit par la fonction d'onde $\Psi_0(r_1, r_2, \dots, r_n)$, qui correspond à une densité électronique unique. Cette fonction d'onde et l'énergie associée E_0 sont déterminées par la minimisation de l'énergie totale du système. Le potentiel externe $V_{\text{ext}}(r)$ créé par les noyaux du système est alors complètement déterminé et fixe, ce qui permet de déterminer l'Hamiltonien du système (124).

En résumé, la DFT permet de simplifier les calculs quantiques en remplaçant la fonction d'onde par la densité électronique, ce qui rend les calculs plus efficaces et applicables à des systèmes de plus grande taille. Cela permet d'étudier la structure électronique et les propriétés des molécules de manière précise et efficace.

Ces méthodes utilisent une expression de l'énergie électronique E en fonction de la densité électronique ρ , elle-même fonction de la position \vec{r} de l'électron :

$$E = G[\rho(\vec{r})]$$

L'énergie est donc une fonction de fonction, c'est-à-dire une fonctionnelle, de \vec{r} (124).

Les grandes familles des fonctionnelles de l'échange-corrélation :

En juin 2000, Perdew a présenté ses progrès en densité fonctionnelle avec une échelle composée de 5 étapes, chaque étape représentant une génération de fonctionnelles d'échange corrélations : LDA (première étape) ; GGA (deuxième étape) ; méta-GGA (troisième étape) ; hybride (quatrième étape) ; enfin au niveau 5, nous avons trouvé des fonctionnalités complètement non localisées. L'utilisateur monte et descend les escaliers en fonction de la précision et du temps de calcul désirés, espérant à arriver au 5ème échelon (125).

- **Approximation de la Densité Locale (LDA) :**

Dans cette approximation, nous considérons un système modèle de gaz d'électrons homogène, pour lequel la densité électronique est constante en tous points de l'espace. La raison d'utiliser ce modèle est que bien qu'il soit loin de la situation réelle des atomes et des molécules dont la densité change rapidement, la vérité est que c'est le seul modèle qui connaît la forme des fonctionnelles d'échange et de corrélation exactes, (le terme d'échange-corrélation porte l'erreur faite sur les deux termes d'énergie : cinétique et Coulomb) (126). Elle arrive à expliquer de nombreuses caractéristiques telles que les spectres des complexes des métaux de transition, et à donner de bons résultats pour les géométries (127).

- **Approximation de Gradients Généralisés (GGA) :**

Dès 1970, l'idée de s'éloigner du modèle local et d'effectuer une expansion de gradient dans fonctionnelles d'échange-corrélation a été proposée, mais les résultats obtenus ne sont évidemment pas aussi bons que les résultats donnés par l'approximation LDA, et parfois même complètement incorrects. Dix ans plus tard, seuls les travaux de J.P. Perdew et de M. Lévy permettent de comprendre pourquoi. En effet, il existe un certain nombre de conditions mathématiques, qui doivent généralement obéir à une fonction de densité (126). Par rapport au LDA, l'approximation GGA présente des améliorations significatives, notamment dans l'estimation de l'énergie totale, des énergies d'atomisation, et des barrières énergétiques ; par contre, en termes des affinités électroniques et du potentiel d'ionisation, les résultats des deux fonctions semblent être les mêmes (128).

- **Approximation de méta Gradients Généralisés (mGGA) :**

GGA font intervenir le laplacien de la densité électronique en place du gradient, afin d'augmenter la précision de la méthode. Nous pouvons citer B95 comme fonctionnelle de ce type (129), utilisées pour déterminer de nombreuses caractéristiques (par exemple, l'énergie d'atomisation) (130) ; Cependant, elles sont plus coûteuses en termes de calculs, et l'optimisation de leurs paramètres est plus subtile (131).

Les fonctionnels hybrides

Le principe sur lequel repose ce type de fonctionnels est de partir de l'expression de l'échange-corrélation des fonctionnelles GGA, et d'y ajouter une certaine proportion d'échange réel ou précis, c'est-à-dire l'échange Hartree-Fock. Le nombre exact d'échanges Hartree-Fock est déterminé de manière semi-empirique. Les résultats obtenus avec cette fonctionnelle montrent que cette dernière est la meilleure pour décrire la structure électronique et les propriétés associées de la molécule (92).

La classification des bases

La fonctionnelle est toujours accompagnée d'une base de fonctions servant à intégrer les orbitales moléculaires dans une équation. Il y a deux types de fonctions de base :

Les bases formées d'orbitales de type Slater Exp ($-Zr$) et celles formées de gaussiennes Exp ($-ar^2$). Les bases gaussiennes ont une représentation des orbitales atomiques assez pauvre mais simplifient considérablement les calculs des intégrales (132).

Pour corriger cette représentation incomplète, on utilise des combinaisons linéaires de gaussiennes comme fonctions de bases, appelées fonctions gaussiennes contractées. La plus simple est la base STO-3G, encore appelée base minimale, qui signifie que les orbitales de type Slater sont représentées par trois fonctions gaussiennes (133).

III.3.1.5. Les bases d'orbitales

Le choix de la base d'orbitales est aussi un critère très important pour une bonne estimation des données, bien qu'il soit moins important pour la DFT que pour les autres méthodes ab initio, en particulier post Hartree Fock, la base représente la description des orbitales atomiques (134).

III.3.2. La mécanique moléculaire :

La mécanique moléculaire (MM) ou mécanique newtonienne, est une méthode empirique qui permet d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires, en se basant sur la mécanique classique, en utilisant comme outil, le "Champ de force" (135).

Les méthodes de modélisation moléculaire basées sur la mécanique quantique présentent un inconvénient majeur : le temps de calcul est très coûteux, elle ne convient donc qu'aux systèmes moléculaires à contraintes de taille. Enfin, le temps nécessaire pour traiter le système par la méthode ab-initio est approximativement proportionnel à la quatrième puissance du nombre d'électrons qu'il contient, car la mécanique moléculaire ne considère que les positions atomiques dans l'énergie du système (136).

La mécanique moléculaire, considère une molécule (dans le vide) comme un ensemble d'atomes sur lesquels s'exercent des forces élastiques et harmoniques. Cette méthode, ne tient pas compte des électrons car elle ne s'intéresse qu'aux noyaux (atomes), qui sont représentés par des masses ponctuelles chargées, et les liaisons par des ressorts de différentes forces. Chacune de ces forces est décrite par une fonction d'énergie potentielle et la combinaison de toutes ces fonctions est appelée "champ de force" (137).

Par rapport à d'autres méthodes, un avantage majeur de la mécanique moléculaire est la vitesse de calcul rapide. Cela est dû à la simplification de l'équation du champ de force. Par conséquent, de très grands systèmes moléculaires peuvent être traités. Cependant, cette méthode ne prend pas en considération la structure électronique moléculaire, il est donc impossible d'étudier les systèmes dans lesquels les effets électroniques sont prédominants (138).

III.3.2.1. Le champ de force :

Un champ de force, est la somme d'une équation régissant l'énergie stérique d'un système moléculaire et de ses paramètres associés aux écarts par rapport à la structure de référence (136). Cependant, l'équation d'énergie de la molécule est exprimée sous la forme suivante :

$$E = E_r + E_\theta + E_\phi + E_\omega + E_{\text{vanderWalls}} + E_{\text{électrostatique}} + E_{\text{Liaisonshydrogène}} + E_{r\theta} \dots$$

Chaque terme, représente la variation de l'énergie avec une variable (coordonnée interne) du système :

"**r**" : Longueur de la liaison ;

"**θ**" : Angles de valence ;

"**Φ**" : Angles dièdres ;

"**ω**" : Angles dièdres impropres ;

"**E_{vander walls}**" : Potentiel de Van der Waals qui représente l'énergie d'interaction de liaisons des distances entre les atomes non liés, le plus souvent de type « LENNARD JONES ».

"**E_{électrostatique}**" : Énergie électrostatique (charge ou dipôle), le plus souvent de type coulombien (139).

Il existe plusieurs types de champ de force, qui sont plus ou moins adaptés aux différents problèmes étudiés (140). Ci-dessous, les principaux champs de forces utilisés :

- **AMBER**: Assisted Model Building and Energy Refinement (Logiciel: UCSFChimera)
Champ de forces spécialisé dans l'alignement et la minimisation énergétique des molécules biologiques (protéines, ADN, ARN, etc.)
- **CHARMM** : (Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics) : Champ de forces spécialisé dans le traitement des molécules biologiques (protéines, ADN, ARN).
- **MM2, MM3 et MM4** : Allinger Molecular Mechanics : Champ de forces spécialisé dans le traitement (Alignement) des petites molécules organiques.
- **MMFF94** : (Merck Molecular Force Field) Champ de forces spécialisé dans le traitement des petites molécules organiques.
- **UFF** : (United force Field) Champ de forces adapté aux molécules organométalliques (Logiciel : Cerius) (140).

III.3.2.2. Énergie d'interaction entre atomes liés/ non lié :

Fonction d'énergie potentielle :

La fonction énergie potentielle est représentée comme une hyper-surface à 3N-6 dimensions. Elle est définie empiriquement comme étant la somme des différentes contributions traduisant les interactions physiques inter et intramoléculaires du système étudié.

La fonction d'énergie est généralement décrite en termes internes reliés directement aux liaisons covalentes des atomes (interactions liantes) et en termes externes traduisant les interactions entre atomes non liés de manière covalente (interactions non liantes). L'ensemble de ces termes et ces paramètres sont utilisés pour décrire chaque type d'atome rencontré qui se traduit par un champ de forces qui comporte généralement cinq contributions principales (141).

$$E_{\text{potentielle}} = E_{\text{atomes-liés}} + E_{\text{atomes-non liés}}$$

$$E_{MM} = E_{\text{élongation}} + E_{\text{Angles}} + E_{\text{Dièdres}} + E_{\text{Dièdres Impropres}} + E_{\text{Elec}} + E_{\text{VDW}} + E_{\text{hydrogène}}$$

$$E_{\text{liés}}$$

$$E_{\text{non-liés}}$$

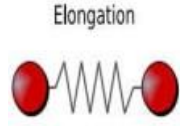
On quelque fois appelée énergie stérique ou énergie potentielle. Elle dépend à la différence d'énergie entre la molécule réelle et une molécule aléatoire dans laquelle toutes les valeurs de la structure comme la longueur des liaisons et les angles de liaisons sont exactement à leur valeur idéale. L'énergie stérique minimale calculée est la somme des contributions apportées par les énergies d'élongation, de flexion, de Van der Waals, électrostatique (142).

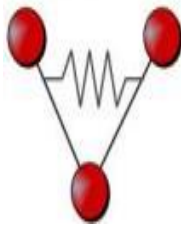
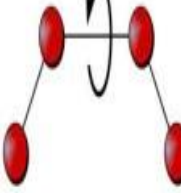
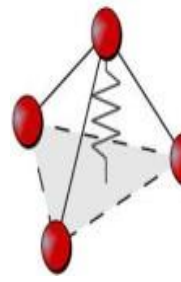
- **Terme des atomes liés :**

Les interactions intramoléculaires ne dépendent que des coordonnées internes des molécules. Les potentiels utilisés sont du même type que ceux utilisés en analyse vibrationnelle. La déformation du squelette est décrite par l'élongation des liaisons et distorsion des angles de valence (103).

$$E_{MM} = E_{\text{élongation}} + E_{\text{Angles}} + E_{\text{Dièdres}} + E_{\text{Dièdres Impropres}}$$

Tableau n° 1: Fonctions d'énergie associées aux atomes liés (103).

Terme du champ de force	Description	Expression générale	Illustration
Énergie d'élongation des liaisons (stretching)	Définit l'énergie mise en jeu par les variations de la longueur r des liaisons l'équilibre après extension et compression à partir de leurs valeurs d'équilibre.	$E_{\text{élong}} = \sum_{\text{liaisons}} K_b (b - b_0)^2$ <p>b_0 : longueur de liaison à l'équilibre K_b : constante de force</p>	

<p>Énergie de déformation des angles de valence (bending)</p>	<p>Définit l'énergie impliquée dans les variations d'angle θ entre deux liaisons contiguës, autour d'une valeur d'équilibre θ_0</p>	$E_{\text{angles}} = \sum_{\text{angles}} K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2$ <p>K_{θ} : constante de force θ : angle à l'équilibre</p>	<p>Flexion</p> 
<p>Energie de torsion</p>	<p>Définit l'énergie impliquée dans la rotation d'une partie d'une molécule autour d'une liaison.</p>	$E_{\text{torsion}} = \sum_{\text{angles torsion}} K_{\phi} (\phi - \phi_0)^2$ <p>K_{ϕ} : constante de force n : périodicité ($n= 1, 2,3,4,6$)</p>	<p>Torsion</p> 
<p>Energie de torsion impropre</p>	<p>Assure le maintien de la planéité ou de la chiralité d'un groupe d'atomes déterminé</p>	$E_{\text{torsion impropre}} = \sum_{\text{angles torsion impropre}} K_{\omega} (\omega - \omega_0)^2$ <p>K_{ω} : constante de force ω_0 : valeur idéale définie dans le champ de force</p>	<p>Torsion impropre</p> 

- **Terme des atomes non liés :**

Ces termes permettent de prendre en compte les interactions de van der Waals et électrostatiques entre les atomes. En général, elles s'appliquent seulement aux paires d'atomes qui sont séparées par au moins trois liaisons chimiques (143).

$$E_{\text{atomes-non liés}} = E_{\text{vdW}} + E_{\text{elec}} + E_{\text{liaisons-hydrogène}}$$

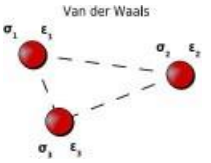
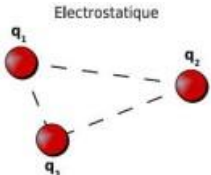
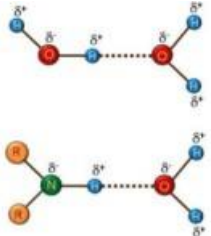
Terme du champ de force	Expression générale	Illustration
<p>Energie de van der Waals</p>	$E_{\text{vdw}} = \sum_{i < j} \left[\left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} \right) - \left(\frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) \right]$ <p>A_{ij}, B_{ij} : paramètres dépendant de la nature des atomes i et j, distants de r_{ij}.</p>	
<p>Energie des interactions électrostatiques</p>	$E_{\text{elec}} = \sum_{i < j} \left(\frac{q_i q_j}{\epsilon_{ij} r_{ij}} \right)$ <p>Q_i, q_j : charges partielles des atomes i et j, distants de r_{ij}. ϵ_{ij} : constante diélectrique rendant compte de l'atténuation de l'interaction électrostatique par l'environnement (solvant ou molécule elle-même).</p>	
<p>Energie des liaisons hydrogène</p>	$E_{\text{hydrogène}} = \sum_{i < j} \left[\left(\frac{A'}{r_{AD}^{12}} \right) - \left(\frac{B'}{r_{AD}^{10}} \right) \right] \cos^m \theta_{A-H-D} \cos^n \theta_{AA-A-H}$ <p>A', B' : paramètres dépendant de la nature du donneur et de l'accepteur de liaisons H, distants de r_{AD}. θ_{A-H-D} : angle formé par l'accepteur (A), l'hydrogène (H) et le donneur (D). θ_{AA-A-H} : angle formé par l'antécédent de l'accepteur (AA), A et H. m, n : exposants donnés par le type de D et A, $m = 0, 2, 4$; $n = 0, 2$.</p>	

Tableau n° 2: Fonctions d'énergie associées aux atomes non liés (143).

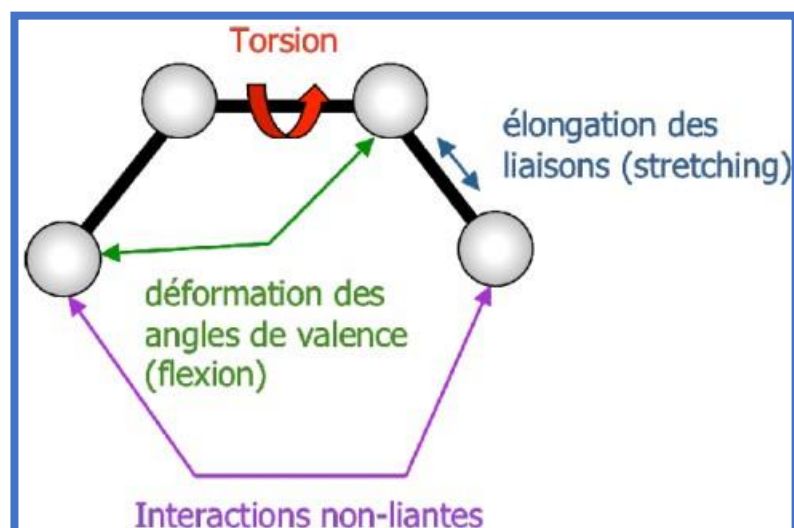


Figure 13: Décomposition énergétique classique d'un champ de force(143).

III.3.2.3. Méthodes de minimisation énergétique

La minimisation des structures chimiques, donne parfois des hydrogènes et des doublets d'électrons autour des atomes, dans des positions structurales impossibles. Ceci, est souvent dû à un mouvement initial inapproprié de ces atomes, qui rendent la structure fortement déformée. Pour un système moléculaire (ex : complexe "protéine-ligand"), les possibilités d'angles de torsion, de translations, d'orientations sont quasi-infinies. C'est pour cela qu'il faudrait atteindre la valeur du minimum d'énergie global, qui représente l'état le plus stable de ce complexe. Le plus pratique est de trouver un minimum d'énergie local, qui s'approche le plus du minimum global. Toutes les méthodes de minimisation, commencent l'opération d'optimisation de l'hyper-surface de la molécule, en descendant vers le minimum le plus proche, sans savoir si ce minimum est local ou absolu. Les conformations de départ doivent être présentées sous forme de coordonnées internes, en s'inspirant des modèles moléculaires (145).

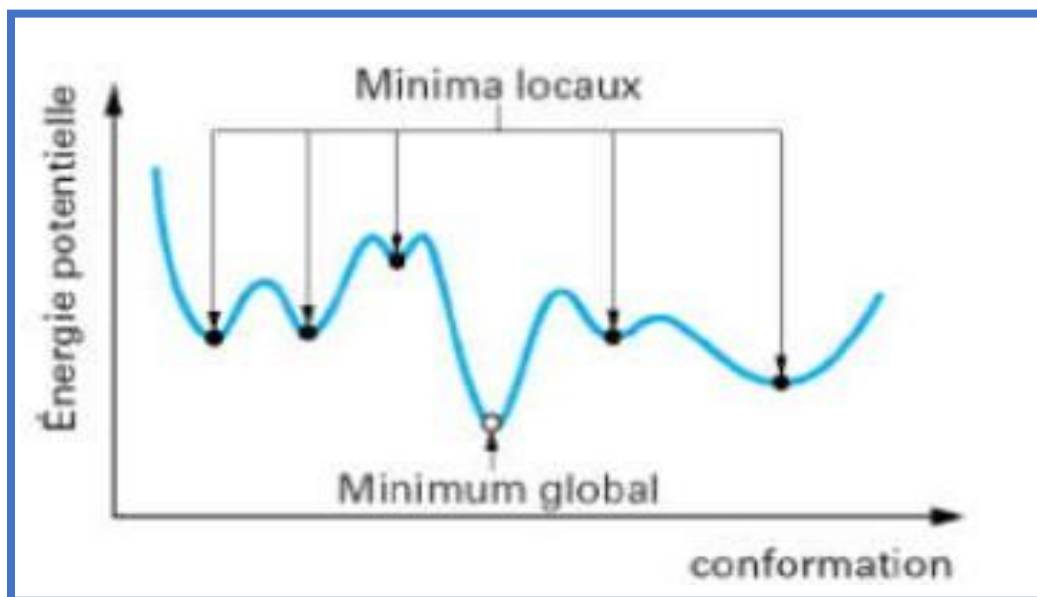


Figure 14: Déterminer les minimas de l'énergie globale d'interaction(145).

✚ Algorithmes de minimisation

Pour une molécule donnée, contenant N atomes, sa fonction de minimisation comprend $3N$ variables (un minimum global et des minima locaux). Donc, à partir de la géométrie initiale, on recherche le jeu de coordonnées cartésiennes, qui réduit à son minimum la somme de toutes les contributions énergétiques. En principe, il suffit de prendre la dérivée première de l'énergie stérique par rapport à chacun des degrés de liberté de la molécule et de trouver l'endroit sur l'hyper-surface énergétique où pour chaque coordonnée « r_i », on aura :

$$(dE/dri) = 0.$$

Les procédures pour atteindre ce but sont de deux types : Les premières utilisent uniquement la pente de la surface (dérivée première), les deuxièmes utilisent à la fois cette pente et la courbure de la surface (les dérivées première et seconde) (145).

✚ Les différentes méthodes de minimisation :

Les différentes méthodes de minimisation les plus utilisées sont (146) :

- La méthode de la plus grande pente appelée aussi "steepest descent" ;
- La méthode du gradient conjugué ;
- La méthode de Newton Raphson.

En tenant compte des avantages et des limites de chaque méthode, différentes méthodes de minimisation d'énergie sont généralement combinées afin d'utiliser leur vitesse de convergence et leur précision dans leurs domaines d'application(92) ; Par conséquent, en mécanique moléculaire, la minimisation de la structure moléculaire met généralement en œuvre le type de calcul « steepest

descent », permettant une convergence rapide vers l'énergie minimale la plus proche, puis effectuant des calculs de type Newton-Raphson ou gradient conjugué, permettant une convergence précise vers ce minimum(147).

III.3.3. La dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire (DM), est une technique de modélisation moléculaire, réalisée par un ordinateur, durant laquelle le système subit des changements conformationnels et cinétiques, décrivant l'évolution au cours du temps des positions (trajectoires) atomiques (148).

Elle comprend l'étude de la trajectoire des molécules en appliquant les lois newtoniennes classiques de la mécanique, et peut simuler les mouvements intramoléculaires que nous pouvons visualiser en temps réel. Ces mouvements sont liés à la plus petite vibration, ou au passage de la plus petite énergie à une autre plus petite énergie(149).

La Dynamique Moléculaire simule, à partir des lois de la mécanique classique, les trajectoires des atomes en phase cristalline, en solution ou en phase gazeuse(150). Donc cette méthode est basée sur la simulation d'une trajectoire réelle dans l'espace des interactions intramoléculaires, et forces provoquées par l'ensemble des particules du système moléculaire qui correspondent à des vibrations autour d'un minimum, lors du passage d'un minimum d'énergie à un autre. En effet, lorsqu'un minimum local est atteint, ces forces sont nulles (151).

III.3.3.1. Principe de la dynamique moléculaire

Chaque atome d'une molécule est considéré comme une masse ponctuelle et obéit à la loi de l'action de masse, et son mouvement est déterminé par la fonction de la force appliquée à l'atome par d'autres atomes au cours du temps, en utilisant la loi suivante(152) :

$$\vec{F}_i = m_i \vec{a}_i = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i(t)}{dt^2}$$

Avec :

\vec{F}_i : Vecteur force agissant sur l'atome i ;

m_i : masse de l'atome i ;

\vec{a}_i : Vecteur accélération de l'atome i ;

\vec{r}_i : La position de l'atome i.

En utilisant la vitesse et la position de chaque atome au fil du temps, des données macroscopiques telles que l'énergie cinétique et la température peuvent être évaluées. L'énergie cinétique est calculée selon la formule(153):

$$E_C = \sum_{i=1}^N \frac{|P_i|^2}{2m_i}$$

Où p_i est la quantité de mouvement de l'atome i .

La température (T) est obtenue par l'énergie cinétique(154) :

$$E_C = \frac{K_b T}{2} (3N - N_C)$$

K_b : constante de Boltzmann ;

$3N-N_C$: nombre totale de degré de liberté, (représente le nombre de variables qui ne peuvent pas être déterminées par l'équation).

La vitesse de chaque atome est calculée sur la base de la connaissance de l'accélération atomique selon la relation(155) :

$$\vec{a}_i = \frac{d\vec{V}_i}{dt}$$

La position de chaque atome est calculée à partir de la vitesse par la relation(156) :

$$\vec{V}_i = \frac{d\vec{r}_i}{dt}$$

III.3.3.2.

Mise en œuvre d'un calcul de DM

Pour lancer un calcul de dynamique moléculaire, il est nécessaire de connaître les coordonnées cartésiennes (X , Y , Z) et les vitesses initiales à attribuer selon la statistique de Boltzmann (157).

La structure de la molécule peut être obtenue expérimentalement ou générée, en utilisant le champ de force adéquat. Des algorithmes de minimisation énergétique, sont utilisés afin de relaxer la structure et d'éliminer tous les mauvais contacts et gênes stériques entre les atomes qui la constituent (136).

Une dynamique moléculaire se compose de trois phases distinctes :

Thermalisation :

Il s'agit de chauffer le système pour l'amener à la température souhaitée. On utilise comme structure initiale la structure minimisée. On tire aléatoirement le jeu de vitesse initiale, soit à Zéro à des vitesses correspondantes à quelques dizaines de Kelvin. On intègre ainsi les équations du

mouvement en multipliant régulièrement les vitesses afin d'augmenter la température jusqu'à la température de référence (généralement 300K).

Une montée en température demande en général 2 à 10ps de simulation (200 à 1000 pas d'intégration Δt) (158).

Équilibration :

C'est une phase importante au cours de laquelle on stabilise la température du système, il y a alors un échange important entre énergie potentielle et énergie cinétique. C'est une phase où on contrôle régulièrement la température que l'on ramène dans la fenêtre souhaitée. La température de déviation se fait suivant un processus de relaxation ou la température est recalculée après chaque étape et ramenée à la température de référence par la formule(159) :

$$d/dtT = \tau^{-1}(T_0 - T)$$

Avec

τ : Temps de relaxation

T_0 : Température de référence

T : Température du système

Durant la phase d'équilibration la valeur de τ doit être assez petite pour permettre un couplage efficace (généralement $\tau= 10$ fs) Cette phase peut durer de 10 à 20 ps (159).

Dynamique ou production :

C'est la phase réellement exploitable qui dure en moyenne de 60 à 100 ps. Au cours de cette simulation, on doit sauvegarder les conformations, énergies..., toutes les 0.05 ou 0.1 ps. La dynamique la plus classique se fait à température constante avec un scaling des vitesses, mais un temps de relaxation plus grand (0.1 à 0.4 ps) pour permettre d'évaluer l'équilibre propre du système(160).

III.4. Criblage Virtuel in silico

III.4.1. Introduction :

Le criblage virtuel in silico est une approche efficace de découverte de médicaments, permettant d'explorer rapidement et à moindre coût de nombreux composés potentiels. En utilisant des simulations informatiques et des modèles prédictifs, il identifie les candidats prometteurs, réduisant ainsi les coûts et les délais des tests expérimentaux. Cette méthode repose sur la modélisation moléculaire, la prédiction des propriétés et l'apprentissage automatique pour évaluer l'activité et les interactions des composés avec les cibles biologiques (161).

III.4.2. Approches de la conception de médicaments

Il existe deux types d'approches de conception de médicaments. Le premier est basé sur le ligand et est appelé "ligand-based drug design", tandis que le deuxième est basé sur la cible moléculaire et est appelé "structure-based drug design".

III.4.2.1. Approche <<Ligand-based drug design >>

La première, appelée "ligand-based drug design" (conception de médicaments basée sur le ligand), se concentre sur les caractéristiques et les interactions du ligand (la molécule médicamenteuse) avec la cible biologique. Cette approche utilise des informations sur les ligands existants ayant une activité connue pour concevoir de nouveaux ligands avec une activité améliorée (162).

III.4.2.2. Approche << Structure-based drug design >>

La deuxième approche, appelée "structure-based drug design" (conception de médicaments basée sur la structure), se concentre sur la compréhension détaillée de la structure tridimensionnelle de la cible moléculaire, telle qu'une protéine cible. En utilisant des techniques comme la modélisation moléculaire et la simulation informatique, cette approche vise à concevoir des ligands qui se lient spécifiquement et de manière optimale à la cible, en exploitant des informations sur la forme, la taille, les sites de liaison et les interactions de la cible (162).

