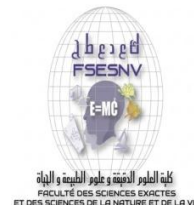




République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique

Université Echahid Cheikh Larbi Tébessi –Tébessa
Faculté des Sciences Exactes et des sciences de la Nature et de la vie
Département des Etres vivants



Mémoire

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de master LMD

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (SNV)

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Écophysiologie végétale

Intitulée :

Étude *in silico* des effets pharmacologiques des polyphenols d'une
espèce de la famille des Capparaceae

Présentée par :

Boualleg Malak

Devant le jury :

Mme Rouachdia Roukaya

M.C.B Université de Tébessa

Président

Mme Benharoun Souad

M.C.B Université de Tébessa

Rapporteur

Mme Ghedabnia Karima

M.A.A Université de Tébessa

Examinatrice

Date de soutenance : 04/06/2026

Année universitaire : 2025/2026

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Tout d'abord, je rends grâce à Dieu Tout-Puissant, dont la miséricorde infinie, les conseils et la lumière ont été mon guide tout au long de ce long parcours universitaire. Sans sa volonté et sa bénédiction, cet ouvrage n'aurait jamais vu le jour.

*Au terme de ce travail, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mon encadrante, **Mme Benharoun Souad** de l'Université Echahid Cheikh Larbi Tebessi, Tébessa, pour la confiance qu'elle m'a témoignée, pour sa disponibilité constante, ses conseils éclairés, et ses encouragements sincères.*

*Mes sincères remerciements aux membres du jury, **Mme Rouachdia Roukaya** et **Mme Ghedabnia Karima**, qui m'ont fait l'honneur d'évaluer ce travail.*

Je ne saurais oublier mes professeurs du département des sciences de la nature et de la vie, qui ont contribué à ma formation tout au long de mon cursus universitaire.

Enfin, un immense merci à ma famille et à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

Dédicace

*À mon cher père **Brahim**,*

Le premier homme de ma vie et mon éternel pilier.

Merci pour ta confiance infinie, pour tes sacrifices silencieux et pour m'avoir appris que rien n'est impossible avec la persévérance.

Ce diplôme est le fruit de tes efforts.

*À ma chère mère **Houria**,*

Mon premier soutien et mon refuge.

Merci pour tes sacrifices sans fin et ton affection qui m'a toujours portée.

Maman, ce succès est avant tout le tien.

*À ma chère sœur **Mouna**,*

Ma complice de tous les jours et mon soutien constant.

Merci pour ta présence, pour le partage de nos moments de stress et de joie et pour m'avoir accompagnée tout au long de ce parcours.

*À mes chers frères **Aymen** et **Fares**,*

Mes compagnons de vie et ma source de force.

Merci d'avoir été à mes côtés dans chaque étape.

Vous êtes mon plus beau soutien et ma plus grande fierté.

À tous ceux qui m'aiment et me soutiennent.

À moi-même...

*À **Malak** qui n'a jamais baissé les bras, aux nuits blanches et aux défis que j'ai surmontés avec fierté.*

À la femme que je suis devenue aujourd'hui, et à celle que je rêve d'être demain.

Ce succès n'est que le premier chapitre de mon histoire personnelle.

Résumé

Cette étude porte sur une évaluation *in silico* du rôle pharmacologique et du pouvoir inhibiteur des composés phénoliques du caprier (*Capparis spinosa* L.) sur l'enzyme cyclooxygénase-2 (COX-2), une cible biologique majeure associée au cancer du sein.

Le criblage *in silico* des polyphénols sur la COX-2 humaine (5KIR) identifie cinq flavonoïdes se liant au site actif avec une affinité prédite supérieure à celle du rofécoxib, en s'ancrant via des liaisons hydrogène impliquant notamment les résidus catalytiques Ser530 et Tyr385. La quercétine se distingue nettement (score -10,817 ; quatre liaisons hydrogène), confirmée comme le candidat le plus prometteur. Le profil pharmacocinétique et de sécurité est favorable : bonne absorption intestinale, conformité à toutes les règles de drug-likeness, absence de cardiotoxicité (hERG) et de mutagénicité (Ames).

