



*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Echahid Chiekh Larbi Tébessi –Tébessa  
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Appliquée



# Mémoire

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de **Master**  
En : Sciences Biologiques  
Option : Pharmacotoxicologie

**Présenté Par :**

M<sup>elle</sup>. Liazidi Fatima

M<sup>elle</sup>. Rais Rim

**Intitulé**

**Étude *in silico* de l'effet anticancéreux des métabolites secondaires extraits de la plante alanda (*Ephedra alata*) ciblant le récepteur HER2 dans le cancer du sein**

**Devant le jury :**

M. Gasmi Salim	MCA	Université de Echahid Chiekh Larbi Tébessi –Tébessa	Président
M <sup>me</sup> . Guedri Kamilia	MCA	Université de Echahid Chiekh Larbi Tébessi –Tébessa	Examinatrice
M. Benaïcha Brahim	MCB	Université de Echahid Chiekh Larbi Tébessi –Tébessa	Rapporteur

**Date de soutenance : 02/06/2024**

# ***Remerciements***

*Au nom de Dieu le Clément,  
Le Tout Miséricordieux. Nous remercions tout d'abord Dieu de  
nous avoir offert tout ce que nous possédons.*

*Nous tenons à remercier vivement notre encadrant MS **Dr  
BENAICHA BRAHIM** pour avoir accepté de diriger et suivre la  
réalisation de notre mémoire, pour ses conseils et remarques qui nous étés  
d'un grand apport.*

*Nous remercions également les membres de jury pour avoir accepté de  
juger et critiquer ce travail, **Dr GASMI SALIM**, et **Dr GUEDRI  
KAMILIA** Maitres de conférences au sein du département biologie  
appliquée de la faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie  
à l'université de Tébessa ainsi que tous ceux qu'ont honoré de leur  
présence.*

*Nous exprimons notre gratitude à Nos parents pour leur soutien  
au long de notre parcours universitaire.*

*Nous remercions tous ceux qui étaient présents le jour de la  
présentation et bonne chance a qui ont bénéficié de notre travail plus  
tard*

*Enfin, nous aimerions remercier tous nos **amis** et nos **collègues**  
pour leur amitié, leur soutien, et à toute personne ayant contribué à  
réalisation de ce travail, et tous ceux qui se sont intéressés à notre  
mémoire.*

***Merci à tous et à toutes.***

## Dédicace

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Tout d'abord, louange à **Dieu** le Tout-Puissant, qui a facilité notre chemin et guidé nos pas pour franchir toutes ces étapes.

À mon cher encadreur **Monsieur Dr BENAICHA BRAHIM**, Merci pour vos efforts pour tout ce que vous nous avez apporté vous connaissance tout au long de notre année scolaire et également dans la préparation de notre mémoires Tous les mots de remerciement ne suffisent pas pour vous remercier.

Merci à ceux qui m'ont donné de la force dans mes moments de faiblesse, à ce grand homme qui a été ma colonne vertébrale et qui m'a soutenu avec amour dans mes faiblesses, à celui qui a toujours été fier de moi, mon cher père,  
**Mohammed Al Salah.**

À mon paradis qui est sur terre, à celle qui m'a donné la vie, à celle qui m'a soutenu dans les moments difficiles, à celle que ces prières m'accompagnent toujours, ma chère mère **Zahia chettet.**

À ma grand-mère, grâce à ces prières de qui je suis parvenu à ce stade  
**Cherifa.**

À ma jumelle et mon âme complémentaire qui était avec moi dans tous les moments, à la lumière de mon chemin, à celle qui m'a soutenue en tout, à ma force et à ma joie de vivre, à ma sœur **Souhila.**

À celle qui n'a pas été une amie, mais plutôt une sœur, mon soutien, mon âme, qui est toujours dans mon cœur **insaf bahloul.**

À mes meilleures amies qui soutiennent toujours je t'aime, **Amina, Asmaa, baria,** et surtout l'amie de mon chemin **Rim.**

À toute ma famille et au plus petit membre de la famille **Rana.**

À ceux qui ont quitté cette vie mais n'ont jamais quitté nos cœurs, **Iman et Sabrina,** que Dieu leur fasse miséricorde.

**Liazidi fatima**

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail :*

*Avant tout mes chers parents, Mon père **BACHIR** et ma Reine **MOUNIRA MERAH** qui m'ont soutenue durant toutes ces années, Mes parents ont toujours été mon soutien, ils ont cru en moi et à ma réussite."*

*A mon cher encadrant Monsieur Dr **BENAICHA BRAHIM** il était, Un grand soutien à moi et à mes collègues, un grand merci pour lui malgré le remerciement ne suffit pas pour ses efforts*

*A ma jumelle **ROUMAÏSSA** c'est la raison de tout les succès de ma vie, et ma petite sœur **IKRAM**, et mon cher frère **ADLEN** ceux qui attendaient ce jour avec moi avec beaucoup d'enthousiasme*

*A mes chers professeurs qui m'ont appris tout au long de mon parcours universitaire.*

*A mes chers copine **NOUR, MARWA, SAFA, OUMAIMA SAWSEN, BARIA, ASMA**, et surtout mon binôme **FATOUMTI***

*Enfin je le dédie à tous mes amis(e) sans exception qui n'ont aidé de près ou de loin.*

**RIM RAIS**

## Résumé

Le cancer du sein demeure un défi majeur en santé publique, particulièrement en Algérie où son incidence est la plus élevée parmi les divers types de cancers. Malgré les progrès dans la compréhension des facteurs de risque et des mécanismes génétiques impliqués, comme la surexpression du récepteur HER2, l'étiologie de cette maladie reste complexe et mal comprise.

Les efforts de recherche doivent se poursuivre pour mieux cerner les aspects cliniques, histologiques et moléculaires du cancer du sein, dans le but de développer des stratégies de prévention et de traitement plus efficaces.

Notre étude se basé sur l'utilisation du Docking Moléculaire pour la recherche de nouveaux inhibiteurs de HER2 " Récepteur-2 du facteur de croissance épidermique humain". Nous avons utilisé cette technique avec l'assistance du logiciel MOE afin de comprendre le mode d'interaction de Quatre-vingt Dix-huit métabolites secondaires de la plante *Ephedra alata* avec le récepteur HER2, impliqué dans le développement du cancer du sein.

A partir de résultats de Docking Moléculaire nous avons sélectionné six ligands, les plus efficaces qui présentent des énergies inférieures au molécule de référence, et après on a vérifié les propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et la prédiction de toxicité de ces ligands, en utilisant les serveurs en ligne SwissADME et Protox-II.

Selon les résultats de Docking Moléculaire, les propriétés ADME et la prédiction de toxicité le pourrait le Naringénine est le meilleur candidat en tant qu'inhibiteur.

**Mots Clés :** Cancer du sein, HRE2, *Ephedra alata*, Docking moléculaire, les propriétés ADME, ProTox-II, Naringénine.

## **Abstract**

Breast cancer remains a major public health challenge, particularly in Algeria where its incidence is the highest among various types of cancer. Despite progress in understanding risk factors and the genetic mechanisms involved, such as the overexpression of the HER2 receptor, the etiology of this disease remains complex and poorly understood.

Research efforts must continue to better understand the clinical, histological, and molecular aspects of breast cancer, with the aim of developing more effective prevention and treatment strategies.

Our study is based on the use of Molecular Docking for the search for new HER2 inhibitors, "Human Epidermal Growth Factor Receptor 2". We used this technique with the assistance of MOE software to understand the interaction mode of ninety-eight secondary metabolites from the plant *Ephedra alata* with the HER2 receptor, which is involved in the development of breast cancer.

Based on the results of Molecular Docking, we selected six of the most effective ligands that have lower energies than the reference molecule. We then verified the physicochemical properties, pharmacokinetics, and toxicity prediction of these ligands using the online servers SwissADME and Protox -II.

According to the results of Molecular Docking, ADME properties, and toxicity prediction, Naringenin could be the best candidate as an inhibitor.

**Keywords:** Breast cancer, HER2, *Ephedra alata*, Molecular Docking, ADME properties, ProTox- II, Naringenin.

## ملخص

لا يزال سرطان الثدي يمثل تحديًا كبيرًا للصحة العامة، لا سيما في الجزائر حيث يعد معدل الإصابة به هو الأعلى بين مختلف أنواع السرطان. على الرغم من التقدم في فهم عوامل الخطر والآليات الجينية المعنية، مثل الإفراط في التعبير عن مستقبل HER2، لا تزال أسباب هذا المرض معقدة وغير مفهومة جيدًا. يجب أن تستمر جهود البحث في فهم الجوانب السريرية والنسجية والجزئية لسرطان الثدي بشكل أفضل، بهدف تطوير استراتيجيات أكثر فعالية للوقاية والعلاج. تستند دراستنا إلى استخدام الإرساء الجزيئي للبحث عن مثبتات الجديدة، HER2 «مستقبل عامل نمو البشرية البشرية 2». استخدمنا هذه التقنية بمساعدة برنامج MOE لفهم وضع التفاعل لثمانية وتسعين جزيء من نبات *Ephedra alata* مع مستقبل HER2، والذي يشارك في تطور سرطان الثدي. بناءً على نتائج الإرساء الجزيئي، اخترنا ستة من أكثر الروابط فعالية والتي لها طاقات أقل من الجزيء المرجعي. ثم تحققنا من الخصائص الفيزيوكيميائية، الحركية الدوائية والتنبؤ بالسمية لهذه الجزيئات باستخدام الخوادم عبر الإنترنت SwissADME و Protox II. وفقًا لنتائج الالتحام الجزيئي وخصائص ADME والتنبؤ بالسمية، يمكن أن يكون Naringenin هو المرشح الأفضل كمنشط.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، HER2، *Ephedra alata*، الإرساء الجزيئي، propriété ADME,

.ProtoxII, Naringenin,

## Listes des abréviations

**3D** : Tridimensionnel.

**A°** : Angström (unité de longueur).

**Abs GI** : Absorption Gastro-Intestinal.

**ADME** : Administration, Distribution, Métabolisme, Elimination.

**ADN** : Acides Désoxyribonucléique.

**AES** : Auto examine des seins.

**AKT** : Protéine kinase B.

**Ala** : Alanine.

**Arg** : Arginine.

**Asn** : Asparagine.

**ASP** : Aspartique.

**BBB** : Blood Brain Barrier.

**BDP** : Base de Données sur les Protéines.

**BI-RADS**: Breast Imaging-Reporting And Data System.

**BPC** : Biphényle Polychloré.

**CBNPC** : carcinome bronchique non a petite cellule.

**CCI** : Cancer Canalaire Invasif.

**CCIS** : Cancer Canalaire *In Situ*.

**CLI** : Cancer Lobulaire Invasif.

**CLIS** : Cancer Lobulaire *In Situ*.

**CS** : cancer du sein

**Csp3** : Fraction Csp3.

**Cys** : Cystéine.

**DDT** : Dichlorodiphényl Trichloroéthène.

**DL50** : Dose Létale 50.

**ECD** : Le Domaine Extracellulaire N-terminal.

**ECIS**: European Cancer Information System.

**EGFR**: Epithelial Growth Factor Receptor.

**ER**: Estrogen Receptor.

**FISH**: Hybridation *in situ* en fluorescence.

**GLU**: Glutamate.

**HBA:** Number H Bond Acceptors.

**HBD:** Number H Bond Donors.

**Her:** Human epidermal growth.

**Her2:** Human epidermal growth Reseptor2.

**IHC :** Immunohistochimie.

**IMC :** Indice de Masse Corporelle.

**IRM :** Imagerie par Résonance Magnétique.

**KD:** Kilo Daltons.

**l'ASCO/CAP:** American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists.

**LH-RH:** Luteinizing Hormone-Releasing hormone.

**Log p :** Coefficient de partage eau /octanol.

**Log s:** Topological method implemented from Delaney.

**Lys:** Lysine.

**Met:** Methionine.

**MOE:** Molecular Operating Environment.

**MR:** Molar Refractivity.

**MW:** Molecular Weight.

**NCBI:** National Center for Biotechnology Information.

**NIH:** National Institute of Health.

**NROT :** Nombre des fonctions rotables.

**PDB:** Protéine Data Bank.

**Phe:** Phénylalanine.

**QSAR:** Quantitative Structure Activity Relationship.

**RF:** Radio Frequency.

**RMSD:** Root-Mean-Square Derivation.

**RTK :** Récepteur Tyrosine Kinase.

**Ser :** Sérine.

**T-DM1 :** Trastuzumab emtansine.

**Thr :** Thréonine.

**THS :** Traitement Hormonal Substitutif.

**TM :** Transmembrane.

**TNM :** Tumeur (T), l'envahissement ganglionnaire (N) et la présence de métastases (M).

**TPSA:** Topological Polar Surface.

**VAL:** Valine.

**WCRF:** World Cancer Research Fund.

.

## Liste des figures

N° de figure	Titre de figure	Page
01	Classification moléculaire de cancer du sein	09
02	Mammographie de cancer du sein	13
03	Structure générale des récepteurs HER	18
04	Structure tridimensionnelle du EHR-2	19
05	Les mutations du récepteur HER2	20
06	Les mutations du récepteur HER2	21
07	Les voies de signalisation activées par le récepteur HER2	22
08	Classification d' <i>Ephedra alata</i>	28
09	Arbuste d' <i>Ephedra alata</i>	30
10	Répartition géographique de l' <i>Ephedra</i> dans le monde	31
11	Exemple d'un flavonoïde, le 3-hydroxy-2-phénylchromén-4-one	33
12	Exemple d'alcaloïdes, la caféine à gauche et la quinine à droite	33
13	Exemple d'un tétraterpénoïde, l'apocaroténal	34
14	Docking moléculaire	37
15	Représentation schématique des stratégies du criblage virtuel	38
16	Aperçu du criblage virtuel	38
17	Le Docking ligand protéine	39
18	Protocole générale de calcul	41
19	La fenêtre de logiciel MOE	43
20	L'interface graphique du site web de base de données PDB	43
21	L'interface graphique du site web de PubChem	44
22	Page d'accueil du serveur SwissADME	45
23	Page d'accueil de serveur ProTox-II	45
24	La structure 3D de HRE2	46
25	Les interactions de Rutine dans le site actif	53
26	Les interactions de da Kaempférol 3-O-Rutinoside ns le site actif	54
27	Les interactions de Naringénine dans le site actif.	54

<b>28</b>	Les interactions de Vicenine-2 dans le site actif	<b>55</b>
<b>29</b>	Les interactions de Vicenine-2 dans le site actif	<b>55</b>
<b>30</b>	Les interactions de Myricétinehexoside dans le site actif	<b>56</b>

## Liste des tableaux

<b>N° de tableau</b>	<b>Titre du tableau</b>	<b>Page</b>
<b>01</b>	Classification moléculaire de cancer du sein	<b>08</b>
<b>02</b>	Classification TNM	<b>09</b>
<b>03</b>	La déférence entre les deux types de cancer du sein	<b>10</b>
<b>04</b>	<i>Ephedra alata</i>	<b>29</b>
<b>05</b>	Les micro-ordinateurs utilisés et leurs caractéristiques	<b>42</b>
<b>06</b>	Les quatre-vingt-dix ligands préparés	<b>47</b>
<b>07</b>	Les résultats de Docking	<b>51</b>
<b>08</b>	Propriétés physicochimiques des ligands	<b>57</b>
<b>09</b>	Drug likeness et la biodisponibilité des ligands	<b>58</b>
<b>10</b>	Résultats pharmacocinétique des ligands	<b>58</b>
<b>11</b>	Prédiction de toxicité des ligands	<b>60</b>

## Table des matières

Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Liste desabréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	

## Partie bibliographique

### Chapitre I : Cancer du sein et le récepteur HER2

<u>I.Cancer du sein</u>	6
<u>1.Définition</u>	6
<u>2.Facteurs de risques</u>	6
<u>3.Classification de cancer du sein</u>	8
<u>4.Type de cancer du sein</u>	10
<u>4.1.Le cancer du sein infiltrant</u>	10
<u>4.2.Cancer du sein in situ</u>	10
<u>5.Dépistage de cancer du sein</u>	11
<u>6.Les moyens de diagnostique</u>	11
<u>7.Les mécanismes de la cancérisation</u>	13
<u>8.Les symptômes</u>	14
<u>9.Traitement</u>	14
<u>II.Le récepteur HER2</u>	17
<u>1.Généralité</u>	17

<u>2.La biologie moléculaire, cellulaire, et structurale du récepteurs HER2</u>	17
<u>2.1La structure primaire et leur organisation</u>	17
<u>2.2. La structure tridimensionnelle</u>	18
<u>2.3. Le rôle physiologique</u>	18
<u>3.Mutation de récepteur HER2</u>	19
<u>4.Fonctionnement du récepteur HER2</u>	20
<u>4.1.Explication de son rôle dans la signalisation cellulaire</u>	21
<u>4.2.Son implication dans la croissance et la division des cellules cancéreuses</u>	22
<u>4.3.Importance du récepteur HER2 dans le cancer du sein</u>	22
<u>5.Traitement ciblant de HER2</u>	23
<b>Chapitre II : aperçu sur l'espèce étudiée : <i>Ephedra alata</i></b>	
<u>1.Généralités sur la famille des <i>Ephedraceae</i></u>	27
<u>2.Le genre <i>Ephedra</i></u>	27
<u>3.L'espèce <i>Ephedra alata</i></u>	28
<u>3.1.Noms vernaculaire d'<i>Ephedra alata</i></u>	28
<u>3.2.Position systématique</u>	28
<u>3.3.Description botanique d'<i>Ephedra alata</i></u>	29
<u>3.4.Origine et répartition géographique</u>	29
<u>4.Utilisation en médecine traditionnelle</u>	30
<u>5.Activité biologique des métabolites secondaires de la plante</u>	30
<u>6.Classes de métabolites secondaires</u>	31
<u>6.1.Les composés phénoliques</u>	32
<u>6.2.Alcaloïdes</u>	32
<u>6.3.terpénoides</u>	33
<b>Chapitre III : Docking moléculaire</b>	
<u>1.Docking moléculaire</u>	35
<u>2.Criblage virtuel</u>	36
<u>3.Les outils du Docking moléculaire</u>	37

<u>3.1.Les récepteurs</u>	37
<u>3.2.Les ligands</u>	37
<u>3.3.Le Docking Ligands-Protéine</u>	38

## Partie pratique

<u>I.Matériels et Méthodes</u>	41
<u>1.Introduction</u>	41
<u>2.Matériels</u>	42
<u>1.1.Microordinateur</u>	42
<u>1.2.Logiciel utilisé</u>	42
<u>3.Méthodologie de calculs</u>	46
<u>3.1.Préparation de ligands</u>	46
<u>3.2.Préparation de protéine</u>	47
<u>3.3.Le Docking Moléculaire</u>	49
<u>II.Résultats et discussion</u>	51
<u>1.Résultat de Docking</u>	51
<u>2.Les interactions de 2D des ligands dans le site actif</u>	53
<u>2.1.Rutine</u>	53
<u>2.2.Kaempférol 3-O-Rutinoside</u>	54
<u>2.3.Naringénine</u>	54
<u>2.4.Vicenine-2</u>	55
<u>2.5.Isoorientine-4-O-Glucoside</u>	55
<u>2.6.Myricétinehexoside</u>	56
<u>3.Filtrage ADME :</u>	56
<u>4.Prédiction de toxicité</u>	59

**Conclusion**

**Références**

# *Introduction*

Le cancer est une maladie génétique somatique, ce qui signifie que la croissance des cellules tumorales est due à des anomalies génétiques qui perturbent leur fonctionnement normal. Plus la tumeur est maligne, plus on observe de mutations génétiques. Cela peut contribuer à la progression et à l'agressivité du cancer (**Razavi et Delvaux, 2002**).

On peut distinguer différents types de cancers tels que le cancer de la peau, le cancer du poumon, le cancer de l'estomac, etc. En particulier, le cancer du sein est le plus souvent diagnostiqué chez les femmes et est extrêmement rare chez les hommes (moins de 1 % des cas de cancer du sein).

En Algérie, le cancer du sein constitue un enjeu majeur pour la santé publique, en comparaison avec d'autres formes de cancer. Son incidence est la plus élevée, avec 29 décès pour 100 000 personnes et une mortalité moyenne de 4 271 décès par an (**Badid, 2012**).

Le cancer du sein (CS) est une maladie très variée et très fréquente qui a des conséquences néfastes sur la santé des femmes et qui est l'une des principales causes de décès liées au cancer (**Nuket et al, 2015**).

L'étiologie du cancer du sein n'est toujours pas parfaitement comprise. Cette maladie est hétérogène en termes de profil clinique, histologique et moléculaire (**Kamali et al, 2017**). Un grand nombre de facteurs de risque pour le cancer du sein, y compris les facteurs personnels, environnementaux et hormonaux, ont été identifiés chez les femmes atteintes par le cancer du sein.

HER2 est un récepteur à activité tyrosine kinase présent chez l'espèce humaine. Sa protéine est protégée par un gène appelé proto-oncogène. Les changements dans les gènes peuvent affecter le nombre de copies du gène. Son activité augmente, provoquant une signalisation cellulaire qui entraîne une progression du cancer. La population féminine atteinte de cancer mammaire a 15 à 20% d'entre elles (**Metayer, 2016**).