III.4.3. Filtrage ADME-Tox :

Les difficultés rencontrées dans le développement de médicaments étaient principalement attribuables à des problèmes de performance pharmacocinétique. Toutefois, ce défi a été largement résolu grâce à l'utilisation d'un processus de filtrage préalable à l'utilisation de bibliothèques chimiques, ce qui a permis de réduire les taux d'échec lors des phases de développement. Les filtres ADME-Tox (Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination et Toxicité) sont devenus rapidement populaires. Ils reposent sur plusieurs critères qui évaluent les propriétés pharmacocinétiques potentielles des molécules, et ils sont désormais largement utilisés pour réduire le nombre de composés d'une bibliothèque chimique en sélectionnant ceux qui sont les plus susceptibles de devenir des candidats prometteurs(163).

III.4.4. Les récepteurs :

Les récepteurs jouent un rôle crucial dans la transmission de signaux chimiques à la fois à l'intérieur et à l'extérieur des cellules. Ils peuvent être présents à la surface des membranes cellulaires ou à l'intérieur du cytoplasme. L'une des principales approches utilisées pour étudier et concevoir des molécules bioactives consiste à modéliser la structure des récepteurs. Cette méthode repose sur l'exploitation de la structure moléculaire tridimensionnelle de la protéine cible (164).

Actuellement, il existe trois méthodes expérimentales pour déterminer la structure des protéines : la résonance magnétique nucléaire (RMN), la microscopie électronique et la cristallographie par rayons X. Parmi ces techniques, la cristallographie par rayons X est la plus utilisée et elle est responsable de la majorité des structures présentes dans la base de données de structures appelée la Protéine Data Bank (PDB) (165).

La Protéine Data Bank (PDB) est une base de données internationale qui recueille des informations sur la structure tridimensionnelle des protéines et des acides nucléiques. Elle contient des données provenant de diverses formes de vie, couvrant l'ensemble des règnes biologiques. La PDB est accessible gratuitement en ligne et renferme des milliers de structures protéiques (165).

III.4.5. Les ligands :

Pour effectuer un docking moléculaire, le ligand doit également être représenté en trois dimensions. Actuellement, il existe deux méthodes courantes pour obtenir la structure chimique d'un ligand donné. La première méthode, souvent utilisée à des fins commerciales, consiste à utiliser des bases de données de structures chimiques appelées chimiothèques ou espaces chimiques. La deuxième méthode consiste à utiliser des ligands provenant de la Protéine Data Bank (PDB) ou de la littérature scientifique, que l'on peut dessiner, optimiser et enregistrer dans différents formats (tels que pdb, mol, mol2, etc.) à l'aide de logiciels de construction moléculaire tels que ChemDraw, Arguslab, Titan ou Sybyl, entre autres (166).

III.4.6. L'amarrage moléculaire :

Depuis le début des années 1980, l'amarrage moléculaire, également connu sous le nom de docking, est considéré comme l'outil de recherche *in silico* le plus précieux. Il s'agit d'une technique de modélisation moléculaire qui étudie l'assemblage de structures moléculaires telles que des médicaments et des enzymes ou protéines. Il permet de prédire l'interaction entre une protéine (enzyme) et de petites molécules (ligands). Cette interaction joue un rôle important dans la dynamique de la protéine, pouvant influencer sa fonction biologique. Le docking moléculaire décrit le comportement des petites molécules dans les sites de liaison des protéines cibles. Son objectif est d'identifier les positions appropriées des ligands dans le site de liaison d'une protéine et de prédire leur affinité avec la protéine(161).

Une simulation de docking comprend généralement deux étapes complémentaires :

- Le docking est l'étape de sélection où le ligand est positionné dans le site actif de la protéine en explorant différentes conformations, positions et orientations possibles. Les poses qui présentent les interactions les plus favorables sont retenues. Cette étape peut être réalisée manuellement ou

automatiquement à l'aide d'algorithmes de docking, ce qui améliore la précision et l'efficacité des simulations.

- Le scoring est l'étape de classement qui mesure l'affinité entre le ligand et la protéine pour chaque complexe sélectionné lors de l'étape précédente. Cette évaluation est réalisée à l'aide de fonctions de score informatiques. Ces fonctions analysent les différentes contributions énergétiques impliquées dans la stabilité du complexe protéine-ligand, puis classent les complexes, permettant ainsi d'identifier les modes d'interaction les plus probables (167).

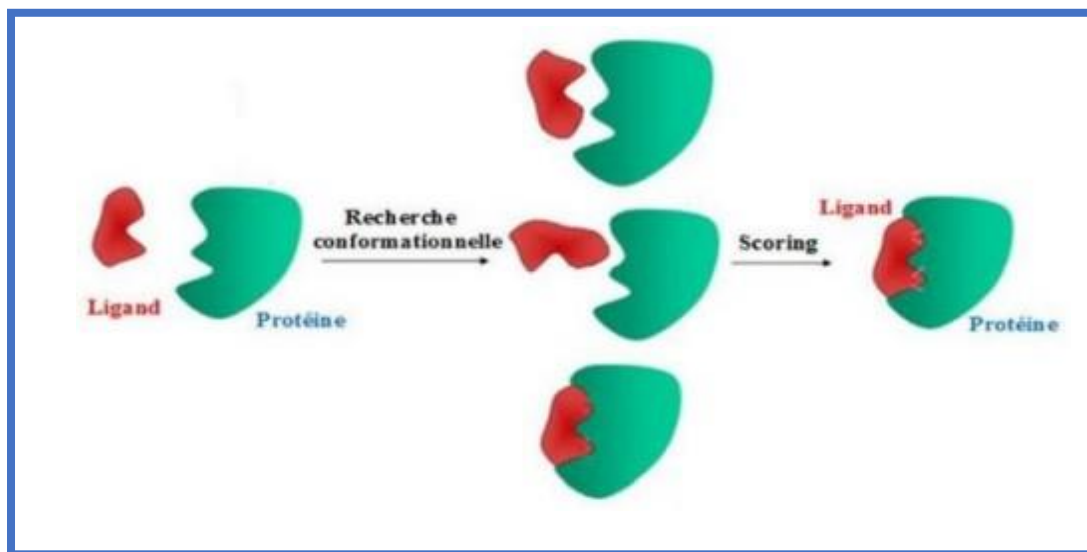


Figure 15: Principe général d'un programme de Docking (161).

III.4.6.1. Les programmes du Docking moléculaires

Plus de 30 programmes de docking moléculaire sont actuellement disponibles, qu'ils soient commerciaux ou non. Parmi les plus connus figurent MOE, AutoDock, GOLD, FlexX, DOCK et ICM. Ces programmes sont largement utilisés pour effectuer un criblage rapide de grandes bibliothèques de composés. Ils reposent généralement sur des algorithmes spécifiques tels que des algorithmes génétiques ou le recuit simulé (168).

III.4.7. Modèles pharmacophoriques

Le terme « pharmacophore » a été introduit par Schueler, qui le définit comme un système moléculaire qui porte (phoros) les caractéristiques essentielles responsables de l'activité biologique d'un médicament (pharmacon) (169).

III.4.7.1. Définition

Selon la définition officielle de l'IUPAC (Union internationale de chimie pure et appliquée) de 1997, un pharmacophore est défini comme ayant toutes les propriétés stériques et électroniques

nécessaires d'une molécule pour établir des interactions supramoléculaires optimales avec une cible biologique spécifique et induire ou bloquer une réponse biologique.

Il ne représente pas une molécule ou un ensemble de groupes fonctionnels, mais plutôt un concept abstrait qui prend en compte les capacités d'un groupe de composés à réaliser des interactions moléculaires communes avec la structure de leur cible.

Ces interactions sont définies comme des points pharmacophoriques, tels que les donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène, les groupements cationiques et anioniques impliqués dans des interactions ioniques, les groupements aromatiques impliqués dans le π -stacking et les groupements hydrophobes qui induisent des interactions hydrophobes (170).

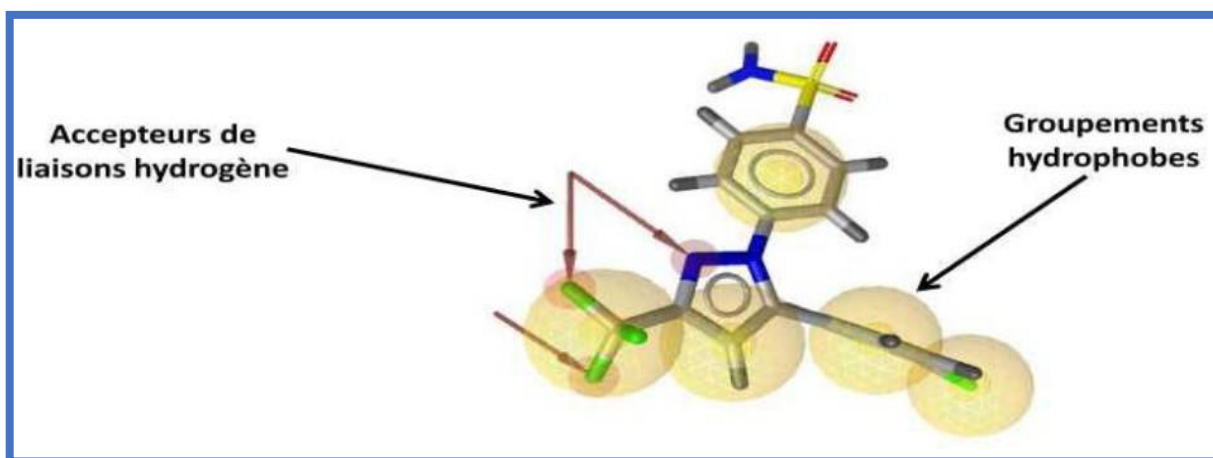


Figure 16: Un exemple de pharmacophore généré avec le logiciel LigandScout 4.0, représentant le ligand S58 (1CX2), un inhibiteur sélectif de COX-2. (170)

On peut établir un modèle pharmacophorique selon deux approches principales : l'approche « ligand-based » et l'approche « structure-based ».

Dans l'approche « ligand-based », on superpose des molécules actives et on extrait les caractéristiques physico-chimiques communes qui sont essentielles à leur activité biologique. Ces caractéristiques peuvent inclure des motifs structuraux, des groupes fonctionnels, des interactions spécifiques avec la cible, etc. Ce modèle pharmacophorique est basé sur les informations provenant des ligands actifs et ne nécessite pas de connaissances détaillées sur la structure de la cible.

Dans l'approche « structure-based », on recherche les points d'interaction entre la cible et les ligands. On étudie la structure tridimensionnelle de la cible, telle que déterminée expérimentalement ou prédite par modélisation moléculaire, et on identifie les sites de liaison potentiels et les interactions clés avec les ligands. Ces informations sont utilisées pour construire un modèle pharmacophorique qui représente les interactions nécessaires pour l'activité biologique des ligands(171).

III.4.7.2. Programmes de modélisation pharmacophorique

Les logiciels tels que ChemSketch, ChemDraw et PubChem permettent de représenter graphiquement la structure d'un modèle pharmacophorique en 2D. Ces outils permettent de dessiner les différents composants du modèle, tels que les groupes fonctionnels, les interactions spécifiques, et les motifs structuraux (172).

Pour une représentation plus avancée en 3D, des logiciels tels que Discovery Studio peut être utilisés. Ils offrent des fonctionnalités de modélisation moléculaire avancées, permettant de visualiser le modèle pharmacophorique dans un environnement tridimensionnel. Cela permet de mieux appréhender les interactions spatiales et de simuler les interactions entre le modèle pharmacophorique et les cibles biologiques. Ces logiciels sont des outils essentiels pour la conception et la visualisation des modèles pharmacophoriques, facilitant ainsi la compréhension des interactions moléculaires et contribuant à l'identification de nouveaux composés actifs(172).

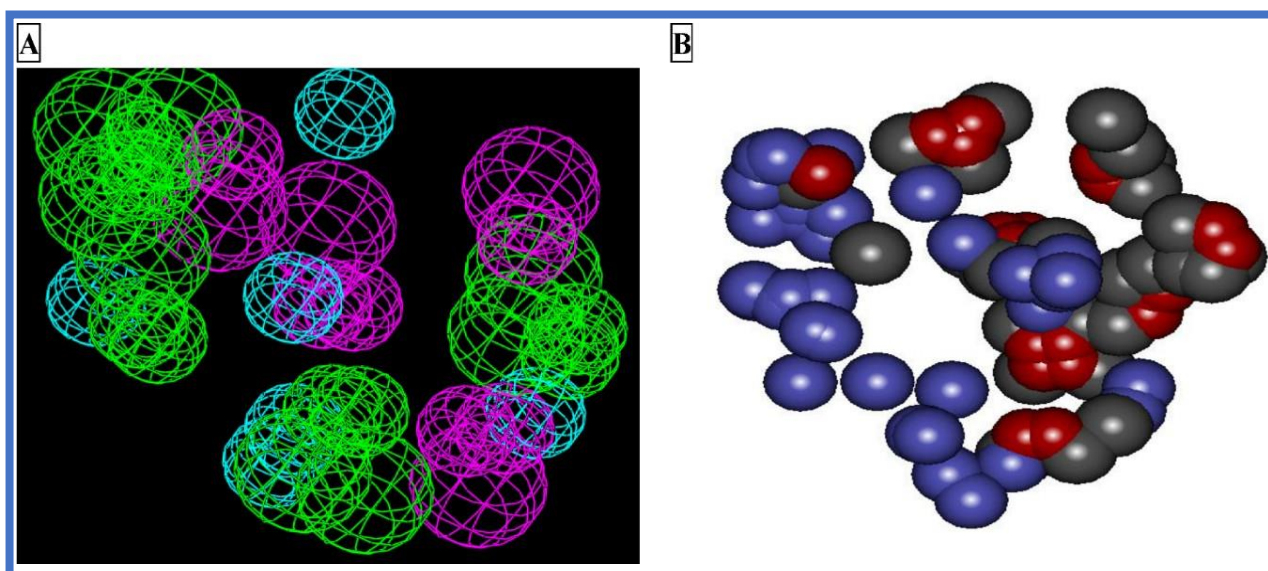


Figure 17: Cartographie des caractéristiques du site de liaison de Mpro (PDB ID : 6LU7). (173)

(A) Modèle de pharmacophore basé sur LUDI développé dans Discovery Studio.

(B) Caractéristiques basées sur Molegro développées pour la validation des pharmacophores développés par LUDI.

III.4.7.3. Approche de QSAR-3D

✚ Définition de l'approche QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship)

Les approches QSAR sont utilisées pour rechercher des molécules dans une chimiothèque en établissant une relation mathématique entre les descripteurs chimiques et l'activité biologique ou les propriétés des molécules. Ces modèles peuvent être simples (comme la régression linéaire) ou plus avancés (tels que les algorithmes génétiques, les réseaux de neurones ou les forêts aléatoires) (172).

✚ Objectifs du QSAR

Les études QSAR ont plusieurs objectifs pratiques et sont largement utilisées dans de nombreuses situations. Ces objectifs comprennent les points suivants :

- Prédire de manière rationnelle l'activité biologique et les propriétés physico-chimiques.
- Comprendre les mécanismes d'action au sein d'une série de produits chimiques.
- Réaliser des économies sur les coûts de développement de produits.
- Réduire potentiellement la nécessité de réaliser des tests longs et coûteux sur les animaux en utilisant les prédictions QSAR (174).

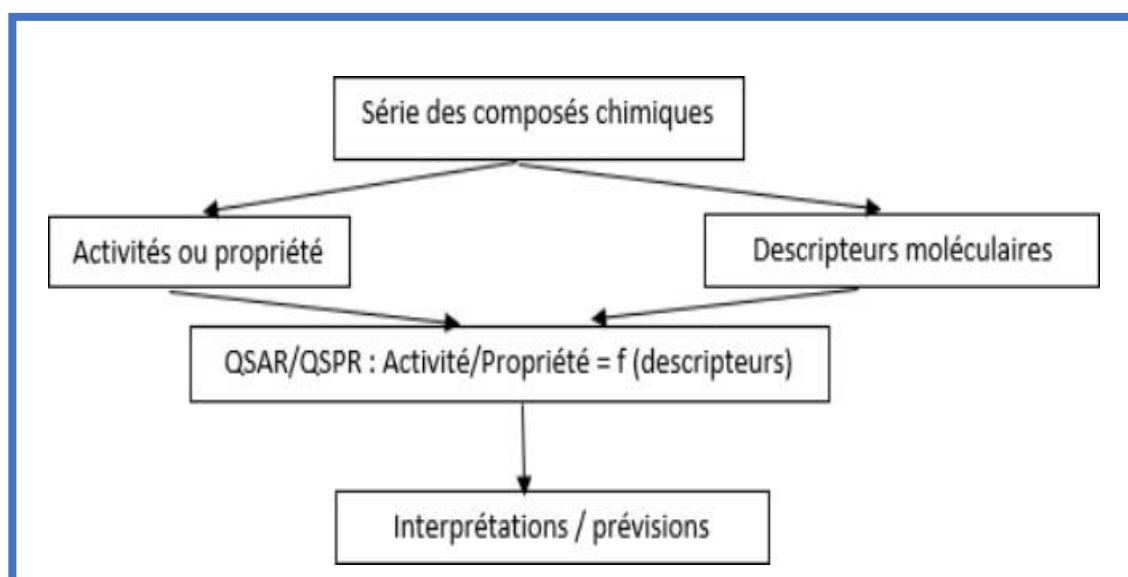


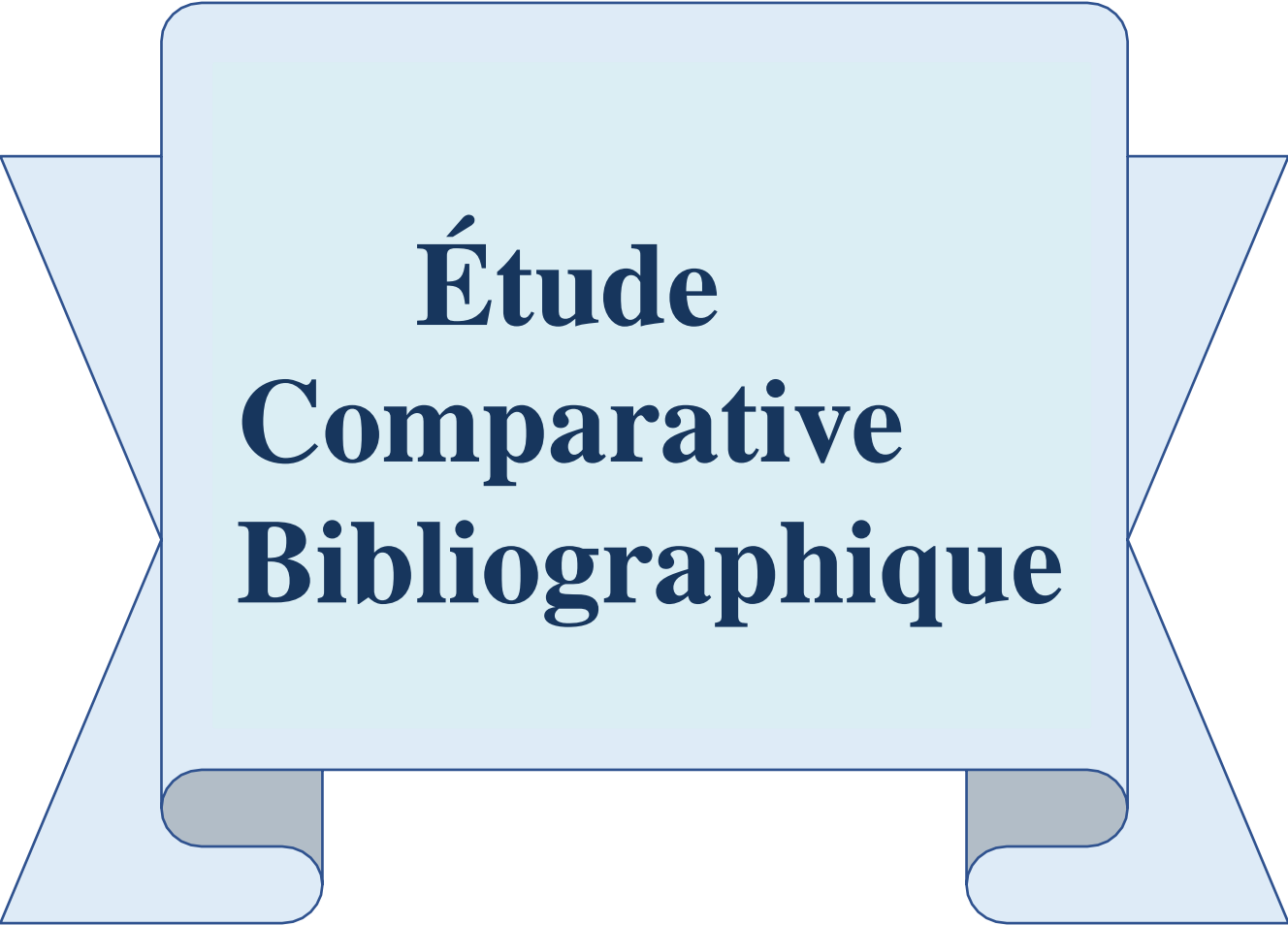
Figure 18: Schéma général QSAR. (175)

✚ Etude 3D-QSAR

Les études 3D-QSAR sont des méthodes QSAR qui établissent une corrélation entre les propriétés macroscopiques des cibles et des descripteurs basés sur la représentation spatiale tridimensionnelle des structures moléculaires. Elles visent à corréler l'activité biologique d'une série de composés actifs avec l'arrangement spatial de propriétés moléculaires telles que les propriétés stériques, lipophiliques et électroniques. Ces études fournissent des indications pour optimiser la pharmacomodulation et concevoir de nouveaux composés avec des profils d'activité améliorés.

Il existe une variété de logiciels disponibles, gratuits et commerciaux, pour mener des études

QSAR. Par exemple, le logiciel HyperChem peut être utilisé pour générer les structures 3D des molécules(176).



**Étude
Comparative
Bibliographique**

1. Introduction :

Les méthodes classiques de traitement du cancer, telles que la radiothérapie, la chimiothérapie et l'immunothérapie, présentent des limites en raison de leur toxicité.

Des études récentes ont mis en évidence le rôle crucial de l'enzyme caséine kinase 2 (CK2) dans le développement de cette maladie. Cette protéine joue un rôle essentiel dans la plasticité cellulaire épithéliale. Le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et le facteur de croissance épidermique humain (HER) sont des protéines tyrosine kinase qui figurent parmi les principaux facteurs angiogéniques impliqués dans les tumeurs malignes. Leurs récepteurs, VEGFR-2 et HER-2, sont essentiels pour le développement et la progression du cancer.

Par conséquent, l'inhibition de la voie de signalisation (VEGFR-2 et HER-2) est considérée comme une cible thérapeutique prometteuse pour inhiber l'angiogenèse et, par conséquent, la croissance tumorale.

2. Objectifs :

Notre travail vise à comparer, identifier, analyser et évaluer des articles scientifiques portant sur différentes méthodes de modélisation moléculaire afin de découvrir de nouveaux composés hybrides biologiques présentant des caractéristiques pharmacophoriques essentielles pour l'inhibition du VEGFR-2 et de HER2.

Pour atteindre nos objectifs, nous devons examiner les points suivants :

- ❖ Quelles sont les méthodes de modélisation moléculaire *in silico* utilisées afin de prédire l'affinité et l'orientation de ces composés au site actif des récepteurs ?
- ❖ Quelles sont les techniques *in vitro* et *in silico* utilisées pour évaluer l'activité antiproliférative des molécules synthétisées ?

Partie 1 :

Conception de certains nouveaux dérivés du 1, 3,4-thiadiazole en tant qu'agents anticancéreux puissants et inhibiteurs du VEGFR-2.

1. Matériel				
Numéro d'article	Auteurs	Titre	Année	Université /pays
01	<ul style="list-style-type: none"> - Mohamed H. - Hekal a - Paula S. - Farag Magdy M. Hemdan, b - Wael M. ElSayed 	Nouveaux dérivés N(1,3,4--thiadiazol2yl) furan2-carboxamide comme inhibiteurs potentiels du VEGFR2.	2021	Université Ain Shams, Le Caire, Égypte.
02	<ul style="list-style-type: none"> - Sobhi M - Gomha 1 - Mastoura M Édrees2, 3 - Ahmed AM ElReedy 4 - Dovepress - Zeinab A - Muhammad 2 	Dérivés de 5 (Thiophén2-yl) 1,3,4-thiadiazole : synthèse, ancrage moléculaire et évaluation de la cytotoxicité in vitro en tant qu'agents anticancéreux potentiels.	2018	1,2 : Département de chimie, Faculté des sciences, Université du Caire. 3. Université Khalid, Abha, Arabie Saoudite. 4. Université Nahda, BeniSuef, Egypte
03	<ul style="list-style-type: none"> - Saad R. AttaAllah.a - Asmaa M. - AboulMagd - Paula S. - Farag 	Conception, synthèse assistée par microondes et étude de modélisation moléculaire de certains nouveaux dérivés du 1,3,4--thiadiazole en tant qu'agents anticancéreux puissants et inhibiteurs potentiels du VEGFR2	2021	Université Ain Shams, Abbassia, 11566 Le Caire, Égypte. Faculté de pharmacie, Université Nahda (NUB), BeniSuef, Égypte.

2. Méthode

2.1 Chimie :

2.1.1. Synthèse :

L'importance des anneaux thiophène, furane et thiadiazole en tant qu'échafaudages présents dans une large gamme d'agents thérapeutiques a été bien rapportée et a conduit à la synthèse d'un grand nombre de nouveaux agents antitumoraux.

Notre choix porte sur l'utilisation de l'isothiocyanate de thiophène 2 carbonyle « **article 2 et 3** » et de l'isothiocyanate de furoyle « **article 1** » dans la synthèse de plusieurs nouveaux dérivés substitués de 1, 3,4 thiadiazole incorporant une fraction (thiophène, furane) dans des conditions d'irradiation conventionnelles et microondes (MW) « **article 1 et 3** ».

De nouvelles séries de 1,3,4-thiadiazoles ont été synthétisées en utilisant une réaction d'hétérocyclisation et ont conservé les caractéristiques structurales communes des inhibiteurs de VEGFR-2, en mettant l'accent sur l'échafaudage du thiadiazole.

2.1.2. Appareils de point de fusion

Les points de fusion des échantillons ont été déterminés à l'aide de différents appareils. Dans les articles (1) et (3), les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un appareil de point de fusion Griffin et George (Griffin & George Ltd., Wembley, Middlesex, Royaume-Uni) sans correction. En revanche, dans l'article (2), les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un appareil numérique de point de fusion électrothermique de la série IA 9000.

2.1.3. Les spectres infrarouges (IR) et les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les mesures des spectres infrarouges (IR) ont été réalisées à l'aide de différents spectrophotomètres. Dans l'article (2), les spectres ont été enregistrés sur un spectrophotomètre infrarouge Shimadzu FTIR 8101 PC. Quant aux articles (1) et (3), les spectres ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Pye Unicam SP1200 (Pye Unicam Ltd., Cambridge, Royaume-Uni). Dans les trois articles, la technique de plaquette KBr a été utilisée pour les mesures infrarouges.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) expérimentaux ont été mesurés sur différents spectromètres. Dans l'article (2), les mesures ont été effectuées sur un spectromètre RMN Varian Mercury VX-300 fonctionnant à 300 MHz. Dans les articles (1) et (3), les mesures ont été réalisées sur des spectromètres Varian Gemini fonctionnant à des fréquences de 300 MHz, 400 MHz et 500 MHz, ainsi que sur un Bruker Avance III. Tous les spectres ont été obtenus en utilisant du tétraméthylsilane comme étalon interne dans le diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO-d₆). Les déplacements chimiques ont été rapportés par rapport à ceux du solvant.

2.1.4. Analyses élémentaires

L'article (1) et l'article (3) ont réalisé des analyses élémentaires à l'unité de microanalyse de la Faculté des sciences de l'Université Ain Shams au Caire, en Égypte, en utilisant un analyseur élémentaire Perkin-Elmer 2400 CHN. Des données analytiques satisfaisantes ($\pm 0,4$) ont été obtenues pour tous les composés. En revanche, dans l'article (2), les analyses élémentaires ont été effectuées à l'aide d'un analyseur Elementar Vario LIII CHNS.