Dans le contexte du cancer du sein, où la COX-2 et la PGE2 soutiennent prolifération, angiogenèse et invasion, ces résultats appuient l'intérêt des flavonoïdes de la câpre (et de la quercétine en particulier) comme inhibiteurs potentiels de la COX-2, avec l'avantage supplémentaire d'une possible action sur la résistance multidroge. Sous réserve d'une validation expérimentale et d'une amélioration de la biodisponibilité, la quercétine constitue le composé à approfondir en priorité.

Mots-clés : *Capparis spinosa* L., Polyphénols, Cancer du sein, COX-2, *In silico*, Docking moléculaire

Abstract

This study focuses on an *in silico* evaluation of the pharmacological role and inhibitory activity of phenolic compounds from the caper bush (*Capparis spinosa* L.) on the cyclooxygenase-2 (COX-2) enzyme, a major biological target associated with breast cancer.

In silico screening of polyphenols against human COX-2 (5KIR) identifies five flavonoids that bind to the active site with a predicted affinity higher than that of rofecoxib, anchoring via hydrogen bonds involving, in particular, the catalytic residues Ser530 and Tyr385.

Quercetin stands out clearly (score -10.817; four hydrogen bonds), confirmed as the most promising candidate. The pharmacokinetic and safety profile is favorable: good intestinal absorption, compliance with all drug-likeness criteria, and absence of cardiotoxicity (hERG) and mutagenicity (Ames).

In the context of breast cancer, where COX-2 and PGE2 promote proliferation, angiogenesis, and invasion, these results support the potential of caper flavonoids (and quercetin in particular) as potential COX-2 inhibitors, with the added benefit of a possible effect on multidrug resistance. Subject to experimental validation and improved bioavailability, quercetin is the compound that should be prioritized for further investigation.

Keywords : *Capparis spinosa* L., Polyphenols, Breast cancer, COX-2, *In silico*, Molecular docking

الملخص

تتناول هذه الدراسة تقييماً حاسوبياً (*in silico*) للدور الدوائي والقدرة المثبطة للمركبات الفينولية لنبات الكبار (*Capparis spinosa* L.) على إنزيم السيكلوكسيجيناز-2 (COX-2)، وهو هدف بيولوجي رئيسي مرتبط بسرطان الثدي.

أظهر التحليل الحاسوبي للبوليفينولات على إنزيم COX-2 البشري (KIR5) خمسة فلافونويدات ترتبط بالموقع الفعال بألفة ارتباط أعلى من المركب المرجعي Rofecoxib، وذلك عبر تكوين روابط هيدروجينية تشمل بشكل خاص الأحماض الأمينية المحفزة Ser530 و Tyr385. وقد برز مركب الكيرسيتين (Quercétine) بشكل واضح (درجة ارتباط - 10.817؛ أربع روابط هيدروجينية)، مما يؤكد أنه المرشح الأكثر ملائمة.

أظهر الملف الدوائي والسمّي للكيرسيتين نتائج مشجعة: امتصاص معوي جيد، توافق كامل مع قواعد drug-likeness، وعدم وجود سميّة قلبية (hERG) أو طفرة (Ames test).

في سياق سرطان الثدي، حيث تدعم COX-2 و PGE2 عمليات تكاثر الخلايا السرطانية، توليد الأوعية (angiogenèse) وغزو الأنسجة، تؤكد هذه النتائج أهمية فلافونويدات الكبار (وخاصة الكيرسيتين) كمثبطات محتملة لـ COX-2، مع ميزة إضافية محتملة في التأثير على مقاومة الأدوية المتعددة. ومع ضرورة التحقق التجريبي وتحسين التوافر الحيوي، يعتبر الكيرسيتين المركب الذي يستحق الأولوية في الدراسات المستقبلية.