Dans notre travail nous avons utilisé des métabolites secondaires extrait de la plante *Ephedra alata* qu'elle a une activité anticancéreuse. Est aussi nous avons utilisé le logiciel MOE, qui nous permet d'étudier par Docking Moléculaire entre protéine-ligand, afin de trouver de nouveaux inhibiteurs de HER2.

La présentation générale de notre travail sera la suivante : il y a deux parties, dans la première partie bibliographique nous avons 3 chapitres et la deuxième partie est pratique.

Partie théorique il se compose en trois chapitres :

Dans le premier Chapitre il y a 2 parties, partie 1 nous avons donné un aperçu le cancer du sein et les facteurs de risque, et ces classifications et ces types, ainsi que le dépistage et les moyens de diagnostics, symptômes, le traitement, et de la formation et la progression de cancer.

Dans la 2ème partie nous avons donné un aperçu sur le récepteur HER2, la structure primaire, et tridimensionnelle et leur organisation, et ces rôles et ces fonctionnements, et L'altération génétique de ce récepteur et le traitement.

Au cours du deuxième chapitre, nous donnons un aperçu sur la plante *Ephedra alata* une généralité leur espèce leur genre, et origine de cette plante, et ces utilisations et ces métabolites secondaire et ces classes

Dans le troisième chapitre, nous donnons un aperçu bibliographique de Docking Moléculaire.

Partie pratique, nous avons présenté les différents matériels et méthodes utilisés dans cette étude aux résultats obtenus et à leurs discussions.

Enfin une conclusion générale résume l'ensemble du travail réalisé.

*Partie*  
*Bibliographique*

***Chapitre I :***  
***Cancer du sein et le***  
***récepteur HER2***

## **I. Cancer du sein**

### **1. Définition**

Le cancer du sein est une maladie caractérisée par une croissance anormale des cellules dans la glande mammaire (**Arnaud et al., 2013**). Prédominante chez les femmes et principale cause de décès liée au cancer. Cette maladie présente une grande diversité clinique, pathologique et biologique entre les populations (**Hacherfi, 2011**). Le cancer du sein, également connu sous le nom de carcinome mammaire (**Hachana, 2009**). Il se manifeste par une croissance lente, nécessitant environ 6 à 8 ans pour développer une tumeur d'1 cm<sup>3</sup> à partir d'une cellule normale, souvent due à des mutations génétiques (**Verbeke, 2010 ; Behloul, 2018**). Le terme "cancer du sein" englobe les tumeurs malignes agressives, tandis que "tumeur du sein" inclut les formes malignes et bénignes (**Hachana, 2009**). Bien que rare, le cancer du sein peut également toucher les hommes, avec une fréquence 200 fois moindre (**Verbeke, 2010**).

### **2. Facteurs de risques**

#### **2.1. Facteurs personnelles**

##### ➤ **Age**

L'âge est un facteur de risque majeur du cancer du sein, selon l'European Cancer Information System (ECIS). En effet, près de 80% des cas surviennent chez les individus de plus de 50 ans, avec un âge moyen au diagnostic de 63 ans. Toutefois, le cancer du sein peut également affecter les personnes plus jeunes, représentant 12 à 20% des cas chez celles de moins de 45 ans (**Tardivon & Malhaire, 2009 ; Fuller et al., 2008**).

##### ➤ **Antécédents familiaux, personnels et hérédité génétique**

Un quart des cas de cancer du sein est attribué à des antécédents familiaux. Les femmes avec une mère ou une sœur atteinte de la maladie présentent un risque accru. Une étude britannique sur plus de 113 000 femmes a révélé que celles ayant un parent au premier degré atteint de cancer du sein ont un risque 1,75 fois plus élevé, tandis que le risque atteint 2,5 fois plus chez celles ayant au moins deux parents au premier degré atteints (**Schoemaker et al., 2017**).

##### ➤ **Surcharge pondérale et l'obésité**

La surcharge pondérale et l'obésité sont des facteurs de risque du cancer du sein, surtout chez les femmes ménopausées sans traitement hormonal substitutif (**Hoffmann & Boeing, 2013 ; Barrea & Savastano, 2018**). Les femmes ménopausées avec un indice de masse corporelle (IMC) élevé (> 30) présentent un risque 2 à 3 fois plus élevé de développer un cancer

du sein par rapport à celles ayant un IMC plus bas (< 25) (**Hays & Kuller, 2002 ; Hoffmann & Boeing, 2013**).

➤ **Tabac**

Le tabagisme ou l'exposition à la fumée secondaire est associé à un risque accru de cancer du sein (**Reeves & Roddam, 2011**), avec des études suggérant une augmentation significative, notamment en cas d'intoxication tabagique avant la première grossesse (**Kaaks & Gram, 2014 ; Wright & Ashworth, 2017**).

➤ **Alcool**

La consommation d'alcool accroît le risque de cancer du sein, avec une augmentation de 30% et 7% par tranche de 10g/jour (**Merviel et al., 2011**). Selon le WCRF, l'alcool est un facteur convaincant pour les cancers du sein (**Sancho-Garnier & Colonna, 2019**), et une consommation  $\geq 45$ g/jour augmente le risque de 1,45 fois (**Vieira & Schmitt, 2018**).

## 2.2. Les facteurs hormonaux

➤ **Exposition aux œstrogènes endogènes**

Principales sources sont les contraceptifs oraux et le traitement hormonal substitutif (THS)

- **Contraceptifs oraux**

L'utilisation courante des contraceptifs oraux augmente le risque de cancer du sein d'environ 25%, mais ce risque diminue significativement 10 ans après l'arrêt. La durée et le type d'œstrogène n'ont pas d'effet significatif, cependant, une utilisation tardive dans la vie reproductive peut entraîner une augmentation relative du risque au moment où le risque naturel devient notable (**Merviel et al., 2011**).

- **Traitement hormonal substitutif (THS)**

Le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause, prescrit pour compenser la diminution des hormones ovariennes, est associé à un risque accru de cancer du sein, augmentant avec la durée d'utilisation. Pour celles sous THS pendant cinq ans ou plus, le risque augmente de 26% à 35%, mais diminue après l'arrêt du traitement. L'effet varie selon la composition des produits, avec un risque relatif deux fois plus élevé pour une association œstroprogestative par rapport à un traitement œstrogénique seul (**Sancho-Garnier & Colonna, 2019**).

### 2.3. Facteurs environnementaux

#### ➤ Radiations ionisantes

Une surveillance intensive de plusieurs groupes a montré que le sein est particulièrement vulnérable aux effets des radiations. L'exposition à des radiations ionisantes et l'accumulation de doses à un jeune âge, que ce soit à cause d'un traitement médical ou d'un accident nucléaire, peuvent augmenter le risque de développer un cancer du sein (Ferlay et al., 2015 ; Chiquette & Hogue, 2014).

#### ➤ Produit chimiques et polluants

De nombreux produits courants, tels que pesticides, produits de ménage, cosmétiques, dioxines et polluants organochlorés (BPC, DDT, etc.), sont considérés comme cancérigènes. Certains agissent également comme perturbateurs endocriniens, altérant le système hormonal en interférant avec les œstrogènes (Macon & Fenton, 2013).

## 3. Classification de cancer du sein

### 3.1. Classification moléculaire

La classification moléculaire des cancers du sein basée sur l'expression génique puis sur le profil protéique a permis de distinguer cinq groupes moléculaires : luminal A, luminal B, Her2/neu, basal-like et non-classées (Abbass et al. ,2021).

**Tableau 01** : Classification moléculaire de cancer du sein (Yersal &Barutca, 2014 ; Ladjeroud, 2018 ; Lehmann-Che, 2022).

Classe	Caractéristique	Traitement recommandé
<b>Luminal A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≈ 60% cancers du sein.</li> <li>• Il a un bon pronostic grâce à des caractéristiques spécifiques telles qu'un faible grade histologique</li> <li>• Niveaux élevés d'ER.</li> <li>• Un faible taux de rechute et les métastases sont rares.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonothérapie.</li> </ul>
<b>Luminal B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≈ 20% cancers du sein.</li> <li>• Plus agressives.</li> <li>• Grade élevé et une prolifération accrue.</li> <li>• Un pronostic moins favorable avec des taux de récurrence élevés.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonothérapie.</li> <li>• Chimiothérapie.</li> <li>• Anti-HER2 (HER2+).</li> </ul>
<b>HER2 +</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≈ 20% cancers du sein.</li> <li>• Plus agressif.</li> <li>• Un mauvais pronostic, sont sensibles à certains agents cytotoxiques, résistent aux agents hormonaux et tendance à métastaser au cerveau et aux organes viscéraux.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimiothérapie.</li> <li>• Anti-HER2.</li> </ul>

<b>Basal-like</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≈ 30% cancers du sein opérés.</li> <li>• Un grade élevé.</li> <li>• Agressif.</li> <li>• Un taux élevé de métastases au cerveau et aux poumons.</li> <li>• Mauvais pronostic.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimiothérapie.</li> </ul>
<b>Normal like</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10%</li> <li>• Exprimer des gènes basaux et myoépithéliaux, des gènes spécifiques du tissu adipeux.</li> </ul>	/

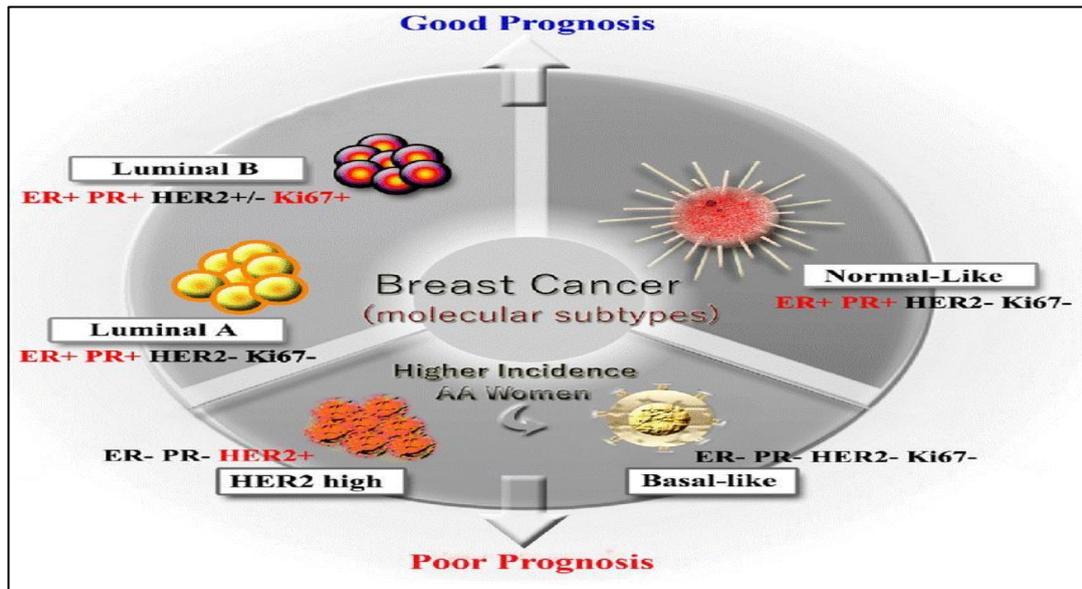


Figure 01 : Classification moléculaire de cancer du sein (Majumder et al.,2020).

### 3.2. Classification TNM

Une évaluation clinique du cancer du sein qui permet aux médecins d'évaluer le pronostic, l'évolution et de choisir les traitements. Elle se base sur la taille de la tumeur (T), l'envahissement ganglionnaire (N) et la présence de métastases (M). Chaque critère est noté et permet d'établir une gradation clinique de 0 à IV, qui guide la stratégie thérapeutique (Hullo ,2021 ; Verbeke, 2010).

Tableau 02 : Classification TNM (Verbeke, 2010).

Stade	Tumeur (T)	Ganglion (N)	Métastase (M)	Description
<b>0</b>	Tis (in situ)	N0	M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer non invasif.</li> </ul>
<b>I</b>	T1	N0	M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur &lt;2cm.</li> <li>• Pas de propagation.</li> </ul>
<b>II</b>	T0/1 T2 T3	N1 N0/1 N0	M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur de 2 à 5 cm.</li> <li>• Atteinte ganglion.</li> </ul>
<b>III</b>	T0/1/2	N2	M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte locale.</li> </ul>

	T4 Tout T	N0/1/2 N3		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteint ganglion.</li> </ul>
IV	Tout T	Tout N	M1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur avancée.</li> <li>• Métastase à distance.</li> </ul>

#### 4. Type de cancer du sein

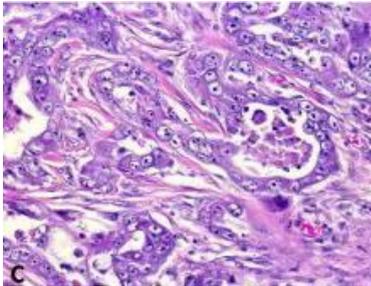
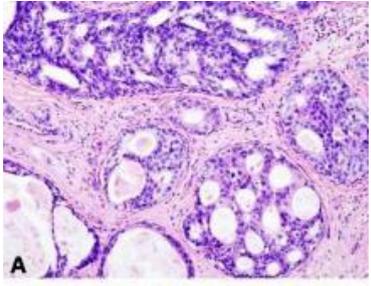
##### 4.1. Le cancer du sein infiltrant

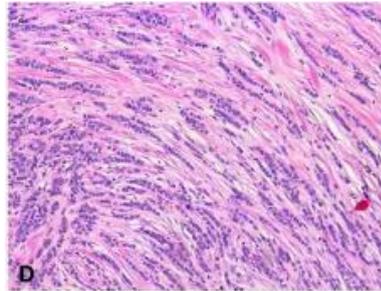
Les carcinomes infiltrants du sein se produisent lorsque les cellules cancéreuses franchissent la membrane basale et envahissent le tissu conjonctif de soutien, ce qui peut entraîner une propagation métastatique, La fréquence de ces types de carcinomes peut varier (LE CORGNE, 2016).

##### 4.2. Cancer du sein in situ

Correspond à une prolifération cellulaire épithéliale qui se développe dans les canaux galactophoriques ou les acinis des lobules du sein. Il ne franchit pas leur membrane basale sous-jacente et n’envahit pas le tissu conjonctif environnant (Behloul, 2018 ; Simoes, 2013).

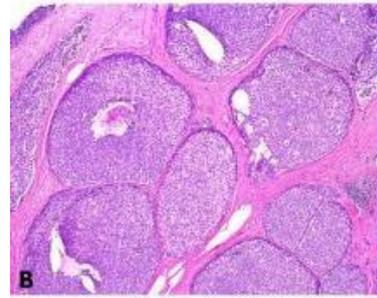
**Tableau 03 :** La différence entre les deux types de cancer du sein (Beghin, 2007 ; Maissonette & Sautière, 2009 ; Verbeke, 2010).

	Cancer du sein infiltrant	Cancer du sein in situ
<b>Canalaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 75 à 80%</li> <li>- Tumeur palpable.</li> <li>-Dure, forme étoile, contours irréguliers blanchâtres.</li> <li>-Types arrondie, médullaire, mucineux.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Développe à l’intérieur des canaux galactophoriques.</li> <li>- Maladie de paget ou écoulement mammaire.</li> <li>- Observe microcalcification.</li> <li>- Type : papillaire, cribriforme, massif et comédocarcinome.</li> </ul>
<b>Coupe histologique</b>	 <p>Coupe histologique de CCI</p>	 <p>Coupe histologique CCIS</p>
<b>Lobulaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L’absence de l’architecteur Glandulaire.</li> <li>- Cellule ronde et régulier.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 à 15%</li> <li>- Plus homogène.</li> </ul>

**Coupe histologique**

Coupe histologique CLI

- Présenter des variations morphologiques ex : pléomorphes.



Coupe histologique CLIS

**5. Dépistage de cancer du sein**

Le dépistage du cancer du sein repose sur la mammographie (radiographie des seins), associée à un examen clinique des seins (observation et palpation). Chez les femmes de 70 ans et plus, plusieurs études ont montré que le cancer du sein est diagnostiqué à un stade plus avancé que chez les femmes plus jeunes. Au Canada, les programmes de dépistage du cancer du sein ciblant les femmes âgées de 50 à 69 ans semblent semés d'embûches (**Kadaoui et al., 2012**). Pratiques des médecins concernant le dépistage opportuniste du cancer du sein chez les femmes âgées de 35 à 49 ans et de 70 ans et plus et identifier les déterminants associés aux pratiques de prescription de mammographies. La détection précoce du cancer du sein chez ces femmes améliorerait non seulement leurs chances de survie, mais conduirait également à un traitement moins mutilant. Plusieurs études ont étudié les déterminants de la pratique médicale en relation avec le dépistage du cancer du sein (**Séradour et al., 2007 ; Kadaoui et al., 2012**).

**6. Les moyens de diagnostic**

Les chercheurs ont examiné diverses techniques de diagnostic visant à détecter le cancer du sein à un stade précoce, parmi lesquelles figurent la mammographie, l'IRM, l'échographie, la biopsie, l'AES, les cytoponctions, ainsi que l'examen clinique (**Wang, 2017**).

➤ **Auto-examen des seins (AES)**

L'auto-examen des seins est une pratique importante pour les femmes. Il consiste à inspecter et à palper les seins régulièrement pour détecter d'éventuelles anomalies. Cependant, il ne remplace pas une visite chez le médecin. L'auto-examen doit être fait une fois par mois, en vérifiant les seins debout devant un miroir, puis en palpant chaque sein attentivement (**LE CORGNE, 2016**).

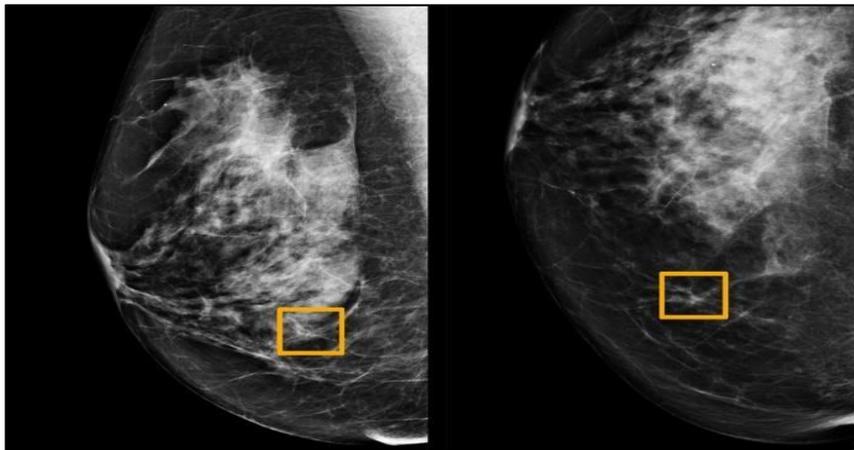
➤ **Examen clinique**

Le médecin commence par poser des questions sur les antécédents médicaux, les symptômes et les facteurs de risque. Ensuite, il examine visuellement et palpe les seins à la

recherche de changements, de nodules ou d'anomalies. Il peut également effectuer une mammographie ou d'autres tests pour évaluer plus en détail. Cet examen permet de détecter précocement d'éventuelles anomalies et de prendre les mesures appropriées (LE CORGNE, 2016).

➤ **Mammographie**

La mammographie est un examen radiographique des seins qui permet de détecter d'éventuelles anomalies, notamment le cancer du sein. Pendant l'examen, la patiente est debout et son sein est comprimé entre deux plaques pour obtenir des images de bonne qualité. Plusieurs clichés sont pris sous différents angles. Le radiologue classe les anomalies selon la classification BI-RADS, qui détermine leur degré de suspicion. Si des anomalies sont suspectes, des prélèvements par biopsie peuvent être nécessaires pour un diagnostic précis. La surveillance et les investigations complémentaires sont importantes pour assurer un suivi approprié. C'est un examen rapide et crucial pour détecter d'éventuelles anomalies (Morre et al., 2008 ; Saglier, 2006 ; LE CORGNE, 2016).



**Figure 02 : Mammographie de cancer du sein (LE CORGNE, 2016)**

➤ **L'échographie**

L'échographie mammaire est un examen complémentaire à la mammographie et à la clinique. Elle est utilisée dans plusieurs situations, notamment lorsque la mammographie révèle une anomalie, lorsque la densité des seins ne permet pas une bonne visualisation ou lorsqu'une femme est enceinte. L'échographie utilise des ultrasons sans danger pour la grossesse et peut également être utilisée pour guider les prélèvements d'anomalies. Cela permet au radiologue de s'assurer qu'il prélève au bon endroit (LE CORGNE, 2016).

➤ **IRM**

L'IRM mammaire utilise un champ magnétique puissant et des signaux RF pour créer des images détaillées du sein. Un agent de contraste peut être utilisé. C'est un outil

complémentaire utilisé pour le dépistage à haut risque et pour guider une biopsie. Toutes les anomalies détectées ne sont pas cancéreuses, donc d'autres examens comme une biopsie peuvent être nécessaires pour confirmer le diagnostic. Une échographie est souvent réalisée après l'IRM pour vérifier les résultats (**LE CORGNE, 2016**).