Tableau n°3 : Résumé des Méthodologies Analytiques pour les Articles 1, 2 et 3.

Article	Appareils de Point de Fusion	Les spectres IR	Les spectres RMN	L'analyseur Élémentaire
01	Un appareil de Griffin et George (Griffin & George Ltd., Wembley, Middlesex, Royaume-Uni)	Spectrophotomètre Pye Unicam SP1200 (Pye Unicam Ltd., Cambridge, Royaume-Uni)	Un Varian Gemini 300 MHz, 400 MHz et 500 MHz sur Bruker Avance III	PerkinElmer 2400.
02	Un appareil numérique de point de fusion électrothermique de la série IA 9000.	Spectrophotomètre Shimadzu FTIR 8101 PC dans des disques KBr.	Spectromètre RMN Varian Mercury VX300.	Vario LIII CHNS.
03	Un appareil de point de fusion Griffin et George.	Un spectrophotomètre Pye Unicam SP1200	Sur un Varian Gemini 400 MHz sur Bruker Avance III.	PerkinElmer 2400 CHN.

2.2 Évaluation biologique

2.2.1. Activité cytotoxique in vitro

Lignées cellulaires de mammifères

Les essais de cytotoxicité ont été effectués en utilisant des lignées cellulaires cancéreuses humaines différentes :

- Les cellules **MCF7** (d'adénocarcinome du sein) ;
- Les cellules **HCT116** (cancer du côlon humain) ;
- Les cellules **PC3** (cancer de la prostate humaine) ainsi que les fibroblastes normaux (WI38) ;
- Les cellules **HepG2** (carcinome hépatocellulaire humain) ;

- Les cellules **A549** (lignée cellulaire de cancer du poumon humain) ;

Tableau n°4 : Choix des Lignées Cellulaires dans les Articles 01, 02 et 03.

Article	Les lignées cellulaires choisis
01	MCF7, HCT116, PC3, WI38.
02	A549, HepG2
03	HepG2 , MCF7, HCT116 ,PC3

🚪 Produits chimiques utilisés :

Les produits chimiques utilisés dans nos articles pour la culture de la lignée cellulaire et l'évaluation de l'activité cytotoxique in vitro sont les suivants :

Tableau n°5 : Liste des Produits Chimiques Utilisés dans les trois études.

Article	Produits chimiques utilisés
01	<ul style="list-style-type: none"> - Le milieu de croissance approprié (RPMI 1640). - Streptomycine - Pénicilline, - Le sérum bovin fœtal, et la trypsine. - Le colorant en cristal de formazan, DMSO,
02	<ul style="list-style-type: none"> - Le diméthylsulfoxyde (DMSO), - Le cristal violet et le colorant bleu trypan.
	<ul style="list-style-type: none"> - Le sérum de veau fœtal , le milieu de croissance : DMEM - Le Roswell Park Memorial Institute1640, - La solution tampon HEPES, la lglutamine, la gentamycine et la trypsineEDTA à 0, 25%.
03	<ul style="list-style-type: none"> - Milieu de croissance approprié : DMEM
	<ul style="list-style-type: none"> - FBS

	- Insuline	Sigma
	- Pénicilline, - Streptomycine, t - Rypsine 0,53 mM EDTA - Les cristaux de formazan.	Sigma ou d'Invitrogen.

Propagation de la lignée cellulaire :

Les cellules ont été cultivées dans un milieu de croissance spécifique (DMEM, RPMI1640) contenant 10% de sérum bovin fœtal inactivé par la chaleur. Pour l'article 2, le milieu était complété avec 1% de L-glutamine, un tampon d'acide 4-(2-hydroxyéthyl) -1-pipérazineéthanesulfonique (HEPES) et 50 µg/ml de gentamicine. Pour l'article 1, le milieu contenait 100 mg/ml de streptomycine et 100 U/ml de pénicilline. Quant à l'article 3, le milieu était composé de 10% de FBS, 10 µg/ml d'insuline et 1% de pénicilline/streptomycine. Toutes les cellules ont été incubées à 37°C dans une atmosphère humidifiée avec 5% de CO₂ et subcultivées deux fois par semaine.

Évaluation de la cytotoxicité à l'aide d'un test de viabilité :

Les lignées cellulaires cancéreuses en phase de croissance exponentielle ont été détachées en utilisant la trypsine, dénombrées et ensemencées à des densités appropriées dans des plaques de microtitration à 96 puits avec un volume de milieu de croissance complet. Les cellules ont ensuite été incubées à 37 °C dans une atmosphère humidifiée pendant 24 heures. Ensuite, les cellules ont été exposées à différentes concentrations des composés pendant 48 heures. La viabilité des cellules traitées a ensuite été évaluée à l'aide d'un test colorimétrique MTT (utilisé dans les trois études).

En résumé, après la période d'incubation, les milieux ont été retirés et une solution de colorant (Bleu de trypan) a été ajoutée à chaque puits pendant au moins 30 minutes. Ensuite, le bleu de trypan a été retiré et les plaques ont été rincées à l'eau du robinet pour éliminer tout excès de colorant. L'absorbance des plaques a été mesurée à l'aide d'un lecteur de microplaques à une longueur d'onde spécifique (La longueur d'onde du bleu de trypan est généralement d'environ 605 nanomètres (nm) lorsqu'il est dissous dans de l'eau. Cependant, il peut varier légèrement en fonction des conditions de la solution et de la pureté du composé).

Tous les résultats ont été ajustés en tenant compte de l'absorbance de fond mesurée dans les puits sans ajout de colorant. Les échantillons traités ont été comparés au témoin cellulaire sans les composés testés. Toutes les expériences ont été réalisées en triplicata (pour l'article 2). L'effet cytotoxique de chaque composé testé a été calculé en mesurant la densité optique avec un lecteur de microplaques pour déterminer le nombre de cellules viables et en calculant le pourcentage de viabilité. La relation entre les cellules survivantes et la concentration du médicament a été tracée pour

obtenir la courbe de survie de chaque lignée cellulaire tumorale après traitement avec le composé spécifié.

Les composés nouvellement synthétisés ont été évalués pour leur activité antiproliférative contre les lignées de cellules cancéreuses humaines et comparés à l'activité du médicament de référence. Deux des études ont utilisé la doxorubicine comme médicament de référence (article 1 et 3), tandis que dans la troisième étude (article 2), l'activité anti-tumorale a été comparée au cisplatine. L'inhibition de la croissance dans les trois études est exprimée par la concentration médiane inhibitrice de croissance (IC50), qui correspond à la concentration requise pour inhiber 50 % de la viabilité cellulaire.

Tableau n°6 : Longueurs d'Onde Utilisées dans les Trois Articles.

Article	Longueur d'onde
01	570 nm
02	490 nm
03	570 nm

2.3 Études d'amarrage

Tous les composés synthétisés ont été soumis à un docking moléculaire afin d'explorer leurs modes de liaison vis-à-vis du récepteur VEGFR2. Pour cette étude, on utilise des programmes automatisés qui permettent un amarrage flexible des ligands et prédisent comment de petites molécules telles que des substrats ou des candidats médicaments se lient à un récepteur de structure 3D connue.

Les programmes utilisés dans nos articles sont :

2.3.1. AutoDock :

AutoDock est une combinaison d'outils d'amarrage automatisés qui permet un amarrage flexible des ligands, il est disponible gratuitement sous la licence publique générale GNU. Cette combinaison comprend deux programmes principaux ; l'AutoGrid, qui précalcule les grilles décrivant la protéine cible et l'AutoDock, qui effectue l'amarrage du ligand à la protéine cible. La fonction de notation utilisée est dérivée de manière empirique pour le champ de force d'énergie libre de liaison empirique qui permet la prédiction des énergies libres de liaison pour les ligands ancrés.

AutoDock est basé sur le champ de force **United Atom d'AMBER** qui n'utilise que de l'hydrogène polaire. Cela permet de réduire le nombre d'atomes qui doivent être modélisés explicitement lors de l'amarrage, accélérant ainsi les calculs.

2.3.2. Le logiciel MOE 2014.010.52-54 :

La structure cristalline de l'enzyme dihydro folate réductase (DHFR, Protein Data Bank Identifier [PDB ID : 3NU0]) a été téléchargée sur le site Web de la Protein Data Bank. La régularisation et l'optimisation pour la protéine et le ligand ont été effectuées. Un score composé a été attribué en

fonction de son ajustement dans la poche de liaison du ligand et de son mode de liaison. La performance de la méthode d'amarrage a été évaluée en ré-amarrant le ligand cristallin dans l'enzyme DHFR active assignée pour déterminer une valeur d'écart quadratique moyen.

2.3.3. Le logiciel MOE® 2020 :

D'autres études d'amarrage ont été réalisées à l'aide de MOE® 2020. La structure cristalline 3D de la macromolécule cible (complexe VEGFR2) a été obtenue à partir de la banque de données de protéines (PDB ID : 3VNT, résolution : 1,64 °Å) . Tout d'abord, la chaîne protéique a été corrigée et protonée au pH par défaut et à la température de 293° K comme indiqué dans la section expérimentale du fichier PDB.

Après cela, l'énergie du complexe a été minimisée en appliquant les champs de force **CHARMM et MMFF94**. Ensuite, le site de liaison actif a été défini et préparé pour l'amarrage. Puis, une validation a été effectuée en fournissant RMSD 0,74 en utilisant London dG comme fonction de rescoring 1 et GBVI/WSA dG comme algorithme de fonction de rescoring 2.

Les structures des composés synthétisés et du ligand ont été esquissées à l'aide de ChemBio Draw Ultra 12.0 et enregistrées au format de fichier MDLSD. Triangle matcher comme algorithme de placement, a été utilisé pour réaliser les études d'amarrage. Un maximum de 20 conformères a été considéré pour chaque composé dans l'analyse d'amarrage. Enfin, la pose idéale a été sélectionnée en fonction de son énergie libre de liaison avec le VEGFR2 et de ses interactions de liaison avec la molécule cible.

Tableau n°7 : Programmes et Structures Utilisés dans les Articles 01, 02 et 03.

Article	Le programme utilisé	Structure Cristalline du VEGFR-2	Le ligand de Référence
01	Auto Dock	Extraite de la banque de données sur les protéines (PDBID, 4ASE)	Pazopanib
02	Le logiciel MOE 2014.010.52–54	La structure cristalline de l'enzyme dihydro folate réductase (DHFR, Protein Data Bank Identifier [PDB ID : 3NU0]) a été téléchargée sur le site Web de la Protein Data Bank.	
03	Le logiciel MOE® 2020	(PDB ID :3VNT).	le dérivé [1,3] thiazolo [5,4b] pyridine

3. Résultats

3.1 Chimie :

La détermination de la structure des nouveaux produits a été réalisée en utilisant des données spectrales et des analyses élémentaires.

Tableau n°8 : Tableau des Composés Synthétisés dans Chaque Étude.

Article	Les composés synthétisés
01	1_ N(2(2cyanoacétyl) hydrazine1 carbonothioyl) furan2carboxamide (2)
	2_ 2(Furan2yl)4thioxo3,4dihydropyrazolo[1,5a][1,3,5]triazin7(6H) one(3)
	3_ 6(Furan2yl) 4iminopyrazolo[3,4d] [1,3] oxazine3(4H) one (4)
	4_ N(5imino3oxopyrazolidine1carbonothioyl) furane2carboxamide (5)
	5_ N(5(cyanométhyl)1,3,4oxadiazol2yl) furan2carboxamide (6)
	6_ N(5(cyanométhyl)1,3,4thiadiazol2yl) furan2carboxamide (7)
	7_ N(5(2Imino2Hchromen3yl) 1,3,4thiadiazol2yl) furan2 carboxamide (8)
	8_ N(5(2oxo2Hchromén3yl) 1,3,4thiadiazol2yl) furan2carboxamide (9)
	9_ N(5(1cyano2(thiophén2yl) vinyl) 1,3,4thiadiazol2yl) furanne2carboxamide (11a)
	10_ N(5(2(4chlorophényl) 1cyanovinyl) 1,3,4thiadiazol2yle) furanne2carboxamide (11b)
	11_ N(5(1(4oxo4,5dihydrothiazol2yl) 2(thiophén2yl) vinyl) 1,3,4thiadiazol2yl) furan 2carboxamide (12)
	12_ N(5(Cyano(cyclohexylidène)méthyl) 1,3,4thiadiazol2yl)furan2 carboxamide(13)
	13_ N(5Amino6,8dicyano7(4(pipéridin1yl) phényl)7H[1,3,4] thiadiazolo[3,2-a]pyridin2yl)furan2carboxamide (14)
	14_ (E)N(5((4oxo4,5dihydrooxazol2yl)méthyl)1,3,4thiadiazol2yl)furan2 carboxamide (15a)
	15_ (E)N(5((5méthyl4oxo4,5dihydrooxazol2yl)méthyl) 1,3,4thiadiazol2yl)furan2-carboxamide (15b)
	16_ (E)N(5((4Oxo4,5dihydrothiazol2yl)méthyl)1,3,4thiadiazol2yl)furan2 carboxamide (15c)
	17_ N(5((4oxo5(4(pipéridin1yl)benzylidène)4,5dihydrothiazol2yl)méthyl)1,3,4thiadiazol2yl)furanne2carboxamide (16)
	18_ N(5(3Amino4cyano5oxo2,5dihydrothiophén2yl)1,3,4 thiadiazol2yl)furan2carboxamide (17)

	<p>19_ N(5(cyano(1,3dithiolan2ylidène)méthyl)1,3,4thiadiazol2 yl)furanne2-carboxamide (19)</p> <p>20_ N(5(cyano(4oxo1,3dithiolan2ylidène)méthyl)1,3,4thia diazol2yl)furan2-carboxamide (20)</p> <p>21_ 2((2cyano2(5(furan2carboxamido)1,3,4thiadiazole2yl)éthanethioyl)thio)acétate d'éthyle (21)</p>
<p>02</p>	<p>2((4méthylbenzylidène)hydrazono)3(4 nitrophényl)5(thiophén2yl)2,3dihydro1,3,4-thiadiazole __(4)</p> <p>2(((1,3diphényl1Hpyrazol4yl)méthylène)hydrazono)3(4nitrophényl)5 (thiophén2yl)2,3dihydro1, 3,4thiadiazole __(7)</p> <p>2((1(naphtalène2yl)éthylidène)hydrazono)3(4nitrophényl)5(thiophén2yl)2,3dihydro-1,3,4thiadiazole__ (9)</p> <p>3((3(4nitrophényl)5(thiophén2yl)1,3,4 thiadiazol2(3H)ylidène)hydrazono) indolin2-one __(11)</p> <p>2(cyclopentylidènehydrazono)3(4nitrophényl)5(thiophén2yl)2,3dihydro1,3,4-thiadiazole__ (13)</p> <p>2(Cycloheptylidènehydrazono)3(4nitrophényl)5 (thiophén2yl)2,3dihydro1,3,4-thiadiazole __(15)</p> <p>2((3,4dihydronaphtalène1(2H)ylidène) hydrazono)3(4nitrophényl)5(thiophén2yl)-2,3dihydro1,3,4 thiadiazole__ (17)</p> <p>2(Benzylidènehydrazono)3(4nitrophényl)5(thiophén2yl)2,3dihydro1,3,4thiadiazole __(20a)</p> <p>2((4méthoxybenzylidène)hydrazono)3(4 nitrophényl)5(thiophén2yl)2,3dihydro-1,3,4thiadiazole __ (20b)</p> <p>2((3chlorobenzylidène)hydrazono)3(4 nitrophényl)5(thiophén2yl)2,3dihydro1,3,4-thiadiazole __(20c)</p> <p>3(4nitrophényl)2((1phényléthylidène)hydrazono)5(thiophén2yl)2,3dihydro1,3,4 thiadiazole __(23a)</p> <p>3(4nitrophényl)5(thiophén2yl)2((1(ptolyl)éthylidène)hydrazono)2,3dihydro1,3,4-thiadiazole __(23b)</p> <p>2((1(4méthoxyphényl)éthylidène)hydrazono)3 (4nitrophényl)5(thiophén2yl)2,3-dihydro1,3,4 thiadiazole __ (23c)</p>

03	<p>1 N(2carbamothiolyhydrazine1 carbonothioyl)thiophène2carboxamide __ (2)</p> <p>2 N(5amino1,3,4thiadiazole2yl)thiophène2carboxamide __ (3)</p> <p>3 N(7amino5oxo5H[1,3,4]thiadiazolo[3,2a]pyrimidin2yl)thiophène2carboxamide (4a)</p> <p>4. N(7amino5imino5H[1,3,4]thiadiazolo[3,2a]pyrimidin2yl)thiophène2 carboxamide __ (4b)</p> <p>5. N(7méthyl5oxo5H[1,3,4]thiadiazolo[3,2a]pyrimidin2yl)thiophène2- carboxamide__ (5)</p> <p>6. N(5(2chloroacétamido)1,3,4thiadiazol2yl)thiophène2carboxamide__ (6)</p> <p>7. N(5oxo5,6dihydroimidazo[2,1b][1,3,4]thiadiazol2yl)thiophène2carboxamide__ (8)</p> <p>8. N(6(furan2ylméthylène)5oxo5,6dihydroimidazo[2,1b] [1,3,4]thiadiazol2yl)thiophène2carboxamide__ (9a)</p> <p>9. N(6(2,4dichlorobenzylidène)5oxo5,6dihydroimidazo[2,1b] [1,3,4]thiadiazol2yl)thiophène2carboxamide__ (9b)</p> <p>10. N(6(4chlorobenzylidène)5oxo5,6dihydroimidazo[2,1b] [1,3,4]thiadiazol2yl)thiophène2carboxamide __ (9c)</p> <p>11. N(7amino5(4chlorophényl)6cyano5H[1,3,4]thiadiazolo[3,2 a]pyrimidin2yl)thiophène2carboxamide_ (10)</p> <p>12. N(5(4chlorophényl)6cyano7oxo7H[1,3,4]thiadiazolo[3,2 a]pyrimidine2yl)thiophène2carboxamide __ (11)</p> <p>13. 5(4chlorophényl)7oxo2(thiophène2carboxamido)7H [1,3,4]thiadiazolo[3,2a]pyrimidine6carboxylate d'éthyle (12)</p> <p>14. N(5(4chlorophényl)6,7,8,9tétrahydro5H[1,3,4]thiadiazolo[2,3 b]quinazolin2yl)thiophène2carboxamide (13)</p> <p>15. N(5(4chlorophényl)7phényl5H[1,3,4]thiadiazolo[3,2a]pyrimidine2 yl)thiophène2carboxamide (14)</p> <p>16. N(6acétyl5(4chlorophényl)7méthyl5H[1,3,4]thiadiazolo[3,2 a]pyrimidin2yl)thiophène2carboxamide (15)</p> <p>17. N(5(2(2(furan2yl)1Hbenzo[d]ultiwall1yl)acétamido)1,3,4thiadiazol2- yl)thiophène2 carboxamide (16)</p> <p>18. N(5(2(2,4dioxothiazolidine3yl)acétamido)1,3,4thiadiazol2yl)thiophène2 carboxamide (17)</p>

19. N(5(2((5(furan2yl)4H1,2,4triazol3yl)thio)acétamido)1,3,4thiadiazol2 yl)thiophène2carboxamide (18)
20. N(5(2(diphénylamino)acétamido)1,3,4thiadiazole2yl)thiophène2 carboxamide (19)
21. N(5(2((4chlorophényl)amino)acétamido)1,3,4thiadiazol2yl)thiophène2 carboxamide (20)

Dans la première étude, également connue sous le nom d'"article 1", un schéma de synthèse basé sur l'échafaudage de 1,3,4-thiadiazole a été développé. Ce schéma implique l'incorporation d'une fraction furane, suivie d'un processus de cyclisation avec diverses fractions hétérocycliques. La première étape de cette réaction consiste à traiter le chlorure de furoyle avec du thiocyanate d'ammonium dans de l'acétonitrile sec, sous agitation à température ambiante. Cette réaction produit le furoyl iso thiocyanate (1), qui réagit ensuite in situ avec le 2-cyanoacétohydrazide pour former le composé (2) (Figure 19).

La structure chimique du composé (2) a été validée à l'aide d'analyses spectrales et élémentaires. Le spectre RMN a révélé des signaux correspondant aux protons méthylène, NH et furane, confirmant ainsi la structure attribuée au composé (2). La cyclisation chimique du dérivé thiosemicarbazide 2 en divers composés hétérocycliques, comprenant un échafaudage furane, a été réalisée dans différentes conditions de réaction conformément au figure 19.

Le traitement du composé (7) a conduit à la formation du dérivé (8), qui a également été obtenu en répétant la réaction avec l'utilisation de l'irradiation MW, comme illustré dans la figure 20.

De plus, le reflux du dérivé 1,3,4-thiadiazole (7) avec de l'acide glycolique, de l'acide lactique et de l'acide thioglycolique en présence de pyridine a donné les dérivés 15a, 15b et 15c respectivement. Les composés 15a-c ont également été obtenus en utilisant l'irradiation MW à 600 W pendant cinq minutes. Les structures chimiques de ces composés ont été déterminées par des méthodes analytiques et spectroscopiques. Par ailleurs, le traitement du dérivé (15c) avec du p-chlorobenzaldéhyde a donné le produit 16 comme seul produit, qui a également été obtenu par irradiation MW sans solvant dans des conditions spécifiques, comme illustré dans la figure 21. Le dérivé de thiophène 17 a été synthétisé en faisant réagir le dérivé 1,3,4-thiadiazole 7 avec du cyanoacétate d'éthyle en présence de soufre élémentaire, d'éthanol et de TEA, ou par irradiation MW sans solvant, comme indiqué dans la figure 21.

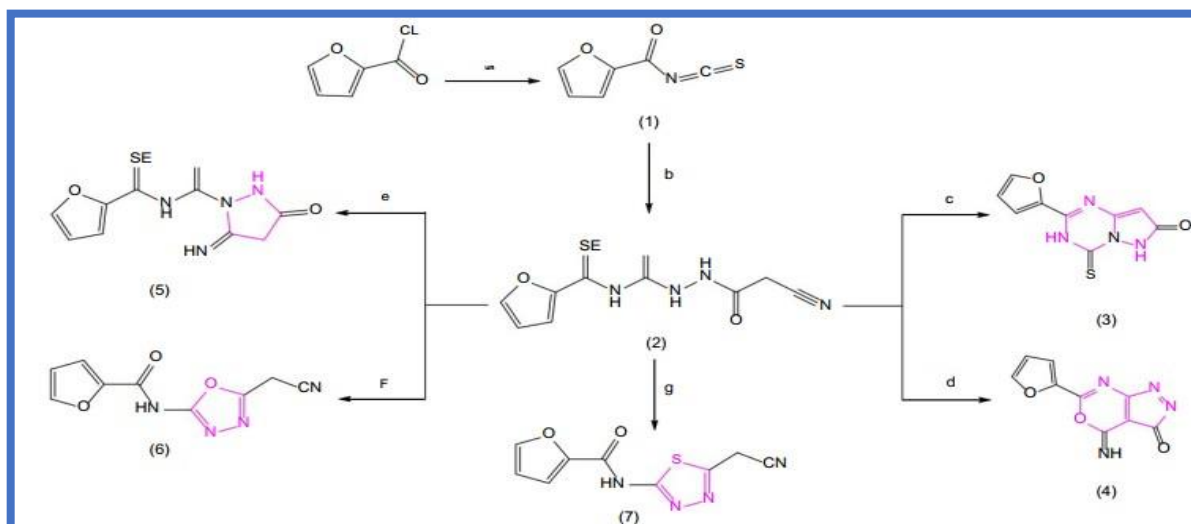


Figure 19 : Réactifs et conditions : (a) NH_4SCN , CH_3CN , rt ; (b) 2cyanoacétohydrazide, CH_3CN , ta, 90 %. (c) KOH , EtOH , reflux, 74 %, irradiation MW, 83 % ; (d) TEA , EtOH , reflux, 35 %, irradiation PM, 47 % ; (e) $\text{Conc. H}_2\text{SO}_4$, 0°C , 90 % ; (f) HgO , EtOH , reflux, 25 %, irradiation MW, 40 % ; (g) AcOH glacial, reflux, 55 %, irradiation MW, 76 %.

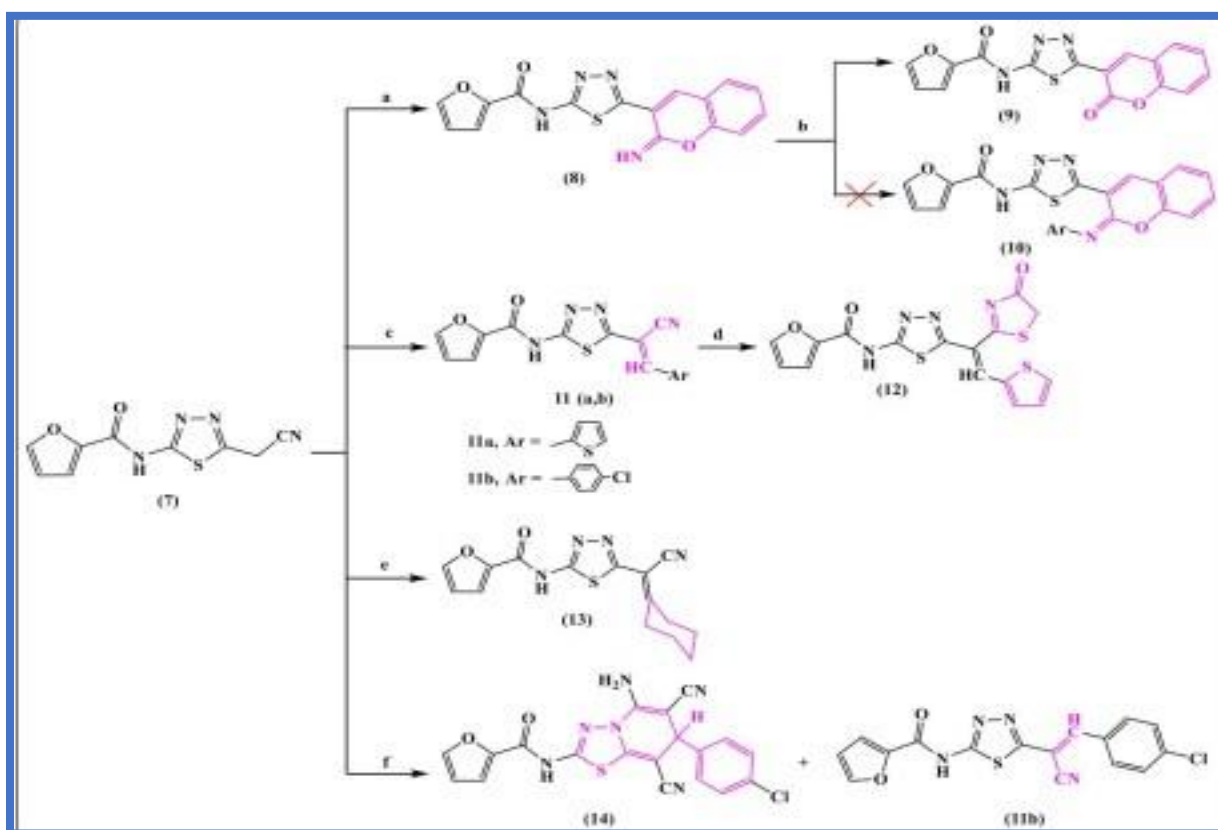


Figure 20 : Réactifs et conditions : (a) Salicyaldéhyde, EtOH , pipéridine, reflux, 78 %, irradiation MW, 85 % ; (b) 3aminopyridine et/ou ptoluidine, acide acétique glacial, ta, 87 % ; (c) Thiophène2carbaldéhyde ou pchlorobenzaldéhyde, EtOH , pipéridine, reflux, 87–88%, irradiation MW, 93–94% ; (d) 11a, acide thioglycolique, pyridine, reflux, 60 %, irradiation MW, 83 % ; (e) cyclohexanone, EtOH , pipéridine, reflux, 74%, irradiation MW, 86 % ; (f) 2(4chlorobenzylidène) malononitrile, EtOH , pipéridine, reflux, 73 %, irradiation MW, 84 %.