الكلمات المفتاحية: نبات الكبار ، البوليفينول، سرطان الثدي، COX-2، *In silico*، الإرساء الجزيئي

Table des matières

Remerciements

Dédicace

Résumé

Abstract

الملخص

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction 1

Partie Bibliographique

Chapitre 01 : Cadre botanique et phytochimique

I. La phytothérapie 5

1. Définition..... 5

2. Statut en médecine moderne 5

II. Monographie de *Capparis spinosa* L..... 6

1. La famille Capparaceae 6

2. Présentation de la plante *Capparis spinosa* L. 6

3. Classification du câprier (*C. spinosa*) 6

4. Description de l'espèce 7

5. Répartition géographique mondiale 8

6. Situation géographique en l'Algérie 8

7. Usages et propriétés pharmacologiques 9

8. Composition chimique 10

III. Les métabolites secondaires 11

1. Les polyphénols..... 11

1.1. Les classes principales des polyphénols 12

1.1.1. Les acides phénoliques 12

1.1.2 Les flavonoïdes 13

1.1.3. Les tanins 14

1.1.4. Les coumarines 15

1.1.5. Les stilbènes 16

1.1.6. Les lignines	16
1.2. Propriétés biologiques des polyphénols vis-à-vis des activités anticancéreuses	17

Chapitre 02 : Le Cancer du sein

I. Généralités sur le cancer	19
II. Cancer du sein	19
1. Définition	19
2. Epidémiologie	20
2.1. Situation mondiale	20
2.2. Situation en Algérie	21
3. Facteurs de risque du cancer du sein	22
4. Mécanisme moléculaire du cancer du sein	22
4.1. Altérations des gènes de contrôle	23
4.1.1. Activation des oncogènes	23
4.1.2. Inactivation des gènes suppresseurs	24
4.2. Caractéristiques des cellules cancéreuses	25
5. Les cibles thérapeutiques majeures du cancer du sein	26
5.1. Cibles enzymatiques	26
5.2. Récepteurs à activité kinase	27
6. Les symptômes	28
7. Les traitements	28

Chapitre 03 : Rappels sur les enzymes et le Docking moléculaire

I. Les enzymes	32
1. Définition	32
2. Structure des enzymes	32
2.1. La structure primaire	32
2.2. La structure secondaire	33
2.3. La structure tertiaire	34
2.4. La structure quaternaire	35
3. Le site actif et mécanisme d'action	36
4. L'inhibition enzymatique	37
4.1. Les inhibiteurs irréversibles	37
4.2. Les inhibiteurs réversibles	37
II. Le Docking moléculaire	38
1. Généralités	38
2. Les types de docking	39
2.1. Docking rigide	39

2.2. Docking flexible	39
2.3. Docking semi-flexible	39
3. Les éléments clés du docking	40
3.1. Récepteur	40
3.2. Ligand	40
3.3. Programmes de docking	40
4. Principe de docking moléculaire	41

Partie Pratique

Matériels et méthodes

I. Introduction	45
II. Matériels	45
1. Matériels biologique	45
1.1. Polyphénols de Capparis spinosa L.	45
1.2. L'enzyme étudié	47
2. Matériels <i>in silico</i>	48
2.1. Micro-ordinateur	48
2.2. Bases de données	48
2.2.1. Protein Data Bank (PDB)	48
2.2.2. PubChem	49
2.3. Plateformes d'analyse et outils logiciels	49
2.3.1. Plateforme de prédiction ADME (SwissADME)	50
2.3.2. Plateforme de prédiction ADME/Tox (pkCSM)	50
2.3.3. Logiciel Maestro	51
III. Méthodologie du travail	52

Résultats et discussion

I. Résultats	54
1. Résultats du docking moléculaire	54
1.2. Interpretation	54
2. Interactions enzyme-ligand	55
2.1. Relation structure-activité	57
3. Propriétés ADME-Tox	58
3.1. Interprétation	59
4. Drug-likeness	60
4.1. Interprétation	61
II. Discussion	61
Conclusion	64