➤ **Cytoponctions et biopsies**

• **Cytoponctions**

Consiste à prélever des cellules d'une zone supposée pathologique pour diagnostiquer la présence de cellules malignes. C'est une technique peu douloureuse et rapide, réalisée par un gynécologue, un radiologue ou un chirurgien. Cependant, elle n'est généralement pas suffisante pour établir un diagnostic précis, et une biopsie percutanée peut être nécessaire. La cytoponction ne doit pas être confondue avec une micro-biopsie, qui permet de prélever un fragment de tissu pour une analyse plus approfondie (**LE CORGNE, 2016**).

• **Biopsie**

La biopsie consiste à prélever des fragments de tissus du sein à l'aide d'une aiguille pour déterminer s'ils sont cancéreux ou non. Cela permet d'orienter le traitement approprié. La biopsie peut être guidée par la mammographie ou l'échographie et est généralement réalisée en ambulatoire. Lors d'une biopsie du sein, une petite incision est pratiquée pour introduire l'aiguille de prélèvement. Cette procédure est réalisée sous anesthésie locale. L'aiguille est guidée par des radiographies pour s'assurer de son bon positionnement par rapport à la lésion. Plusieurs prélèvements sont effectués, puis les échantillons sont envoyés au laboratoire pour être analysés (**LE CORGNE, 2016**).

## **7. Les mécanismes de la cancérisation**

➤ **La phase d'initiation**

La première étape de la cancérogenèse est marquée par des lésions de l'ADN qui se transmettent aux cellules filles. Ces mutations génétiques peuvent perturber le contrôle de la multiplication cellulaire et de l'apoptose. Cependant, toutes les cellules initiées ne se développent pas nécessairement en cancer (**Tubiana, 2008**).

➤ **La phase de promotion**

La phase de promotion dans la cancérogenèse est réversible et dépend de nombreux facteurs tels que les hormones, le système immunitaire et la nutrition. Les estrogènes peuvent agir comme agents promoteurs dans le cancer du sein en favorisant la multiplication des cellules cancéreuses. Cependant, inhiber leur action et leur production peut avoir un effet positif dans le traitement du cancer. Les progestatifs utilisés dans les traitements substitutifs de la

ménopause peuvent interagir avec différents récepteurs, ce qui peut avoir des effets variables (Rochefort, 2008).

➤ **La phase de progression**

Une tumeur humaine est monoclonale ; en effet, toutes ses cellules ont pour ancêtre la même cellule initiée. Mais pendant la croissance tumorale, des mutations apparaissent et des sous clones vont alors proliférer. Ces cellules mutées ont des propriétés de multiplication non contrôlée, d'indépendance, de perte de différenciation et d'invasion locale et métastatique. Ces caractéristiques conduisent à la formation d'une tumeur dite maligne (Lemaire, et al., 2020).

## **8. Les symptômes**

Le cancer du sein peut être silencieux aux premiers stades et évoluer sans symptômes. Lors de l'auto-examen des seins, il est important de consulter un médecin si vous remarquez (HARTMANN, 2023) :

- Modification du texture de la peau.
- Modification des ganglions lymphatiques.
- Gonflement des seins et masses.
- Écoulement mammaire.
- Rougeurs ou décoloration.
- Rétraction cutanée.
- Mamelon ou sein douloureux.
- Rétraction ou inversion du mamelon.

## **9. Traitement**

➤ **Chirurgie**

- **Mastectomie totale**

Il existe trois types de mastectomie : totale, avec conservation de l'étui cutané et avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire. Pendant la chirurgie, une anesthésie générale est utilisée et l'incision est faite de manière à répondre aux objectifs carcinologiques et esthétiques. Le décollement glandulo-musculaire commence par la partie supérieure du sein et se poursuit jusqu'au-delà du bord latéral du grand pectoral. J'espère que cela résume bien les points importants. Après le décollement glandulo-musculaire, on met en place deux drains, un dans la loge de la mastectomie et un autre dans l'aisselle. Ils sont retirés par le bas de l'aisselle. Pour une fermeture sans tension, le décollement cutané peut être complété vers le

haut et vers le bas. Voilà, j'espère que cela résume bien les étapes principales de la mastectomie (Morre et al., 2008 ; LE CORGNE, 2016).

- **L'envahissement ganglionnaire**

L'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostic important dans le cancer du sein. Il est lié à la taille de la tumeur et aucun autre facteur n'a plus d'impact sur la survie. Pour les petites tumeurs, l'atteinte ganglionnaire est moins fréquente, mais un curage axillaire ou l'examen du ganglion sentinelle est généralement recommandé (Morre et al., 2008).

- **Reconstruction mammaire et chirurgie oncoplastique**

La chirurgie oncoplastique combine les techniques de chirurgie plastique avec la chirurgie du cancer pour obtenir de meilleurs résultats esthétiques. Cela peut impliquer des interventions sur le sein affecté ainsi que sur le sein opposé pour obtenir une symétrie (LE CORGNE, 2016).

- **Radiothérapie**

La radiothérapie est un traitement utilisant des rayonnements pour détruire les cellules tumorales. Il existe trois types : la radiothérapie externe, la curiethérapie et la radiothérapie peropératoire (Hennequin et al., 2016). La radiothérapie du sein est recommandée pour réduire le risque de récurrence après une chirurgie conservatrice ou une mastectomie. Le traitement peut durer plusieurs semaines avec des séances quotidiennes (Morre et al., 2008 ; LE CORGNE, 2016).

- **Chimiothérapie**

C'est un traitement médicamenteux qui utilise des médicaments pour détruire les cellules cancéreuses ou inhiber leur croissance. Elle peut être administrée par voie veineuse ou orale et a un impact sur toutes les cellules de l'organisme (AMAROUCHS, 2022 ; LE CORGNE, 2016). La chimiothérapie peut être utilisée avant ou après une chirurgie pour traiter le cancer du sein. La chimiothérapie néoadjuvante réduit la taille de la tumeur avant l'opération, tandis que la chimiothérapie adjuvante est administrée après la chirurgie pour réduire le risque de récurrence. La décision d'utiliser la chimiothérapie dépend de plusieurs facteurs (Deshmukh et al., 2017).

- **Hormonothérapie**

L'hormonothérapie est un traitement qui bloque les hormones responsables de la croissance des cellules cancéreuses. Cela aide à réduire le risque de récurrence. Les médicaments utilisés sont les anti-estrogènes, les anti-aromatases et les analogues de la LH-RH. Ils sont pris

par voie orale tous les jours pendant 5 ans. C'est un traitement important pour réduire le risque de récurrence (**LE CORGNE, 2016**).

➤ **Thérapie ciblée**

Les thérapies ciblées sont des traitements spécifiques qui agissent directement sur les protéines ou les mécanismes impliqués dans la croissance des cellules cancéreuses. Elles sont plus précises et ont moins d'effets indésirables sur les cellules saines. C'est une approche passionnante et prometteuse pour le traitement du cancer (**LE CORGNE, 2016**).

## II. Le récepteur HER2

### 1. Généralité

Le récepteur du facteur de croissance épidermique 2 (HER-2) est une protéine générée par le proto-oncogène HER-2. Son implication est notable dans un sous-type particulièrement agressif du cancer du sein, représentant environ 20 % de tous les cas invasifs de cette maladie. Une surexpression de HER-2 peut entraîner une croissance cellulaire accélérée et une multiplication incontrôlée des cellules tumorales, augmentant ainsi le risque de récurrence et de propagation métastatique. Dans certains cancers, une amplification du gène HER-2 conduit à une surproduction de la protéine HER-2, phénomène appelé surexpression. Cette surabondance de HER2 peut être évaluée par des tests tels que l'immunohistochimie (IHC) et l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) (Eliahiai et al., 2023).

La surexpression de la protéine HER-2 sérique joue un rôle crucial dans le développement de divers cancers épithéliaux, notamment le cancer du sein. Son évaluation dans le sérum est recommandée dans certains cas pour orienter le traitement ciblé sur HER-2, en particulier lorsque le statut HER-2 n'a pas pu être déterminé dans la tumeur primaire ou lorsque la biopsie de la métastase n'est pas réalisable. Cette mesure sérique vient en complément des tests tissulaires afin d'améliorer l'évaluation du statut HER-2 et de surveiller en temps réel son évolution (Wolff et al., 2023).

L'évaluation du statut de HER-2 dans les cancers du sein permet de distinguer les tumeurs HER2-positives, présentant une amplification du gène HER-2, des tumeurs HER2-négatives sans cette amplification. Cette approche diagnostique binaire, renforcée par les directives mises à jour de l'ASCO/CAP en 2018, est basée sur des données cliniques solides montrant que seules les tumeurs HER2-positives tirent bénéfice de l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie (Élise & Salomon, 2011).

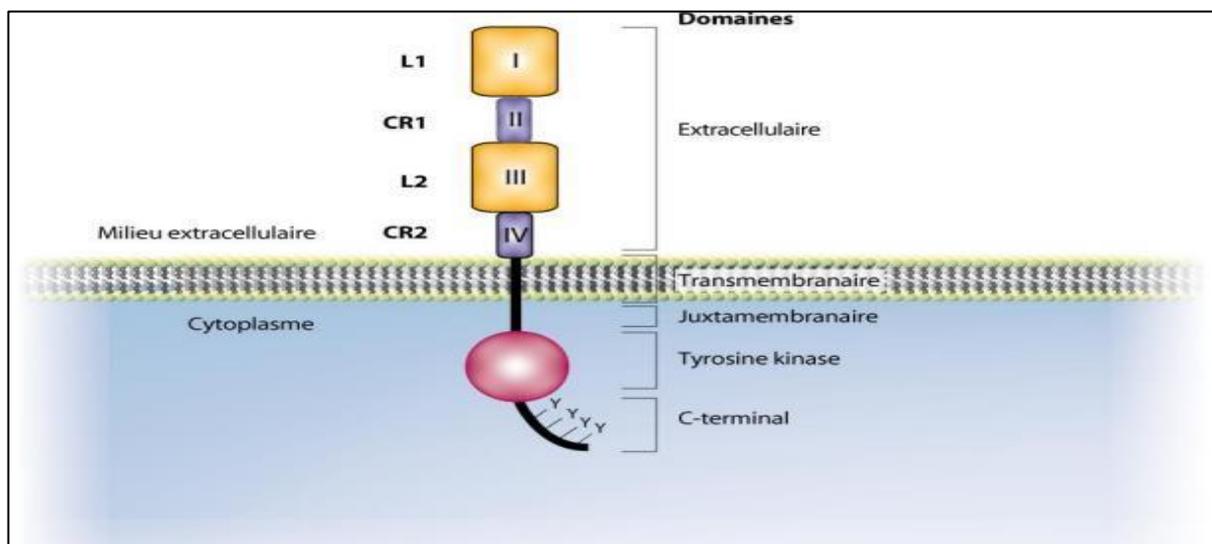
## 2. La biologie moléculaire, cellulaire, et structurale du récepteurs HER2

### 2.1. La structure primaire et leur organisation

De manière similaire à tous les autres récepteurs de la famille HER, HER-2 est une glycoprotéine transmembranaire de type 1, composée de trois régions distinctes : le domaine extracellulaire N-terminal (ECD), un domaine transmembranaire  $\alpha$ -hélice unique (TM), et un domaine tyrosine kinase intracellulaire. Le domaine extracellulaire N-terminal, la partie la plus étendue, contient environ 600 résidus (90 à 110 kD) et est constitué de quatre sous-domaines (I à IV). Les sous-domaines I et III peuvent former un site de liaison pour des ligands potentiels, tandis que les sous-domaines riches en cystéine II et IV sont impliqués dans l'homodimérisation

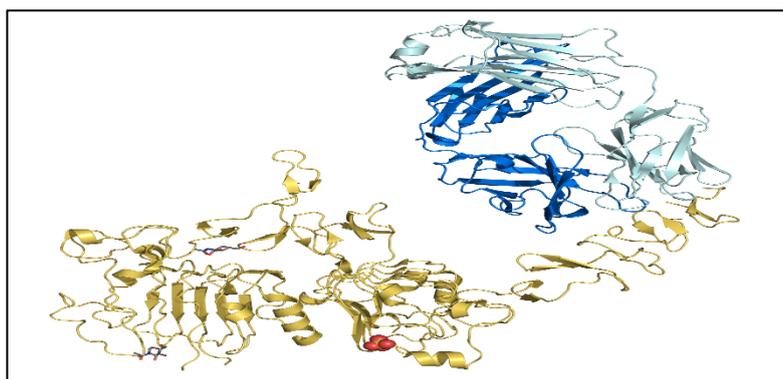
et l'hétérodimérisation. Le sous-domaine II, contenant un bras de dimérisation, semble être le principal contributeur à la dimérisation (Mahato et al.,2010).

Le domaine transmembranaire (TM) du récepteur HER2 se compose d'une seule hélice  $\alpha$ , constituée de 23 acides aminés. L'alignement des séquences de la famille HER révèle la présence de deux motifs comportant une séquence conservée de 5 résidus dans le domaine TM. Une mutation spécifique (VAL-664→GLU) dans le motif Sternberg-Gullick du gène oncogène neu chez le rat est reconnue pour induire une transformation oncogénique. Le motif G\*\*\*G est présent dans les domaines TM de HER1, HER2 et HER4, mais absent chez HER3. Ces deux motifs dans le domaine TM pourraient être les principaux moteurs de la dimérisation du récepteur (Mahato et al.,2010).



**Figure 03** : Structure générale des récepteurs HER (METAYER, 2016).

## 2.2. La structure tridimensionnelle



**Figure 04** : Structure tridimensionnelle du EHR-2 (Ingrid UM NLEND, 2014).

## 2.3. Le rôle physiologique

Le récepteur HER2 (ErbB2) joue un rôle crucial dans la signalisation cellulaire en régulant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration et la différenciation des cellules. En tant que récepteur de type récepteur tyrosine kinase (RTK), HER2 est activé de manière

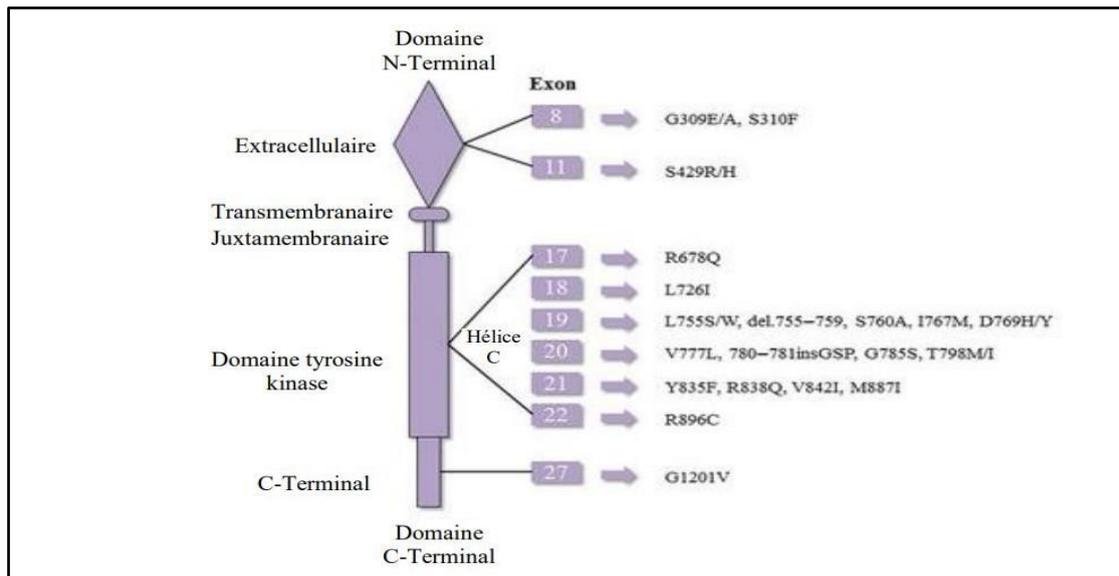
constitutive en l'absence de son ligand connu, grâce à la formation d'hétérodimères avec d'autres membres de la famille des récepteurs HER (HER1, HER3 et HER4) (**Mathelin et al ., 2006**).

Physiologiquement, HER2 est exprimé par la grande majorité des cellules de l'organisme, mais sa surexpression est associée à une augmentation de la croissance cellulaire et du potentiel métastatique dans divers types de cancers, notamment le cancer du sein. Cette surexpression d'HER2 est corrélée à une activation des voies de signalisation intracellulaires, notamment celle impliquant AKT, un élément critique de la signalisation au sein de la famille de récepteurs HER (**Chrétien ,2011**).

### **3. Mutation de récepteur HER2**

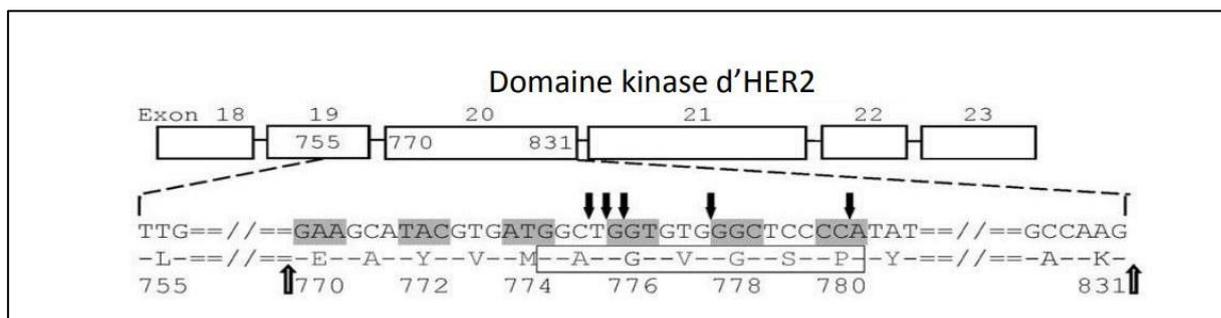
Le récepteur HER2 joue un rôle crucial dans l'activation de nombreuses voies de signalisations cellulaires (**Vu & Calaret, 2012**).

La perturbation de ces voies peut entraîner des réponses dérégulées et contribuer à l'émergence de diverses maladies, notamment la progression oncogénique. Ces anomalies peuvent être déclenchées par diverses altérations, telles que la surexpression de la protéine, l'amplification du gène et les mutations activatrices d'HER2. L'amplification ou la surexpression sont fréquemment liées à un pronostic très défavorable, en particulier dans les cancers du sein. La détection de la surexpression ou de l'amplification d'HER2 est réalisée par différentes méthodes, notamment l'immunohistochimie, qui évalue la surexpression de manière semi-quantitative avec un score de 0 à 3+, et l'hybridation in situ en fluorescence (FISH), une méthode quantitative révélant l'amplification du gène. Cette dernière utilise une sonde à ADN spéciale marquée d'un colorant fluorescent pour détecter la présence de copies supplémentaires de l'oncogène HER2. De plus, diverses mutations ont été identifiées sur le récepteur HER2, la plupart étant localisées dans le domaine de la tyrosine kinase (**Sun et al, 2015**).



**Figure 05 :** Les mutations du récepteur HER2 (Sun et al., 2015).

Ces mutations touchant le domaine tyrosine kinase d'HER2 ont été observées dans une faible proportion de CBNPC (2-4%), principalement dans les adénocarcinomes (Buttitta et al., 2006). Des analyses de séquençage des quatre premiers exons du domaine tyrosine kinase (exons 18 à 21) ont révélé que 89% des mutations identifiées se localisent sur l'exon 20, tandis que 11% se trouvent sur l'exon 19 dans les adénocarcinomes. Une insertion de 4 acides aminés (YVM4) au codon 775, reconnue comme un point de mutation fréquent, est présente dans 78% des mutations de l'exon 20 (Arcila et al., 2012). Ces constatations confirment ces conclusions dans le contexte des adénocarcinomes pulmonaires. Ces mutations induisent une activation continue du récepteur (Wang et al., 2006).



**Figure 06 :** Structure organisationnelle du domaine tyrosine kinase et plus particulièrement de la région proximale de l'exon 20 du récepteur HER2 (Arcila et al., 2012).

#### 4. Fonctionnement du récepteur HER2

Les récepteurs de la famille HER2 jouent un rôle crucial non seulement dans le développement normal et la croissance, mais aussi dans l'initiation et la progression du cancer du sein. Leur présence est observée dans divers tissus d'origine épithéliale, notamment dans les

glandes mammaires, et ils interviennent dans plusieurs processus biologiques tels que la prolifération cellulaire, la différenciation, le contrôle du métabolisme, la migration et la survie cellulaire (Olayioye et al., 2000).