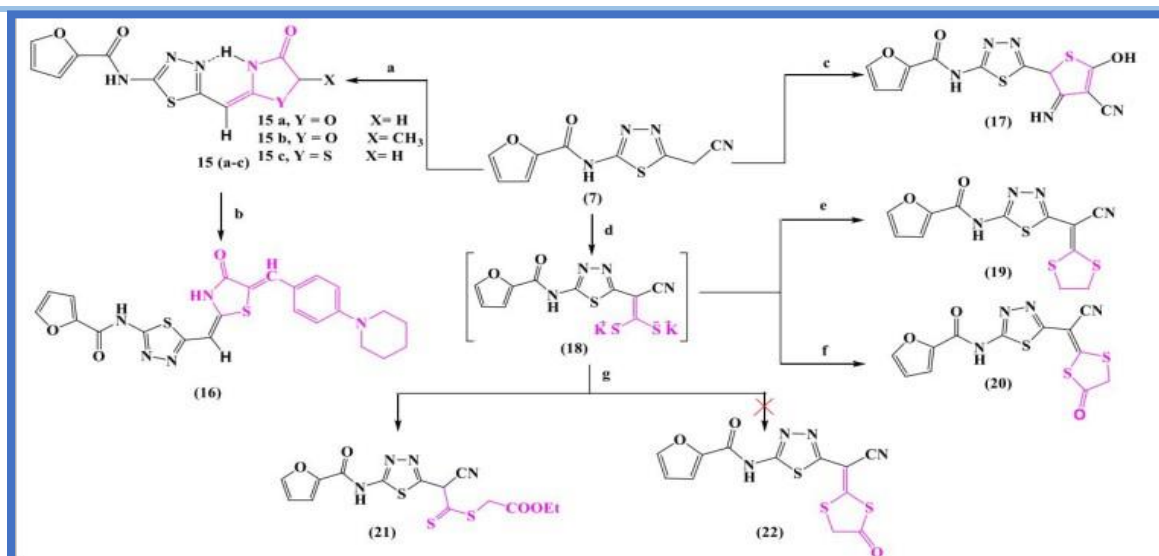


Figure 21 ; Réactifs et conditions : (a) Acide glycolique, acide lactique ou acide thioglycolique, pyridine, reflux, 75–88 %, irradiation MW, 82–90 % ; (b) 15c, pchlorobenzaldéhyde, EtOH, pipéridine, reflux, 87 %, irradiation MW, 93 % ; (c) Soufre métallique, cyanoacétate d'éthyle, EtOH, TEA, reflux, 87 %, irradiation MW, 92 % ; (d) KOH, DMF, CS₂, ta; (e) 1,2-dibromoéthane, ta, 87 %; (f) chlorure de chloroacétyle, ta, 88 %; (g) Chloroacétate d'éthyle, ta, 89 %.

Dans l'étude suivante, décrite dans l'article 02, la formation des composés 4 et 7 est réalisée en faisant réagir le chlorure d'hydrazonoyle 1 avec une quantité équivalente des composés 2 (2-benzylidènehydrazine-1-carbodithioate de méthyle) et 5 (2-((1,3-diphényl-1H-pyrazol-4-yl)méthylène)hydrazine-1-carbodithioate), ce qui entraîne la perte d'une mole de chlorure d'hydrogène et la formation des dérivés thiohydrazonate 3 et 6. Par la suite, ces dérivés subissent une cyclisation pour donner les produits finaux des thiadiazoles 4 et 7, accompagnée de l'élimination d'une mole de thiométhanol, comme illustré dans la figure 22.

De manière similaire, le composé 1 a été mis à réagir avec du 2 benzylidènehydrazine-1-carbodithioate de méthyle (8) et du 2(2 oxoindolin-3-ylidène)hydrazine-1-carbodithioate de méthyle (10) pour donner les deux composés 9 et 11 (figure 23).

De plus, les cyclocarbodithioates de méthyle 12, 14 et 16 ont été mis à réagir avec du chlorure d'hydrazonoyle 1 dans de la triéthylamine éthanolique pour donner les dérivés de 1,3,4-thiadiazole 13, 15 et 17 (Figure 24).

Le travail a été étendu pour étudier la réactivité de l'halogénure d'hydrazonoyle 1 envers les dérivés de thiosemicarbazone dérivés des aldéhydes 18a–c pour préparer une autre série de 1,3,4-thiadiazoles, ainsi, la réaction du composé 1 avec les arylidènthiosemicarbazones 18a–c, a donné les 1,3,4-thiadiazoles respectifs 20a–c. De même, le composé 1 a été mis à réagir avec des dérivés de la zone thiosemicarba, dérivés des cétones aromatiques 21a – c, a donné les 1, 3,4thiadiazoles 23a – c (figure 25).

La structure des produits **4**, **7**, **9**, **11**, **20a–c** et **23a–c** a été confirmée par leurs données spectrales et leurs analyses élémentaires.

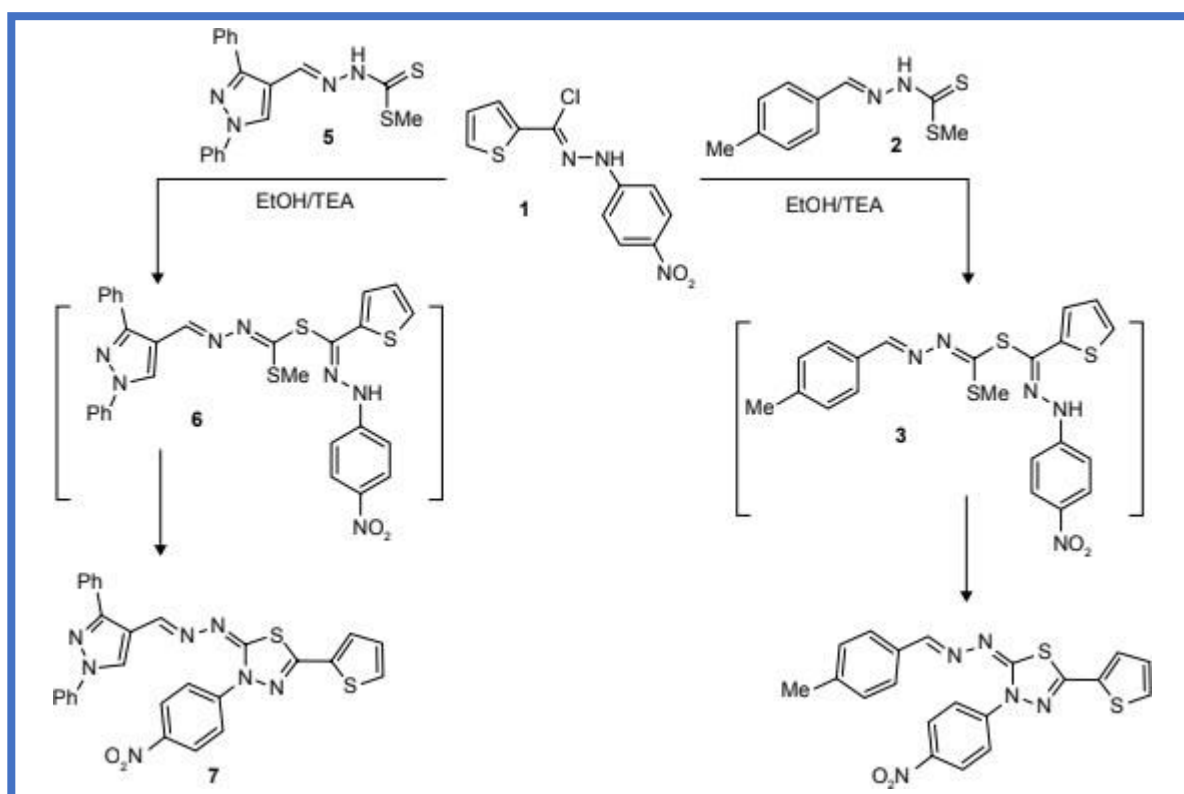


Figure 22 : Synthèse des dérivés 1,3,4thiadiazole 4 et 7.

Abréviations : EtOH, éthanol ; TEA, triéthylamine.

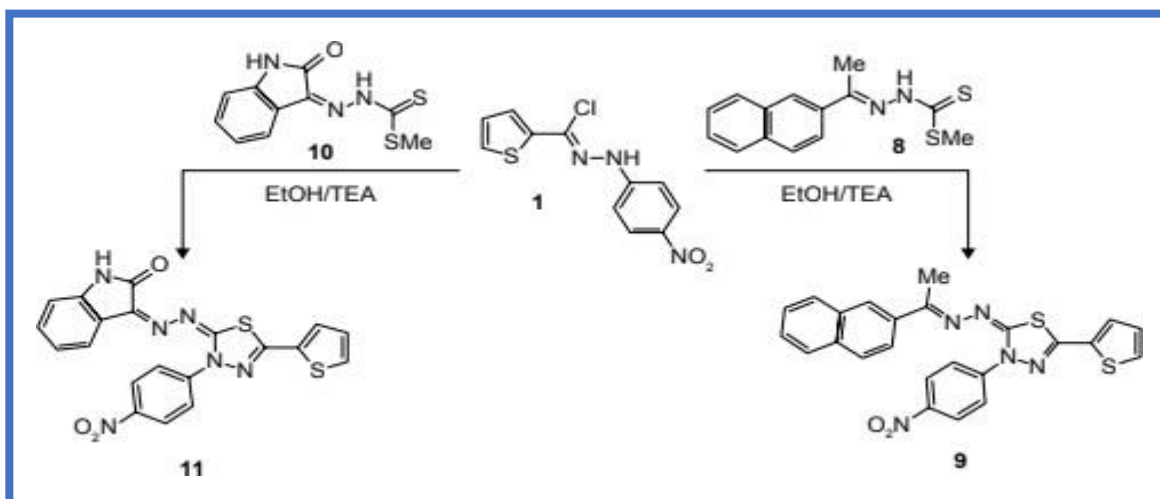


Figure 23 : Synthèse de dérivés de 1,3,4thiadiazole 9 et 11.

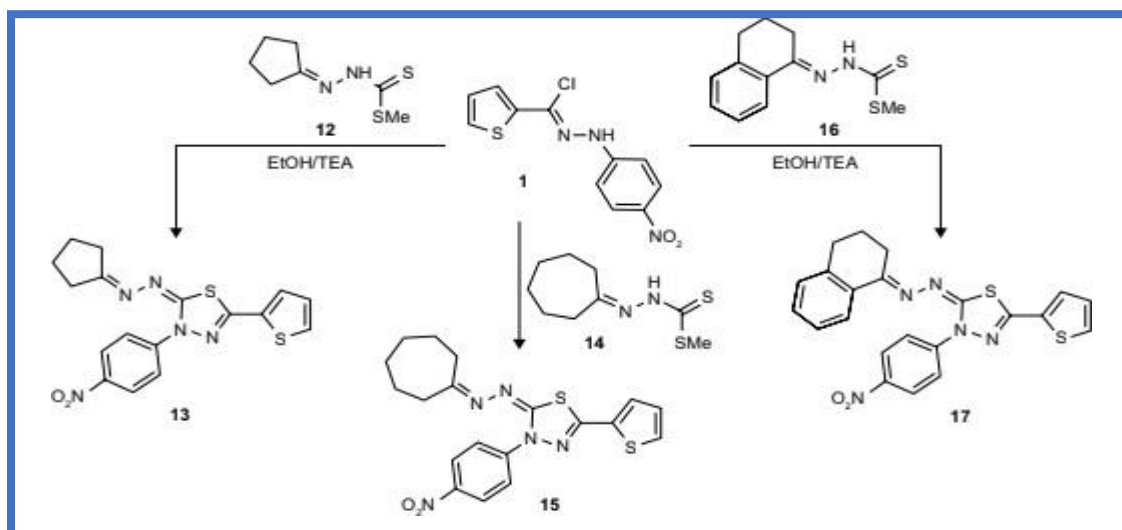


Figure 24 : Synthèse des dérivés de 1,3,4thiadiazole 13, 15 et 17.

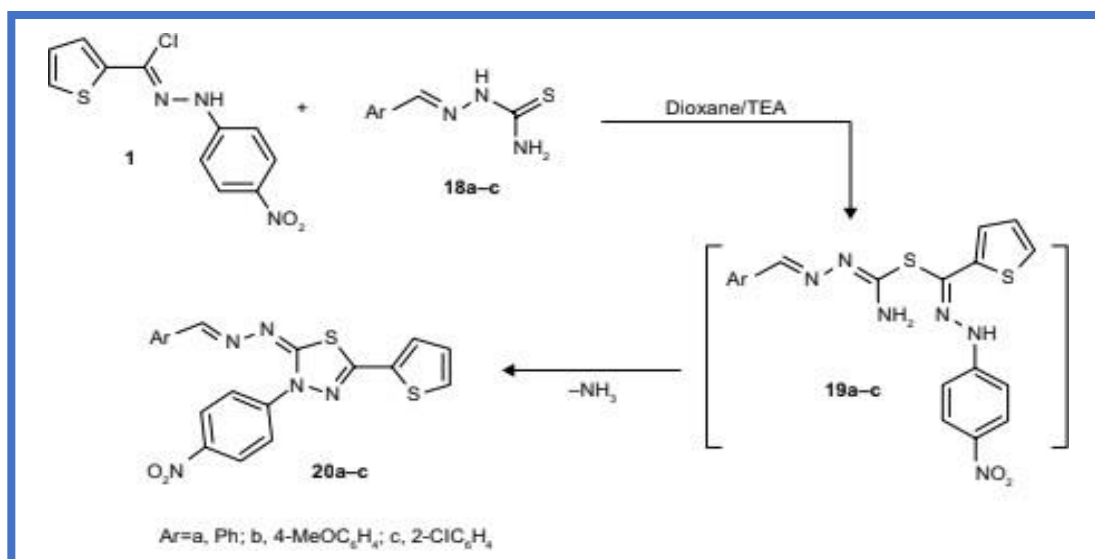


Figure 25 : Synthèse de dérivés de 1,3,4thiadiazole 20a-c.

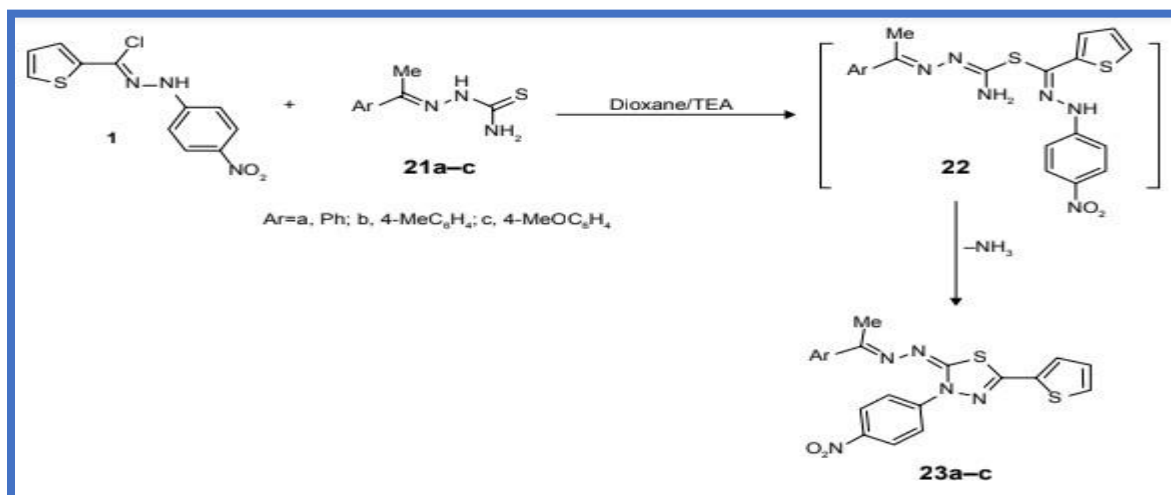


Figure 26 : Synthèse des dérivés du 1,3,4thiadiazole 23a-c.

Dans la dernière étude, décrite dans l'article 3, le processus de synthèse s'est déroulé comme suit : Le composé (2) a été obtenu en agitant du chlorure de thiophène-2-carbonyle avec du thiocyanate d'ammonium dans de l'acétonitrile sec à température ambiante pendant 30 minutes, ce qui a donné le thiophène-2-carbonyl iso thiocyanate (1).

Ensuite, ce dernier a été agité in situ avec du thiosemicarbazide pendant 30 minutes pour obtenir le composé correspondant 2. Ce dernier dérivé a ensuite été laissé pendant une nuit à 0 °C avec de l'acide sulfurique concentré, ce qui a permis d'obtenir le composé (3) comme seul produit avec un rendement élevé, comme indiqué dans la figure 27.

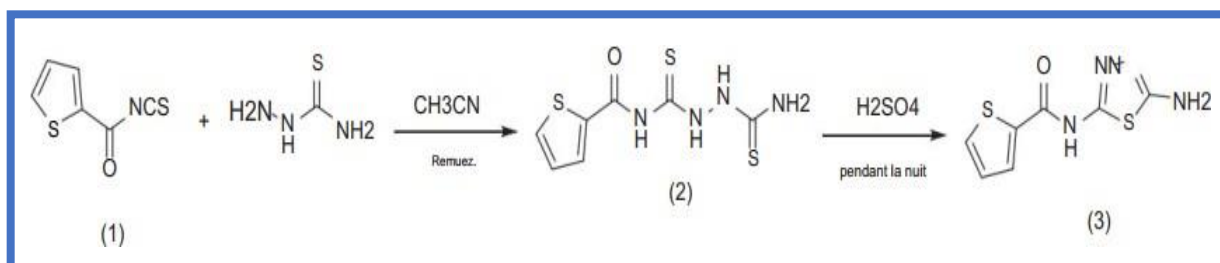


Figure 27 : Synthèse du composé (3).

De cette manière, en traitant le composé 3 avec divers électrophiles carbonés tels que le cyanoacétate d'éthyle et/ou le malononitrile, l'acétoacétate d'éthyle et le chlorure de chloroacétyle dans différents solvants tels que l'éthanol, l'acétonitrile ou l'acide acétique, dans des conditions conventionnelles et respectueuses de l'environnement, les composés 4a-b, 5, 6, 8 et 9a-c ont été obtenus (figure 28).

Par ailleurs, les réactions de condensation entre le composé 3 et le p-chlorobenzaldéhyde, en présence de malononitrile, de cyanoacétate d'éthyle, de malonate d'éthyle, de cyclohexanone, d'acétophénone et/ou d'acétylacétone, dans des conditions conventionnelles et vertes, ont donné les dérivés cibles 10-15, respectivement (figure 29).

3.2 Évaluation biologique :

3.2.1. Activité cytotoxique in vitro :

Les activités inhibitrices de croissance in vitro des composés sont influencées par la structure du squelette et l'environnement électronique des molécules, et tous les composés évalués ont démontré une activité dépendant de la concentration.

L'analyse des résultats de l'inhibition de croissance des composés évalués a révélé que la majorité d'entre eux présentaient une cytotoxicité allant de modérée à significative sur les lignées cellulaires cancéreuses.

La doxorubicine a démontré une activité antiproliférative contre les lignées cellulaires avec une concentration d'environ 4 à 5 μM . Selon les critères établis par l'Institut national du cancer, les composés dont l'IC₅₀ est inférieur ou égal à 10 μM sont considérés comme des réussites.

Les composés 6, 7, 11a, 11b, 12, 14 et 16, qui ont été synthétisés dans l'article 1, ont démontré une activité antiproliférative prometteuse contre les trois lignées cellulaires cancéreuses étudiées, comme indiqué dans le tableau 09. Les composés 2 et 15b ont montré une activité antiproliférative significative uniquement contre les cellules du côlon et du sein, mais pas contre les cellules prostatiques. Le manque d'efficacité cytotoxique de ces composés contre les cellules de la prostate pourrait suggérer qu'ils nécessitent un métabolisme préalable pour leur activité, qui n'est peut-être pas fourni par ces cellules. Cependant, cette hypothèse nécessite une investigation plus approfondie. Tous les composés actifs antiprolifératifs ont présenté une grande sélectivité.

Tableau n° 9: La cytotoxicité des nouveaux dérivés de thiadiazole contre l'adénocarcinome du sein humain (MCF-7), le cancer du côlon (HCT-116) et les cellules du cancer de la prostate (PC-3) ainsi que les fibroblastes normaux (WI-38).

Compound	IC ₅₀ (μM) ^a				SI ^b
	MCF-7	HCT-116	PC3	WI-38	
Doxorubicin	4.17 ± 0.2	5.23 ± 0.3	5.22 ± 0.6	4.93 ± 0.8	1.0
2	7.73 ± 0.6	6.18 ± 0.4	11.86 ± 1.1	26.33 ± 3.9	3.1
3	17.02 ± 1.4	34.14 ± 2.6	81.12 ± 4.7	53.05 ± 8.5	1.2
5	55.25 ± 3.5	43.84 ± 3.2	49.97 ± 3.3	61.20 ± 9.1	1.2
6	6.58 ± 0.7	4.19 ± 0.3	7.76 ± 0.6	81.17 ± 4.2	13.1
7	5.51 ± 0.4	3.97 ± 0.2	9.10 ± 0.8	68.67 ± 3.0	11.1
8	48.36 ± 3.0	37.26 ± 2.8	42.01 ± 3.1	47.33 ± 8.1	1.1
9	78.11 ± 4.0	82.39 ± 4.1	75.22 ± 4.7	>100	1.3
11a	6.41 ± 0.4	5.01 ± 0.9	8.47 ± 0.8	92.00 ± 6.4	13.9
11b	9.48 ± 0.8	8.15 ± 0.7	7.41 ± 0.6	89.26 ± 5.3	10.7
12	9.58 ± 0.6	9.62 ± 0.7	4.80 ± 0.3	64.10 ± 4.0	8.0
13	51.09 ± 3.2	59.45 ± 3.7	73.56 ± 4.3	>100	1.7
14	6.70 ± 0.9	6.12 ± 0.8	7.94 ± 0.4	>100	14.7
15a	18.12 ± 1.4	13.78 ± 1.8	11.30 ± 1.4	20.01 ± 4.3	1.4
15b	9.27 ± 3.0	8.65 ± 3.7	15.59 ± 3.3	83.37 ± 9.1	7.5
15c	84.81 ± 4.4	91.27 ± 4.6	>100	>100	1.1
16	8.13 ± 0.5	5.63 ± 0.7	6.30 ± 0.6	84.07 ± 8.7	12.6
19	32.74 ± 2.1	17.03 ± 1.4	24.49 ± 1.9	20.13 ± 4.2	0.8
20	23.81 ± 1.9	25.72 ± 1.9	39.23 ± 2.8	27.00 ± 4.5	0.9
21	14.13 ± 1.2	12.78 ± 1.1	15.38 ± 1.3	15.57 ± 2.4	1.1

^a IC₅₀ values are the mean ± standard deviation (SD) of three separate experiments.

^b SI: selectivity index = IC₅₀ against WI-38 /median IC₅₀ against cancer cells.

En ce qui concerne les résultats de l'inhibition de la croissance des composés synthétisés dans "l'article 3" et leur comparaison avec la DOX, l'étude a révélé que la plupart de ces composés présentaient une cytotoxicité modérée à significative sur les quatre lignées cellulaires cancéreuses, comme indiqué dans le tableau 10. Une analyse plus détaillée des résultats d'inhibition dans les dérivés de 1,3,4-thiadizolopyrimidine a révélé que le composé 4b montrait une inhibition de la croissance accrue sur trois lignées cellulaires cancéreuses, à savoir HepG-2, MCF-7 et PC-3 par rapport à son analogue oxo (4a) ($IC_{50} = 4,22, 8,45$ et $7,76 \mu M$ respectivement, par rapport à $7,45, 9,77$ et $20,23 \mu M$ respectivement).

Il est intéressant de noter que le dérivé (6) a démontré un effet inhibiteur très puissant contre les lignées cellulaires du cancer du sein et du côlon ($IC_{50} = 6,58$ et $4,19 \mu M$ respectivement). De plus, l'analogie (8), qui contient un noyau dihydroimidazo-[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole, a également montré l'activité inhibitrice la plus élevée contre la lignée cellulaire HCT-16, avec un IC_{50} de $3,97 \mu M$.

Concernant les analogues (9a-c), les trois dérivés ont présenté un effet inhibiteur de croissance remarquable contre les lignées cellulaires cancéreuses. Pour les dérivés 10-15, le dérivé oxo (11) a montré une inhibition significative contre les quatre lignées cellulaires ($IC_{50} = 6,85, 6,41, 5,01$ et $8,47 \mu M$ respectivement). De plus, les composés 12, 13 et 15 ont manifesté une excellente activité inhibitrice contre les lignées cellulaires cancéreuses mentionnées. En outre, le dérivé (17) a montré un puissant effet inhibiteur de croissance, en particulier contre les lignées cellulaires HCT-16 et PC-3 (tableau 10).

Les composés synthétisés dans "l'article 2" ont été évalués pour leur activité inhibitrice sur les lignées cellulaires A-549 et HepG-2. L'ordre décroissant d'activité contre la lignée A-549 était : $20b > 20a > 11 > 7 > 23a > 17 > 13 > 20c$. Pour la lignée HepG-2, l'ordre d'activité inhibitrice était : $20b > 11 > 7 > 17 > 13 > 23a > 20a > 20c$ (tableau 11). Le composé 20b s'est avéré le plus actif contre A-549 et HepG-2. Les composés 4, 9, 15, 23b et 23c étaient inactifs contre A-549 et HepG-2 ($IC_{50} = 0,100 \mu M$). Les autres composés ont montré une activité inhibitrice modérée ($IC_{50} = 12,4-91,7 \mu M$).

Tableau n° 10 : Activité cytotoxique des nouveaux composés contre les lignées cellulaires cancéreuses HepG-2, MCF-7, HCT-116 et PC-3.

N° CP	Cytotoxicité in vitro IC50 (µM) ± SD			
	HepG-2	MCF-7	HCT-116	PC3
DOX	5,43 ± 0,24	4,17 ± 0,2	5,23 ± 0,3	8,87 ± 0,6
2	5,34 ± 0,21	7,73 ± 0,6	6,18 ± 0,4	11,86 ± 1,1
3	9,54 ± 1,24	10,02 ± 1,4	6,14 ± 2,6	8,12 ± 4,7
4a	7,45 ± 1,11	9,77 ± 1,48	23,52 ± 4,12	20,23 ± 3,18
4b	4,22 ± 0,94	8,45 ± 0,75	33,14 ± 6,52	7,76 ± 0,6
5	22,5 ± 2,80	55,25 ± 3,5	43,84 ± 3,2	49,97 ± 3,3
6	12,18 ± 2,53	6,58 ± 0,7	4,19 ± 0,3	7,76 ± 0,6
8	7,22 ± 1,85 6,8	5,51 ± 0,4	3,97 ± 0,2	9,10 ± 0,8
9a	± 0,65 5,22 ±	4,36 ± 2,0	5,26 ± 2,85	8,01 ± 2,1
9b	0,94 8,45 ±	6,25 ± 0,75	6,20 ± 4,52	6,76 ± 0,9
9c	1,11 22,2 ±	10,25 ± 2,48	11,52 ± 2,12	9,23 ± 1,18
dix	2,20 6,85 ±	78,11 ± 4,0	82,39 ± 4,1	75,22 ± 4,7
11	0,85 8,44 ±	6,41 ± 0,4	5,01 ± 0,9	8,47 ± 0,8
12	1,10 8,66 ±	9,48 ± 0,8	8,15 ± 0,7	7,41 ± 0,6
13	1,44 20,6 ±	9,58 ± 0,6	9,62 ± 0,7	4,80 ± 0,3
14	2,14	51,09 ± 3,2	59,45 ± 3,7	73,56 ± 4,3
15	9,21 ± 1,05	6,70 ± 0,9	6,12 ± 0,8	7,94 ± 0,4
16	11,34 ± 2,11	84,81 ± 4,4	91,27 ± 4,6	>100
17	9,54 ± 1,24	8,13 ± 0,5	5,63 ± 0,7	6,30 ± 0,6
18	15,31 ± 4,21	32,74 ± 2,1	17,03 ± 1,4	24,49 ± 1,9
19	17,24 ± 4,04	23,81 ± 1,9	25,72 ± 1,9	39,23 ± 2,8
20	14,63 ± 2,12	14,13 ± 1,2	12,78 ± 1,1	15,38 ± 1,3

DOX : Doxorubicine.