Références bibliographiques

Annexes

Liste des figures

N° de figure	Titre de figure	page
01	Différentes parties de <i>Capparis spinosa</i> L. , A1) Fleur, A2) Branche fructifère, A3) Vue d'ensemble de la plante	07
02	Distribution naturelle du Câprier en Afro-Eurasie. source	08
03	Structure de base des composés phénoliques	12
04	Formules structurelles générales des acides phénoliques	13
05	Structure générales des flavonoïdes	14
06	Structure des tanins hydrolysables (A) et condensés (B)	15
07	La classification de base des coumarines	16
08	Structure du sein	20
09	Taux d'incidence standardisés selon l'âge (monde), cancer du sein, femmes, tous âges confondus	20
10	Classement mondial des types de cancer selon le nombre de nouveaux cas pour les deux sexes en 2022	21
11	Répartition des nouveaux cas de cancer en Algérie en 2022 : (A) Chez les femmes uniquement, (B) Pour les deux sexes	22
12	Les six phases essentielles du processus de cancérogenèse	23
13	Comparaison de la structure interne d'une cellule saine et d'une cellule cancéreuse	26
14	Mortalité mondiale par cancer du sein	30
15	Taux d'incidence et de mortalité standardisés par âge pour les 15 cancers les plus fréquents en Algérie	30
16	Représentation schématique de la structure primaire d'une enzyme	33
17	Représentations schématiques des principales structures secondaires des enzymes: Le feuillet β et L'hélice α	34
18	Représentation schématique de la structure tertiaire d'une enzyme	35

19	Représentation schématique de la structure quaternaire d'une enzyme	36
20	Représentation schématique de la liaison du substrat au site actif d'une molécule d'enzyme	36
21	Modèles d'interaction enzyme-substrat. (A) : le modèle de clé-serrure, (B) : Le modèle d'ajustement induit	37
22	Le processus de docking moléculaire (Liaison ligand-protéine)	39
23	Principe général de docking moléculaire	42
24	Interface de la base de données Protein Data Bank (PDB)	49
25	Interface de la base de données PubChem	49
26	Interface de la plateforme SwissADME	50
27	Interface de la plateforme pkCSM	51
28	Interface de logiciel maestro (Maestro, 2026)	51
29	Interactions de la quercétine dans le site actif de la COX-2 (5KIR)	55
30	(+)-Catéchine (gauche) et (-)-Épicatéchine (droite) dans le site actif de la COX-2	56
31	Interactions de l'isorhamnétine dans le site actif de la COX-2	56
32	Interactions du kaempférol dans le site actif de la COX-2	57
33	Synthèse structure-activité : liaisons hydrogène et score de docking sur la COX-2	58

Liste des tableaux

N° de tableau	Titre de tableau	page
01	Classification botanique de <i>C. spinosa</i>	07
02	Répartition des principaux métabolites secondaires et activités biologiques selon l'organe végétal chez <i>C. spinosa</i>	10
03	Caractéristiques physico-chimiques et structures bidimensionnelles des polyphénols sélectionnés	45
04	Les caractéristiques de COX-2	47
05	Caractéristiques des ordinateurs utilisés	48
06	Résultats du docking des polyphénols de <i>C. spinosa</i> avec la COX-2 (5KIR)	54
07	Profil ADME-Tox des cinq ligands	58
08	Descripteurs physico-chimiques des ligands	60
09	Conformité aux règles de drug-likeness	61

Liste des abréviations

17 β -HSD1 : 17 β -Hydroxystéroïde Déshydrogénase de Type 1

17 β -HSD2 : 17 β -Hydroxystéroïde Déshydrogénase de Type 2

3D : Tridimensionnel

Å : Angström

ABCB1 : Membre 1 de la sous-famille B des cassettes de liaison à l'ATP

ABCG2 : Membre 2 de la sous-famille G des cassettes de liaison à l'ATP

ADC : Conjugué Anticorps-Médicament

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion

AKT : Protéine Kinase B (PKB)

AMES : Test d'Ames

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

ATP : Adénosine Triphosphate

BBB : Barrière Hémato-Encéphalique

BCRP : Protéine de Résistance du Cancer du Sein

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BRCA : Gène du Cancer du Sein

C. spinosa : *Capparis spinosa* L.

CDK : Kinase Dépendante des Cyclines

COX-2 : Cyclooxygénase-2

CYP450 : Cytochrome P450

EGFR : Récepteur du Facteur de Croissance Épidermique

ER : Récepteur des Estrogènes

ERBB3 : Récepteur Tyrosine-Protéine Kinase erbB-3 (HER3)