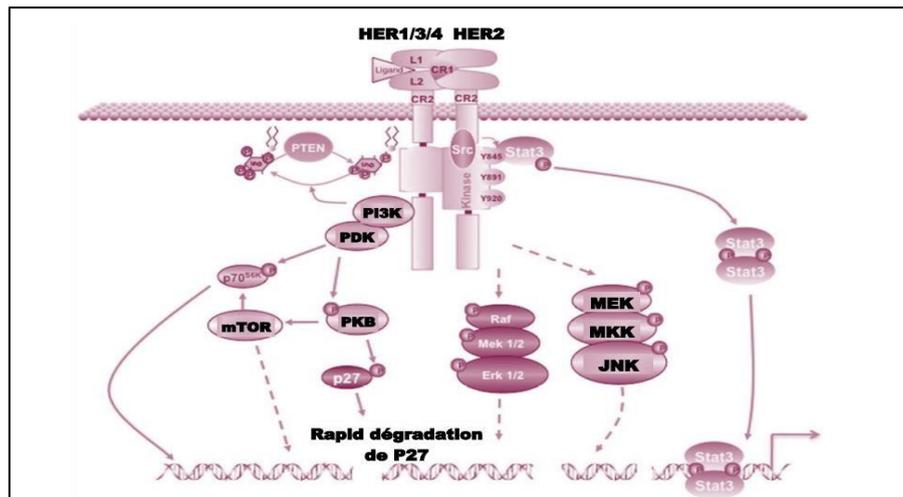
#### **4.1. Explication de son rôle dans la signalisation cellulaire**

Le récepteur HER2 (ErbB2) exerce une influence significative sur la signalisation cellulaire en régulant la croissance cellulaire et les capacités métastatiques. En tant que récepteur de type récepteur tyrosine kinase (RTK), HER2 est constamment activé en l'absence de son ligand connu, grâce à la formation d'hétérodimères avec d'autres membres de la famille des récepteurs HER (HER1, HER3 et HER4).

La surexpression d'HER2 est liée à une augmentation de la croissance cellulaire et à un phénotype tumoral *in vivo* ; il est principalement activé par la formation d'hétérodimères avec HER3, un récepteur dépourvu d'activité intrinsèque de kinase. HER3 est capable d'activer directement AKT via ses résidus phosphotyrosines, ce qui constitue un élément crucial de la signalisation au sein de la famille des récepteurs HER.

La diminution de l'expression de HER3 dans les lignées cellulaires surexprimant HER2 conduit à une inhibition de la croissance cellulaire. Ceci suggère que HER3 est essentiel à la croissance tumorale et à la prolifération cellulaire dans les tumeurs dépendant de la surexpression d'HER2. Des agents thérapeutiques tels que les inhibiteurs de tyrosine kinase et les anticorps monoclonaux, comme le trastuzumab (Herceptin®) et le lapatinib (Tyverb®), ont été développés pour cibler spécifiquement HER2 dans le traitement du cancer du sein et d'autres types de cancers (Chrétien, 2011).

Le récepteur HER2 intervient dans l'activation d'un grand nombre de voies de signalisation (Vu & Claret, 2012). La perturbation de ces voies peut provoquer des réponses dysfonctionnelles et contribuer au développement de diverses maladies, y compris la transformation oncogénique. Ces dysfonctionnements peuvent être déclenchés par diverses anomalies (Jouida, 2017).



**Figure 07** : les voies de signalisation activées par le récepteur HER2 (Vu & Claret, 2012).

#### 4.2. Son implication dans la croissance et la division des cellules cancéreuses

Le récepteur HER2 est présent sur les cellules normales où il exerce un rôle dans la régulation de leur croissance. Cependant, dans les cellules cancéreuses, des anomalies génétiques, telles qu'une augmentation du nombre de gènes responsables de la production de ce récepteur, entraînent une augmentation significative du nombre de récepteurs HER2 à la surface de la cellule. Ces récepteurs jouent un rôle crucial dans le processus de développement du cancer.

L'activité du récepteur est stimulée lorsqu'il se lie à un autre récepteur de la famille EGFR à la surface de la cellule, dans un processus appelé dimérisation. Cela conduit à l'activation d'une cascade de processus tels que la croissance cellulaire, la prolifération, la survie cellulaire, ainsi que l'activation de la migration, du métabolisme et de la croissance des vaisseaux sanguins (Jouida et al., 2017).

#### 4.3. Importance du récepteur HER2 dans le cancer du sein

Le gène HER2 régule la production d'une protéine présente à la surface des cellules, favorisant ainsi leur croissance. Un cancer du sein est considéré comme HER2 positif lorsque les cellules cancéreuses produisent une quantité excessive de copies (surexpression) du gène HER2 (Jagsir et al., 2019).

Un cancer du sein HER2 positif est généralement plus agressif qu'un cancer du sein HER2 négatif. Cela implique qu'il a tendance à se développer, à se propager et à réapparaître après le traitement. Bien que les cancers du sein HER2 positifs aient de meilleures chances de répondre à un traitement incluant des médicaments ciblant la protéine HER2, leur pronostic reste moins favorable que celui des cancers du sein HER2 négatifs (Jagsir et al., 2019).

## 5. Traitement ciblant de HER2

Le HER2 régule une protéine présente à la surface des cellules mammaires, favorisant ainsi leur croissance. Normalement, chaque cellule saine contient deux copies du gène HER2. Cependant, il peut arriver qu'une cellule présente un excès de copies du gène HER2, ce qui entraîne une production excessive de la protéine HER2. Cette situation est qualifiée de surexpression de HER2. L'évaluation du statut HER2 est une étape essentielle dans le processus diagnostique de tous les cancers du sein. Si les cellules cancéreuses du sein montrent une surexpression de HER2, on qualifie le cancer de HER2 positif. Les médicaments ciblés mentionnés ont été développés spécifiquement pour se lier aux protéines HER2 en excès, dans le but d'inhiber la croissance des cellules dans le cas d'un cancer du sein HER2 positif (**Zhu & Verma, 2015**).

### ➤ **Trastuzumab (Herceptin)**

Le trastuzumab est le médicament ciblé le plus couramment utilisé pour le traitement du cancer du sein HER2 positif. Son administration se fait par voie intraveineuse à l'aide d'une aiguille.

Pour les femmes atteintes d'un cancer du sein infiltrant ou localement avancé, le trastuzumab peut être combiné à des agents chimiothérapeutiques après une chirurgie (traitement adjuvant). En général, le trastuzumab est administré pendant une durée pouvant aller jusqu'à un an après la fin de la chimiothérapie.

Pour les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique, où le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps, le trastuzumab seul peut être administré. Son administration se poursuit jusqu'à ce que le cancer ne réponde plus au traitement. (**Ismaili et al., 2013**).

### ➤ **Pertuzumab (Perjeta)**

Le pertuzumab (Perjeta) peut être combiné avec le trastuzumab et la chimiothérapie pour le traitement du cancer du sein HER2 positif précoce, en présence d'une atteinte des ganglions lymphatiques ou dans le cas d'un cancer à récepteurs hormonaux négatifs. Son administration se fait par voie intraveineuse à l'aide d'une aiguille.

Pour les personnes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif métastatique non traité par le trastuzumab ou la chimiothérapie, le pertuzumab peut être associé au trastuzumab et au docétaxel.

Avant la chirurgie, dans le traitement des personnes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif, le pertuzumab peut être associé au trastuzumab et à la chimiothérapie dans les cas des personnes

- Localement avancé.
- Au stade précoce.
- Un cancer inflammatoire du sein.

Phesgo peut être combiné avec le docétaxel, un agent chimiothérapeutique, dans le traitement du cancer du sein HER2 positif métastatique qui n'a pas été préalablement traité par une thérapie ciblant le HER2 ou par une chimiothérapie pour le cancer du sein métastatique. **(Ismaili et al., 2013).**

➤ **Trastuzumab emtansine (Kadcyla ou T-DM1)**

Le trastuzumab emtansine est une combinaison de trastuzumab et de l'agent chimiothérapeutique nommé emtansine (DM1). Il est utilisé dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif après un traitement préalable selon l'un des schémas thérapeutiques suivants :

- Trastuzumab seulement.
- Chimiothérapie à base de paclitaxel (Taxol) ou de docétaxel.
- Trastuzumab avec paclitaxel ou docétaxel.

Le trastuzumab emtansine peut également être utilisé pour le traitement du cancer du sein HER2 positif non métastatique dans les cas où le cancer persiste après un traitement par chimiothérapie et trastuzumab **(Ismaili et al., 2013).**

➤ **Trastuzumab deruxtecan**

Le trastuzumab deruxtecan (Enhertu) est un médicament qui associe le trastuzumab et l'agent chimiothérapeutique deruxtecan. Il est proposé aux individus présentant un cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant déjà reçu un traitement avec le trastuzumab emtansine **(Cardoso et al., 2014).**

➤ **Inhibiteurs de la tyrosine kinase**

Les tyrosines kinases sont une catégorie d'enzymes, des protéines qui accélèrent certaines réactions chimiques dans l'organisme. Elles ont un rôle crucial dans le processus de développement et de division cellulaire. Les inhibiteurs de tyrosine kinase agissent en bloquant

des tyrosines kinases spécifiques qui transmettent des signaux aux cellules cancéreuses pour qu'elles se multiplient. Ces médicaments sont également connus sous le nom d'inhibiteurs de la transduction des signaux ou de médicaments à petites molécules (**Mendie & Hemalatha, 2022**).

➤ **La Patinib (Tykerb)**

Le lapatinib et la capécitabine (Xeloda) peuvent être prescrits pour traiter le cancer du sein métastatique HER2 positif lorsqu'autres types de chimiothérapie ou le trastuzumab (Herceptin) ne sont plus efficace (**Hoffmann, 2018**).

Chez les femmes postménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif et exprimant des récepteurs hormonaux positifs, une combinaison de lapatinib et de létrozole (Femara) peut être administrée. Le létrozole est un médicament hormonal. Cette association est utilisée lorsque l'hormonothérapie cesse d'être efficace (**Hoffmann 2018**).

➤ **Palbociclib (Ibrance)**

Le palbociclib peut être combiné à un inhibiteur de l'aromatase pour le traitement des femmes postménopausées souffrant d'un cancer du sein métastatique HER2 négatif et exprimant les récepteurs d'œstrogènes positifs (ER+). Il est à noter que ce médicament peut ne pas être inclus dans tous les régimes provinciaux d'assurance maladie (**Morrow et al., 2015**).

➤ **Nératinib (Nerlynx)**

Le nératinib peut être utilisé pour traiter les femmes ayant un cancer du sein au stade précoce, HER2 positif, et exprimant les récepteurs hormonaux positifs, après avoir complété un traitement d'un an avec le trastuzumab (Herceptin) (**Di Leo et al., 2014**).

Il peut également être combiné à la capécitabine, un agent chimiothérapeutique, pour le traitement du cancer du sein HER2 positif métastatique, après l'échec de deux autres traitements ou plus (**Di Leo et al., 2014**).

➤ **Succinate de ribociclib (Kisqali)**

Le ribociclib, sous forme de succinate, peut être combiné avec le létrozole pour le traitement des femmes postménopausées souffrant d'un cancer du sein métastatique ou avancé exprimant les récepteurs hormonaux positifs ou étant HER2 négatif (**Van Poznak et al., 2015**).

***Chapitre II :***  
***Aperçu sur l'espèce étudiée :***  
***Ephedra alata***

### 1. Généralités sur la famille des *Ephedraceae*

Le terme *Ephédra* dérive du mot grec Ἐφεδρος (éphédros), faisant référence à une plante ayant une apparence similaire à celle des prêles (**Bonnier, 1934**).

Les *Ephedraceae* sont des plantes très anciennes sur le plan phylogénétique, faisant partie du groupe des gymnospermes, également connues sous le nom de "plantes à graines nues". Elles se caractérisent par leur unique genre, *Ephédra*. Ces plantes se présentent sous forme de petits arbres avec des branches fines, anguleuses et striées, et leurs feuilles sont réduites à de minces écailles membraneuses. On trouve principalement ces plantes dans les régions désertiques d'Asie, d'Amérique et d'Afrique du Nord (**Lee, 2011**).

De nombreux membres du genre ont été employés en médecine, avec une histoire prolongée d'utilisation en tant que stimulants et pour le traitement des troubles bronchiques. Depuis des millénaires, les Chinois utilisent ces plantes pour traiter l'asthme (**AbdelKader et al., 2003**).



**Figure 08 :** *Ephedra alata* (**Imene et al., 2023**).

### 2. Le genre *Ephedra*

Le genre *Ephédra* comprend environ 67 espèces réparties dans divers biomes terrestres. Ces plantes sont des arbustes dioïques persistants avec des branches articulées, mesurant généralement de 1 à 3 mètres de hauteur. Leurs tiges sont fines et dressées, de couleur verte jaunâtre, avec des nervures légères. Les nœuds, espacés de 4 à 6 cm, sont caractérisés par des canalicules d'environ 1,5 mm de diamètre, souvent munis d'une pointe acérée. Les feuilles, réduites en écailles, ont une forme triangulaire et

apparaissent en paire opposées ou en verticilles de trois, conférant à la plante l'aspect d'un arbuste dépourvu de feuillage. Les fleurs se regroupent en petits cônes, avec les sexes masculin et féminin généralement portés par des individus distincts. Les cônes femelles, dotés de bractées, augmentent en taille pendant la maturation (**Ozenda, 1991**).

Les variétés du genre *Ephédra* se développent principalement dans les régions les plus arides d'Asie centrale et occidentale, en Europe méditerranéenne, en Amérique, au Moyen-Orient, en Afrique du Nord, ainsi que sur les îles Canaries (**Freitag & Maier-Stolte, 1989**).

### 3. L'espèce *Ephedra alata*

*Ephedra alata* alenda, qui revêt une grande importance pharmacologique à l'échelle mondiale et est renommée pour sa résistance à la sécheresse. L'enquête ethnobotanique révèle que l'importance pharmacologique de cette plante semble être méconnue par une grande partie de la population. Cependant, les quelques utilisations mentionnées par les sujets interrogés, dont l'âge moyen est élevé, correspondent à celles de l'*Ephedra* décrites dans la littérature (**Hadj mahammed & kebili, 2016**).

#### 3.1. Noms vernaculaire d'*Ephedra alata*

- **Nom arabe** : Alenda, Adam, Djachia, Eladher, العندة.
- **Nom français** : Ephedra.
- **Nom Anglais** : Ephedra (Ma-huang) (**Mehenni & Mansouri, 2022**).

#### 3.2. Position systématique

*Ephedra alata* est classée selon le tableau suivant :

**Tableau 04** : Classification d'*Ephedra alata* (**Mehenni & Mansouri, 2022**).

<b>Règne</b>	Plantae.
<b>Embranchement</b>	Spermaphytes.
<b>Sous embranchement</b>	Gymnospermes.
<b>Classe</b>	Gnetopsida.
<b>Ordre</b>	Ephedrales.

<b>Famille</b>	<i>Ephedraceae.</i>
<b>Genre</b>	<i>Ephedra.</i>
<b>Espèce</b>	<i>Ephedra alata.</i>

### 3.3. Description botanique d'*Ephedra alata*

*Ephedra alata* Decne est une plante arbustive vivace, dioïque, mesurant de 1 à 3 mètres de hauteur. Elle se distingue par ses branches articulées et très ramifiées, présentant une teinte verte jaunâtre. À chaque nœud, on trouve de petites feuilles opposées, alternant d'un nœud à l'autre (Limberger et al., 2013). Les fleurs se regroupent en de petits cônes, et les fruits sont enveloppés de bractées largement membraneuses. De plus, cette plante est dotée d'un système racinaire latéral extrêmement robuste (Derbel et al., 2010).



**Figure 09 :** Arbuste d'*Ephedra alata* (Chaieb et al., 2008).

### 3.4. Origine et répartition géographique

*Ephedra* (*Ephedraceae*) est un genre de gymnospermes comprenant environ 50 à 60 espèces largement dispersées dans les régions tempérées et subtropicales du monde, à l'exception de l'Afrique australe et de l'Australie. Les espèces du genre sont principalement réparties sur le continent eurasiatique, en Afrique du Nord, ainsi qu'en Amérique du Nord et du Sud. Elles prospèrent dans des milieux ouverts et arides tels que les déserts et les pentes rocheuses. Bien que des habitats similaires appropriés existent en Afrique australe et en Australie, aucune espèce du genre n'a été répertoriée dans ces

zones et aucun fossile authentifié n'est connu (Huang & Price, 2003). *Ephedra alata* est présente en Afrique, notamment en Algérie, en Égypte, en Libye, au Maroc, en Tunisie, en Mauritanie, au Tchad et au Mali. En Asie, cette espèce est également présente en Arabie saoudite, en Irak, en Iran, en Palestine, au Liban, en Jordanie et en Syrie (Al-Snafi, 2017).

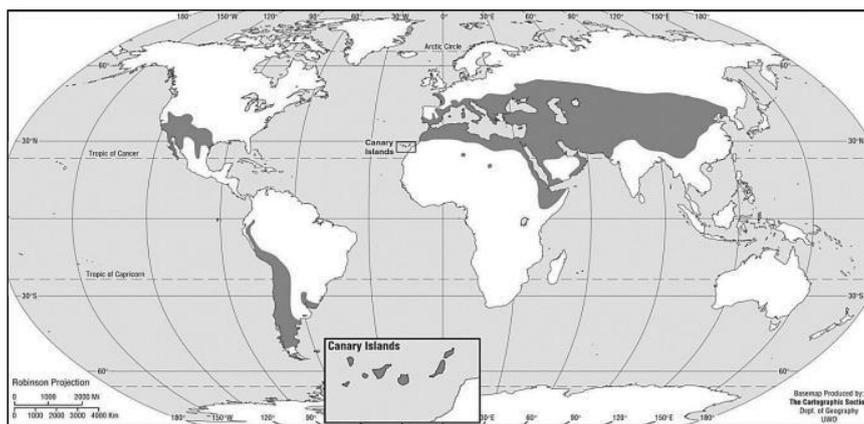


Figure 10 : Répartition géographique de l'*Ephedra* dans le monde (Caveney et al., 2001).

#### 4. Utilisation en médecine traditionnelle

Les espèces du genre *Ephedra*, comme *E. sinica* et *E. gerardiana*, sont parmi les plus anciennes herbes médicinales connues. Elles ont été utilisées en Chine depuis plus de 5000 ans et dans la médecine traditionnelle indienne depuis l'ancien temps. En Chine, la partie aérienne des espèces contenant de l'éphédrine est appelée "Ma-huang" et elle a été traditionnellement utilisée pour traiter de nombreux problèmes de santé tels que l'asthme bronchique, le cancer, le rhume, la grippe, la fièvre, les maux de tête et bien d'autres (Abourashed et al., 2003).

En Algérie, *Ephedra alata* est utilisée pour traiter la grippe, la coqueluche et la faiblesse générale. On l'utilise en tisane, en inhalation et même sous forme de gouttes nasales pour les rhumes (Ould El Hadj et al., 2003).

Dans la médecine traditionnelle, les tiges vertes séchées de *Ephedra alata* sont bouillies dans de l'eau pendant environ trente minutes pour préparer un thé chaud. Ce thé est ensuite utilisé pour traiter différents maux (Abourashed et al., 2003).

#### 5. Activité biologique des métabolites secondaires de la plante

L'*Ephedra* est une plante aux propriétés médicinales impressionnantes. Elle a des effets antimicrobiens, antioxydants, anticancéreux, antidiabétiques, cardiovasculaires, nerveux, respiratoires, immunitaires, anti-inflammatoires, antipyrétiques et

analgésiques (Al- Snafi, 2017).

➤ **Activité antioxydante**

L'extrait méthanolique d'*Ephedra alata* a une forte activité antioxydante et peut piéger les radicaux libres d'oxygène (Jaradat et al., 2015).

➤ **Activité antimicrobienne**

Les extraits de tiges d'*Ephedra alata* ont une activité antimicrobienne contre les bactéries GRAM+ et GRAM-. L'activité dépend de la concentration et se manifeste par des zones d'inhibition de croissance variables (Chebouat et al., 2014).

➤ **Effet hypoglycémiant**

L'extrait alcoolique d'*Ephedra alata* a un effet hypoglycémiant chez les rats à jeun après une heure d'administration. Cependant, il n'a pas réussi à réduire la glycémie chez les rats alloxanisés, comparé au médicament de contrôle, le glibenclamide (Shabana et al., 1990).

➤ **Bronchodilatation et décongestion nasale**

L'éphédrine a deux effets : elle détend les muscles lisses des voies respiratoire, aide ainsi les patients asthmatiques (Ebadi ,2007).

S'utilise aussi comme solution décongestionnante appliquée localement sur les muqueuses du nez (Abula et al., 2004).

➤ **Effets cardiovasculaires**

L'éphédrine augmente la pression artérielle en provoquant une vasoconstriction périphérique et une stimulation cardiaque (Ebadi ,2007 ; Abula et al., 2004).