SD : écart type.

Tableau n° 11: Activité inhibitrice in vitro des composés 4, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 20a-c et 23a-c contre les lignées cellulaires tumorales.

Testé composés	Lignées cellulaires tumorales		Testé composés	Lignées cellulaires tumorales	
	A-549	HepG-2		A-549	HepG-2
4	132,9±7,4	281±5,8	20a	11,6±0,6	86,6±2,9
7	30,6±2,8	35,9±3,1	20b	4,37±0,7	8,03±0,5
9	122,6±8,1	123,8±9,7	20c	80,4±10,8	91,7±9,1
11	23,2±0,9	22,4±1,8	23a	32,1±1,4	72,6±8,1
13	68,5±6,7	70,1±10,2	23b	108,3±7,5	316,7±19,8
15	158,9±12,1	175,7±9,8	23c	146,2±11,8	137,2±7,9
17	48,1±5,6	68,9±8,2	Cisplatine	0,95±0,9	1,40±1,1

Remarque : L'activité inhibitrice in vitro des composés 4, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 20a-c et 23a-c contre les lignées cellulaires tumorales est exprimée en moyenne ± SD.

3.3 Amarrage moléculaire

L'objectif principal de cette étude était d'approfondir la compréhension des interactions moléculaires entre les composés synthétisés et l'enzyme VEGFR-2. Selon les études de docking réalisées dans "l'article 1", le composé 7, avec son orientation la plus favorable vis-à-vis du VEGFR-2, s'est avéré être le meilleur inhibiteur du récepteur (Figure 30). En revanche, l'effet inhibiteur réduit des composés 2 et 15b sur le VEGFR-2 pourrait s'expliquer par l'absence d'une taille appropriée de

la tête hydrophobe, qui constitue une caractéristique pharmacophorique préexistante dans le médicament de référence.

En outre, dans le cadre de l'article 2, une étude de docking moléculaire à l'aide du logiciel MOE 2014.09 a été réalisée pour analyser les énergies de liaison et les poses d'amarrage entre le composé 20b et l'enzyme DHFR, afin d'évaluer l'affinité du composé 20b en fonction de son énergie de liaison avec l'enzyme. Les résultats obtenus ont confirmé l'activité biologique du composé 20b (Figure 31).

Les résultats de l'étude finale, présentée dans l'article 3, ont confirmé que les composés ancrés (4b, 6, 8, 9a) présentaient un mode de liaison similaire au ligand VEGFR-2, ce qui pourrait expliquer leur activité inhibitrice significative sur le VEGFR-2 (Figure 32).

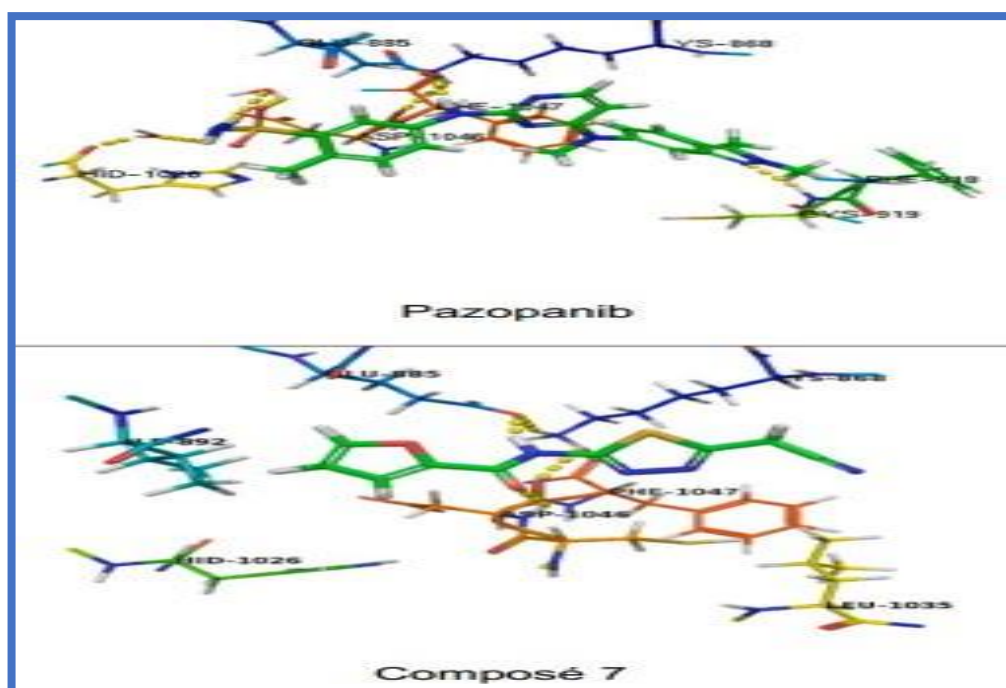


Figure 30 : Mode de liaison prédit du pazopanib, 7 avec le récepteur VEGFR-2.

Les interactions de liaison hydrogène sont représentées par des lignes pointillées jaunes. Les résidus en contact avec le ligand sont mis en évidence sous forme de lignes. Liaisons H (lignes pointillées jaunes), hydrogène (blanc), azote (bleu), oxygène (rouge) et soufre (jaune).

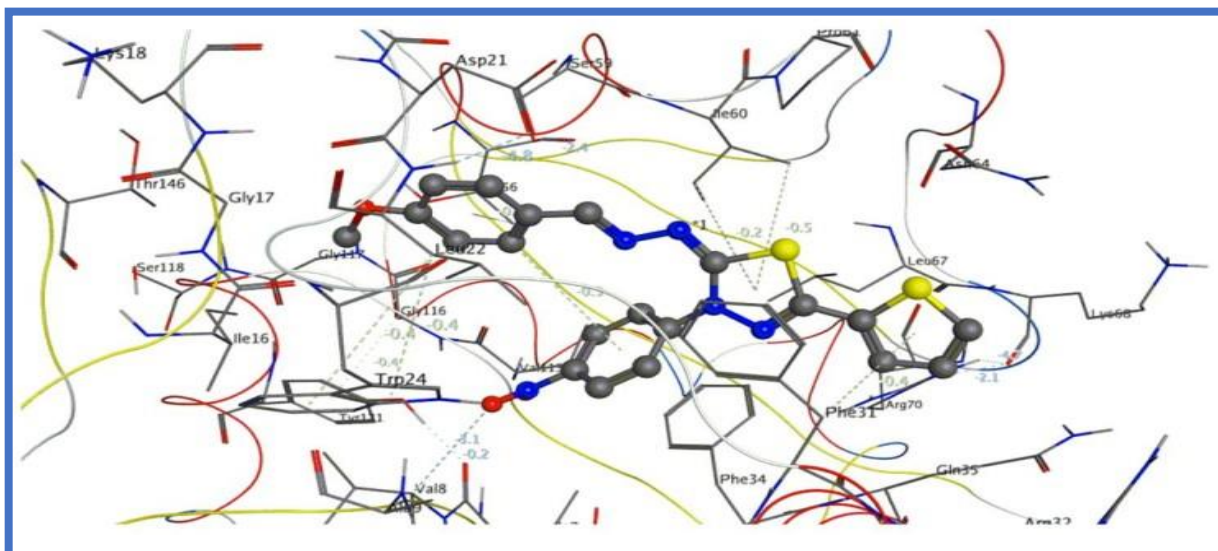


Figure 31: La représentation tridimensionnelle montre les interactions du composé 20b et des acides aminés de la poche de l'enzyme DHFR.

Abréviation : DHFR, dihydrofolate réductase.

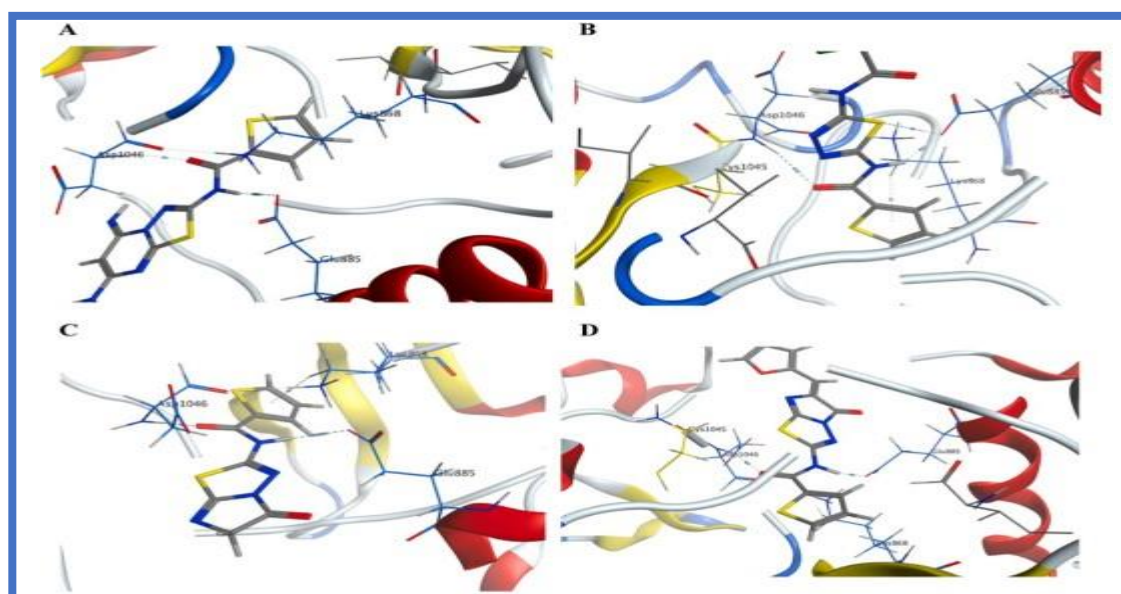


Figure 32 : (A) Légende 3D du composé 4b coloré par les éléments et site actif du VEGFR-2 coloré en bleu.
(B) Légende 3D du composé 6 coloré par des éléments et site actif du VEGFR-2 coloré en bleu.
(C) Légende 3D du composé 8 coloré par des éléments et site actif du VEGFR2 coloré en bleu.
(D) Légende 3D du composé 9a coloré par des éléments et site actif du VEGFR2 coloré en bleu.

4. Discussion

Ce travail a impliqué la synthèse de nouvelles séries de dérivés de 1,3,4-thiadiazole qui ont été évaluées pour leur activité antitumorale *in vitro* sur des lignées cellulaires de cancer humain. Les résultats ont révélé que tous les composés actifs mentionnés dans les articles 1 et 2 étaient de bons inhibiteurs du VEGFR-2, avec les composés 7 (article 1) et 9 (article 2) se distinguant comme les meilleurs inhibiteurs du récepteur. Dans le cas de l'article 2, le composé 20b a démontré des activités prometteuses contre les lignées cellulaires cancéreuses, et les résultats de l'amarrage moléculaire ont confirmé son efficacité biologique.

L'analyse des résultats d'amarrage avec le VEGFR-2 a mis en évidence l'importance des interactions avec Glu885, Cys919 et Asp1046 pour les inhibiteurs du VEGFR-2. De plus, les domaines d'interaction hydrophobes situés dans la poche de liaison semblent jouer un rôle déterminant dans l'affinité du VEGFR-2. La présence de la fraction amide a également été identifiée comme un facteur crucial pour l'affinité du récepteur, en particulier en établissant des interactions de liaison hydrogène avec les résidus d'acides aminés clés tels que Glu885, Lys868 et Asp1046. De plus, la présence du cycle furane, du fragment carboxamide et du fragment thiadiazole s'est révélée essentielle pour augmenter l'affinité avec le VEGFR-2 grâce à des liaisons hydrogène supplémentaires et des interactions hydrophobes.

Bien que l'étude d'amarrage ait réussi à prédire la protéine cible (VEGFR-2) des dérivés de thiadiazole nouvellement synthétisés, elle n'a pas pu identifier les meilleurs inhibiteurs du récepteur. Cependant, dans l'ensemble, ces nouvelles séries de 1,3,4-thiadiazoles se révèlent prometteuses en tant qu'agents antitumoraux potentiels contre des lignées cellulaires cancéreuses humaines, et elles pourraient être exploitées à l'avenir en tant que puissants médicaments anticancéreux.

Partie 2 :

Inhibiteurs du récepteur 2 du facteur de croissance
épidermique humain (HER2).

1. Matériel					
Numéro d'article	Auteurs	Titre	Année	Université/ pays	Laboratoire
01	Snehal S. Ashtekar1 · Neela M. Bhatia1 Manish S. Bhatia2	Exploration des pistes du domaine naturel ciblant HER2 dans le sein Cancer : une approche in silico	2018	- Département de l'assurance qualité, Bharati Vidyapeeth Collège de pharmacie, près de Chitranagari, Kolhapur, Maharashtra 416013, Inde - Département de chimie pharmaceutique, Bharati Collège de pharmacie Vidyapeeth, Kolhapur, Maharashtra 416013, Inde	
02	Shailima Rampogu, Minky Son, Ayoung Baek, Chanin Park, Rabia Mukthar Rana, Amir Zeb, Saravanan Parameswaran,	Cibler des composés naturels contre le domaine HER2 kinase en tant que médicaments anticancéreux potentiels en appliquant des	2018	-Gyeongsang National University (GNU), 501 Jinjudaero, Jinju 52828, République de Corée	Centre de recherche en biologie moléculaire et biotechnologie végétales (PMBBRC)

	Keun Woo Lee.	approches de modélisation moléculaire basées sur les pharmacophores			
03	Hiba Zalloum Rabab Tayyem Basha'er Abu Irmaileh Yasser Bustanji Malek Zihlif Mohammad Mohammad Talal Abu Rjai Mohammad	Découverte d'un nouveau facteur de croissance épidermique humain Inhibiteurs du récepteur2 (HER2) pour une utilisation potentielle comme anticancéreux Agents via la modélisation de pharmacophores à base de ligands	2015	- université de Jordanie Département de biopharmacie et de pharmacie clinique, Faculté de pharmacie, - université de Jordanie, Département de pharmacologie, Faculté de médecine, - université de Jordanie, Département des sciences pharmaceutique, Faculté de pharmacie, - Université de Jordanie Département de chimie, Faculté des sciences,	Centre de recherche Hamdi Mango pour la recherche scientifique

2. Méthode

Dans l'objectif de trouver un traitement anticancéreux novateur, une étude comparative basée sur une revue bibliographique sera entreprise pour examiner les différentes méthodes utilisées dans les articles choisis ci-dessus. L'accent sera mis sur un inhibiteur du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2).

2.1 Préparation de cibles protéiques :

La cible protéique est constituée de cellules contenant le récepteur HER2, responsable de la croissance du cancer. Dans les articles 01 et 02, la structure protéique du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), complexée avec le N-{2-[4-(3-chloro-4-(3-(trifluorométhyl)phénoxy)phényl)amino]5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]éthyl}-3-hydroxy-3-méthylbutanamide « TAK-285 » (code PDB : 3RCD), a été sélectionnée comme cible protéique à partir de la banque de données sur les protéines au format PDB (pdb). La structure de la protéine a été affinée pour l'étude en éliminant les molécules d'eau et en ajoutant des atomes d'hydrogène à l'aide du module Biopredicta. Les autres paramètres de configuration ont été laissés à leurs valeurs par défaut. Les résidus d'acides aminés manquants dans le récepteur ont été complétés et les éventuelles cavités de liaison au ligand ont été identifiées.

Dans l'article 03, les lignées cellulaires de cancer de l'ovaire humain SKOV-3 et du sein MCF-7 ont été utilisées. Les lignées cellulaires cancéreuses ont été obtenues auprès de l'American Type Culture Collection (ATCC). Les cellules de carcinome ovarien humain SKOV-3 ont été cultivées dans le milieu 5 α de McCoy, tandis que les cellules MCF-7 ont été cultivées dans le milieu RPMI-1640. Les milieux de culture ont été complétés avec 10 % de sérum bovin fœtal inactivé, 10 mM de L-glutamine, 100 unités/mL de pénicilline et 100 mg/mL de streptomycine. Toutes les cellules ont été incubées à 37°C dans une atmosphère humidifiée contenant 5 % de CO₂. Les milieux de culture ont été changés toutes les 48 à 72 heures, et les cellules étaient généralement à 80 % de confluence au moment du passage.

Tableau n°12 : Protéines Ciblées dans les Articles 01, 02 et 03.

Article	Cible protéique	
	Type	Référence
01 et 02	Récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) complexé avec TAK285 ayant le code PDB : 3RCD	La base de données PDB

03	Culture des lignées cellulaires de cancer de l'ovaire humain SKOV3 et MCF7 du sein	De l'American Type Culture Collection (ATCC)
-----------	--	--

2.2 Préparation des ligands :

Les ligands utilisés comprennent à la fois des composés anticancéreux naturels, comme indiqué dans les articles 01 et 02, ainsi que des composés synthétiques, comme dans l'article 03. Dans l'article 01, 350 composés phytochimiques tels que les anthocyanidines et les flavonoïdes ont été utilisés. Dans l'article 02, 82 composés naturels provenant de la base de données UNPD (Universal Natural Product Database) ont été utilisés, tandis que dans l'article 03, 115 produits chimiques du NCI (National Cancer Institute) ont été utilisés.

Dans l'article 01, des inhibiteurs du HER2, tels que le lapatinib et le neratinib, ont été utilisés en tant que molécules de référence pour le cancer du sein, ainsi que d'autres inhibiteurs de protéine kinase (non-HER2) pour une comparaison avec les inhibiteurs du HER2. Les articles 02 et 03 ont démontré des valeurs logarithmiques d'activité inhibitrice (IC₅₀) pour différencier les composés actifs des inactifs. Dans l'article 02, les composés ayant une valeur d'IC₅₀ inférieure à 100 nmol/L sont considérés comme les plus actifs, tandis que ceux ayant une valeur d'IC₅₀ supérieure à 10 000 nmol/L sont considérés comme les moins actifs. En revanche, dans l'article 03, les composés ayant une valeur d'IC₅₀ inférieure à 40 nM sont considérés comme les plus actifs, tandis que ceux ayant une valeur d'IC₅₀ égale à 50 000 nM sont considérés comme les moins actifs.

Tableau n°13 : Types de Ligands Utilisés dans les Articles.

Article	Ligands
01	Composés phytochimiques tels que les anthocyanidines et les flavonoïdes ...etc.
02	Composés naturels de source UNPD
03	Produits chimiques du NCI

2.3 Modélisation moléculaire :

2.3.1. Étude d'amarrage moléculaire :

Tous les ligands préparés ont été criblés en tenant compte des meilleures poses prédites d'interaction avec le récepteur (bons scores d'amarrage). Le mode d'amarrage flexible a été sélectionné, ce qui permet d'obtenir une géométrie optimale pour l'interaction récepteur-ligand en modifiant les torsions internes du ligand dans le site actif, tandis que le récepteur reste fixe. Par

ailleurs, le score d'amarrage calcule l'affinité de liaison d'un complexe protéine-ligand donné en prenant en compte la structure tridimensionnelle connue, et il comprend des termes pour les interactions des liaisons hydrogènes, les forces de van der Waals et les effets hydrophobes.

Le logiciel VLife Molecular Design Suite 4.6 a été utilisé dans l'article 01, ainsi que ChemDraw pour la représentation en structure 2D. Dans l'article 02, le protocole CDOCKER disponible dans Discovery Studio a été utilisé pour le docking, et la structure 2D a été représentée avec CHARMMff.

Pour l'article 02, l'analyse de la dynamique moléculaire a été effectuée à l'aide de Gromacs V5.0.6 afin de mieux comprendre la stabilité de la liaison et les changements conformationnels du site actif.

Tableau n°14 : Logiciels Utilisés dans les Articles 01 et 02.

Article	Logiciel utilisé	
	3D	2D
01	VLife Molecular Design suite 4.6	ChemDraw
02	Cdocker disponible sur le Discovery Studio	CHARMff

2.3.2. Modélisation pharmacophorique :

Tout d'abord, choisissez le meilleur pharmacophore parmi les hypothèses générées. Le logiciel tente de minimiser une fonction de coût composée de trois termes : le coût de poids, le coût d'erreur et le coût de configuration. La validation de le pharmacophore est basée sur un test appelé le test de randomisation de Fischer. Ce test a été adapté pour évaluer la signification statistique de l'hypothèse choisie avec un niveau de confiance de 95 %. D'autres méthodes, telles que la méthode de l'ensemble de test et la méthode de l'ensemble de leurre, ont été utilisées pour évaluer la capacité du modèle de pharmacophore à identifier des composés autres que ceux de l'ensemble d'apprentissage, avec la même ampleur que les activités expérimentales, et pour évaluer sa capacité à différencier les composés actifs des composés inactifs.

Par conséquent, un criblage virtuel basé sur le pharmacophore a été effectué en considérant le pharmacophore validé comme hypothèse dans la requête en 3D.

Dans l'article 01, un modèle de pharmacophore 3D a été développé à l'aide du module MOI Sign de VLife Molecular Design Suite 4.6. Quant aux articles 02 et 03, des modèles de pharmacophore 3D basés sur QSAR ont été utilisés, avec Discovery Studio (DS) V4.6 (article 02) et Discovery Studio 2.5.5 (article 03). Les structures 2D correspondantes ont été esquissées à l'aide de ChemSketch pour l'article 02 et CS ChemDraw Ultra 6.0 pour l'article 03.

Tableau n°15 : Logiciels de Criblage Virtuel Utilisés dans les Trois Articles.

Article	Logiciel utilisé	
	3D	2D
01		
	dy module MOI Sign de Vlife MDS 4.6	
02	Discovery Studio V4.6	ChemSketch
03	Discovery Studio 2.5.5	CS ChemDraw ultra 6.0

3. Résultats

3.1 Résultats de préparation de la cible protéique :

Dans les articles 01 et 02, TAK-285 a été identifié comme un nouvel inhibiteur double de la protéine kinase erbB qui cible spécifiquement le récepteur du facteur de croissance épidermique humain (EGFR) et HER2. En utilisant la structure de la cible protéique, il a été observé que le récepteur sélectionné était composé de quatre chaînes (A, B, C et D) d'acides aminés, d'une longueur de chaîne de 338 et présentant un total de 7 cavités. La cavité 4 présentait une hydrophobicité plus élevée que les autres cavités, et tous les résidus d'acides aminés en interaction avec le ligand de référence étaient présents dans cette même cavité.

Alors que dans l'article 03, les cellules MCF-7, une lignée cellulaire mammaire humaine, exprimant des niveaux faibles de HER2, ont été utilisées pour démontrer l'activité inhibitrice sélective des composés testés sur HER2.

3.2 Résultats de préparation des ligands :

Dans l'article 02, les composés ayant un IC50 inférieur à 100 nmol/L sont considérés comme les plus actifs, ceux ayant un IC50 compris entre 100 et 1000 nmol/L sont considérés comme moins actifs, et ceux ayant un IC50 supérieur à 1000 nmol/L sont considérés comme inactifs. Ainsi, les composés numérotés de 1 à 14 sont les plus actifs parmi ceux étudiés (Tableau 16).

Les composés les plus actifs dans l'article 03 ont un IC50 inférieur à 40 nM. Ces composés comprennent les numéros 2, 3, 7, 8, 10, 11, 12, 19, 20, etc., avec des valeurs d'IC50 respectives de 27, 23, 38, 31, 11, 18, 12, 32, 35 nM, etc.

Étude Comparative Bibliographique

Tableau n° 16: Valeurs d'activité estimées et expérimentales de l'ensemble d'entraînement selon Hypo1 Erreur, rapport de l'activité prédite (Pred IC50) à l'activité expérimentale (Exp IC50) ou son inverse négatif si le rapport est <1 Les valeurs IC50 100 nmol/L sont les plus actives (+++), les valeurs IC50 entre 100 nmol/L et 10 000 nmol/L sont modérément actives (++) et les valeurs IC50 > 10 000 nmol/L sont les composés les moins actifs (+).

Nom	Erreur	Estimation IC50 nmol/L	Activité IC50 nmol/L	Erreur	Échelle expérimentale	Échelle prédictive
1	13,47	0,77	0,003	280	+++	+++
2	13,37	0,82	0,008	130	+++	+++
3	13,43	0,85	0,029	32	+++	+++
4	12,98	0,85	0,091	29	+++	+++
5	13,51	0,86	0,32	2,4	+++	+++
6	13,48	0,88		1,2	+++	+++
7	13,17	0,92	1	1,3	+++	+++
8	11,33	1,1		28	+++	+++
9	13,47	1,7	2,2 4 5,1	6	+++	+++
dx	12,92	1,8	8,9	3	+++	+++
11	13,45	2,6	11	13	+++	+++
12	13,46		23	27	+++	+++
13	10,73	3	35	14	++	+++
14	10,16	78	80	21	++	+++
15	13,15	120	110	64	++	++
16	11,09	200 240	120	1,6	++	++
17	11,51	470	250	3,2	++	++
18	10,52	500	510	1,5	++	++
19	11,01	520	710	2,9	++	++
20	10,7	740	1200	2,4	++	++
21	10,68	810	1300	2,5	++	++
22	9,84	1000	2400	1,5	++	++
23	8,98	1100	4300	6,1	++	++
24	9,36	1700	5500	1,9	++	++
25	10,38	3600	10000	9,5	++	++
26	10,37	4600	14000	13	++	+
27	10,49	11000	21000	26	+	+
28	9,19	16000	46000	2,8	+	+
29	9,73	26000	90000	20	+	+
30	6,74	250000	1400000	3,3	+	+
31	6,09	4500000	3000000	6,7	+	+
32	7,99	20000000	25000000	99	+	+

3.3 Résultats d'amarrage moléculaire :

3.3.1. Analyse des scores d'amarrage :

Dans l'article 01, les scores d'amarrage du ligand de référence (TAK-285) et des médicaments utilisés en clinique sont répertoriés dans le (tableau 17). Le ligand de référence a obtenu un score d'amarrage de -116,25, indiquant une forte affinité avec le récepteur cible, comme il est bien connu qu'un score d'amarrage inférieur indique une forte affinité.

Les molécules cliniquement rapportées telles que le lapatinib et le nératinib ont montré des scores d'amarrage légèrement plus élevés que le ligand de référence. Les autres inhibiteurs des récepteurs de la tyrosine kinase tels que le dasatinib, l'erlotinib, le géfitinib, le sorafénib et le sunitinib ont présenté respectivement des scores d'amarrage de -98, -95, -64, -71, -62, -74, -72, -16 et -65,34.

Les études d'amarrage des inhibiteurs de HER2 utilisés en clinique ont révélé qu'un score d'amarrage minimal de -60 ou moins était essentiel pour cibler HER2, en plus de la similarité des interactions avec les inhibiteurs.

Tableau n° 17: Scores d'amarrage et analyse des interactions des médicaments ciblant HER2 Utilisés en clinique et d'autres inhibiteurs de kinase.

Ligand	Pointage du quai	π -empilement		Liaison hydrogène		Interactions avec les frais	
		Acides aminés	Distance (Å)	Acides aminés	Distance (Å)	Acides aminés	Distance (Å)
TAK-285 (ligand de référence)	-116,25	PHE731	5.159	MET801	2.245	ASP863	4.224
				LYS753	2.470		
Nératinib	-99,46	PHE731	5.087	LYS753	2.538	ASP863	4.511
					2.536		
Lapatinib	-85,04	PHF1004	5.168	LYS753	2.544	ASP863	3.969
Dasatiniba	-98,95	PHE864	5.244	ASP863	2.505	-	-
Erlotiniba	-64,71	PHE731	4.911	LYS753	1.411	-	-
					1.552		
Géfitiniba	-62,74	-	-	ALA730	2.402	-	-
				PHE731	2.437		
				LYS753	2.567		
Sorafénib	-72,16	PHE731	4.341	LYS753	1.928	ASP863	4.907
				ASN850	2.316		
Sunitiniba	-65,34	PHF1004	4.621	CYS805	2.556	-	-

Parmi les 350 molécules criblées, les critères de sélection incluaient un seuil de score d'amarrage de -60 ainsi que la similarité des interactions avec les médicaments utilisés en pratique clinique. Dans cette étude, 22 composés ont satisfait à ces critères. Le tableau 19 présente les valeurs de calcul du péonidine-3-O-glucoside qui a obtenu le score d'amarrage le plus bas (-92,86), tandis que l'étain de querce a obtenu le score le plus élevé (-56,77).