ERBB4 : Récepteur Tyrosine-Protéine Kinase erbB-4 (HER4)

HER2 : Récepteur 2 du Facteur de Croissance Épidermique Humain

hERG : Gène humain apparenté à Ether-à-go-go

HT-29 : Lignée de cellules cancéreuses du côlon humain

IARC : Centre International de Recherche sur le Cancer

IHP : Pharmacopée Internationale des Herbes

In silico : Expérimentation réalisée par ordinateur (via des simulations informatiques)

In vitro : Expérimentation réalisée en dehors de l'organisme vivant (en laboratoire)

IRCH : Coopération Réglementaire Internationale sur les Médicaments à Base de Plantes

LD50 : Dose Létale 50% (DL50)

log BB : Logarithme du coefficient de partage cerveau/sang

MCF-7 : Lignée de cellules cancéreuses du sein humain

MDA-MB-231 : Lignée de cellules cancéreuses du sein humain triple-négatives

MDPI : Institut d'Édition Numérique Multidisciplinaire

MM-GBSA : Mécanique Moléculaire - Surface Accessible Born Généralisée

MM-PBSA : Mécanique Moléculaire - Surface Accessible Poisson-Boltzmann

MR : Réfractivité Molaire

mTOR : Cible de la Rapamycine chez les Mammifères

NHBA : Nombre d'Accepteurs de Liaisons Hydrogène

NHBD : Nombre de Donneurs de Liaisons Hydrogène

NrotB : Nombre de Liaisons Rotatives

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P-gp : Glycoprotéine P

PDB : Banque de Données des Protéines

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

RAM : Mémoire Vive

RCSB : Collaboratoire de Recherche pour la Bioinformatique Structurale

RH+ : Récepteurs Hormonaux positifs

SMILES : Système Simplifié d'Entrée de Lignes Moléculaires

TNBC : Cancer du Sein Triple-Négatif

Tox : Toxicité

TPSA : Surface Polaire Topologique de la Molécule

UCSF : Université de Californie à San Francisco

UV : Ultraviolet

VDss : Volume de Distribution à l'état d'équilibre

Introduction

Depuis l'Antiquité, l'humanité a créé des produits médicaux traditionnels à partir de plantes, leur utilisation thérapeutique étant fondée sur l'analyse et l'observation, un savoir que l'on désigne sous le terme de phytothérapie (Souilah, 2018). Parmi ces plantes, on trouve le câprier connu sous le nom "Kabbar" de la famille des Capparaceae (Ad & Zekri, 2019). Cette espèce est largement utilisée dans le traitement des maladies, et les études phytochimiques ont révélé la présence de nombreux composants bioactifs, la concentration élevée en polyphénols a conféré à cette plante d'importantes propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et surtout anticancéreuses (Mahmoodpoor *et al.*, 2026).

Par ailleurs, le cancer du sein représente la principale cause de mortalité féminine à l'échelle mondiale et il est le type de cancer le plus courant dans les pays arabes. Il affecte les femmes à un âge beaucoup plus jeune par rapport aux femmes des pays occidentaux (Amelio *et al.*, 2020).

En dépit de l'arsenal thérapeutique existant, le cancer du sein reste une pathologie redoutable. Il est donc essentiel de développer des stratégies de traitement diversifiées et efficaces, afin de réduire les taux de mortalité liés au cancer du sein et de limiter sa progression. C'est dans cette perspective que l'évaluation *in silico* des effets pharmacologiques des polyphénols de la plante du câprier (*Capparis spinosa* L.) sur le cancer du sein a fait l'objet de cette étude.