➤ **Perte de poids**

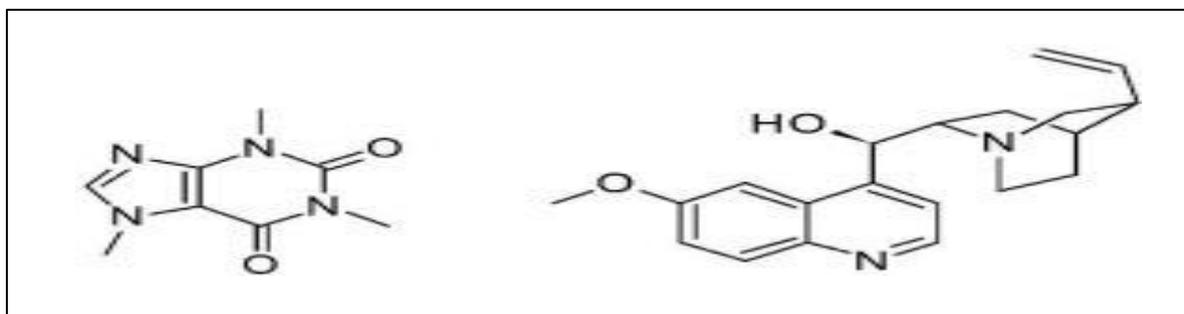
L'éphédrine de l'*Ephedra alata* a été utilisée pour améliorer les performances, supprimer l'appétit et favoriser la perte de poids. Son effet stimulant augmente le taux métabolique basal, contribuant ainsi à la perte de poids (Shekelle et al., 2003 ; Barnes et al., 2007)

## 6. Classes de métabolites secondaires

Trois familles majeures de métabolites secondaires représentent souvent les branches principales de la classification des produits naturels : les composés phénoliques, les terpénoïdes et les alcaloïdes (Semana et al., 2014 ; Perruchon ,2021).

### 6.1 Les composés phénoliques

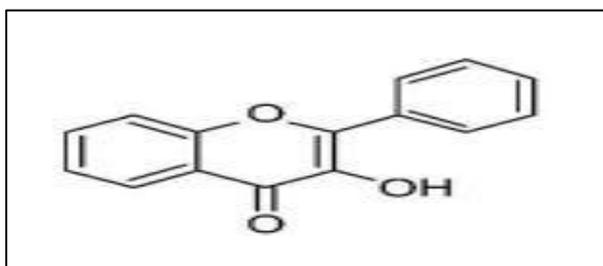
De nombreux composés phénoliques sont présents dans les plantes vasculaires, tels que les lignines et les flavonoïdes. Ces molécules ont des rôles importants dans la structure des plantes, leur défense, leur protection contre les rayons du soleil et l'attraction des pollinisateurs. Certains composés peuvent également avoir des propriétés antioxydantes, anticancéreuses ou bactéricides (Ballar et al.,2007 ; Lundquist et al.,2011).



**Figure 11** : Exemple d'un flavonoïde, le 3-hydroxy-2-phénylchromén-4-one (Perruchon ,2021).

### 6.2. Alcaloïdes

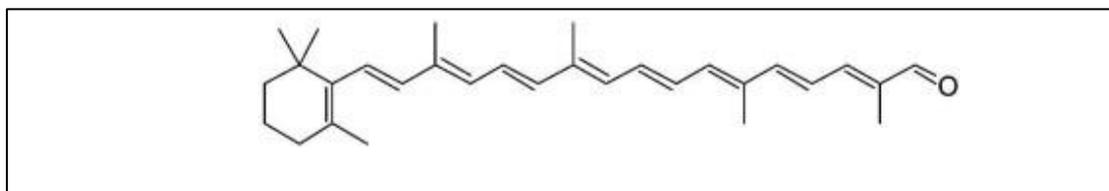
Les alcaloïdes sont une classe de molécules présentes dans de nombreux produits naturels. Ils sont souvent dérivés des voies de synthèse des acides aminés et ont des structures variées. Les alcaloïdes ont été utilisés par l'humanité pour leurs propriétés diverses, allant des effets psychoactifs, stimulants ou dopants, comme la caféine, aux vertus analgésiques ou anticancéreuses. Par exemple, la morphine est un alcaloïde extrait de l'opium, la quinine est un alcaloïde aux multiples effets, dont l'antipaludique, et le paclitaxel est un alcaloïde doté d'une activité anticancéreuse (Semana et al., 2014 ; Perruchon ,2021).



**Figure 12** : Exemple d'alcaloïdes, la caféine à gauche et la quinine à droite (Perruchon ,2021).

### 6.3. Terpénoïdes

Les trapénoïdes sont une classe de molécules dérivées de l'unité isoprène. Ils comprennent les stéroïdes, les caroténoïdes et les acides gibbérelliques. Les monoterpénoïdes, présents dans les huiles essentielles, ont des odeurs puissantes. Les terpénoïdes sont utilisés dans l'industrie parfumée, agro-alimentaire, pharmaceutique et cosmétique. Ils contribuent aux arômes du vin et ont des propriétés antimicrobiennes et fongicides (Gershenzon et al., 2007 ; Styger et al.,2011 ; Semana et al., 2014).



**Figure 13 :** Exemple d'un tétraterpénoïde, l'apocaroténal (Perruchon ,2021).

***Chapitre III :***  
***Docking moléculaire***

## 1. Docking Moléculaire

Le Docking Moléculaire est une méthode de conception de médicaments basée sur la structure informatique. Elle est largement utilisée depuis les années 1980 lorsque la structure tridimensionnelle (3D) de la cible protéique est disponible. Cette méthode permet de prédire la reconnaissance moléculaire en trouvant des modes de liaison possibles et en évaluant l'affinité de liaison. Elle est utilisée pour l'amarrage de molécules, l'amarrage de protéines et d'acides nucléiques avec des ligands (Stanzione et al., 2021).

Dans le domaine de la modélisation moléculaire, le Docking Moléculaire aussi appelée « Amarrage Moléculaire » (Beautrait, 2011).

Le Docking Moléculaire est une technique de simulation qui étudie comment deux molécules interagissent : une protéine cible et une petite molécule appelée ligand. Son but est de prédire la meilleure position et orientation du ligand dans le récepteur pour former un complexe stable. Cela aide à comprendre les interactions pharmacologiques entre les molécules (Soudani et al., 2022).

C'est une méthode computationnelle du développement de médicament qui se base sur la structure du récepteur (kebir et al., 2021).

Le Docking Moléculaire *in silico* est une méthode informatique utilisée pour prédire la structure d'un complexe moléculaire en utilisant des molécules isolées. C'est une approche plus rapide, moins coûteuse et plus facile à mettre en œuvre que les méthodes expérimentales. Les logiciels de Docking sont très utiles en biologie, en pharmacie et en médecine pour étudier les interactions entre les petites molécules et les protéines, afin d'influencer les mécanismes biologiques. C'est un outil passionnant qui facilite la recherche de nouveaux médicaments (Grosdidier, 2007).

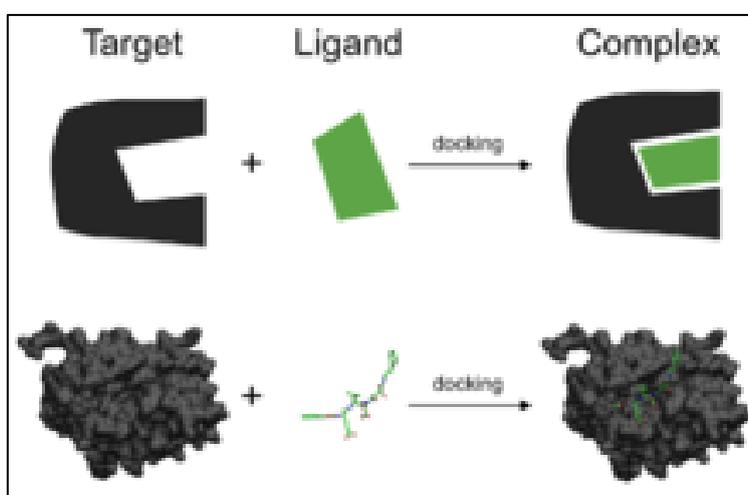


Figure 14 : Docking Moléculaire (Jorgensen, 2004).

## 2. Criblage virtuel

Le criblage virtuel est une stratégie *in silico*, une méthode informatique, est essentielle dans la recherche de nouveaux médicaments, complétant les techniques biologiques. Il permet d'explorer rapidement de vastes bibliothèques chimiques à la recherche de composés actifs pour des cibles thérapeutiques. Cette approche est devenue indispensable dans le processus de découverte de médicaments (Rognan & Bonnet, 2014).

Lorsqu'on connaît au moins un ligand de la cible étudiée, on peut utiliser un criblage virtuel basé sur les ligands. Ce type de criblage repose sur le fait que des molécules similaires ont tendance à présenter des profils d'activité similaires. Différentes méthodes, comme la recherche de similarité, le criblage par pharmacophore et les méthodes QSAR, peuvent être utilisées en fonction du nombre de ligands de référence et du type de descripteurs (Lagarde, 2015).

Le rôle des méthodes de criblage est donc d'éliminer les composés supposés inactifs ou les molécules indésirables tout en priorisant les composés les plus susceptibles d'être actifs (Lagarde, 2015).

Le criblage virtuel a été historiquement essentiellement basé sur la connaissance de la structure 3D de la cible (Vayer et al, 2009), qui déterminer là au niveau de résolution de l'ordre de l'atome est utile pour l'identification de leur fonction, la conception de médicaments basée sur la structure et l'amarrage moléculaire. Les structures 3D sont principalement issues d'analyses par diffraction des rayons X, les autres par résonance magnétique nucléaire ou modélisation moléculaire (Rognan & Bonnet, 2014).

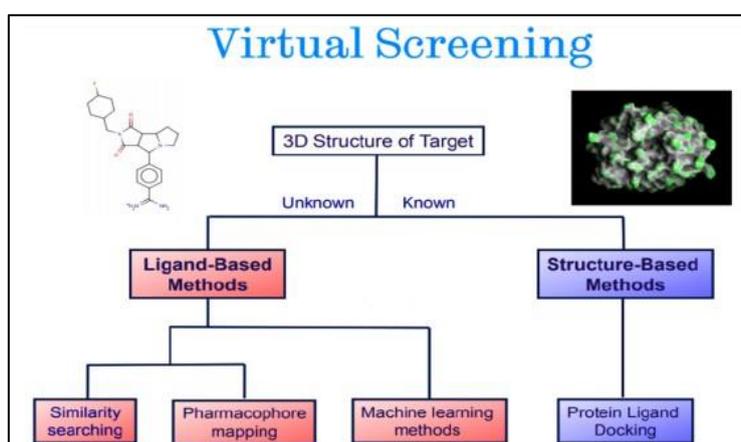
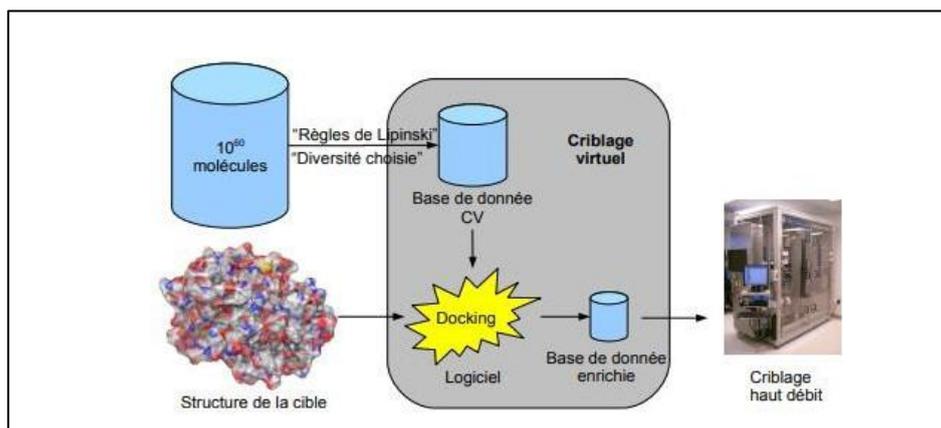


Figure 15 : Représentation schématique des stratégies du criblage virtuel (Gillet, 2013).



**Figure16** : Aperçu du criblage virtuel (Grosdidier, 2007).

### 3. Les outils du Docking Moléculaire

Les éléments essentiels pour réaliser un Docking Moléculaire comprennent un récepteur macromoléculaire, généralement une protéine, désigné comme la "cible", une petite molécule connue sous le nom de ligand, ainsi qu'un logiciel de Docking qui prédit la meilleure conformation possible du ligand à l'intérieur du récepteur sélectionné (Laetitia,2006).

#### 3.1. Les récepteurs

Un récepteur est une entité, qu'elle soit organique, cellulaire ou moléculaire, qui reçoit des informations. Dans le contexte des molécules, les récepteurs sont des protéines spécialisées capables de se lier de manière spécifique et réversible à d'autres molécules appelées ligands. Les structures 3D utilisées dans ce domaine sont souvent issues de la Protein Data Bank (PDB). (Martin,2004).

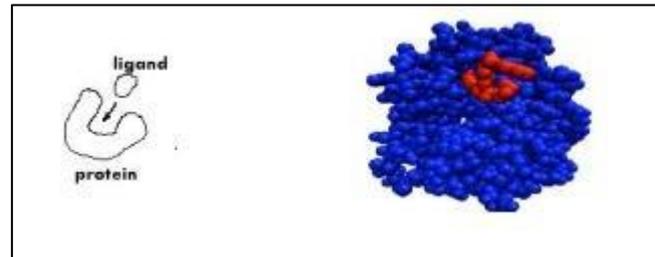
#### 3.2. Les ligands

Une molécule capable de se lier de façon réversible à une macromolécule ciblée, telle qu'une protéine ou un acide nucléique, exerce généralement une fonction spécifique. Cette fonction peut inclure la stabilisation structurale, la catalyse, la modulation de l'activité enzymatique ou la transmission de signaux (Shibata et al.,1994).

En Docking Moléculaire, le choix du ligand est une étape très importante. Ce choix doit être pertinent en raison de la spécificité du site actif de la cible évitant de tester inutilement des molécules (Monge ,2006).

### 3.3. Le Docking Ligands-Protéine

Ce type d'interaction implique une grande molécule, souvent une protéine, agissant comme récepteur, et une petite molécule, le ligand, s'associant avec lui. Cette interaction, souvent comparée à une clé dans une serrure, est cruciale dans le développement de médicaments (Attaf ,2021).



**Figure 17:** Le Docking ligand protéine (Attaf ,2021).

# *Partie Pratique*

# *Matériels et méthodes*

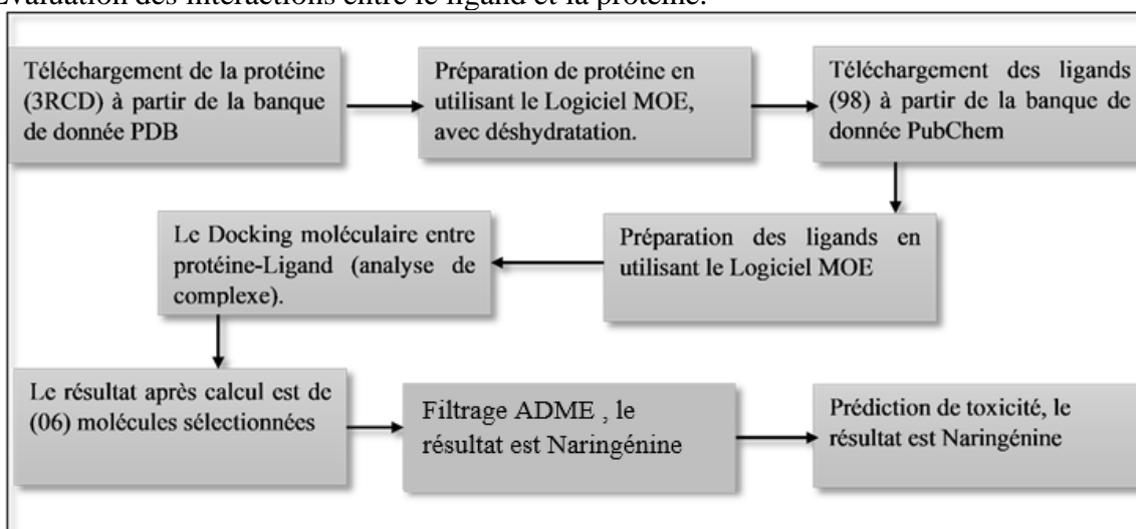
## I. Matériels et Méthodes

### 1. Introduction

Le Docking Moléculaire est une technique informatique utilisée pour prédire la structure tridimensionnelle des complexes moléculaires. Il simule l'interaction entre une molécule cible, souvent une protéine, et un ligand tel qu'un médicament potentiel. En déterminant la position la plus favorable du ligand dans le site actif de la protéine cible, le Docking Moléculaire permet de prédire les interactions moléculaires et d'optimiser leur efficacité. En résumé, cette méthode révèle la disposition spatiale idéale des molécules lors de la formation d'un complexe (Agu et al.,2023).

Le processus de Docking Moléculaire comporte plusieurs étapes distinctes :

- Préparation de protéine.
- Préparation des ligands.
- Positionner le ligand dans le site actif choisi de la protéine.
- Evaluation des interactions entre le ligand et la protéine.



**Figure 18** : Protocole générale de calcul.

## 2. Matériels

### 2.1. Microordinateur

Dans notre étude, nous avons utilisé deux micro-ordinateurs de marque (DELL et HP), chacune présentant les caractéristiques suivantes :

**Tableau`05** : Les micro-ordinateurs utilisés et leurs caractéristiques

	Micro-ordinateur1	Micro-ordinateur2
Mémoire (RAM)	8,00 Go (7,63 Go utilisable)	Installée 8,00 Go (7,88 Go utilisable)
Type du système	Système d'exploitation 64 bits, processeur x64	Système d'exploitation 64 bits, processeur x64
Processeur	Intel(R) Core(TM) i5-6300U CPU @ 2.40GHz 2.50 GHz	Intel(R) Core(TM) i5-5200U CPU @ 2.20GHz 2.20 GHz
Système d'exploitation	Microsoft Windows 10 Professionnel	Microsoft Windows 10 Professionnel

### 2.2. Logiciel utilisé

- **MOE (Molecular Operating Environment)**

La modélisation moléculaire est largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique, offrant de nombreuses opportunités professionnelles aux étudiants en biologie, chimie et dans des filières interdisciplinaires. Pour familiariser nos étudiants avec cet aspect crucial de leur formation, nous avons intégré une série de tutoriels dans notre cours de biochimie. Cet article décrit l'un de ces tutoriels, où les étudiants de premier cycle explorent la structure d'un récepteur des œstrogènes à l'aide d'expériences de modélisation. Nous avons opté pour l'utilisation de l'environnement opérationnel moléculaire, un logiciel puissant de visualisation moléculaire compatible avec différentes plateformes. Ce tutoriel vise à renforcer les concepts de liaison des ligands, d'hydrophobicité, de liaison hydrogène ainsi que les propriétés des chaînes latérales et de la structure secondaire, enseignés dans le cadre d'un cours de biochimie générale, en se basant sur une protéine importante en biologie humaine (**Roy et al , 2007**).

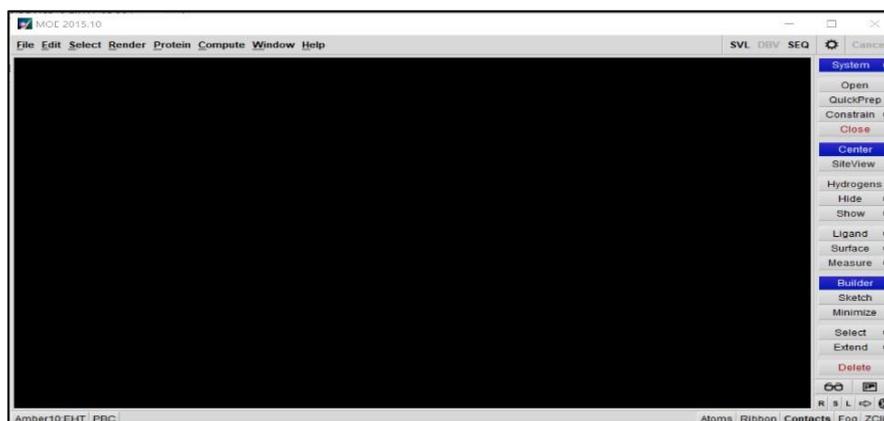


Figure 19 : La fenêtre de logiciel MOE.

## • Les banques de données

### ➤ La banque de données protéiques PDB (Protein Data Bank)

La Base de Données sur les Protéines (BDP) (**PDB ; <http://www.rcsb.org/pdb/>**) du Research Collaboratory for Structural Bioinformatics, couramment désignée sous le nom de Protein Data Bank (PDB), est une compilation mondiale de données concernant la structure tridimensionnelle des macromolécules biologiques, principalement les protéines et les acides nucléiques. La PDB constitue la ressource principale en matière de biologie structurale et offre notamment un accès aux structures tridimensionnelles de protéines ayant un intérêt pharmaceutique (Salhi, 2023).