Dans l'article 02, les résultats d'amarrage ont révélé que le composé de référence a généré une énergie d'interaction -Cdocker de 46,08 et une énergie Cdocker de 19,16, ce qui a été défini comme seuil de sélection pour les principaux candidats. Ensuite, 33 composés ont obtenu un score dock plus élevé que le composé de référence. Ces composés ont ensuite été évalués manuellement pour leurs interactions de liaison hydrogène et leur mode de liaison a été analysé. Deux composés ont été remarqués pour interagir avec les résidus clés situés dans la poche de liaison de la protéine, affichant un score de dock plus élevé que la référence, comme indiqué dans le (tableau 18).

Tableau n° 18: Résultats dock correspondants de la référence et des candidats principaux calculés par le protocole Cdocker.

Composé nom	-Cdocker énergie	-Énergie d'interaction Cdocker
Référence	19.16	46.08
Hit1	20h45	65,41
Hit2	34,81	62.04

3.3.2. Analyse de l'interaction des ligands avec le récepteur HER2 :

L'analyse de l'interaction des ligands avec le récepteur HER2 dans l'article 01 a révélé que Lapatinib et Neratinib présentaient une interaction de charge avec ASP863 ainsi qu'une interaction π avec PHE731 et PHE1004, ce qui favorisait leur liaison avec la cible HER2. Ces interactions étaient absentes dans les autres inhibiteurs de tyrosine kinase. On a observé que la molécule Sorafénib présentait les mêmes interactions que le Neratinib, ce qui la rendait active sur les lignées cellulaires HER2+ résistantes au Lapatinib et au Trastuzumab. En revanche, le Dasatinib, l'Erlotinib, le Gefitinib et le Sunitinib présentaient une affinité pour le récepteur HER2 mais n'étaient pas efficaces.

Parmi les 22 hits, 8 d'entre eux, à savoir le péonidine-3-O-Glucoside, la berbérine, la cyanidine, la delphinidine, la malvidine, la pelargonidine et la péterdine (la plupart étant des Anthocyanidines), ont montré une interaction de charge avec ASP863, ce qui les rend potentiellement ciblés par HER2. Les produits flavonoïdes tels que la quercétine, la casticine, le centaureidin, la taxifoline, la quercétine 3,5,7,3'-tétraméthyléther, la quercétine pentaméthyléther, la scutellaréine tétraméthyléther, l'épicatéchine, l'apigénine, la casticine et la kurarinone ont montré des scores d'amarrage plus élevés

Étude Comparative Bibliographique

que le nératinib (-98,95) et des scores d'amarrage très proches de l'erlotinib (-64,71), suggérant qu'ils pourraient agir comme des inhibiteurs de tyrosine kinase en modifiant l'interaction de charge avec ASP863, ciblant ainsi HER2 (Tableau 19).

Tableau n°19: Scores d'amarrage et analyse d'interaction des résultats obtenus à partir du domaine naturel ayant une affinité avec HER2

Ligand	Dock score et empiement		Liaison hydrogène		Interactions avec les frais		
		Acides aminés	Distance (Å)	Acides aminés	Distance (Å)	Acides aminés	Distance (Å)
Quercétine	-56,77	PHE731	5.480	ALA730	2,286	-	-
				PHE731	2,396		
				LYS753	1,271		
*Féonidine-3-O-glucoside	-92,86	-	-	LEU726	1.854	ASP863	4.978
Casticine	-73,08	PHE731	5.013	ALA730	2.303	-	-
				LYS753	1.426		
Centauroïdine	-67,25	PHE731	4.509	PHE731	1,822	-	-
				LYS753	2,405		
				ARG849	2,273		
				VAL884	2,443		
Taxifoline	-59,37	PHE731	5.093	PHE731	1,937	-	-
				LYS753	1,961		
				ARG849	1,745		
				ARG849	2,311		
Quercétine 3,5,7,3'-tétraméthyl éther -66,65		PHE731	5.004	PHE731	2.007	-	-
				LYS753	1.508		
Éther pentaméthylque de quercétine	-65,15	PHE731	5.490	ALA730	2,497	-	-
				PHE731	2,372		
				LYS753	1,474		
Éther tétraméthylque de scutellaréine	-70,95	PHE731	4.226	LYS753	1,389, 2,292	-	-
				VAL884	1,943		
épicatéchine	-58.06	PHE731	4.848	PHE731	1,927	-	-
				LYS753	2,580		
					2,506		
Apigénine	-57,51	PHE731	5.192	LYS753	1.307	-	-
Arctigénine	-71,39	PHE731	5.296	PHE731	2,003	-	-
				PHE731	1,545		
				LYS753	2,310		
				VAL884	2,234		
*Berbérine	-63,48	-	-	-	-	ASP863	3.954
Casticine	-70.06	PHE731	4.787	PHE731	2.590	-	-
				LYS753	1.244		
*Acide cimicifuge G	-81,82	PHE731	4.117	LYS753	2.381	LYS753	3.373
*Cyanidine	-65,40	-	-	ALA730	1.961	ASP863	3.520
				PHE731	2.096		
				LYS753	1.400		
*Delphinidine	-68,45	-	-	LYS753	2.549	ASP863	4.841
				LEU796	2.343		
Honokiol	-57,79	PHE731	4.124	PHE731	2.276	-	-
				LYS753	2.181		
Kurarinone	-71,39	PHE731	5.485	LYS753	2.518		
*Malvidin	-67,73	-	-	LYS753	2.427, 2.471	ASP863	4.976
*Pélagonidine	-62,56	PHE731	5.408	LYS753	1.329	ASP863	3.485
*Pétudin	-63,65	PHE731	4.485	LYS753	1.848	ASP863	4.267
Rhin	-57,49	-	-	LYS753	2.082	LYS753	4.201

Dans l'article 02, la dynamique moléculaire a été utilisée pour obtenir ces résultats (Tableau 20 ; Figure 33) :

- La référence a formé une liaison hydrogène avec ASP855, ainsi que des interactions de van der Waals avec LEU777, ARG841, THR854, et des interactions p-sigma avec THR790 et PHE856.
- Le hit 1 a formé deux liaisons hydrogène, une avec LYS705 et l'autre avec PHE856, ainsi que des interactions de van der Waals avec LEU777, THR790, MET793, THR854 et ASP855.
- Le hit 2 a formé trois liaisons hydrogène avec THR854, ASP855 et PHE856, ainsi que des interactions de van der Waals avec THR790.

Tableau n° 20: Interactions moléculaires détaillées entre les complexes protéine-Hit. Les interactions des liaisons hydrogène sont démontrées au niveau de l'atome.

Liaison hydrogène	liaisons p	Alkyle/p- alkyle	interactions de van der Waals
Interactions <3Å			
Réf Asp855:OD1-H9 (2.9)	Thr90, Met766, Phe856	Val726, Ala743, Lys745, Cys775, Leu844, Leu858,	Ile744, Arg776, Leu777, Ile789, Cys797, Arg841, Asn842, Thr854
Hit1 Lys745 : HZ3-O9 (1.8)	Phe856,	Lys745	Leu718, Gly719, Ile744, Val769, Arg776, Leu777, Ile789, Thr790, Leu792, Met793, Gly796, Asp800, Leu844, Thr854, Leu858, Phe997
Hit2 Phe856:O-H48 (1.8) Thr854 : HG1-O23 (2.1) Asp855 : HN-O23 (2.9) Phe856:O-H66 (2.4)	Phe856	Phe856	Gly719, Ala743, Lys745, Cys775, Arg776, Leu788, Thr790, Leu792, Pro794, Cys797, Leu844, Phe997, Leu1001

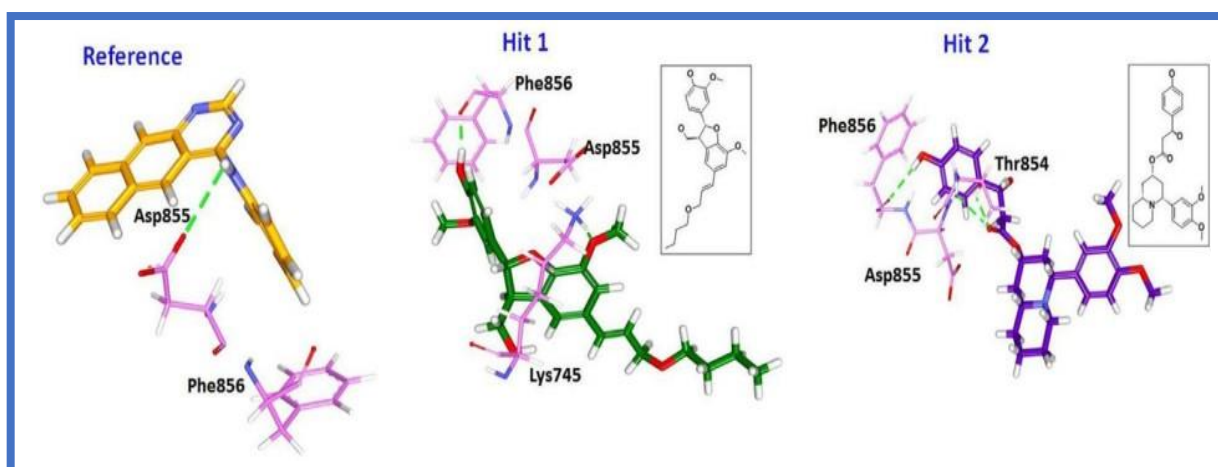


Figure 33 : Les conformations de liaison et l'interaction de la liaison hydrogène de la référence et des Hits avec les résidus clés de la protéine. Les liaisons hydrogène sont représentées en pointillés

verts et les résidus protéiques sont représentés en modèle de bâton rose. Les structures 2D de Hit1(A) et Hit2 (B) sont représentées en boîte noire.

3.4 Résultats de la modélisation pharmacophorique :

Les hypothèses pharmacophoriques expliquent la diversité de la bioactivité en se référant à la position géométrique des caractéristiques chimiques présentes dans les molécules qui sont utilisées pour les générer. Le modèle pharmacophore est constitué d'un ensemble de caractéristiques essentielles à l'activité biologique des ligands, qui sont disposées dans un espace tridimensionnel.

3.4.1. Validation de l'hypothèse de pharmacophore :

Le coût total et le test de randomisation de Fisher ont été utilisés pour évaluer la qualité du pharmacophore généré. Le coût de configuration, le coefficient de corrélation et le RMSD sont d'autres paramètres utilisés pour estimer sa qualité. Parmi les hypothèses sélectionnées, celle qui inclut les quatre composés pharmacophoriques a été choisie. Dans l'article 01, un modèle de pharmacophore (hypothèse) a été développé pour le Lapatinib. En revanche, dans l'article 02, le coût fixe et le coût nul ont été utilisés pour évaluer la qualité du pharmacophore généré.

Le coût fixe fait référence au coût de l'hypothèse théorique capable de prédire l'activité des composés de l'ensemble d'apprentissage avec une marge d'erreur minimale. Le coût nul représente le coût de l'hypothèse dépourvue de caractéristiques qui attribue à chaque activité une valeur proche de la moyenne. Pour obtenir un modèle statistiquement fiable avec une fiabilité de plus de 90%, la différence entre les deux coûts doit être de 70 bits. En plus du coût de configuration, le coefficient de corrélation et le RMSD sont également utilisés pour évaluer la qualité du pharmacophore. De manière générale, le coût de configuration du pharmacophore le plus fiable doit être inférieur à 17, ce qui reflète la complexité de l'hypothèse. Quant au RMSD, il définit la qualité de la corrélation entre les valeurs d'activité expérimentales et estimées (tableau 21).

Tableau n° 21 : Colonne tabulaire illustrant les détails des dix principales hypothèses générées à l'aide d'HypoGen. Différence de coût entre le coût nul et le coût total. Le coût nul, le coût fixe et le coût de configuration sont respectivement de 511,33, 120,33 et 11,57. hydrophobe aliphatique (HyA) et anneau aromatique (RA), respectivement.

Hypo non	Coût total	Différence de coût	RMSDa	Corrélation	Caractéristiquesb	Ajustement maximal
Hypo1	219,91	219,42	2,35	0,88	HBA, HyP, HyP, PR	13,70
Hypo2	225,15	286,19	2,45	0,87	HBA, HyP, HyA, PR	13,02
Hypo3	226,93	284,40	2,48	0,86	HBA, HyP, HyA, PR	12,71
Hypo4	229,23	282,10	2,50	0,86	HBA, HyP, HyP, PR	12,86
Hypo5	229,38	281,95	2,53	0,86	HBA, HyP, HyP, PR	12,21
Hypo6	229,47	281,86	2,54	0,86	HBA, HyP, HyA, PR	11,86
Hypo7	229,77	281,56	2,54	0,86	HBA, HyP, HyP, PR	12,21
Hypo8	230,63	280,70	2,56	0,86	HBA, HyP, HyA, PR	11,90
Hypo9	238,22	273,11	2,66	0,84	HBA, HyP, HyA, PR	11,55
Hypo10	240,60	270,74	2,69	0,84	HBA, HyP, HyA, PR	11,42

Étude Comparative Bibliographique

Parmi les 10 hypothèses générées, l'Hypothèse 1, qui comprend un accepteur de liaison hydrogène (HBA), un anneau aromatique (RA) et deux caractéristiques hydrophobes (HyP), a été identifiée comme le meilleur pharmacophore en respectant les critères de Debnath (Figure 34). L'Hypothèse 1 a obtenu la plus grande différence de coût (219,42), le plus faible écart quadratique moyen (RMSD) de 2,35, une valeur d'ajustement accrue (13,70) et un coefficient de corrélation de 0,88 (Tableau 21).

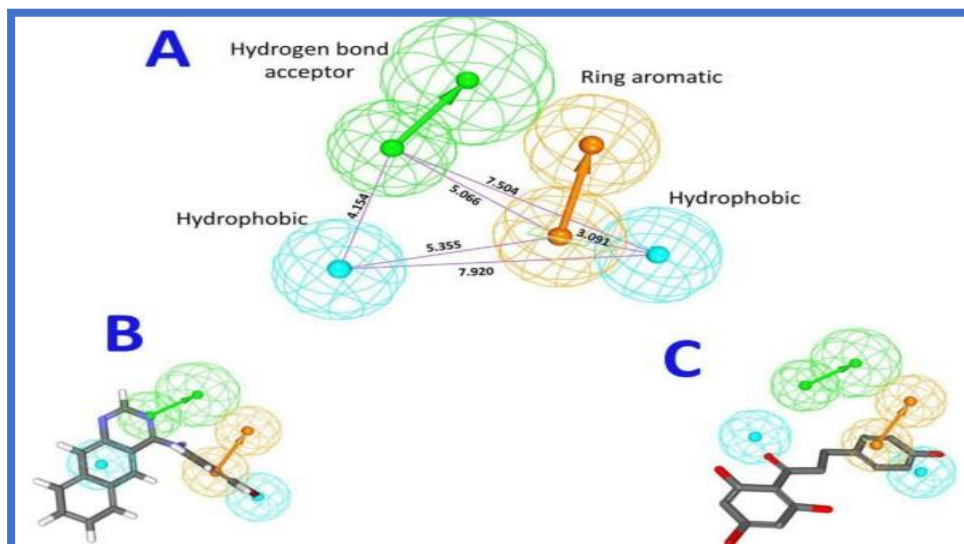


Figure 34 : Modèle de pharmacophore généré guidé par HypoGen avec quatre caractéristiques telles que l'accepteur de liaison hydrogène (HBA), le cycle aromatique (RA) et deux caractéristiques hydrophobes (HyP) ; (A) Les quatre modèles de pharmacophore en vedette choisis Hypo1 avec sa géométrie.

(B) Le composé le plus actif de l'ensemble d'entraînement est aligné sur toutes les caractéristiques de Hypo1.

(C) Le composé inactif de l'ensemble d'entraînement s'aligne sur seulement trois caractéristiques.

La validation de l'Hypothèse 1 a été réalisée en utilisant la randomisation de Fisher, la méthode du test et la méthode du jeu de leurres : La randomisation de Fisher a été utilisée pour évaluer la signification de l'Hypothèse 1. En conséquence, 19 ensembles de données aléatoires ont été générés pour les dix modèles de pharmacophore. Parmi ceux-ci, l'Hypothèse 1 s'est avérée être la moins coûteuse, soulignant ainsi son importance. De plus, cela suggère que l'Hypothèse 1 était bien supérieure et n'a pas été générée de manière arbitraire. La méthode du jeu de leurres fournit des informations sur la capacité du pharmacophore à prédire les composés actifs en dehors de l'ensemble d'entraînement (Figure 35).

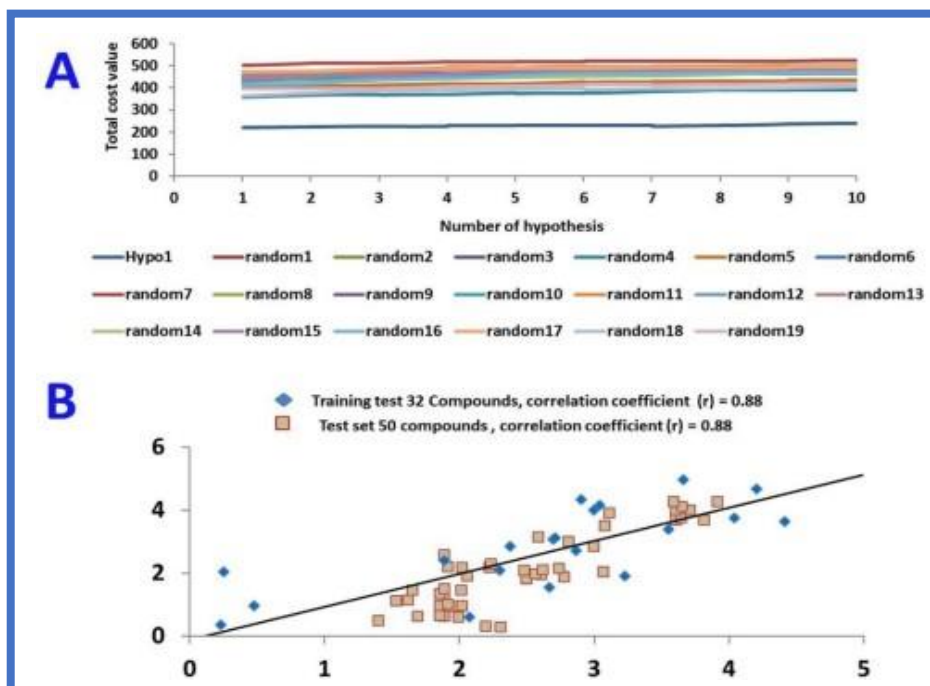


Figure 35 : Validation de Hypo1 en utilisant la randomisation de Fischer et la méthode des ensembles de tests.

(A) Différence de coût total entre Hypo1 et 19 brouillages au niveau de confiance de 95 %.

(B) Profils de corrélation déterminés par Hypo1 entre les activités prédites et expérimentales.

Dans l'article 03, l'étendue de l'espace pharmacophore étudié est évaluée en utilisant le coût de configuration (Config.) calculé pour chaque cycle de modélisation. Il est recommandé que le coût de configuration ne dépasse pas 17, ce qui correspond à l'évaluation de 217 hypothèses par le logiciel, afin de permettre une analyse approfondie de tous les modèles. Les hypothèses générées ont été automatiquement classées en fonction de leur coût total, qui est défini comme la somme des coûts d'erreur, des coûts de poids et des coûts de configuration. De plus, le logiciel HYPOGEN peut également calculer le coût de l'hypothèse nulle, qui suppose qu'il n'y a aucune relation entre les données et que les activités expérimentales suivent une distribution normale autour de leur moyenne. Une autre technique de validation utilisée pour évaluer la qualité des pharmacophores générés par HYPOGEN est la validation croisée basée sur le test de randomisation de Fisher (Tableau 22).

Tableau n° 22: Critères de réussite des hypothèses pharmacophores représentatives

Hypothèses de N Runab			Caractéristiques	Configuration coût	Total coût	Nul Hypothèse	Résiduel Coût	R ^d	F État	Chat. Brouiller
1	5	9 ^F	HBA, Hbic, Poslon, RingArom	16.10	122.24	160,25	38.01	0,94	4h30	99%
2	6	7	Hbic, Poslon, 2x RingArom, 1x ExVol	15.12	120.31	160,25	39.94	0,92	14.86	99%
3	3	dix	HBA, Hbic, 2x Poslon, RingArom	14h70	122.23	160,25	38.02	0,91	13h32	99%
4		2	Hbic, 2x Poslon, RingArom 2x	15.12	116.51	160,25	43.74	0,95	18h36	99%
5	2	8	Hbic, Poslon, RingArom	15.12	118.30	160,25	41.95	0,94	8.62	99%
6	7	7	Hbic, 2x Poslon, 2x RingArom	14.69	120.01	160,25	40.24	0,92	17.24	99%
7	14	1	HBA, Hbic, Poslon, RingArom, 6x ExVol	15.03	80.95	125,88	44.93	0,97	39.17	99%
8	14	3	HBA, Hbic, Poslon, RingArom, 4x ExVol	15.03	82.49	125,88	43.39	0,96	59.03	99%
9	dix	8	Hbic, 2x Poslon, RingArom	14.73	83.14	125,88	42.74	0,95	34.91	99%
dix	15	4g	HBD, Hbic, 2x Poslon, RingArom, 7x ExVol 13.28 HBD, 2x Hbic,		83,93	125,88	41.95	0,93	46.57	99%
11	16	5	Poslon, RingArom, 4x ExVol 13.06 2x Hbic, 2x Poslon, RingArom		93,93	125,88	31.95	0,91	60,00	99%
12	12	—	HBD, Hbic, Poslon, RingArom HBA,	13.06	83,82	125,88	42.06	0,93	48.63	99%
13	21	6	HBD, Hbic, RingArom HBD, Hbic, 2x	17.90	154,61	205,76	51.15	0,93	29.77	99%
14	21	9	RingArom HBD, 2x Hbic, RingArom	17.90	156.02	205,76	49.74	0,92	24.84	99%
15	21	dix	HBD, Hbic, 2x RingArom, 1x	17.90	156,48	205,76	49.28	0,92	16.26	99%
16	17	dix	ExVol 2x Hbic, Poslon, RingArom,	17.90	155,69	205,76	50.17	0,92	22.61	99%
17	22	1	4x ExVol HBD, 2x Hbic, Poslon, RingArom 2x	17.11	152,92	205,76	52.84	0,94	17.58	99%
18	22	6	Hbic, 2x Poslon, RingArom	17.11	155.17	205,76	50.59	0,92	11.51	99%
19	19	9		15.99	154,37	205,76	51,93	0,92	12.23	99%
20	24	7		14.73	152.31	205,76	53,45	0,92	12,99	99%

En outre, des tentatives ont été faites pour rechercher la meilleure combinaison de pharmacophores par le biais de modélisation QSAR parmi les 20 meilleurs modèles. Malheureusement, toutes les tentatives visant à obtenir des modèles QSAR auto-cohérents et prédictifs se sont révélées inefficaces. Par conséquent, il a été décidé d'utiliser l'efficacité des ligands [$\log(\text{IC}_{50})$]/MW comme variable de réponse plutôt que l'activité ($\log(\text{IC}_{50})$). Cette approche permet d'atténuer le bruit lié au poids moléculaire. Heureusement, cette stratégie a donné des résultats fructueux dans ce cas précis. Les valeurs d'ajustement des modèles Hypo4/15 et Hypo9/12, correspondant respectivement aux 4e et 9e modèles pharmacophores générés lors des 15e et 12e analyses pharmacophoriques automatiques, sont présentées dans le tableau 22. Il est intéressant de noter que la combinaison de Hypo4/15 et Hypo9/12, étant classée en tête des équations QSAR, suggère qu'elles représentent deux modes de liaison complémentaires accessibles aux ligands dans la poche de liaison de HER2.

3.4.2. Etude de modélisation pharmacophorique :

Dans l'article 01, le modèle pharmacophore du Lapatinib comprend trois accepteurs de liaison hydrogène, trois centres de carbone aromatique, deux centres de carbone aliphatiques, un centre

chargé et un donneur de liaison hydrogène. Il peut être comparé avec d'autres hits en utilisant la même méthode de modélisation pharmacophore pour identifier les similitudes et les différences dans les modes de liaison des ligands avec la poche de liaison cible (Figure 36).

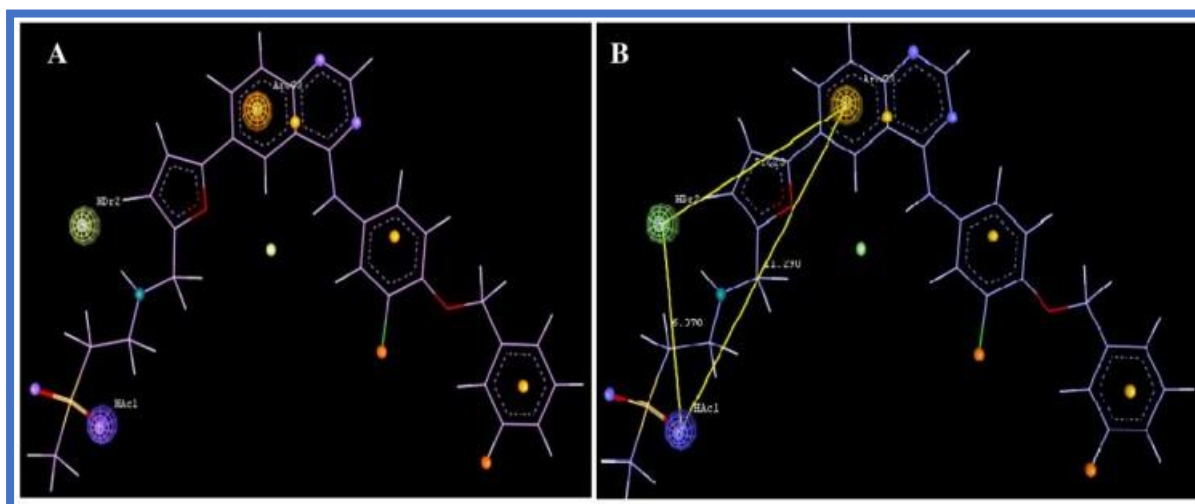


Figure 36: Modèle pharmacophore du Lapatinib (a) ; Distances de longueur de liaison présentes dans les groupes pharmacophoriques alignés sur le lapatinib (b).

[Accepteur de liaison hydrogène : violet, centre de carbone aromatique : chamois, centre de carbone aliphatique : orange, centre chargé positivement : bleu et donneur de liaison hydrogène : vert. Les plus grandes sphères correspondent aux centres pharmacophoriques réels et les plus petites correspondent aux centres possibles].

Dans l'article 02, parmi les 82 hits utilisés, deux d'entre eux présentent les mêmes caractéristiques pharmacophoriques que la référence (figure 37). Quant à l'article 03, quatre hits, à savoir 120, 123, 125 et 126, ont démontré une inhibition sélective de la croissance des cellules SKOV3 avec des valeurs IC50 inférieures à 5 μ M. Cependant, ces quatre composés ont montré peu ou pas d'activité vis-à-vis des cellules MCF-7 (Tableau33, Figure 38).