L'avancement des outils technologiques permet aujourd'hui d'étudier ces mécanismes de manière rentable, sans nécessiter de laboratoires physiques ni de réactifs chimiques, via le docking moléculaire. Cette méthode est définie comme une approche empirique utilisée pour anticiper l'affinité entre deux molécules, on l'utilise couramment pour estimer l'affinité du ligand envers la protéine, y compris la position et l'orientation optimales de l'interaction entre le ligand et la protéine cible. Cet instrument est actuellement très sollicité pour la recherche de nouvelles molécules destinées à un but thérapeutique. Ce système permet d'effectuer des sélections très rapides pour repérer des molécules susceptibles d'exercer une activité significative sur la cible enzymatique, ou à l'inverse, pour déterminer la cible de molécules possédant une activité biologique intéressante (Traore, 2016).

Le présent mémoire s'articule autour de deux parties :

- La première partie est consacrée à l'étude bibliographique, répartie sur trois chapitres :
Le premier chapitre présente des notions sur la phytothérapie, la monographie du câprier (*C. spinosa*), ainsi que des généralités sur les polyphénols et leur potentiel anticancéreux. Le deuxième chapitre examine le cancer du sein sous ses différents aspects, épidémiologiques, moléculaires et thérapeutiques. Le dernier présente des notions sur l'enzymologie et le docking moléculaire.
- La deuxième partie, dédiée à l'étude pratique (*in silico*), regroupe le matériel et les méthodes de l'étude, ainsi que la présentation et la discussion des résultats.

Partie Bibliographique

Chapitre 01 :

Cadre botanique et phytochimique

I. La phytothérapie :

1. Définition :

La phytothérapie est une méthode d'exploitation des vertus curatives des plantes en les utilisant sous forme de préparations galéniques (selon Galien, médecin grec du II^e siècle de notre ère) dans le but de traiter ou d'éviter les maladies. Les préparations galéniques fournissent à l'organisme des combinaisons complexes de principes actifs, sans qu'il soit toujours clair quelles molécules sont extraites d'une plante ou d'un ensemble de plantes. Les tisanes (infusion, décoction, macération) sont les formes liquides les plus populaires. Cependant, on utilise également d'autres types de préparations liquides (teinture, alcoolature, alcoolat, hydrolat), ainsi que des poudres produites par broyage, cryobroyage ou nébulisation. Ces dernières sont généralement employées sous forme de comprimés ou de gélules. Des suspensions de plantes entières, des extraits normalisés de plantes, des sirops, des suppositoires, entre autres (Couplan, 2006).

2. Statut en médecine moderne :

Dans le contexte actuel, l'intégration de la phytothérapie dans la médecine contemporaine est marquée par un effort mondial d'harmonisation et de régulation. D'après les résultats du seizième congrès annuel de l'IRCH (novembre 2025), cette dynamique est en ligne avec la nouvelle « Stratégie mondiale de l'OMS pour la médecine traditionnelle 2025-2034 ». Ce plan directeur met en évidence que l'incorporation des traitements à base de plantes dans les systèmes de santé nationaux doit se faire de manière appropriée, efficace et sécurisée. L'idée est de transitionner d'une utilisation empirique vers une méthode basée sur les preuves (approche Evidence-based), assurant ainsi que la phytothérapie joue un rôle concret dans l'accès universel à la santé et les soins de première ligne, tout en préservant les patients grâce à une validation scientifique stricte (OMS, 2025).

Afin de renforcer sa position dans la médecine moderne, l'OMS, par le biais de ses équipes techniques, insiste sur trois fondamentaux : la réglementation sécuritaire, le contrôle qualité et l'uniformisation des produits phytothérapeutiques. On déploie actuellement à l'échelle mondiale des efforts pour élaborer la « Pharmacopée Herborale Internationale (IHP) » et uniformiser le jargon technique. L'objectif de cette initiative est d'instaurer des normes rigoureuses, particulièrement concernant les contaminants, et

d'élaborer de nouvelles approches de recherche en adéquation avec les complexités des thérapies naturelles. Cette validation institutionnelle, qui sera centrale lors du sommet mondial de l'OMS en décembre 2025, confirme que la phytothérapie contemporaine doit désormais se conformer aux mêmes standards de rigueur scientifique que la médecine conventionnelle pour garantir des soins de qualité (OMS, 2025).