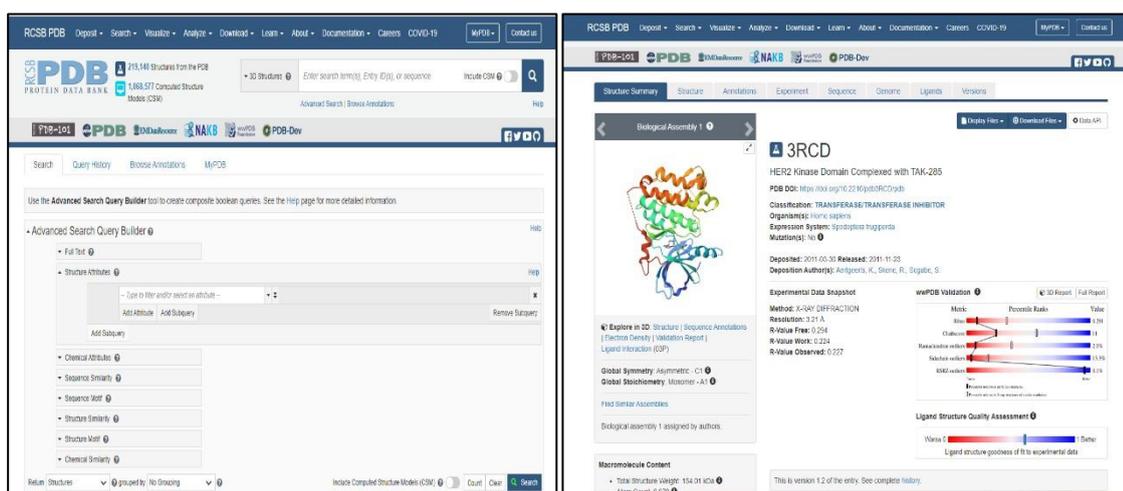


Figure 20 : L'interface graphique du site web de base de données PDB.

## ➤ PubChem

PubChem est une base de données américaine sur les molécules chimiques, gérée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI), une branche de la Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis, sous l'égide du National Institute of Health (NIH). Cette chimiothèque comprend plusieurs millions de composés accessibles en ligne, chacun accompagné d'une vaste gamme de données chimiques, biochimiques, pharmacologiques, de production et de toxicologie. De plus, toutes ces informations sur les différents composés chimiques sont librement consultables sur le site Web (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). Cette base de données a été utilisée pour obtenir des composés similaires à notre inhibiteur de référence (Boussellah & gherda ,2022).

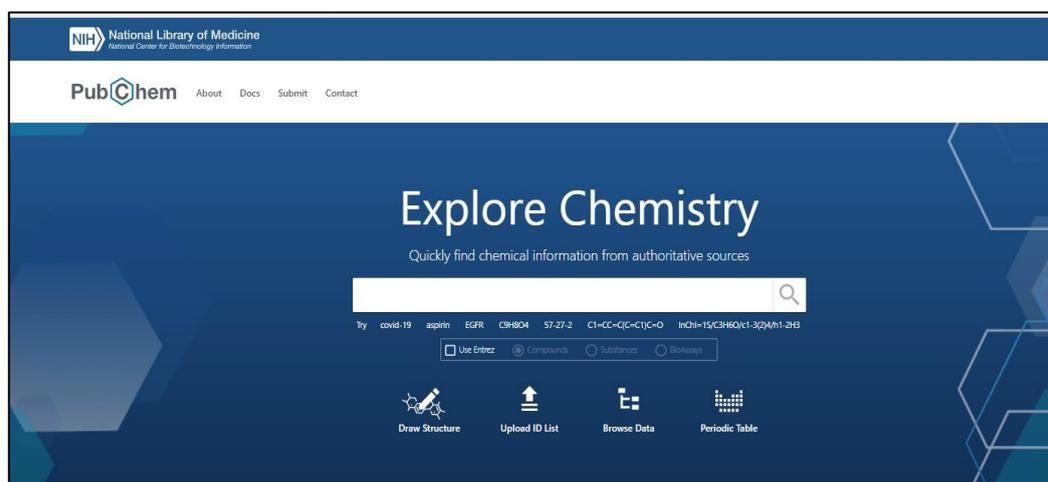


Figure 21 : L'interface graphique du site web de PubChem.

## • Les Serveurs en ligne

### ➤ Swisse ADME

Ce site gratuit offre la possibilité de prédire les paramètres ADME, les propriétés pharmacocinétiques, le potentiel médicamenteux et la compatibilité avec la chimie médicale d'une ou plusieurs petites molécules. Son objectif est d'assister la découverte de nouveaux médicaments. Vous pouvez consulter ce serveur via le lien : <http://www.swissadme.ch/>

Figure 22 : Page d'accueil du serveur SwissADME.

### ➤ ProTox-II

ProTox II est un serveur web de prédiction des toxicités des petites molécules chez les rongeurs. Elle accepte différents formats d'entrée pour les produits chimiques, que ce soit par leur nom générique, leur structure ou leur formule chimique, et classe ces produits en fonction de la base de données de référence du programme. Ce modèle spécifique évalue la toxicité prédite "orale" chez les rongeurs et génère plusieurs résultats potentiels (El-Masri et al, 2002).

Figure 23 : Page d'accueil de serveur ProTox-II.

### 3. Méthodologie de calculs

#### 3.1. Préparation de ligands

Pour notre étude nous avons sélectionné facteur de croissance épidermique 2 "HER2" comme cible, et 98 composés bioactifs provenant de la plante *Ephedra alata* rassemblés à partir d'une base de données publique et d'articles de recherche (Danciu et al, 2010 ; Chebouat et al, 2016 ; Zhang et al, 2018 ; Chouitah, 2019 ; Bourgou et al, 2020 ; Chouikh, 2020 ; Sioud et al, 2020).

**Tableau 06 :** Les quatre-vingt-dix ligands préparés.

N°	Ligand	N°	Ligand
1	Ac gallique	50	Acétate de bornyle
2	Épigallocatechine	51	Germacrène
3	Catéchine	52	Trans-calamenène
4	Ac chlorogénique	53	Spathulénol
5	Épicatéchine-3-O- Gallate	54	Globulol
6	Ac caféique	55	Farnésol
7	Ac p-coumarique	56	Benzaldéhyde
8	Ac sinapique	57	Ac hexanoïque
9	Myricitrine	58	Thiourée
10	Lutéoline-7-O Glucoside	59	Ac benzoïque
11	Isoquercitrine	60	Ac nonanoïque
12	Rutine	61	Benzaldéhyde, 4- hydroxy-3-méthoxy
13	lucénine 3	62	Acide 2- propénoïque, 3 phényle
14	Kaempférol 3-O Rutinoside	63	triméthyl - 4, 4,5 Dioxolane
15	Ac trans cinnamique	64	Phénol, 4-(3- hydroxy-1- propényle)
16	Quercétine	65	(-)-Loliolide
17	Kaempférol	66	Benzoxathiole
18	Ac vanillique	67	1H -Pyrrole-2,5- dione -3- éthyl-4- Méthyl
19	Vanilline	68	Ac benzènepropanoïque
20	Naringénine	69	Ac éthanedioïque (triméthyl)
21	Epicatéchine	70	Ac heptanoïque
22	Ac férulique	71	Ac benzoïque, 4- hydroxy, ester éthylique

23	Ac rosmarinique	72	3-méthyl-5- Nitropyrazole
24	Resvératrol	73	Ac hexadécanoïque
25	Dérivé d'acide Caféique	74	Ac benzènedicarboxyli que
26	Ac citrique	75	Benzèneméthanol
27	Gallocatéchine	76	Benzèneéthanol
28	Vicenine-2	77	Pentaérythritol, Tétranitrate
29	Quercétine-3-O- Galactoside	78	Thiophène, 2,5- Dihydro
30	Isoorientine-4-O- Glucoside	79	Ac benzèneacétique
31	Myricétinehexoside	80	Ac benzoïque, ester Phénylique
32	Myricétine-3-O- Glucoside	81	Ac 2- propénoïque, 3- phényle
33	Quercétine 3-O- Rhamnoside	82	Guanidine, cyano
34	Syringaresinol	83	2(4H) – Benzofuranone
35	Kaempférol 3-O- Rhamnoside	84	Ac benzoïque, 4- hydroxy-3-méthoxy
36	Coumarines	85	Nonylphénol
37	Anthraquinones	86	Ac 2-propénoïque, 3-(4 hydroxy- 3 méthyl)
38	Stéroïde	87	4a-méthyl-4,4a dihydrophénanthrène
39	Phénols	88	9- Ac Hexadécénoïque
40	Terpénoïdes	89	9- Octadécénamide
41	Glycoside Cardiaque	90	Acide Thiosulfurique
42	Sucres réducteurs	91	Benzaldéhyde, 2, 4 Dihydroxy
43	Anthocyane	92	Ac propénoïque, Diméthyle
44	Camphène	93	Ac octadécanoïque
45	Sabinène	94	Ac eicosénoïque, ester méthylique
46	B pinène	95	Benzènepropanol, 4-hydroxy
47	(-Terpinène)	96	Benzonitrile, 4-Formyle
48	Limonène	97	Éthyl, 3- Phénylpropionate

Les étapes de préparation des ligands sont les suivantes :

- Ajouter les atomes d'hydrogène.
- Fixation de la charge partielle des atomes.
- Minimisations d'énergie.
- Enregistrer les ligands préparés.

Donc, après la préparation, les ligands sont prêts pour le processus de Docking.

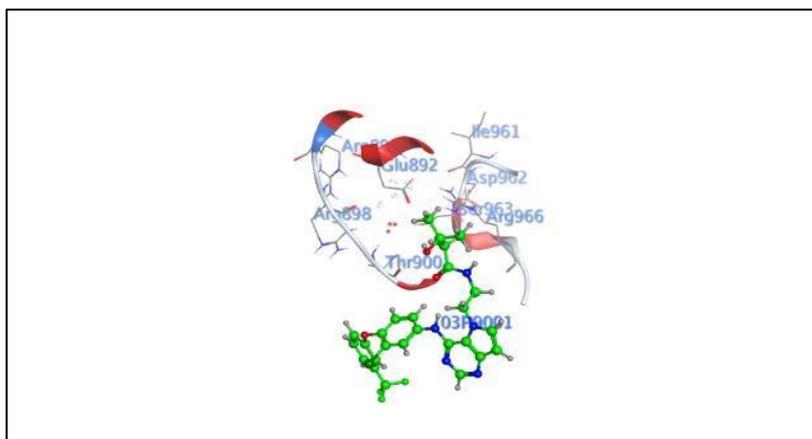
### 3.2. Préparation de protéine

La protéine agit en tant que récepteur auquel le ligand se lie pour ensuite initier le processus de Docking.

Dans notre travail, nous avons utilisé la protéine, HER2 que nous avons téléchargée à partir de la base de données PDB (Protein Data Bank) sous le code **3RCD**, nous avons ouvert la protéine dans le programme MOE.

Les étapes de préparation de protéine sont les suivantes :

- On sélectionne et élimine les chaînes **B C D** et on laisse la chaîne **A**.
- Éliminer les molécules d'eau (Déshydratation).
- Ajouter les atomes d'hydrogène.
- Corriger les cassures des atomes.
- Fixation de la charge partielle des atomes.
- Après avoir terminé la préparation de protéine, on a séparé le site actif de Docking (ligand Pocket).
- Enregistrer la protéine préparée.



**Figure 24** : La structure 3D de HRE2.

### **3.3. Le Docking Moléculaire**

Le Docking est une pratique fréquente dans le développement de médicaments, facilitant les essais expérimentaux. Le processus de Docking Moléculaire, réalisé à l'aide du logiciel MOE, permet d'identifier la meilleure position pour chaque ligand dans le site actif étudié, classée en fonction de leur score d'affinité, de RMSD et des acides aminés clés associés à la cible. Il y a 2 étapes de Docking :

- Nous devons d'abord docker la molécule de référence pour la prendre comme référence.
- Docker les 98 ligands dans le site actif (ligand Pocket).

Le Docking Moléculaire nous permet d'obtenir la meilleure position de chaque ligand dans le site actif, en tenant compte de facteurs tels que le RMSD, le score et les interactions avec les acides aminés clés. Une fois que le complexe ligand-récepteur est formé, il adopte la conformation la plus stable.

## *Résultats et Discussion*

## I. Résultats et discussion

### 1. Résultat de Docking

Par le procédé de Docking parmi 98 molécules, nous avons sélectionné 06 molécules qui sont les meilleurs sur les trois conditions (Score, RMSD, les interactions avec les acides aminés clés).

**Tableau 07** : Les résultats de Docking.

N°	Ligand	Score	RMSD
	<b>Molécule de référence</b>	<b>-8.2430</b>	<b>4.7652</b>
1	Ac gallique	-4.7330	0.8557
2	Épigallocatechine	-6.9070	0.9765
3	Catéchine	-6.1684	1.4992
4	Ac chlorogénique	-6.1764	2.1022
5	Épicatéchine-3-O-Gallate	-7.6510	2.0167
6	Ac caféique	-4.9340	1.4112
7	Ac p-coumarique	-4.6233	1.1014
8	Ac sinapique	-5.7463	1.5752
9	Myricitrine	-7.9108	1.0331
10	Lutéoline-7-O-Glucoside	-7.9829	1.3457
11	Isoquercitrine	-7.7196	1.6622
<b>12</b>	<b>Rutine</b>	<b>-8.2388</b>	<b>1.1113</b>
13	Lucénine 3	-5.1909	0.9611
<b>14</b>	<b>Kaempférol 3-O-Rutinoside</b>	<b>-9.0335</b>	<b>2.0480</b>
15	Ac transcinnamique	-4.6902	1.1527
16	Quercétine	-6.1997	1.3465
17	Kaempféro	-6.1855	1.5777
18	Ac vanillique	-4.7446	2.2605
19	Vanilline	-4.7237	2.7795
<b>20</b>	<b>Naringénine</b>	<b>-9.0206</b>	<b>2.3092</b>
21	Epicatechine	-6.0015	1.7929
22	Ac férulique	-5.3330	1.0760
23	Ac rosmarinique	-7.3968	1.2539
24	Resvératrol	-5.7180	0.9628
25	Dérivé d'acid Caféique	-7.0408	1.3210
26	Ac citrique	-4.5530	1.6506
27	Gallocatechine	-6.9069	1.0040
<b>28</b>	<b>Vicenine-2</b>	<b>-9.0189</b>	<b>3.7287</b>
29	Quercétine-3-O-Galactoside	-8.1860	1.2423
<b>30</b>	<b>Isoorientine-4-O-Glucoside</b>	<b>-9.6075</b>	<b>1.7346</b>
<b>31</b>	<b>Myricétinehexoside</b>	<b>-8.1688</b>	<b>1.7711</b>
32	Myricétine-3-O-Glucoside	-7.6344	1.0970
34	Syringaresinol	-7.8011	0.9654
35	Kaempférol 3-O Rhamnoside	-8.3034	2.0319
36	Coumarines	-8.7850	0.9134
37	Anthraquinones	-4.5890	1.2519

38	Stéroïde	-5.3599	0.7010
39	Phénols	-5.1712	3.9377
40	Terpénoïdes	-4.1979	0.8035
41	Glycoside Cardiaque	-5.9752	1.6104
42	Sucres réducteurs	-7.3913	3.1245
43	Anthocyane	-5.0680	2.9611
44	Camphène	-5.7578	1.0180
45	Sabinène	-4.5167	1.0643
46	B pinène	-5.1394	0.6413
47	(-Terpinène)	-5.0493	2.9180
48	Limonène	-5.1333	0.6664
49	Bornéol	-5.1448	2.4969
50	Acétate de bornyle	-4.6076	1.5627
51	Germacrène	-5.7846	1.9581
52	Trans-calamenène	-5.2351	0,8201
53	Spathuléol	-5,4912	0,8830
54	Globulol	-5,6451	0,8211
55	Farnésol	-5,4804	0,9283
56	Benzaldéhyde	-6,1775	0,7721
57	Ac hexanoïque	-4,7322	2,8179
58	Thiourée	-4,2711	1,3595
59	Ac benzoïque	-3,8468	1,3316
60	Ac nonanoïque	-4,0566	0,8628
61	Benzaldéhyde, 4-hydroxy-3-méthoxy	-5,1461	0,7357
62	Acide 2-propénoïque, 3 phényle	-4,7328	2,7882
63	Triméthyl - 4, 4,5 Dioxolane	-4,6543	0,5478
64	Phénol, 4-(3-hydroxy-1- propényle)	-4,4082	0,7297
65	(-) -Loliolide	-4,8068	2,8839
66	Benzoxathiole	-5,0930	1,5277
67	1H -Pyrrole-2,5- dione -3 éthyl-4méthyl	-1,7420	1,7727
68	Ac benzènepropanoïque	-4,7005	0,5174
69	Acéthanedioïque (triméthyl)	-5,1163	1,1568
70	Ac heptanoïque	-4,4255	1,2722
71	Ac benzoïque, 4-hydroxy, ester éthylique	-5,0432	2,2099
72	3-méthyl-5-Nitropyrazole	-4,9059	1,4389
73	Ac hexadécanoïque	-6,8447	1,1890
74	Ac benzènedicarboxylique	-4,3503	1,0847
75	Benzèneméthanol	-4,1387	0,8883
76	Benzèneéthanol	-4,4276	0,7159
77	Pentaérythritol, tétranitrate	-4,4879	1,9063
78	Thiophène, 2,5-dihydro	-7,0680	1,5890
79	Ac benzèneacétique	-8,0607	1,7755
80	Ac benzoïque, ester Phénylique	-4,3216	2,3363
81	Ac 2- propénoïque,3 phényle	-5,8027	0,8867
82	Guanidine, cyano	-4,6441	0,7808
83	2(4H) -Benzofuranone	-6,4159	1,1607
84	Ac benzoïque, 4-hydroxy-3-méthoxy	-4,6439	0,8051

85	Nonylphénol	-4,7634	2,5063
86	Ac 2-propénoïque, 3-(4- hydroxy- 3-méthyl)	-6,2386	1,9772
87	4a-méthyl-4,4a- dihydrophénanthrène	-4,5994	1,6961
88	9- Achexadécénoïque	-5,2152	0,9329
89	9- Octadécénamide	-7,1605	0,8809
90	Acide thiosulfurique	-7,2251	1,5935
91	Benzaldéhyde, 2, 4-Dihydroxy	-4,3026	0,7114
92	Ac propénoïque, diméthyle	-4,2021	0,7959
93	Ac octadécénoïque	-7,0612	1,0951
94	Ac eicosénoïque, ester méthylique	-8,1590	1,1807
95	Benzènepropanol,4-hydroxy	-5,0317	1,1174
96	Benzonitrile, 4- Formyle	-4,4296	0,9643
97	Éthyl, 3-Phénylpropionate	-5,5827	0,8106
98	Acbenzèneacétique, ester éthylique	-5,1156	1,6696

Nous avons sélectionné 06 molécules qui présentent l'énergie de score et la valeur RMSD les plus bas par rapport aux autres ligands et le ligand de référence, avec interactions aux les acides aminés clés (Asp863, Met 801), ceci montre que ces complexes sont plus stables.

## 2. Les interactions de 2D des ligands dans le site actif

### 2.1. Rutine

Numéro 12

Score : -8,2388

RMSD : 1,1113

Interaction de ligand : Asp863, Met801, Asn850, Ala730, Lys735, Phe1004.

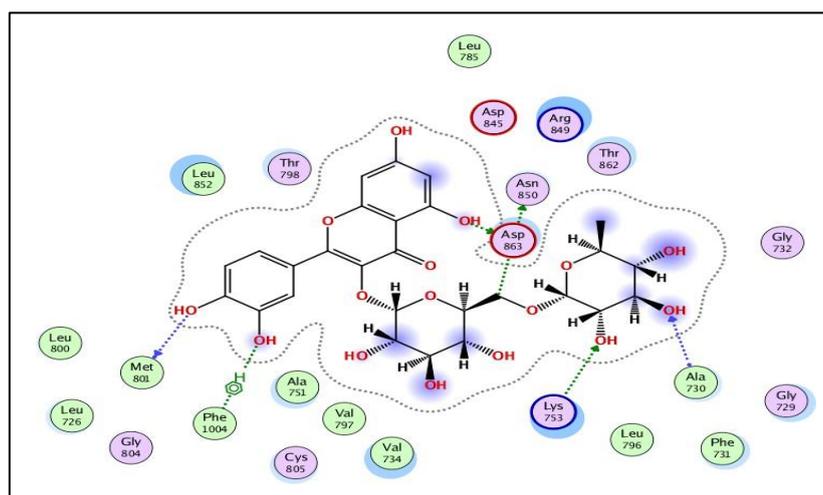


Figure 25 : Les interactions de Rutine dans le site actif.

## 2.2. Kaempférol 3-O-Rutinoside

Numéro 14

Score : -9.0335

RMSD : 2.0480

Interaction de ligand : Asp863, Met801, Lys753, Ala730.

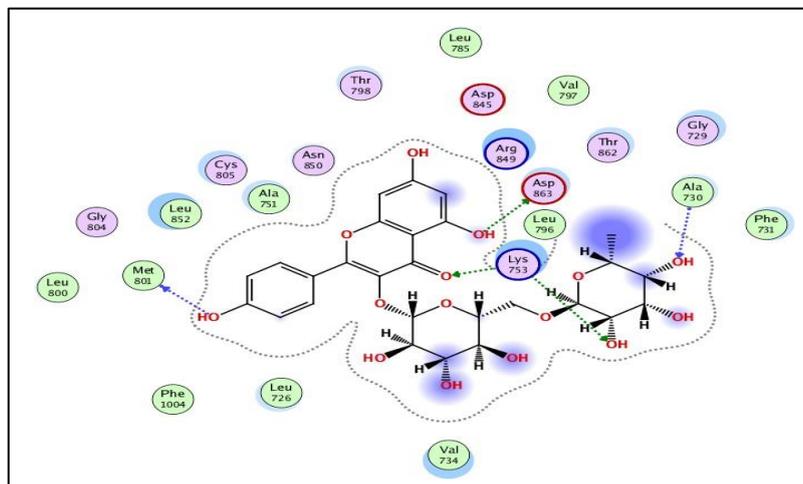


Figure 26 : Les interactions de da Kaempférol 3-O-Rutinoside ns le site actif.