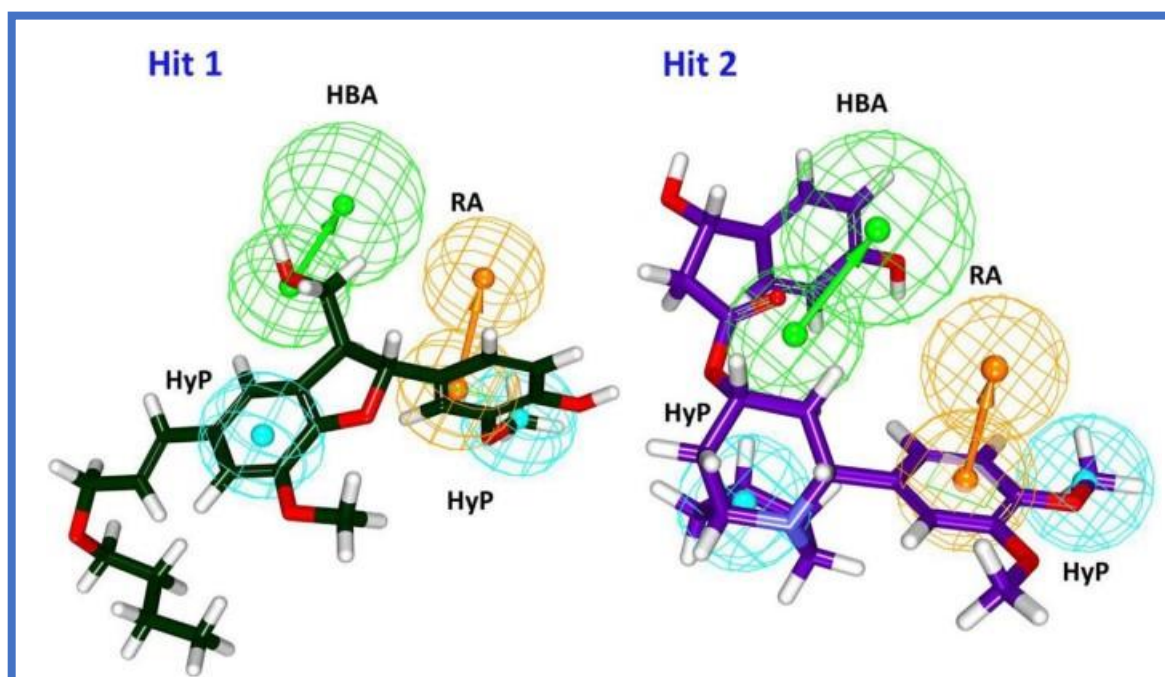


Figure 37: Superposition des Hits sur le modèle pharmacophore. Il a été observé que les Hits étaient cartographiés avec toutes les caractéristiques pharmacophores telles qu'un accepteur de liaison hydrogène, un anneau aromatique et deux caractéristiques hydrophobes.

Tableau n° 33: Bioactivités expérimentales 45 des molécules hit de haut rang.

Hitsa		Valeurs d'ajustement optimalb		QSAR IC50 Prédictions (μM)	Expérimental Cytotoxicité Lignée cellulaire mammaire MCF-7	Cytotoxicité expérimentale dans HER2 surexprimant Lignée cellulaire ovarienne SKOV-3	
		Hypo4/15	Hypo9/12		% d'inhibition à 20 μM	% d'inhibition à 20 μM	CI50 (μM)c,d
Nom du composé							
116	NCI 11963	0	6.677	0,050	59,3± 0,010	68,5 ± 0,006	12,5 (2,96)e
117	NCI 53660	2.118	3.403	0,117	0,00	76,5± 0,004	12,97 (1,4)e
118	NCI 62323	1.471	4.007	0,164	59,4± 0,009	71,5± 0,003	50,2 (1,6)e
119	NCI 129790	2.502	6.721	0,117	38,1± 0,051	76,5± 0,004	6,71 (0,76)e
120	NCI 344032	5.745	3.507	0,0002	20,2±0,019	80,8 ± 0,004	1,43 (0,47)e
121	NCI 369077	6.484	2.681	0,000003	41,4±0,071	74,8± 0,03	25,99 (0,06) °
122	NCI 44451	0	7.563	0,114	48,8±0,003	60,3± 0,002	81,6 (6,35) °
123	NCI 101142	0	7.323	0,006	7,27±0,039	82,2± 0,008	4,31 (0,48)e
124	NCI 104124	0	7.389	0,144	1,16±0,006	66,2± 0,011	18,72 (0,81)e
125	NCI 130813	3.592	7.507	0,234	31,5±0,031	70,2± 0,002	3,92 (1,77)e
126	NCI 157531	2.367	6.683	0,190	0,00	83,06± 0,003	1,76 (0,19) °
127	Perphénazine	2.481	3.611	0,860	50,9±0,031	67,4± 0,006	41,8 (2,50)e
136	Trastuzumab f (Herceptin)	----	----	----		41,7 (6,56)	

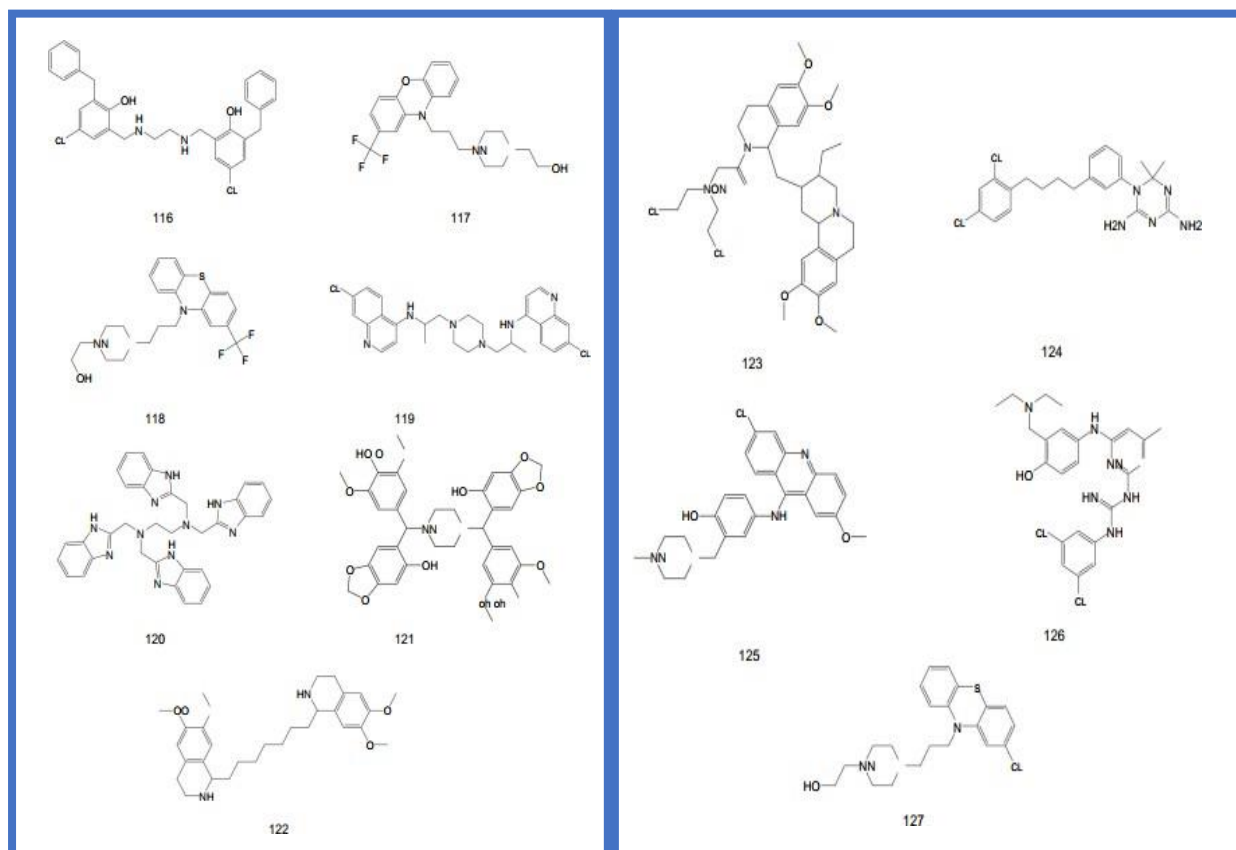


Figure 38 : Structure chimique des hits testés les mieux classés.

Le composé 120 présente le deuxième ajustement le plus élevé par rapport à l'hypothèse hypo4/15 et montre une faible valeur d'IC50. De manière similaire, le composé 123 présente un ajustement élevé selon l'hypothèse hypo9/12 et une faible valeur d'IC50. Les composés 125 et 126, en revanche, ont des valeurs d'IC50 élevées, ce qui les rend ciblés contre les cellules ovariennes SKOV3. Les quatre composés se distinguent par la présence d'un grand nombre de groupes capables de former des liaisons hydrogène (Figure 39 ; Figure 40).

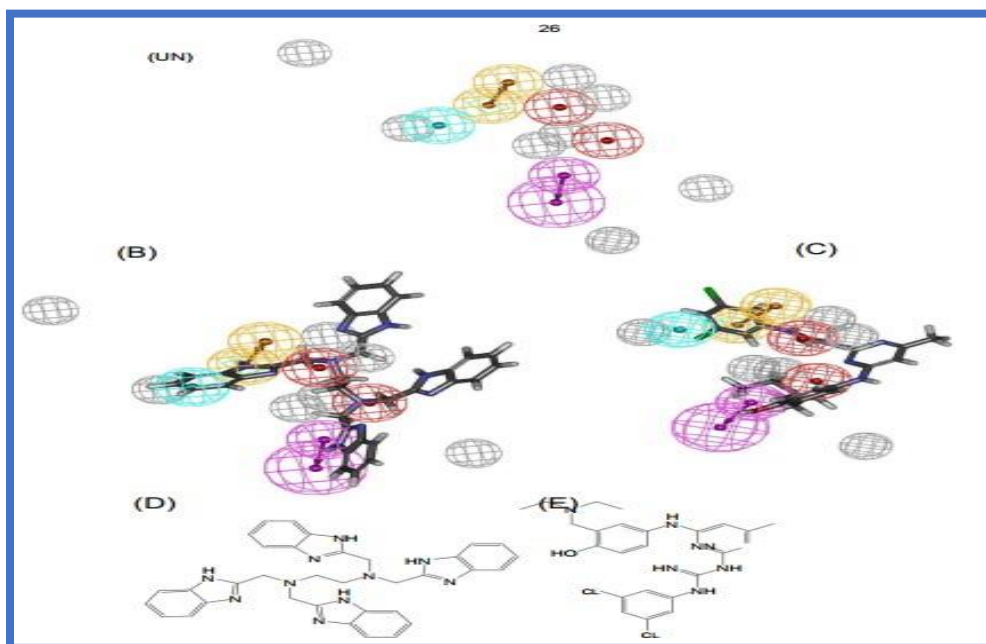


Figure 39 : Hypo4/15. (A) Caractéristiques pharmacophoriques du modèle de liaison Hypo 4/15 : HBD sous forme de sphères vectorielles violettes et Hbic sous forme de sphères bleues, PosIon sous forme de sphères rouges, RingArom sous forme de sphères vectorielles orange et volumes d'exclusion sous forme de sphères grises.

(B) et (C) montrent Hypo4/15 ajusté contre les coups 120 ($IC_{50} = 1,43 \mu M$), 126 ($IC_{50} = 1,76 \mu M$) respectivement.

(D) et (E) structure chimique des hits 120 et 126 respectivement.

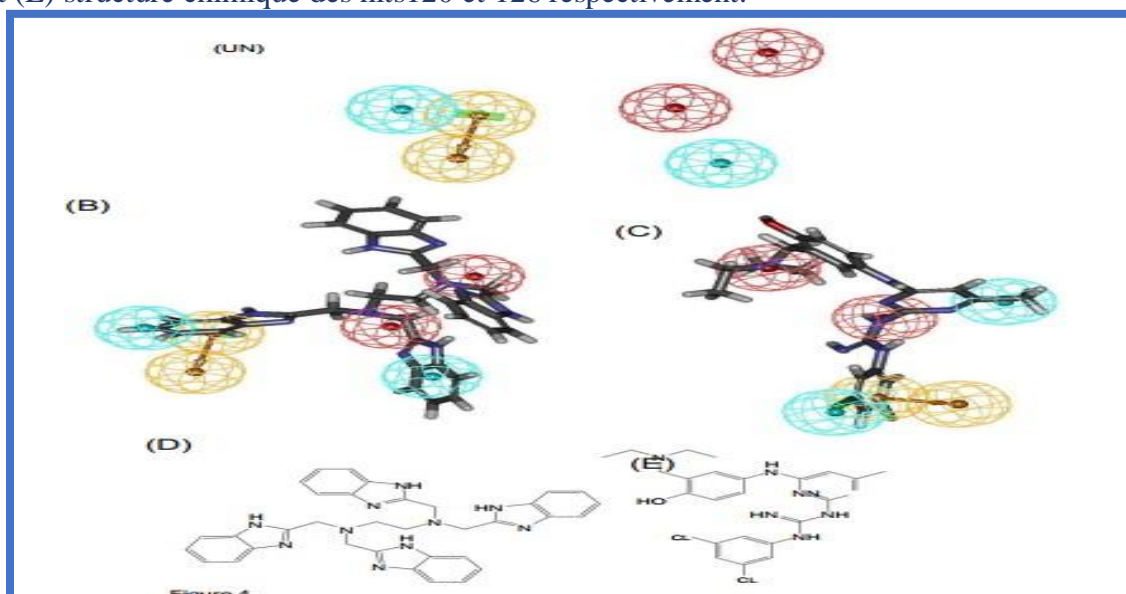


Figure 40 : Hypo9/12. (A) Caractéristiques pharmacophoriques du modèle de liaison Hypo 9/12 : Hbic sous forme de sphères bleues, PosIon sous forme de sphères rouges et RingArom sous forme de sphères vectorielles orange.

(B) et (C) montrent Hypo9/12 ajusté contre les coups 120 ($IC_{50} = 1,43 \mu M$), 126 ($IC_{50} = 1,76 \mu M$) respectivement.

(D) et (E) structure chimique des hits 120 et 126 respectivement.

4. Discussion

Dans ces études, plusieurs composés à base des produits naturels ont été identifiés comme des inhibiteurs du récepteur HER2 dans le cancer du sein. L'article 01 met en évidence des anthocyanidines, notamment la cyanidine, la delphinidine, la malvidine, la pélagargonidine et la péterdine, comme les meilleurs inhibiteurs pour le traitement du cancer du sein de type HER2+. Ces composés sont considérés comme des inhibiteurs de la tyrosine kinase HER2 et sont particulièrement efficaces contre les cas résistants aux médicaments tels que le lapatinib et le nératinib. De plus, les flavonoïdes tels que la quercétine, la casticine, la centaureidine et la taxifoline peuvent également inhiber le récepteur HER2 en modifiant l'interaction de charge avec ASP863.

Dans l'article 02, les composés hit1 (UNPD198940) et hit2 (UNPD185256) sont également des composés ont été développés à partir de sources naturelles ciblant le cancer du sein HER2+. Cependant, dans l'article 03, les composés chimiques 120 (NCI344032), 123 (NCI101142), 125 (NCI130813) et 126 (NCI157531) ont montré une activité limitée ou nulle ne contre le cancer du sein HER2, mais ils sont efficaces dans le cancer de l'ovaire ciblant le récepteur HER2.

Ces résultats soulignent l'importance de la modélisation moléculaire, notamment le docking moléculaire et la pharmacophore, dans la recherche en oncologie. Ces techniques permettront de faire des avancées significatives dans la découverte d'inhibiteurs efficaces du récepteur HER2, réduisant ainsi les effets secondaires sur les cellules saines et contribuant à la lutte contre le cancer.

Conclusion générale

De nos jours, la modélisation moléculaire est accessible à tous les chercheurs et peut rivaliser avec les méthodes expérimentales dans de nombreux domaines. Cependant, elle reste la méthode privilégiée pour l'optimisation énergétique et la détermination des propriétés physicochimiques et thermodynamiques d'une molécule.

Le principal inconvénient de la modélisation moléculaire réside dans le coût élevé en termes de temps de calcul. Cependant, grâce aux progrès réalisés dans le développement de nouvelles méthodes telles que la DFT (Density Functional Theory), elle est devenue plus rapide et plus utilisable, notamment pour les systèmes contenant quelques dizaines d'atomes.

En utilisant les lois de la mécanique classique de Newton, nous sommes en mesure de simuler le mouvement des atomes et des molécules dans le temps, en prenant en compte la température et la pression. Cette approche facilite la simulation d'expériences dans des conditions réelles, parfois impossibles à réaliser en laboratoire.

De plus, avec les progrès rapides des logiciels de docking moléculaire, nous sommes en mesure d'analyser l'interaction entre un ligand (principe actif) et une cible biologique (récepteur). Cette utilisation conduit à la création de molécules qui ont un potentiel thérapeutique.

Notre étude expérimentale a porté sur une étude bibliographique comparative effectuée par l'analyse des articles scientifiques publiés ces dernières années. Ces articles abordaient la conception, la synthèse et la modélisation moléculaire de nouveaux dérivés en tant qu'agents anticancéreux prometteurs et inhibiteurs potentiels des récepteurs des facteurs de croissance épidermique. L'étude est divisée en deux parties :

La première partie : se concentre sur la conception de nouveaux dérivés du 1,3,4-thiadiazole en tant qu'inhibiteurs du VEGFR-2. Elle comprend des évaluations de l'activité anti-proliférative de ces dérivés sur des lignées cellulaires cancéreuses humaines, ainsi que des études de docking moléculaire pour prédire l'affinité et l'orientation de ces composés au niveau du site actif du VEGFR-2. De plus, la sélectivité des nouveaux dérivés a été évaluée. Enfin, les capacités inhibitrices des nouveaux dérivés par rapport à un médicament de référence ont été étudiées.

En conclusion des résultats obtenus, les études de docking indiquent que le composé **7** « article01 », le composé **20b** « article 02 » et le composé **9** « article 03 » présentent l'orientation la plus favorable au VEGFR-2. Ces trois molécules se révèlent donc être les inhibiteurs les plus prometteurs du récepteur. De ce fait, elles peuvent être envisagées comme de nouveaux candidats médicamenteux dans le traitement du cancer.

Et la deuxième partie : portait sur la recherche de substances potentiellement antitumorales ciblant le facteur de croissance épidermique humain-2 (HER-2). Les trois articles examinés ont utilisé des techniques de docking moléculaire pour faciliter l'évaluation de l'affinité de liaison entre HER2 et les composés naturels étudiés. De plus, un modèle de pharmacophore a été établi pour analyser les caractéristiques pharmacophoriques des structures moléculaires explorées en termes d'activité inhibitrice de HER2.

Dans l'ensemble, les résultats prometteurs obtenus au cours de cette étude nous permettent d'affirmer que **les anthocyanidines**, « article 01 », ainsi que les deux composés **Hit1** (UNPD198940) et **Hit2** (UNPD185256) « article 2 », sont les composés les plus efficaces dans le traitement du cancer du sein de type HER2+ en tant qu'inhibiteurs de la tyrosine kinase. De plus, les quatre candidats **NCI344032**, **NCI101142**, **NCI130813** et **NCI157531**, « article 3 », se sont révélés être les meilleurs inhibiteurs dans le cas du cancer de l'ovaire. Ces molécules pourraient donc éventuellement être recommandées en tant qu'agents anticancéreux.

Références bibliographiques

- (1) **Jean-Pascal Capp.**, Nouveau regard sur le cancer, pour une revue de traitement, Paris: Belin, 2012, p. 23-26.
- (2) **Garofalo, Antonio.** Conception, synthèse et évaluation pharmacologique de nouveaux dérivés quinazoliniques à visée anticancéreuse potentielle. Diss. Lille 2, 2009.
- (3) **Ravez, Séverine.** Conception, synthèse et évaluation pharmacologique d'hétérocycles azotés à visée anticancéreuse. Diss. Université du Droit et de la Santé-Lille II, 2014.
- (4) **Pattier, Jean-Yves.** "Comprendre la cellule cancéreuse pour mieux la combattre." Comprendre la cellule cancéreuse pour mieux la combattre. Edp sciences, 2021.
- (5) **PUISIEUX, A.** Inactivation des systèmes de sauvegarde cellulaire par les oncoprotéines Twist et progression tumorale. In : Annales pharmaceutiques françaises. Elsevier Masson, 2008. p. 278-287.
- (6) **LEMAIRE, Julie, LARRUE, Romain, PERRAIS, Michael, et al.** Aspects fondamentaux du développement tumoral. Bulletin du Cancer, 2020, vol. 107, no 11, p. 1148-1160.
- (7) **DAJON, Marion.** Rôle de TLR7 dans la progression tumorale dans le cancer du poumon. 2017. Thèse de doctorat. Université Pierre et Marie Curie-Paris VI.
- (8) **MARCAND, Stéphane, BRUN, B., ANCELIN, Katia, et al.** Les télomères: du normal au pathologique. 1997.
- (9) **Azzi S, Gavard J.** Vaisseaux sanguins et tumeurs ou l'art du dialogue. Med Sci (Paris) 2014 ; 30 : 408-414.
- (10) **TERME, Magali et TANCHOT, Corinne.** Système immunitaire et tumeurs. In : Annales de pathologie. Elsevier Masson, 2017. p. 11-17.
- (11) **Lecuyer, Lucie.** Signatures métabolomiques associées au risque à long terme de cancers du sein et de la prostate et à l'alimentation dans la cohorte SU. VI. MAX: Nouveaux horizons ouverts par la métabolomique appliquée à l'épidémiologie nutritionnelle. Diss. Université Paris-Nord-Paris XIII, 2019.
- (12) **BRAKCHI, Younes, Imene DILMI, and Abderrezzak KIROUANI.** Etude basée sur des enquêtes et des observations sur les modalités d'utilisation des produits phytosanitaires appliqués en arboriculture dans la région de Médéa. Diss. 2022.
- (13) **BONDIAU, P. Y.** Facteurs de risques du cancer, p 4,5,2018,France.
- (14) **AICHE, Lamria et CHOUATAH, Messouda.** La Répartition géographique du cancer à M'sila: Données du registre du cancer de 2016 à 2019 service d'oncologie (hôpital El Zahraoui). 2020. Thèse de doctorat. UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA.
- (15) **FOI, Un Peuple-Un But-Une.** ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET

- HISTOPATHOLOGIQUES DES CANCERS DU TUBE DIGESTIF: Données du registre des cancers du Mali de 2010-2014. 2017.
- (16) **DALLEUR, Olivia, MOUTON, Adèle, MARIEN, Sophie, et al.** STOPP/START. V2: un outil à jour pour la qualité de la prescription chez les patients âgés de 65 ans et plus. *Louvain Med*, 2015, vol. 134, p. 219-23.
- (17) **BOYLE, Peter et MAISONNEUVE, Patrick.** Lung cancer and tobacco smoking. *Lung cancer*, 1995, vol. 12, no 3, p. 167-181.
- (18) **FERON, VJ1, ARTS, J. H. E., KUPER, C. F., et al.** Health risks associated with inhaled nasal toxicants. *Critical reviews in toxicology*, 2001, vol. 31, no 3, p. 313-347.
- (19) **Auperin, Anne, TY - JOUR,** Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique, 2015.
- (20) **BETTAIEB, AHMED.** MÉCANISMES D'INDUCTION DE L'APOPTOSE PAR LE CHOC THERMIQUE ET EFFET PROTECTEUR DE LA THERMOTOLÉRANCE INDUITE À 40 C. 2009.
- (21) **TUBIANA, M.** Risques sanitaires entraînés par l'utilisation de l'énergie nucléaire pour la production d'électricité. *AIEA Bulletin*, 1980, vol. 24, p. 102-119.
- (22) **NGUYEN THANH 1, Viêt, CLÉMENT 1, Juliette, HAROUTUNIAN 1, Laetitia, et al.** Les interventions efficaces en prévention des problèmes de santé liés à l'exposition aux ultraviolets naturels: une synthèse de littérature. *Santé publique*, 2015, vol. 27, no 4, p. 471-480.
- (23) **DATE, E. N.** Rayonnements ultraviolets et risques de cancer..
- (24) **SAMARUT, J.** La coopération d'oncogènes dans la transformation cellulaire. *Reproduction Nutrition Development*, 1990, vol. 30, no 3, p. 361-378.
- (25) **Bahria-Sediki, Islem Ben.** Recherche de biomarqueurs pronostiques dans le cancer de la vessie dans la population Tunisienne. Diss. École pratique des hautes études-EPHE PARIS; Université de Tunis El Manar, 2016.
- (26) **Hervier, Baptiste.** Implication des cellules NK au cours des maladies auto-immunes. Diss. Université Pierre et Marie Curie-Paris VI, 2014.
- (27) **VAN GOETHEM, Emeline.** Caractérisation de la migration trans-matricielle des phagocytes humains. 2010. Thèse de doctorat. Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier.france.
- (28) **Cornec, Jean-Pierre.** Immunité des métazoaires: Aspects cellulaires, moléculaires, génériques et évolutifs. De Boeck Supérieur, 2013.
- (29) **Bloy, Norma.** Mécanismes de l'immunogénicité des cellules cancéreuses hyperploïdes. Diss. Université Paris Saclay (COMUE), 2017.

- (30) **CÔTÉ-BIGRAS, Sarah.** Effet immun du traitement à l'iode radioactif sur les lymphocytes T de type régulateur chez des patients atteints d'une hyperthyroïdie auto-immune. 2015.
- (31) **CATROS, Véronique, DESSARTHE, Benoit, THEDREZ, Aurélie, et al.** Les récepteurs de nectines/nectines-like DNAM-1 et CRTAM-Immuno-surveillance ou échappement tumoral?. médecine/sciences, 2014, vol. 30, no 5, p. 537-543.
- (32) **CAVAILLON, J.-M.** Les défenses de l'organisme et immunité innée. In : Infectiologie en réanimation. Springer, Paris, 2013. p. 3-22.
- (33) **JANEWAY, Charles A., MURPHY, Kenneth, TRAVERS, Paul, et al.** 69 Immunobiologie. De Boeck Supérieur, 2009.
- (34) **Kerpan, Isidore.** Cellules T. Vol. 2. Cambridge Stanford Books.
- (35) **CAPIETTO, Aude-Hélène.** Immunothérapie anti-cancéreuse et lymphocytes T-Vgamma9Vdelta2: stratégies contre l'échappement tumoral. 2010. Thèse de doctorat. Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- (36) **EL SALTI, Saly.** L'homodimérisation du CD40 et son implication indirecte dans l'asthme allergique. 2018.
- (37) **Champoux, Julie.** Support nutritionnel et grands brûlés: étude sur l'importance de la glutamine au niveau des fonctions immunitaires. Diss. Université du Québec. Institut national de la recherche scientifique, 2001.
- (38) **POSSAMAÏ, David.** Compréhension et amélioration de la présentation antigénique par les lymphocytes B, une source alternative de cellules présentatrices d'antigènes. 2021.
- (39) **Catherine Beauchemin.** « Intégration des mesures intermédiaires de survie dans les évaluations économiques en cancer du sein métastatique ». page 10 ; Avril, 2016
- (40) **SALSABIL, KHITER et NECHOUA, BEKHOUCHE.** Etude sur les molécules anticancéreuses phytosynthétiques et leur mode d'action.
- (41) **EMILIE, PETIT.** LES THERAPIES CIBLEES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS: EFFETS INDESIRABLES BUCCO-DENTAIRES ET PRISE EN CHARGE EN ODONTOLOGIE. 1990. Thèse de doctorat. UNIVERSITE DE STRASBOURG.
- (42) **Montemagno, Christopher.** Développement de radiotraceurs pour l'imagerie phénotypique des cancers du sein métastatiques. Diss. Université Grenoble Alpes (ComUE), 2018..
- (43) **Espinosa et al.,** Classification of anticancer drugs—a new system based on therapeutic, 2003
- (44) <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/traitements-cancer.html#:~:text=L'objectif%203A%20C3%A9liminer%20les%20cellules,o%20C3%B9%20qu'elles%20se%20trouvent.>
- (45) **Estève M-A, Braguer D.** Chapitre5 - Thérapeutiques du cancer. In: Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, éditeur. Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie

2019.