## 2.3. Naringénine

Numéro 20

Score-9.0206

RMSD : 2.3092

Interaction de ligand : Asp863 Ser783, Asn850.

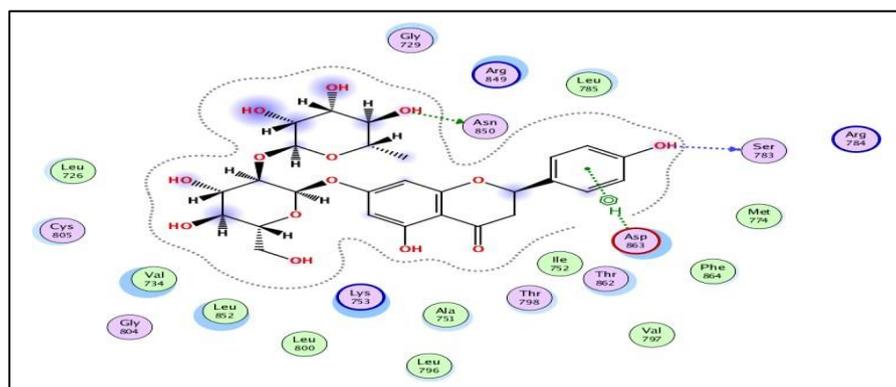


Figure 27 : Les interactions de Naringénine dans le site actif.

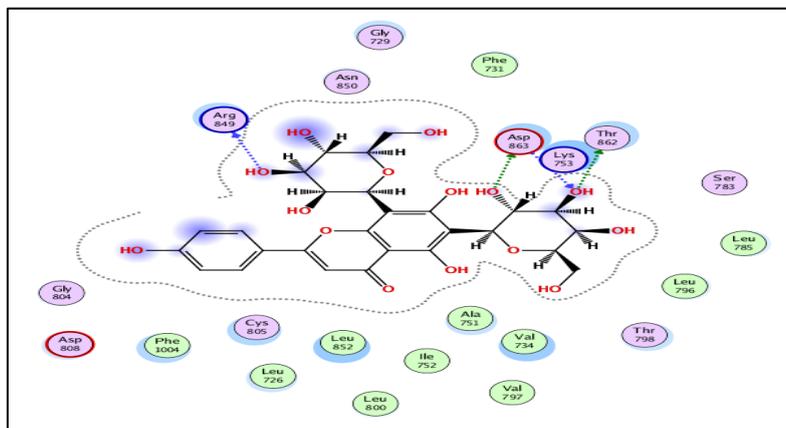
## 2.4. Vicenine-2

Numéro 28

Score : -9.0189

RMSD : 3.7287

Interaction de ligand : Asp863, Lys753, Thr862, Arg849.



**Figure 28** : Les interactions de Vicenine-2 dans le site actif.

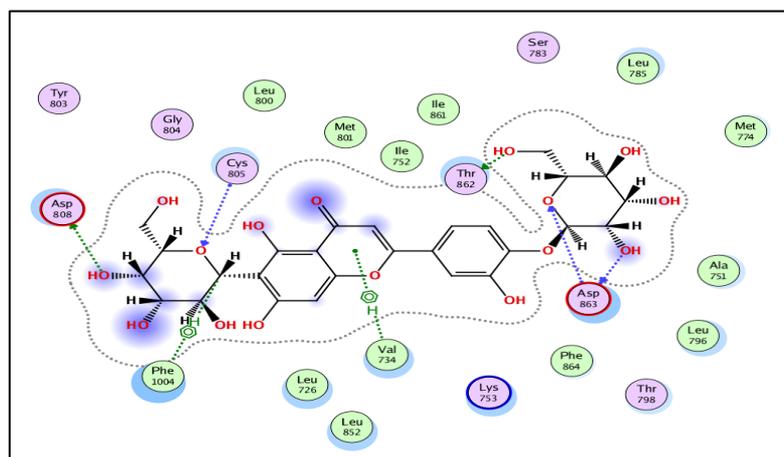
## 2.5. Isoorientine-4-O-Glucoside

Numéro 30

Score : -9.6075

RMSD : 1.7346

Interaction de ligand : Asp863, Asp808, Phe1004, Val734, Cys805, Thr862.



**Figure 29** : Les interactions de Isoorientine-4-O-Glucoside dans le site actif.

## 2.6. Myricétinehexoside

Numéro 31

Score : -8,1688

RMSD : 1.7711

Interaction de ligand : Asp863, Lys753, Thr862.

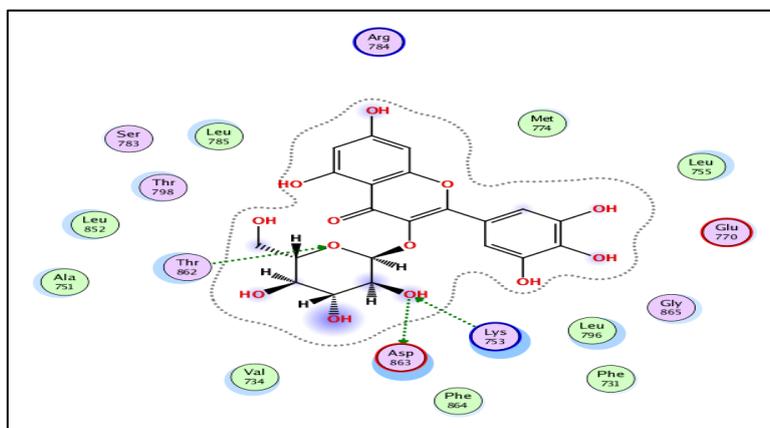


Figure 30 : Les interactions de Myricétinehexoside dans le site actif.

### 3. Filtrage ADME :

La lipophile et la solubilité se sont des propriétés physico-chimiques qui jouent un rôle très important dans la progression d'un médicament vers un candidat médicament réussi. On a utilisé le swissADME pour faire ces calculs. Pour la mesure du score on a utilisé plusieurs paramètres tels que :

La lipophile ( $X \text{ Log } p \leq 5$ ), le poids moléculaire (MW) ( $150 < \text{MW} \leq 500 \text{ g/mol}$ ), polarité ( $20 < \text{TPSA} < 140$ ), solubilité ( $0 < \log S < -6$ ), saturation ( $0,25 < \text{Fraction Csp3} < 1$ ) et flexibilité ( $0 < \text{des liaisons rotatives} < 15$ ). Les propriétés physicochimiques des ligands et de la molécule de référence sont indiquées dans le tableau.

D 'après le tableau, on voit que la valeur de  $\log p$  des 6 ligands « **Rutine, Kaempférol 3-O-Rutinoside, Naringénine, Vicénine-2, Isoorientine-4-O-Glucoside, Myricétinehexoside** » est inférieure à 5 cela signifie qu'ils ont une bonne solubilité dans l'eau, une élimination efficace par les reins et une perméabilité à travers la membrane cellulaire.

Il Ya deux ligands **Naringénine et Myricétinehexoside** ayant un poids moléculaire inférieur à 500g/mol. Donc ils traversent facilement les membranes cellulaires au contraire aux autres ligands qui possèdent un poids moléculaire supérieure à 500g/mol.

Les valeurs de TPSA de « **Naringénine** » est inférieure à 140Å<sup>2</sup>, ce qui montre la bonne prédiction de la biodisponibilité orale et le transport à travers les membranes.

Les valeurs des liaisons rotatives de tous les ligands sont inférieures à 15Å<sup>2</sup>, Cela signifie que toutes ces ligands ils sont capables de présenter une activité biologique sans avoir des problèmes d'absorption par voie orale.

En dernier, d'après les résultats des propriétés physicochimiques on peut choisir un seul ligand qui donne de bons résultats « **Naringénine** ».

**Tableau 08** : Propriétés physicochimiques des ligands.

Les ligands	MW	HBA	HBD	NR OT	LogP	MR	Log S	TPSA	CSp3
<b>M R</b>	547.96	8	3	11	4.40	137.91	-5.69	101.30	0.27
<b>Rutine</b>	610.52	16	10	6	-0.33	141.38	-3.30	269.43	0.44
<b>Kaempférol 3-O-Rutinoside</b>	594.52	15	9	6	0.02	139.36	-3.42	249.20	0.44
<b>Naringénine</b>	272.25	5	3	1	2.52	71.57	-3.49	86.99	0.13
<b>Vicenine-2</b>	594.52	15	11	5	-2.26	139.23	-2.05	271.20	0.44
<b>Isoorientine-4-O-Glucoside</b>	610.52	16	11	6	-1.95	140.75	-2.28	280.43	0.44
<b>Myricétinehexoside</b>	480.38	13	9	4	0.01	112.18	-2.91	230.74	0.29

**MW**: molecular weight.      **Log s**: topological method implemented from Delaney.

**HBD**: Num H bond donors.    **NROT**: rotatable bonds.    **Log p**: X logp3.

**TPSA**: topological polar surface.    **MR**: molar refractivity.    **Csp3**: fraction Csp3.

**HBA**: Num H bond acceptors.

Dans le tableau suivant, Il existe 5 ligands ont la même valeur dans le score de la biodisponibilité (0,17) sont : **Rutine, Kaempférol 3-O-Rutinoside, Vicenine-2, Isoorientine-4-O-Glucoside, Myricétinehexoside.**

Mais un seul ligand qui respecte la règle de Lipinski et les règles de Muegge et Veber et Ghose et à la fin la règle de l'Egan « **Naringénine** ».

Tableau 09 : Propriété médicamenteuse des ligands.

Comp	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge	Bioavailability Score
MR	1	3	1	1	0	0.55
Rutine	3	4	1	1	4	0.17
Kaempférol 3-O-Rutinoside	3	4	1	1	3	0.17
Naringénine	0	0	0	0	0	0.55
Vicenine-2	3	4	1	1	4	0.17
Isoorientine-4-O-Glucoside	3	4	1	1	4	0.17
Myricétin Ehexoside	2	2	1	1	3	0.17

De nombreuses barrières membranaires rencontrent le médicament lorsqu'il est absorbé, telles que les cellules épithéliales, gastro-intestinales, membrane hépatocytaire, paroi capillaire sanguine, organe restrictif barrière (par exemple, barrière encéphalique), glomérule et cible cellulaire. Une molécule est dite moins de peau permanente si la valeur de  $\log K_p$  est plus négative.

D'après les résultats ADME du Tableau on résulte que :

Tous les ligands sont moins pénétrants dans la peau.

Le paramètre (GI) explique la tension d'absorption de la molécule dans le tractus gastro-intestinal, il existe 5 ligands qui sont faiblement absorbés dans l'intestin HIA « **Rutine, Kaempférol 3-O-Rutinoside, Vicenine-2, Isoorientine-4-O-Glucoside, Myricétin Ehexoside** ».

Tous les ligands montrent une réponse négative pour la barrière hémato-encéphalique (BBB).

Le paramètre (p-gp) ou la p-glycoprotéine est un transporteur membranaire impliqué dans la cinétique de nombreux xénobiotiques. Cette protéine permettant l'efflux des xénobiotiques et présente au sein des différents organes responsable de l'absorption et de l'excrétion des médicaments, il existe 3 ligands qui sont des substrats de P-gp « **Rutine, Kaempférol 3-O-Rutinoside, Naringénine** ».

Le paramètre CYP3A4 est le plus important parmi toutes les enzymes en raison de la métabolisation de 50% de tous les médicaments et l'enzyme CYP2C9 métabolise principalement les médicaments utilisés en clinique.

Donc d'après le tableau des résultats pharmacocinétiques l'enzyme CYP3A4 il va

métaboliser qu'un seul ligand « **Naringénine** ».

En dernier, d'après les résultats des propriétés de ADME on peut choisir un seul ligand qui donne de bonne résultats « **Naringénine** ».

**Tableau 10** : Résultats de la pharmacocinétique des ligands.

Les ligands	Abs GI	BBB Perméant	P-gp substrat	CYP1A2 Inhibitor	CYP2C19 Inhibitor	CYP2C9 Inhibitor	CYP2D6 Inhibitor	CYP3A4 Inhibitor	Log Kp (cm /s)
<b>MR</b>	Low	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	-6.52
<b>Rutine</b>	Low	No	Yes	No	No	No	No	No	-10.26
<b>Kaempférol 3-O-Rutinoside</b>	Low	No	Yes	No	No	No	No	No	-9.91
<b>Naringénine</b>	High	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	-6.17
<b>Vicenine-2</b>	Low	No	No	No	No	No	No	No	-11.53
<b>Isoorientine-4-O-Glucoside</b>	Low	No	No	No	No	No	No	No	-11.41
<b>Myricétin Ehexoside</b>	Low	No	No	No	No	No	No	No	-9.22

### 3. Prédiction de toxicité

Après avoir la prédiction de la toxicité pour 6 molécules qui ont été sélectionnées après le test ADME, nous avons choisi la molécule numéro **20 (Naringénine)**, et c'est parce que la DL50 de cette molécule par rapport à la molécule de référence est élevée, qui est de 2000, et comme on sait que plus la DL50 est élevée moins il y a de toxicité et inversement, deuxièmement, cette molécule ne provoque aucune sorte de toxicité (Hépatotoxicité, Cancérogénicité, Immunotoxicité, Mutagénicité).

Tableau 11 : Prédiction de toxicité des ligands.

N°	Ligands	DL50	Classe	Hépatotoxicité	Cancérogénicité	Immunotoxicité	Mutagénicité	Cytotoxicité
	Molécule De référence	1190	4	Active	Inactive	Active	Inactive	Inactive
12	Rutine	5000	5	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive
14	Kaempferol 3-O-Rutinoside	5000	5	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive
<b>20</b>	<b>Naringénine</b>	<b>2000</b>	<b>4</b>	<b>Inactive</b>	<b>Inactive</b>	<b>Inactive</b>	<b>Inactive</b>	<b>Active</b>
28	Vicenine-2	832	4	Inactive	Inactive	Inactive	Active	Inactive
30	Isoorientine-4-O-Glucoside	5000	5	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive
31	Myricétinehexoside	5000	5	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Active

## *Conclusion et Perspectives*

Le cancer du sein est un enjeu de santé majeur en raison de sa fréquence et de son impact. La prévention, le dépistage précoce et les traitements personnalisés sont essentiels pour améliorer les taux de survie. Les avancées dans le traitement du cancer du sein ont considérablement amélioré les taux de survie et la qualité de vie des patientes.

Notre travail s'est basé sur la technique *in silico* (Docking Moléculaire) pour l'exploration des métabolites secondaires de la plante *Ephedra alata* et l'utilisation du logiciel MOE pour identifier de nouveaux inhibiteurs du récepteur HER2.

Premièrement, nous avons effectué le Docking moléculaire de 98 ligands en utilisant le logiciel MOE. Les résultats obtenus nous ont permis d'identifier le complexe le plus stable en appliquant des critères de sélection spécifiques tels que le meilleur score, RMSD et l'interaction avec les acides aminés clés du site actif.

Deuxièmement, la phase qui suit consiste à voir les propriétés physicochimiques, la biodisponibilité des ligands ainsi que la pharmacocinétique et prédire la toxicité des ligands aussi. Le résultat final indique que le Naringénine se positionne comme un inhibiteur plus affiné et plus sélectif vis-à-vis du récepteur HER2.

Pour l'avenir et comme perspectives, il conviendrait dans le prolongement de cette étude, de tester l'activité biologique du Naringénine inhibiteur nouvellement proposé par une étude expérimentale *in vitro* et/ou *in vivo* pour confirmer les résultats théoriques réalisés *in silico*.

# *Références*

## A

**Abdelkader, L. Oussama, N., Bouabdesselam, H., Ghaffour, N.** (2003). Characterization of seawater reverse osmosis fouled membranes from large scale commercial desalination plant. *Chem. Int*, 5(2), P158-167.

**Abula.T, Rao.SA, Mengistu.A, Worku.S, Legesse.E and Aberra.M.** (2004) *Pharmacology*. University of Gondar.P46.

**Agu, A. G ,Madichie, N. O.**(2023). The role of universities in scaling up informal entrepreneurship. *Industry and Higher Education*.P37.

**Al-qarawi, a. A.; abd allah, e. F. And abeer hashem.** (2003). Effect of ephedra alata on nucleic acids and nitrogen metabolism of seedborne aspergillus flavus.

**Al-snafi.a.**(2017). Therapeutic importance of *ephedra alata* and *ephedra foliata*- a review, *iajps*, 4 (02), 399-406.p43-58-402.

**Amrouche.S.**(2022) ; *Survie des personnes atteintes de cancer du sein et du cancer colorectal Constantine 2013-2017*.p22.

**Arcila. M. Chaft. J. Nafa. K. Roy-Chowdhuri. S. Lau.C. Zaidinski. M. Ladanyi. M.** (2012). Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. P18.

**Arnaud.A,Brossard.A,Charra.C,Coutant.C, Damecour.M,Delubac.H , et al .**(2013). *Guide les traitements du cancer du sein*, Institut National du Cancer.P9.

**Attaf.D.**(2021). *Résolution du Docking Moléculaire : Le prototype API-Dock*.P16.

## B

**Badid.N.**(2012). *Stress oxydatif et profil nutritionnel chez une population de femmes atteintes de cancer du sein dans la région de Tlemcen. (Thèse de doctorat en ligne)*. Université Abou Bekr Belkaid - Tlemcen. Pagination multiple.P6.

**Ballar.CL, Caldwell.M, Bornman.JF, Flint.SD, Kulandaivelu.G.** (2007). Terrestrial ecosystems, increased solar ultraviolet radiation, and interactions with other climate change factors, *Photochem. Photobiol. Sci.* 6.P252.

**Barnes.J, Anderson.AL and Phillipson.JD.** (2007) *Herbal Medicines*. 3rd ed. London, Pharmaceutical Press.

**Beautrait.A.**(2011). Développement et validation de la plateforme de criblage virtuel VSM-G et étude du domaine FAT de la kinase d'adhérence focale FAK.p16.

**Bourgou,S, Ezzine, Y, Ben Mansour, R., Dakhlaoui, S., Selmi, S., Bachkouel, S., Megdiche-Ksouri, W. (2020).** Preliminary phytochemical analysis, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of two Tunisian *Ephedra* species: *Ephedra alata* and *Ephedra fragilis*. South African Journal of Botany, 135, 421-428.

**Beghin.A.(2007).** IMPLICATIONS DE LA PROTEINE ARL2 DANS LE PHENOTYPE TUMORAL ET LES MECANISMES DE CHIMIORESISTANCE DANS LE CANCER DU SEIN.p87,88.

**Belkacem.S & Hacherfi.(2011).**Recherche de mutations récurrentes sur le gène BRCA1 impliqué dans la prédisposition au cancer du sein héréditaire chez des jeunes patientes de l'ouest Algérien.

**Bernstein, H. J., Andrews, L. C., Diaz, J. A., Jakoncic, J., Nguyen, T., Sauter, N. K., ... & Xerri, M. A. (2020).** Best practices for high data-rate macromolecular crystallography (HDRMX). Structural Dynamics.P.71.

**Brewer.HR, Jones.ME, Schoemaker.MJ, Ashworth.A, Swerdlow.AJ.(2017).**Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. Breast Cancer Res Treat.;165(1).P193-200.

**Buttitta, F. Marchetti, A. Felicioni, L. (2006).** Assessing EGFR mutations. P 354-526-528.

## C

**Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH,. (2014).** ESO-ESMO 2nd International Consensus Guidelines for advanced breast cancer (ABC2). P24.

**Caveney, S., Charlet, D. A., Freitag, H., Maier-Stolte, M., & Starratt, A. N. (2001).** New observations on the secondary chemistry of world *Ephedra* (*Ephedraceae*). American journal of botany.P88.

**Chebouat.E, Dadamoussa.B, Gharabli.S, Gherraf.N, Allaoui.M and Cheriti.A.(2014).** Acid content of the dichloromethane extract of *Ephedra alata* leaves. Annales des Sciences et Technologie; 6(1). P40-43.

**Chiquette.J&Hogue.JC.(2015).** La sénologie au quotidien les défis mammaires en pratique courante. CHU Qué. Cent. Mal. Sein Deschênes-Fabia - Hôp. St-Sacrement Decne. J Mater Environ Sci ; 6 (6).P1771-1778.

**Chrétien,S. (2011 ) .**Fonctionnalité de la signalisation en aval des récepteurs HER implication dans la réponse cellulaire et tumorale aux thérapies ciblées .p88-89

**Chrétien. S.** (2011) Fonctionnalité de la signalisation en aval des récepteurs HER : implication dans la réponse cellulaire et tumorale aux thérapies ciblées. Médecine humaine et pathologie.

Université Henri Poincaré P 29-30-31.