- (46) **The Manual's Editorial.** « Principes du traitement du cancer », juil. 2021
- (47) Institut national du cancer (INCa). Les cancers en France en 2018 – L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019).
- (48) **ZAABATASMA, GUENIFI NABIA.** « étude de l'effet préventif des polyphénols de la propolis contre la néphrotoxicité de l'epirubicine et de la vinblastine »; 2006
- (49) **Isabelle Ray-Coquard,** « soigner un cancer par chimiothérapie ».
- (50) **Vuillet-A-Ciles H, Lagarde A, Buxeraud J.** La chimiothérapie cytotoxique. Actualités Pharmaceutiques [Internet]. 1 nov 2014. pages16-24
- (51) L'Institut national du cancer (INCa) « COMPRENDRE LA CHIMIOTHÉRAPIE » SEPTEMBRE 2011 ;
- (52) INFOS PATIENTS « Votre chimiothérapie »
- (53) lymphome canada « Traitement général par chimiothérapie » 2020.
- (54) **Ray-Coquard Isabelle,** « SOIGNER UN CANCER PAR CHIMIOTHÉRAPIE »
- (55) **Louise Bouchard, Joseph Ayoub** « Ce qu'il faut savoir sur la chimiothérapie » 1996
- (56) Hospices civils de Lyon « Immunothérapie anti-cancéreuse » 08/2021
- (57) Institut national de cancer « l'immunothérapie »
- (58) **Robert Peter Gale** « Immunothérapie anti-cancéreuse » sept. 2022
- (59) **KHITER SALSABIL, BEKHOUCHE NECHOUA.** « Etude sur les molécules anticancéreuses phytosynthétiques et leur mode d'action ». page 9 ; 2021
- (60) **Carter P.** (2001). Improving the efficacy of antipody-based cancer therapie. P: 118- 129
- (61) recent-medical-news-l-immunotherapie-anticancereuse-va-t-elle-vraiment-changer-la-donne2017.
- (62) **Antoni D, Bockel S, Deutsch E, Mornex F.** Radiothérapie et thérapies ciblées/immunothérapie. Cancer/Radiothérapie [cité 13 févr 2019. Pages 434-41
- (63) <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Traitements-medicamenteux/L-immunotherapie>
- (64) Guide Patient ESMO 2017 : Quels sont les effets secondaires de l'immunothérapie ?
- (65) Institut National Du Cancer. Les traitements des cancers du sein 2016
- (66) Fondation contre le cancer. « l'hormonothérapie ».
- (67) SOCIETE CANADIENNE DU CANCER. Effets secondaires de l'hormonothérapie 2013.
- (68) **Pascale This** « Qu'est-ce que l'hormonothérapie ? », 2019.
- (69) **CORREARD, F. et ESTÈVE, M. A.** Les thérapeutiques du cancer. Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie-CAMPUS, 2020, p. 36.
- (70) **Clere N, Faure S.** L'hormonothérapie anticancéreuse. Actualités Pharmaceutiques sept 2018.
- (71) **Bachelot Thomas,** Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ? 02-2022

- (72) **Lilly France**. « Comprendre les thérapies ciblées ». – Novembre 2021.
- (73) **Bachelot Thomas**, Les thérapies ciblées en pratique 01-2021.
- (74) **Aphaia Roussel** « Évolution des traitements médicamenteux en oncologie pédiatrique » 2019.
- (75) Thérapies ciblées anticancéreuses (2/2). Actualités Pharmaceutiques .1 juin 2015.
- (76) **Lemoine Nathalie** ; Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées 07/2016
- (77) **Miklos Gaspar**. « Traitement du cancer : les radiopharmaceutiques gagnent du terrain en Asie grâce à l’AIEA ». 10/2019
- (78) **Dr Giancarlo Gorgoni**. « RADIOPHARMACEUTIQUES ». Neutraceutical France
- (79) Institut national de cancer. « Les classifications des molécules anticancéreuses ». 08/2016
- (80) **Estève M-A, Braguer D**. Chapitre5 - Thérapeutiques du cancer. In: Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, éditeur. Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie
- (81) **BOUKSIL Dyhia, TACHOUR Siham**. « Étude des effets secondaires liés au Capégard «Capécitabine» au niveau du service d’oncologie, unité de Belloua, CHU de Tizi-Ouzou ». page 6 ; 2019
- (82) **Kadri Hassina - Kebir Amel- Kellai Sara - Ladjimi Chahinaz**, mémoire fin d’étude, place de la modélisation moléculaire dans le domaine pharmaceutique, étude par docking moléculaire de deux nouvelles séries antifongiques, 2021, algérie.
- (83) **MMA, Z, A., MALIKA, M, and Aggoune SihemMMA**. «Etude QSAR par modélisation moléculaire d’une série bio-active(thiazolinone).
- (84) **Maarouf, Mokhtar, and Habib Omrane**. Etude par la théorie fonctionnelle de la densité, des propriétés électroniques et vibrationnelles de 5-(3, 3-diméthyl-1-triazényle) imidazole-4-carboxamide. Diss. université ibn khaldoun-tiaret, 2019.
- (85) **BELGHERBI, LALIA, and AICHA BENTRIA**. optimisation structurale et étude de l’effet optique non linéaire de 4-Bromo-2-méthoxyanisole par modélisation moléculaire. 2018. thèse de doctorat. université ibn khaldoun-tiaret.
- (86) **M^{me} Bouchareb née Lebbad Fatima**, mémoire fin d’étude, Contribution à l’étude de la stabilité des complexes de « métaux-pyrazoles » par modélisation moléculaire, 2011, Algérie.
- (87) **BOUOUDEN Walid**, Conception et réalisation par modélisation moléculaire de nanotubes de carbone (CNTs) et de nitrure de bore (BNNTs) comme vecteurs médicamenteux du Crizotinib dans le traitement ciblé du cancer du poumon, 2022, Algérie.
- (88) **GREINER, Walter**. Mécanique quantique. Une introduction. Springer Science & Business Media, 1999.
- (89) **J. Wang, Y. Han, B. Chen, G. Guo, Q. Hou, and Z. Zhang**, “Mechanisms of methane generation from anthracite at low temperatures: Insights from quantum chemistry calculations,” Int. J. Hydrog. Energy, vol. 42, no. 30, pp. 18922–18929, Jul. 2017.

- (90) **S. C. Kenfack et al.**, “Determination of the contribution of a phonon and a magnetic field to the chemical properties of the hydrogen molecule using the density functional theory approach,” *Phys. B Condens. Matter*, vol. 560, pp. 197–203, May 2019.
- (91) **Raynaud, Christophe**. Dynamique moléculaire ab initio en base locale: principes et applications. Diss. Université Paul Sabatier-Toulouse III, 2005.
- (92) **KANOUNI KHALIL ERRAHMANE, KANOUNI**. Conception de nouvelles molécules bioactives à activité antiémétique par des méthodes basées sur la modélisation moléculaire. 2020.
- (93) **H. Perrier, F. Denner, M. D. Eaton, and B. G. M. van Wachem**, “On the numerical modelling of Corium spreading using Volume-of-Fluid methods,” *Nucl. Eng. Des.*, vol. 345, pp. 216–232, Apr.2019.
- (94) **BIÉMONT, Émile**. Du corpuscule imaginé au corpuscule observé: une brève histoire de l'atome. Académie royale de Belgique, 2021.
- (95) **HAMANI, FATMA ZOHRA, and RABIA BELACEL**. "ETUDE DES PROPRIETES STRUCTURALES ET ELECTRONIQUES DE L'ALLIAGE TERNAIRE AgCIXBr_{1-x} PAR LA METHODE FP-LMTO." 2016.
- (96) **S. Keraani**, “Limite semi-classique pour l'équation de Schrödinger non-linéaire avec potentiel harmonique,” *Comptes Rendus Math.*, vol. 340, no. 11, pp. 809–814, Jun. 2005.
- (97) **H. Eleuch and M. Hilke**, “ERS approximation for solving Schrödinger's equation and applications,” *Results Phys.*, vol. 11, pp. 1044–1047, Dec. 2018.
- (98) **HASSEIN-BEY, Amel Hind, KREA, Mohamed, et HASNAOUI, Hanaa**. Détermination et réduction du nombre de descripteurs structuraux des polymères dans la prédiction de leur perméabilité aux gaz. 2014..
- (99) **GIGUÈRE, Alexandre**. Étude de dispositifs électroniques moléculaires à l'aide de la méthode du potentiel source-puits. 2022.
- (100) **Indrajith, Suvasthika**. Croissance moléculaire induite dans les agrégats d'hydrocarbures linéaires par la collision avec des ions et des électrons. Diss. Normandie, 2021.
- (101) **LEROY, Georges et JASPERS, Simonne**. Description et application d'une méthode de Hückel généralisée-II.—Les hydrocarbures conjugués alternants et non alternants. *Journal de Chimie Physique*, 1967, vol. 64, p. 463-478.
- (102) **DAISSA Fatima**, Contribution à la modélisation des biomolécules et leurs interactions : Inhibition de l'Acétylcholinestérase et le Butyrylcholinestérase (AChE/BChE) / par une nouvelle classe des dérivées,mémoire fin d'étude,2019,Algérie.

- (103) **L. H. Thomas**, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 23, 713, 1927.
- (104) **B. Vidal**, *Chimie quantique : de l'atome à la théorie de Hückel*, Masson, 1993.
- (105) **T. Káňa, A. Ostapovets, and V. Paidar**, “The matrix–twin transition in a perfect Mg crystal: Ab initio study,” *Int. J. Plast.*, vol. 108, pp. 186–200, Sep. 2018.
- (106) **BIBI, Hamida**. Étude par la méthode ab initio des propriétés magnétiques des agrégats de fer et de phosphore FenP (n= 1-10). Diss. Université Akli Mouhand Oulhadj-Bouira, 2018.
- (107) **GUILLET, Jean-Luc, GUERIN, Yannick, et BONIN, Bernard**. *Combustibles nucléaires*. 2008.
- (108) **FERDAOUS, HASNI**. Etude de l'inhibition de l'Acétylcholinestérase et le Butyrylcholinestérase (AChE/BuChE) par des méthodes de la modélisation moléculaire.
- (109) **D.Young**. « Computational Chemistry: A practical guide for applying techniques to real world problems », Chapitre 10., éditions Wiley Inter-Science., .78-91, 2001.
- (110) **Piau, Valentin**. Prédiction par calcul des observables de fission à partir d'expériences dédiées. Diss. Université Grenoble Alpes [2020-], 2022.
- (111) **E. B. Motoumba, S. E. Yoca, P. Palmeri, and P. Quinet**, “Relativistic Hartree-Fock and Dirac-Fock atomic structure and radiative parameter calculations in nine-times ionized xenon (Xe X),” *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transf.*, vol. 227, pp. 130–135, Apr. 2019.
- (112) **Harkati, Dalel**. Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées, de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique. Diss. 2013.
- (113) **J. Townsend, J. K. Kirkland, and K. D. Vogiatzis**, “Chapter 3 - Post-Hartree-Fock methods: configuration interaction, many-body perturbation theory, coupled-cluster theory,” in *Mathematical Physics in Theoretical Chemistry*, S. M. Blinder and J. E. House, Eds. Elsevier, 2019, pp. 63–117.
- (114) **F. Mendizabal, S. Miranda-Rojas, and L. Barrientos-Poblete**, “A comparative study between postHartree–Fock methods and density functional theory in closed-shell aurophilic attraction,” *Comput.Theor. Chem.*, vol. 1057, pp. 74–79, Apr. 2015.
- (115) **J.-P. Martinez**, “Beyond computational difficulties: Survey of the two decades from the elaboration to the extensive application of the Hartree-Fock method,” *Stud. Hist. Philos. Sci. Part B Stud. Hist. Philos. Mod. Phys.*, vol. 60, pp. 123–135, Nov. 2017.
- (116) **Menguellat, Dyhia, and Fatima Si Smail**. Etude théorique de la structure et de la réactivité de deux dérivées de benzoxazole. Diss. UMMTO, 2016.
- (117) **Dewar MJS**. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. *Journal of the American Chemical Society*. 1985 [consulté le 26 mai 2021]. disponible sur: <https://pubs.acs.org/>.

- (118) **LEGRAND, Mr P.** STRUCTURE ÉLECTRONIQUE ET CHAMP DE FORCES MOLÉCULAIRE DES CYCLOIMMONIUM YLURES. Diss. Université de Lille 1, 1996.
- (119) **MESBAH, Smain.** Contribution à l'étude des propriétés physique de l'alliage CdS_{1-x}Te_x par la méthode FP LMTO. Diss. 2015.
- (120) **DAKU, Latévi Max Lawson et CASIDA, Mark E.** DFT et TDDFT pour la Modélisation des Commutateurs Optomagnétiques. arXiv preprint arXiv:1201.2398, 2012.
- (121) **J. Sun, J. W. Furness, and Y. Zhang,** "Chapter 4 - Density functional theory," in Mathematical Physics in Theoretical Chemistry, S. M. Blinder and J. E. House, Eds. Elsevier, 2019, pp. 119–159.
- (122) **R. G. Parr and W. Yang** «Density Functional Theory», Oxford University Press, 1989.
- (123) **Y. Liu, F. Guo, J. Hu, H. Liu, and Y. Hu,** "Time-dependent density functional theory for the freezing/melting transition in interfacial systems," Chem. Eng. Sci., vol. 207, pp. 327–333, Nov. 2019.
- (124) **MOISAN, M., PANTEL, R., RICARD, André, et al.** Distribution radiale de la densité électronique et de la densité des atomes excités dans une colonne de plasma produite par une onde de surface. Revue de Physique Appliquée, 1980, vol. 15, no 8, p. 1383-1397.
- (125) **Kohn, W.; Sham, L. J. Phys.** « Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects » Rev 1965, 140, A1133-A1138
- (126) **RIBEIRO JR, Mauro.** Quasiparticle approximation electronic structure of the Ge/Si heterojunction to correct the local-density approximation band alignments. Superlattices and Microstructures, 2017, vol. 111, p. 889-898.
- (127) **J. Carmona-Espíndola, J. L. Gázquez, A. Vela, and S. B. Trickey,** "Temperature effects in static and dynamic polarizabilities from distinct generalized gradient approximation exchange-correlation functionals," Chem. Phys. Lett., vol. 664, pp. 77–82, Nov. 2016
- (128) **MARROT, Jean et MAIRE, Jean-Claude.** Etude spectroscopique et theorique de derives aromatiques du silicium, du germanium et de l'etain: I. Electronegativites des groupements ME_nCl_{3-n} (M, Si, Ge, Sn). Journal of Organometallic Chemistry, 1978, vol. 157, no 1, p. 7-22.
- (129) **HACHICHA ZAKARIA, Zaoui Chemseddine Wassim.** Etude DFT de l'effet de substitution de la Beta-cyclodextrine sur le phénomène de complexation. 2020.
- (130) **Elmaalaoui, Asma Marzouk Marzouk.** Étude de la réduction de N₂O par le mono-et dimère de titane à l'échelle moléculaire: Étude combinée expérimentale par la technique d'isolation en

- matrice de néon-FTIR et la chimie quantique. Diss. Université Pierre et Marie Curie-Paris VI, 2014.
- (131) **ZOUCHOUNE, Bachir et BOUCHAKRI, Naima.** Etude des propriétés électroniques et catalytiques de complexes poly-métalliques. 2017.
- (132) **OUNISSI ALI,** Calcul par modélisation moléculaire des propriétés physico-chimiques de certaines molécules d'intérêt thérapeutique, 2022. Algérie.
- (133) **Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A.** Self Consistent Molecular Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian Type Basis for Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. *J. Chem. Phys.*, (1971), 54, 724–728.
- (134) **Abiza-Fiala.** Etude par modélisation moléculaire l'activité cytotoxiques d'une série de dérivés de benzimidazole (QSAR et Docking moléculaire) Mémoire de fin d'étude en Master **2018.**
- (135) **M^{me} HAMMAD Sara,** CONCEPTION PAR BIOINFORMATIQUE ET MODELISATION MOLECULAIRE DE NOUVELLES MOLECULES BIOACTIVES DANS LE DOMAINE DU CANCER, 2020, Algérie.
- (136) **J. Chen and C. J. García-Cervera,** "An efficient multigrid strategy for large-scale molecular mechanics optimization," *J. Comput. Phys.*, vol. 342, pp. 29–42, Aug. 2017.
- (137) **OMNÈS, Roland.** Indispensables de la mécanique quantique (Les). Odile Jacob, 2006.
- (138) **Langevin, Paul, and Maurice de Broglie.** La théorie du rayonnement et les quanta. Rapports et discussions de la réunion tenue à Bruxelles, du 30 octobre au 3 novembre 1911. No. 7. Gauthier-Villars, 1912.
- (139) **Vakhrushev, A. V., et al.** "The Plant Nutrition from the Gas Medium in Greenhouses: Multilevel Simulation and Experimental Investigation." *Plant Science. IntechOpen*, 2012.
- (140) **GOMES, Margarida F. Costa et PÁDUA, Agílio AH.** Chimie physique des solutions. l'actualité chimique, 2003, p. 64.
- (141) **Souici Souria, Bourezg Samah.** « Etude par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de la liaison d'hydrogène dans des dérivés de l'ADN ». Page 35 ; **2020**
- (142) **N.L. Allinger., X. Zhou., J. Bergsma., J.Mol. Structre.** (Theochem), 312. 69. 1994.
- (143) **J. Huang and A. D. MacKerell,** "Force field development and simulations of intrinsically disordered proteins," *Curr. Opin. Struct. Biol.*, vol. 48, pp. 40–48, Feb. 2018.
- (144) **Dugas, Antoinette Danescu.** "LICENCE." I. INFORMATIONS GÉNÉRALES p. 3: 35.
- (145) **Goffinet, Marco.** "ETUDE AB-INITIO D'OXYDES MULTIFERROÏQUES: APPLICATION AU BiFeO3." (2006).

- (146) **Julien DIHARCE**, « Etude par modélisation moléculaire de systèmes multienzymatiques impliqués dans la biosynthèse des flavonoïdes », page 61 ; **2014**.
- (147) **Y. Zhao, T. Li, X. Zhang, and C. Zhang**, “Artificial intelligence-based fault detection and diagnosis methods for building energy systems: Advantages, challenges and the future,” *Renew. Sustain. Energy Rev.*, vol. 109, pp. 85–101, Jul. 2019.
- (148) **VAN GUNSTEREN, Wilfred F.** et **BERENDSEN, Herman JC.** Computer simulation of molecular dynamics: methodology, applications, and perspectives in chemistry. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1990, vol. 29, no 9, p. 992-1023.
- (149) **D. Michta, M. Surh, and F. Graziani**, “Kinetic theory molecular dynamics; numerical considerations,” *High Energy Density Phys.*, vol. 9, no. 4, pp. 696–701, Dec. 2013.
- (150) **SCHURHAMMER, R.** Molecular Dynamics Simulations on the solvation and interfacial behaviour of hydrophobic species. Applications to the TATB hypothesis and to the liquid/liquid extraction of cations to supercritical CO₂; Simulations par dynamique moléculaire de la solvation et du comportement interfacial d'espèces hydrophobes: application à l'hypothèse TATB et à l'extraction liquide/liquide de cations par le CO₂ supercritique. 2001.
- (151) **Hercend C.**, (2012). Thèse de doctorat : Contribution de la modélisation moléculaire à l'étude de Pathologies humaines : Application au transporteur ATP7B et au récepteur 5HT2B. Paris : Université paris, 34-37 p.
- (152) **M LEMCHOUNCHI**, « CHAPITRE II : Méthodologie : la modélisation moléculaire », page 43 ; **2009**
- (153) **LIU, Xinjian, LIN, Changpeng, et RAO, Zhonghao.** Diffusion and thermal conductivity of the mixture of paraffin and polystyrene for thermal energy storage: A molecular dynamics study. *Journal of the Energy Institute*, 2017, vol. 90, no 4, p. 534-543.
- (154) **J. Guo, B. Wen, R. Melnik, S. Yao, and T. Li**, “Molecular dynamics study on diamond nanowires mechanical properties: Strain rate, temperature and size dependent effects,” *Diam. Relat. Mater.*, vol. 20, no. 4, pp. 551–555, Apr. 2011.
- (155) **FUJIMOTO, Kazushi, TANG, Zhiye, SHINODA, Wataru, et al.** All-atom molecular dynamics study of impact fracture of glassy polymers. I: Molecular mechanism of brittleness of PMMA and ductility of PC. *Polymer*, 2019, vol. 178, p. 121570.
- (156) **ILNYTSKYI, Jaroslav, PATSAHAN, Taras, et PIZIO, Orest.** On the properties of the curcumin molecule in water. Exploration of the OPLS-United atom model by molecular dynamics computer simulation. *Journal of Molecular Liquids*, 2016, vol. 223, p. 707-715.
- (157) **LEGAULT-ST-GERMAIN, félix.** Etude cinétique du mécanisme de transfert de proton dans une réaction acidobasique en milieux aqueux .2021.

- (158) **FRITZSCHE, S., HABERLANDT, R., KÄRGER, J., et al.** Molecular dynamics consideration of the mutual thermalization of guest molecules in zeolites. *Chemical Physics Letters*, 1990, vol. 171, no 1-2, p. 109-113.
- (159) **DAFER, Bisma.** Etude par modélisation moléculaire de l'interaction hôte-invité entre la vanilline et le β -CD. 2013.
- (160) **H. Hata, M. Nishiyama, and A. Kitao,** "Molecular dynamics simulation of proteins under high pressure: Structure, function and thermodynamics," Jul. 2019.
- (161) **MATTHIEU, M. MONTES, JEAN-FRANÇOIS, M. ZAGURY, THIERRY, M. LANGER, et al.** Développement d'outils statistiques d'évaluation de méthodes de criblage virtuel: courbes de prédictivité & Screening Explorer.
- (162) **SHARMA, Vidushi, WAKODE, Sharad, et KUMAR, Hirdesh.** Structure-and ligand-based drug design: Concepts, approaches, and challenges. *Chemoinformatics and bioinformatics in the pharmaceutical sciences*, 2021, p. 27-53.
- (163) **Miteva, M. A., Violas, S., Montes, M., Gomez, D., Tuffery, P., & Villoutreix, B. O.** (2006). FAF-Drugs: free ADME/tox filtering of compound collections. *Nucleic acids research*, 34(suppl_2), W738-W744.
- (164) **Crabtree, Gerald R., and Neil A. Clipstone.** "Signal transmission between the plasma membrane and nucleus of T lymphocytes." *Annual review of biochemistry* 63.1 (1994): 1045-1083.
- (165) **Achraf, MENICHE Anis SAIT Massil BARKA.** Outil Bio-informatique utiles en Biologie: Banque et Base de données. Diss. Université Mohamed Boudiaf-M'Sila.
- (166) **MORRIS, Garrett M. et LIM-WILBY, Marguerita.** Molecular docking. *Molecular modeling of proteins*, 2008, p. 365-382.
- (167) **BEN MOHAMED Ikhlas, MEKKI Hadjer.** "Synthèse et étude docking moléculaire de quelques dérivés de chalcones."
- (168) **Chabbi Amina, Nabti Khaoula.** "Etude in silico de l'effet inhibiteur potentiel d'un groupe de flavonoïdes contre la chitinase fongique." (2017).
- (169) **Güner, Osman F., and J. Phillip Bowen.** "Setting the record straight: The origin of the pharmacophore concept." *Journal of chemical information and modeling* 54.5 (2014): 1269-1283.
- (170) **Leach, Andrew R., et al.** "Three-dimensional pharmacophore methods in drug discovery." *Journal of medicinal chemistry* 53.2 (2010): 539-558.
- (171) **Yang, Sheng-Yong.** "Pharmacophore modeling and applications in drug discovery: challenges and recent advances." *Drug discovery today* 15.11-12 (2010): 444-450.

- (172) **Bruno Villoutreix** « concevoir des candidats médicaments sur internet (1/2) » 12/2020.
- (173) **Mohd ,Saeed,Amir Saeed, Md Jahoor Alam, Mousa Alreshidi** «Receptor-Based Pharmacophore Modeling in the Search for Natural Products for COVID-19 Mpro » March 2021.
- (174) **T. P. J. L. M. T. C. Mark T. D. Cronin**, « Recent Advances in QSAR Studies: Methods and Applications » ; 2010, Page: 4.
- (175) **KHAINNAR Mehdi, AIMEUR Oussama** « Etude des relations Quantitatives Structure-Activité (QSAR) de plusieurs familles de composés sur des données biologiques » 07/2019 ; p4.
- (176) **Fredj, Ben.** Etude 3DQSAR, Dock ing moléculaire et criblage ADMET pour des inhibiteurs potentiels de la Cathepsine B. Diss. UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA.

Résumé

La modélisation moléculaire permet de simuler des expériences réelles qui sont souvent difficilement réalisables en laboratoire. Ainsi, l'utilisation de logiciels de docking moléculaire permet d'analyser l'interaction entre un ligand (principe actif) et son récepteur biologique, ce qui contribue à l'élaboration de molécules ayant un potentiel thérapeutique.

Afin d'étudier l'inhibition du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et le facteur de croissance épidermique humain (HER) qui sont essentielles dans les tumeurs malignes, plusieurs articles scientifiques ont été sélectionnés, ces derniers abordent différentes approches de modélisation moléculaire, notamment la pharmacophore et l'amarrage moléculaire.

L'objectif principal de cette étude bibliographique comparative est d'identifier, analyser et évaluer ces méthodes afin de découvrir de nouveaux composés hybrides biologiques dotés de caractéristiques pharmacophoriques essentielles pour l'inhibition des récepteurs VEGFR-2 et HER2.

Les résultats suggèrent que quelques composés synthétisés pourraient être des options potentielles pour lutter contre le cancer. Ainsi, la modélisation moléculaire offre des perspectives prometteuses pour la découverte de médicaments anticancéreux efficaces et la réduction des effets secondaires indésirables.

Mots clés : modélisation moléculaire, docking moléculaire, pharmacophore, composés hybrides biologiques.

Abstract

Molecular modeling allows for the simulation of real experiments that are often difficult to carry out in the laboratory. Thus, the use of molecular docking software allows for the analysis of the interaction between a ligand (active principle) and its biological receptor, which contributes to the development of molecules with therapeutic potential.

In order to study the inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) and human epidermal growth factor receptor (HER), which are essential in malignant tumors, several scientific articles have been selected. These articles address different approaches to molecular modeling, including pharmacophore and molecular docking.

The main objective of this comparative literature study is to identify, analyze, and evaluate these methods in order to discover new biological hybrid compounds with essential pharmacophoric characteristics for the inhibition of VEGFR-2 and HER2 receptors.

The results suggest that some synthesized compounds could be potential options in the fight against cancer. Thus, molecular modeling offers promising prospects for the discovery of effective anticancer drugs and the reduction of undesirable side effects.

Keywords: molecular modeling, molecular docking, pharmacophore, biological hybrid compounds.

ملخص

تسمح النمذجة الجزيئية بمحاكاة التجارب الحقيقية التي غالباً ما تكون صعبة التنفيذ في المختبر. و بالتالي يسمح برامج التنمية الجزيئية بتحليل التفاعل بين مركب متصل (المبدأ النشط) و مستقبله البيولوجي, مما يساهم في تطوير جزيئات تحمل إمكانات علاجية.

من أجل دراسة تثبيط عامل نمو الأوعية الدموية البطانية (VEGF) و مستقبل عامل نمو الجلد البشري (HER), اللذان يعتبران أساسيين في الأورام الخبيثة, تم إختيار العديد من المقالات العلمية و التي تتناول نهجا مختلفا لنمذجة الجزيئات, بما في ذلك الفارماكوفور و النمذجة الجزيئية.

الهدف الرئيسي لهذه الدراسة هو تحديد و تحليل و تقييم هذه الأساليب من أجل إكتشاف مركبات هجينة بيولوجية جديدة تحمل خصائص فارماكوفورية أساسية لتثبيط مستقبلات VEGFR-2 و HER-2.

تشير النتائج إلى أن بعض المركبات المركبة يمكن أن تكون خيارات محتملة في مكافحة السرطان. وبالتالي, توفر النمذجة الجزيئية آفاقاً واعدة لإكتشاف أدوية فعالة مضادة للسرطان و للحد من الآثار الجانبية الغير مرغوب فيها.

الكلمات المفتاحية: النمذجة الجزيئية , الرسملة الجزيئية, الفارماكوفور, المركبات الهجينة البيولوجية.