**Chouikh, A., Houba, Z., Himeur, H., Alia, F., & Adjal, E. (2021).** Phytochemical Study, HPLC Chromatographic Analysis and Antioxidant Activity of *Ephedra alata* DC. Female Cones Extracts. Asian Journal of Research in Chemistry, 14(4), 259-264.

**Chouikh, A. (2020).** Phytochemical profile, antioxidant, analgesic and hypolipidaemic effects of *ephedra alata* decne. Female cones extract. Farmacia, 68, 1011-1020.

**C., Muntean, D., Alexa, E., Farcas, C., Oprean, C., Zupko, I., ... & Dehelean, C. A. (2018).** Phytochemical characterization and evaluation of the antimicrobial, antiproliferative and pro-apoptotic potential of *Ephedra alata* Decne. Hydroalcoholic extract against the MCF-7 breast cancer cell line. Molecules, 24(1), 13.

**Chebouat, E., Gherraf, N., Dadamoussa, B., Allaoui, M., Chirite, A., & Zellagui, A. (2016).** Chemical composition of the dichloromethane extract of *Ephedra alata* leaves and flowers. Der Pharmacia Letter, 8(6), 10-13.

## D

**D'arcila, M. Chaf, E. Nafa, K, Roy-Chowdhuri, S. Lau, C. Zaidinski, M. Ladanyi, M. (2012).** Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. P15-18.

**Derbel, N. Ghommam, J., Mnif, F., (2010).** Global stabilisation and tracking control of underactuated surface vessels. IET control theory & applications, 4(1), P71-88.

**Deshmukh, A.A., Shirvani, S.M., Lal, L., Swint, J.M., Cantor, S.B., Smith, B.D., et al. (2017).** Cost-effectiveness Analysis Comparing Conventional, Hypofractionated, and Intraoperative Radiotherapy for Early-Stage Breast Cancer. J Natl Cancer Inst. ;109(11).

**Dossus, L., Boutron-Ruault, M.C., Kaaks, R., Gram, I.T., Vilier, A., Fervers, B., Clavel-Chapelon, F. (2014).** Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. International journal of cancer, 134(8). P1871-1888.

**Dorgan, J., Brinton, L. (2011).** Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. Br. J. Cancer 105–709.

**Dr. NAIT BEHLOUL. (2018).** Etude des facteurs de risque du cancer du sein féminin dans la

wilaya d'Oran.

**Danciu C., munteand. , Alexa E., Farcas C., Oprean C., Zupko I., Bor A., Minda D., Proks M., Buda V., Hancianu M., Cioanca O., Soica C., Popescu S., Dehelean C- A. (2019)- Phytochemical Characterization and Evaluation of the antimicrobial, Antiproliferative and Pro-Apoptotic potential of *Ephedra alata* Decne. Hydroalcoholic Extract against the MCF-7 Breast Cancer cell line. *Molecules*, 24(13) .p 1-15.**

## E

**Ebadi.M.(2007).** Pharmacodynamic basis of herbal medicine. 2nd ed. CRC Press, Taylor & Francis Group.P311-318.

**Ehab.A. Abourashed, Abir T. El-Alfy, Ikhlas A. Khan, and Larry Walker. (2003).** Ephedra In Perspective – a Current Review.P703-706.

**Eliahiai .J, Eljjar. M, Chaib. S, kharmoum .J, & Chraïbi.M. (2023).** Récepteur du facteur de croissance épidermique HER2, tests utilisés pour rechercher son amplification dans le cancer du sein P31-35.

**Élise .E , Salomon ,A. Grandal, B., Aljehani, A., Dumas, E., Daoud, E., Jochum, F., (2011).** No Impact of Seasonality of Diagnoses on Baseline Tumor Immune Infiltration, Response to Treatment, and Prognosis in BC Patients Treated with NAC. *Cancers*, P .14

**El-Masri, S., & Tipple, G. (2002).** Natural disaster, mitigation and sustainability: The case of developing countries. *International planning studies*, P157-175.

## F

**Falleh, H., Ksouri, R., Chaieb, K., Karray-Bouraoui, N., Trabelsi, N., Boulaaba, M., & Abdelly, C. (2008).** Phenolic composition of *Cynara cardunculus* L. Organs, and their biological activities. *Comptes Rendus. Biologies*, 331(5), 372-379.

**Ferlay.J, Soerjomataram.I, Dikshit.R, Eser.S, Mathers.C, Rebelo.M, Parkin, D.M., Forman.D, Bray.F. (2015).** Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.

**Fouad.A. Et al. (2012)** Molecular classification of breast cancer in Morocco, *The Pan African medical journal*.

**Freitag, H., & Maier-Stolte, M. (1992).** A new species and a new combination in the genus

Ephedra from Arabia. *Edinburgh Journal of Botany*, 49(1), P 89-93.

**Fuller.S, Liebens.F, Carly.B, Pastijn.A, Rozenberg.S.** (2008). Breast cancer prevention in BRCA1/2 mutation carriers: a qualitative review. *The breast journal*, 14(6). P603-604.

## G

**Gershenson.J, Dudareva.N.** (2007) The function of terpene natural products in the natural world, *Nat. Chem. Biol.* 3.P408–414.

**Gillet.V.**(2013). *Ligand-Based and Structure-Based Virtual Screening*.p7.

**Grosdidier.A.**(2007). Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. P16-30.

## H

**HACHANA.M.** (2009). Contribution à l'étude de l'implication des virus et évaluation de leur valeur pronostique dans le cancer du sein de la femme dans la région du centre tunisien.P1.

**Hennequin.C, Barillot.I, Azria.D, Belkacémi.Y , Bollet.M, Chauvet.B, Cowen.D,Cutuli.B , Fourquet, Hannoun-Lévi. J.M, Leblanc.M, Mahé.MA.** (2016). Radiothérapie du cancer du sein.

**Hoffman . L .** ( 2018) La-Roche Limited Canada. Product Monograph Pertuzumab (Perjeta).

**Hullo.M.**(2021). Place des nanoparticules pour lutter contre la radio-résistance du cancer du sein : impact de l'hétérogénéité tumorale).

## I

**IKRAM, BOUSSELLAH. & Gheda.**(2022)Identification de nouveaux inhibiteurs de la plprotéase en tant qu'une stratégie thérapeutique pour traiter le COVID-19: criblage in silico et filtrage ADME-Tox.Thèse de doctorat. University center of abdalhafid boussouf-MILA.P87-88-89.

**Imene, F., Chouhaira, B., Wided, T., Imane, G.** (2023). Ethnobotanical study of a Medicinal Plant-Ephedra alata-In the North-East of Algeria. *Journal of Complementary Medicine Research*, 14(1).P21.

**Ingrid,Um nlend.** (2014). Analyse computationnelle des protéines kinases surexprimées dans

le cancer du sein « Triple-négatif ». Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M. Sc.) En biochimie. Université de Sherbrooke, Québec, Canada. P40-44-42.

**Ismaili, N., Belbaraka, R., Elomrani, A., Khouchani, M., & Tahri, A.** (2013). Progrès récents dans les thérapies ciblées dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif. In *Presse Medicale* (1461–1468).P66-67.

## J

**Jagsir R, King TA, Lehman C, Morrow M, Harris JR, Burstein HJ. Devita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA,** (2019) devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 11th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 79:1269–1317. P50.

**Jaradat.N, Hussen.F and Al-Ali.A.** Preliminary phytochemical screening, quantitative estimation of total flavonoids, total phenols and antioxidant activity of *Ephedra alata*.

**Jones.ME, Schoemaker.MJ, Wright.LB, Ashworth.A, Swerdlow.AJ.** (2017). Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Research*, 19.P 1-14.

**Jorgensen.wl.** (2004). The many roles of computation in drug discovery science, 303,1813-1818.p4.

**Jouida. A. Birembaut.M. Mme. P. Nawrocki-Raby. B. Gilles. M.** (2017). Discipline : ASPECTS MOLÉCULAIRES ET CELLULAIRES DE LA BIOLOGIE Présentée et soutenue Publiquement par Contrôle de la progression tumorale broncho-pulmonaire par FHIT : Implication du récepteur HER2 Thèse dirigée par BEATRICE NAWROCKI-RABY JURY.P23- 24.

## K

**Kadaoui.N, Guay.M, Baron.G, St-Cerny.J, Lemaire.J** .(2012 )Pratiques médicales de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 35 à 49 ans et 70 ans et plus.

**Kamali.M, Kargar.S, Heiranizadeh.N, et al.** (2017). Lack of any association between the hogg1 Ser326Cys polymorphism and breast cancer risk:A systematic review and meta-analysis of 18 studies. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 18 (245) –51.

**Kebili, Z.** (2016). Contribution à l'étude de quelques activités biologiques des extraits de *Ephedra alata* de la région de Ouargla (Doctoral dissertation, UNIVERSITE KASDI MERBAH-OUARGLA).P55.

**Kebir.A,Kellai.S ,Ladjimi.C, kadri.H.**(2021). PLACE DE LA MODELISATION

MOLECULAIRE DANS LE DOMAINE PHARMACEUTIQUE, ETUDE PAR DOCKING MOLECULAIRE DE DEUX NOUVELLES SERIES ANTIFONGIQUES.P18

**Key.T, Reeves.G, Roddam.A, Helzlsouer.K, Alberg.A, Rollison.D, Kuang, H. X. (2018).** Phytochemistry and pharmacology of genus *Ephedra*. Chinese journal of natural medicines, 16(11), 811-828.

## L

**Ladjeroud.A.(2018).** Amélioration de la réponse histologique complète (pcr) par chimiothérapie néoadjuvante à base de sel de platine dans les cancers du sein triple négatif. P16-19.

**Lagarde.N.(2015).** Méthodes de criblage virtuel *in silico* : importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine. P41-71.

**Lahmann.PH, Hoffmann.K, Allen.N, vangils.CH, Khaw.K-T, Tehard.B, et al. (2004).** Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). Int J Cancer. ;111(5):762-71.

**Lahmann.PH, Schulz.M, Hoffmann.K, Boeing.H, Tjønneland.A, Olsen.A, et al. (2005).** Long-term weight change and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). Br J Cancer. ;93(5):582-9.

**Laudisio.D, Muscogiuri.G, Barrea.L, Savastano.S, Colao.A.(2018).** Obesity and Breast Cancer in premenopausal women: Current evidence and future perspectives. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology;230.

**LE CORGNE.A.(2016).** RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN APRES CHIRURGIE MAMMAIRE.p47-48-49-50-51-52-53-57-65-71-75-80-84.

**LEE, Michael R. (2011).** The history of *Ephedra* (ma-huang). JR Coll Physicians Edinb, vol. 41, no 1.p78-84.

**Lehmann-Che. (2022).** La classification moléculaire de cancer du sein. P18.

**Lemaire.J, Larrue.R, Perrais.M, Cauffiez.C, Pottier.N.(2020)** Aspects fondamentaux du développement tumoral fundamental aspects of oncogenesis.

**Limberger, R. Ortiz, R. S., de Cássia Mariotti, K., Fank, B., P., Anzanello, M. J., Mayorga,**

**P. (2013).** Counterfeit Cialis and Viagra fingerprinting by ATR-FTIR spectroscopy with chemometry: Can the same pharmaceutical powder mixture be used to falsify two medicines?. Forensic science international, 226(1-3), P282-289.

**Liu, D., & Price, M.** (2003). Expression of RANKL and OPG mrna in periodontal disease: possible involvement in bone destruction. *International journal of molecular medicine*, P17-21.

**Lundquist. K, Parkås.J.** (2011). Different types of phenolic units in lignins, bioresources.P920–926.

## M

**Macon.MB, Fenton.SE.** (2013): Endocrine Disruptors and the Breast: Early Life Effects and Later Life Disease. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, Vol 18: 43–61.

**Mahato .R , Tai. W, Cheng. K.** (2010). The role of HER2 in cancer therapy and targeted drug delivery. *Journal of controlled release*, p 264-275.

**Maisonnette.Y&Sautière.J.** (2009). Le cancer du sein. Nspécial: PP. P59. **Majumder.S, Charan.M,Ajeet,Verma.K,Shahid.H,Misri.S,Mishra.S,,Bhuvaneswari.R,A**

**hirwar.D,Ramesh.K. Ganju.**(2020).Molecular and Cellular Factors Associated with Racial Disparity in Breast Cancer.

**MANSOURI, H. Mansouri. L.** (2022) Etude par Docking Moléculaire de l'effet anticancéreux des métabolites secondaires extraits d'*Ephédra Alata*.

**Martin.L.**(2006). Développement d'une plateforme bioinformatique d'outils pour la modélisation des structures et pour le criblage virtuel comparatif : une application sur la protéine kinase FAK. Thèse de doctorat d'université : Bioinformatique. Montpellier : Université Montpellier 2. France.P149.

**Mathelin,M .Riviere,C. Gangloff,J.** (2006). Robotic compensation of biological motion to enhance surgical accuracy. P94.

**Mendie, L., & Hemalatha, S.** (2022). Molecular Docking of Phytochemicals Targeting gfrs as Therapeutic Sites for Cancer: an *In Silico* Study. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 194(1), 215–231.

**Merviel.P, Jouvance.O, Naepels.P, Fauvet.R,Cabry-Goubet.R, Gagneur.O,Gondry.J.** (2011). Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ? *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 39(9).P486-490.

**Metayer ,R.** (2016). Amplification de l'oncogène HER2 dans le cancer du sein chez la femme. Prise en charge thérapeutique par les inhibiteurs de tyrosine kinase et anticorps monoclonaux. Thèse de doctorat en pharmacie, université de Rouen UFR de médecine et de pharmacie. P21.

**Metayer.R.** (2002) Amplification de l'oncogène HER2 dans le cancer du sein chez la femme.

Prise en charge thérapeutique par les inhibiteurs de tyrosine kinase et anticorps monoclonaux p23.

**Megdiche-Ksouri, W. (2020).** Preliminary phytochemical analysis, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of two Tunisian *Ephedra* species : *Ephedra alata* and *Ephedra fragilis*. South African Journal of Botany, 135, 421-428.

**Monge.A. (2006).** Création et utilisation de chimiothèques optimisées pour la recherche « *in silico* » de nouveaux composés bioactifs. Thèse de doctorat d'université : Chimie Informatique et Théorique. Orléans : Université d'Orléans. France. 154p

**Morimoto.LM, White.E, Chen.Z, Chlebowski.RT, Hays.J, Kuller.L, et al. (2002).** Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). Cancer Causes Control. ;13(8):741-51.

**Morï e.J-F, Peanault-Llorca.F, Aapro.MS, Salmon.R.(2008).** Le cancer du Sein [Internet]. New York : Springer.

**Morrow M, Burstein HJ, and Harris JR . Devita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. (2015)** Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins: 1117-1156.P76.

## N

**Nuket.E, Evrim.Y, Baha.Z, et al. (2015).** Classification moléculaire du cancer du sein : du traditionnel, à l'ancienne à un nouvel âge, et une nouvelle façon. The journal of Breast Health. 2015; 11(2). P59-66.

## O

**Olayioye. M. Neve. R. Lane. H. Hynes. E. (2000).** The erbb signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. The EMBO journal. P43.

**Ozenda, P., & Borel, J. L. (1991).** An ecological map of Europe: why and how?. Comptes Rendus de l'Académie des Sciences-Series III-Sciences de la Vie, P. 83.94.P10.

## P

**Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, Gralow J, . (2014).** Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. Journal of Clinical Oncology. P101.

**Perruchon.O.** (2021). Identification et cartographie des métabolites secondaires de nouvelles souches de levures tropicales. P21-22-23.

## R

**RAZAVI.D, DELVAUX.N.**(2002), l'expérience du cancer pour les familles.P.46

**Rochefort.H.**(2008). Cancérogénèse hormonale chez la femme : des mécanismes à la prévention. C R Biol ;331(2) :104-13.

**Rognan.D,Bonnet.P.**(2014).Les chimiothèques et le criblage virtuel. Médecine/sciences, 30(12), 1152-1160.

**Roy, M., Airan, R. D., Meltzer, L. A., Gong, Y., Chen, H., Deisseroth, K.** (2007). High-speed imaging reveals neurophysiological links to behavior in an animal model of depression. Science.P137.

## S

**Sagliier.J.**(2009). Cancer du sein : questions et réponses au quotidien. Paris: Elsevier Masson;

**Sancho-Garnier.H,Colonna.M.**(2019). Épidémiologie des cancers du sein. La Presse Médicale. 48(10).P1076-1084.

**Semana.E, Kabera.JN ,Mussa.AR, He.X.** (2014) .Plant Secondary Metabolites: Biosynthesis, Classification, Function and Pharmacological Properties, J. Pharm. Pharmacol. 2. P377–392.

**Séradour.B, Jacques.E,Sancho-Garnier.H.**(2007). Le dépistage du cancer du sein : Un enjeu de santé publique.

**Shabana.MM.** (1990) Study into wild Egyptian plants of potential medicinal activity. Hypoglycemic activity of some selected plants in normal fasting and alloxinated rats. Arch Exp Veterinar Med ; 44 : 389.

**Shekelle.PG, Hardy.ML, Morton.SC, et al.** (2003). Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance. A meta-analysis. JAMA; 289.P1537-1545

**Shibata.D, Slusarenko.A,Casey.R,Hildebrand.D,Bell.E.**(1994).Lipoxygenases.Plant Molecular Biology Reporter. P12-41.

**Simoës.D.**(2013) étude de la fonction de TFF1 dans le cancer du sein .p17.

**Stanzione.F, Giangreco.I, and Jason.C.**(2021). Cole Use of molecular docking computational tools in drug discovery. P247-275.

**Stearn, W. T.** (19344). Bonnier and Douin's" Flore complète, illustrée. De France, Suisse et Belgique". Journal of the Society for the Bibliography of Natural History, 2(6), 212-215.P52.

**Sun, H. Duan, X. Zhou, L. Wang, G. Wang, S.** (2015). Insights into N-doping in single-walled carbon nanotubes for enhanced activation of superoxides. P51.

**Sioud, F., Amor, S., Toumia, I. B., Lahmar, A., Aires, V., Chekir-Ghedira, L., & Delmas, D. (2020).** A new highlight of *ephedra alata* decne properties as potential adjuvant in combination with cisplatin to induce cell death of 4T1 breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cells*, 9(2), 362.

## T

**Tardivon.A&Malhaire.C.(2009).** Cancer du sein. Epidemiologie, facteurs de risque, imagerie. EMC-RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Génito-urinaire-Gynéco-obstétricale-Mammaire. P1-30.

**Tubiana.M.(2008).** Généralités sur la cancérogenèse. C R Biol ;331(2) :114-25.

## V

**Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, Hicks DG. (2015)** Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*.P66.

**Vayer.P, Arrault.A, Lesur.B, Bertrand.M, Walther.B. (2009).** Apports de la chimio-informatique dans la recherche et l'optimisation des molécules d'intérêt thérapeutique. *Médecine/sciences*. 25(10). P871-877.

**Verbeke.S.(2022),** étude des voies de signalisation du récepteur p75<sup>ntf</sup> impliqués dans la croissance des cellules de cancer du sein. P13-15-16-17-24.

**Vieira.AF, Schmitt.F.(2018).** An Update on Breast Cancer Multigene Prognostic Tests-Emergent Clinical Biomarkers. *Front Med (Lausanne)*; 5:248.

**Vu, T. Claret, F. (2012).** Novel driver for therapeutic resistance in HER2-positive breast cancer. P72.

## W

**W. Soudani et al. (2018).** RHAZES: Green and Applied Chemistry, Vol.15.p24-26

**Wang. S. Narasanna. A. Perez-Torres. M. Xiang. B. Wu. F. Yang. S. Arteaga. C. (2006).** HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. P25-38.

**Wang.L. (2017).** Early Diagnosis of Breast Cancer.

**Wolff. Ac, Somerfield .MR, Dowsett. M, Hammond. EH, Hayes.D.(2023).**Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology - College of American Pathologists guideline update. Archives of Pathology & Laboratory Medicine.p7-8-9.

## Y

**Yersal & Barutca.S.(2014),** Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. P413-414-415-416.

## Z

**Zhu, X., & Verma, S. (2015).** Targeted therapy in her2-positive metastatic breast cancer: a review of the literature. Current oncology, 22(s1). P 19-28.

**Zhang C., Zho Y., Gu S., Wu Z., Wu W., Liu C., & Tang Y. (2016).** In silico prediction of hERG potassium channel blockage by chemical category approaches. Toxicology research 5(2) : 570-582.

**Zhang, B. M., Zhi-Bin, W. A. N. G., Ping, X. I. N., Qiu-Hong, W. A. N. G., He, B. U., & Kuang, H. X. (2018).** Phytochemistry and pharmacology of genus Ephedra. Chinese journal of natural medicines, 16(11), 811-828.

## Liste des sites Web

1. <https://ishh.fr/cancer-du-sein/symptome-signes-avant-coureurs>.
2. <https://www.cancer.org/>. American Cancer Society. Breast Cancer. 2015.
3. <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/downloads/productinformation/enhertu-Product-monograph-en.pdf>. AstraZeneca Canada. Product Monograph Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu).
4. <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/regulatory-decision-summary-detail.php?Linkid=RDS00399> Drugs and Health Products, Health Canada. Regulatory Decision Summary: Lynparza. 2018