II. Monographie de *Capparis spinosa* L.:

1. La famille Capparaceae :

La famille des Capparaceae regroupe environ 29 genres et près de 700 espèces . On la trouve en grande quantité dans les zones tropicales et subtropicales, ainsi que dans la région méditerranéenne. C'est une famille qui comprend des herbes (qu'elles soient annuelles ou pérennes), des sous-arbustes, des arbustes ou même des arbres, dont certains peuvent être grimpants. Les végétaux peuvent exhiber différents types de poils (uniques, ramifiés ou étoilés) et posséder des feuilles simples ou composées en forme de palmier. Les fleurs sont habituellement disposées en inflorescences de type racème et peuvent être soit actinomorphes, soit zygomorphes. Le fruit est généralement une capsule, mais il peut également se présenter sous forme de baie ou de péponide (Kers, 2003).

2. Présentation de la plante *Capparis spinosa* L. :

La plante connue sous le nom de câprier ou Kabbar en Algérie est en réalité *Capparis spinosa* L., un membre de la famille des Capparidaceae. Il s'agit d'un petit buisson épineux, couché, largement présent dans le bassin méditerranéen et dans les environnements secs le long de la côte européenne et nord-africaine, ainsi que dans diverses régions du bassin méditerranéen, du sud de l'Asie jusqu'à l'Australie. On cultive le câprier pour ses boutons floraux, connus sous le nom de câpres, qui ont une saveur forte. Ce répertoire inclut plus de 350 espèces exploitées à diverses fins, telles que la nutrition, la médecine, la décoration et les cosmétiques. Les boutons floraux, aussi connus sous le nom de câpres, sont la partie de la plante la plus convoitée pour l'alimentation humaine (Ad & Zekri, 2019).

3. Classification du câprier (*C. spinosa*):

Tableau 01: Classification botanique de *C. spinosa* (Benzidane *et al.*, 2020).

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Embranchement	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Dilleniidae
Ordre	Capparales
Famille	Capparaceae
Espèce	<i>Capparis spinosa</i> L.

4. Description de l'espèce :

C. spinosa est un petit arbre érigé aux tiges souples et épineuses. Ses feuilles, qui sont alternées, pétiolées et ovales-rondelettes, lisses et de couleur verte, ont souvent une teinte légèrement rougeâtre. On note également la présence d'épines à leur base (figure 01).

Les fleurs poussent en position axillaire, isolément. Elles sont constituées de quatre sépales verts bien développés, de quatre pétales blancs avec des nervures roses et d'une multitude d'étamines allongées. Le pistil, quant à lui, est très allongé et dépasse la fleur elle-même. Le fruit est ovoïde et allongé, de couleur rougeâtre, et s'ouvre à la fin de sa maturité. Les graines sont noires et mates, possédant une surface lisse et une forme de rein d'environ 3 mm de longueur (Satyanarayana *et al.*, 2008).



Figure 01: Différentes parties de *Capparis spinosa* L. , A1) Fleur, A2) Branche fructifère, A3) Vue d'ensemble de la plante (Fici, 2014)

5. Répartition géographique mondiale :

Le *C. spinosa*, un végétal fortement lié aux océans et mers, trouve ses origines dans le bassin méditerranéen. Toutefois, sa distribution géographique s'étend des côtes atlantiques des îles Canaries et du Maroc à la mer Noire, touchant jusqu'à la Crimée et l'Arménie, et se propage vers l'est en direction de la mer Caspienne et de l'Iran. Il est probable que le câprier trouve son origine dans les zones arides de l'Asie occidentale ou centrale (Alkire, 2003). On le trouve principalement sur les pentes méridionales et septentrionales des montagnes du Tianshan, ainsi que dans certaines zones voisines désertiques de la Chine du Nord-Ouest aride (Wang *et al.*, 2016). Il est abondamment présent dans les zones tropicales et subtropicales du globe (Sessiz *et al.*, 2007). Il prospère dans les zones arides et désertiques autour de la Méditerranée, y compris l'Espagne, l'Italie, le Maroc et la Turquie (Pérez-Pulido *et al.*, 2006). On le retrouve en petites colonies au Sahara central et au Sahara du Nord (Ozenda, 1991).

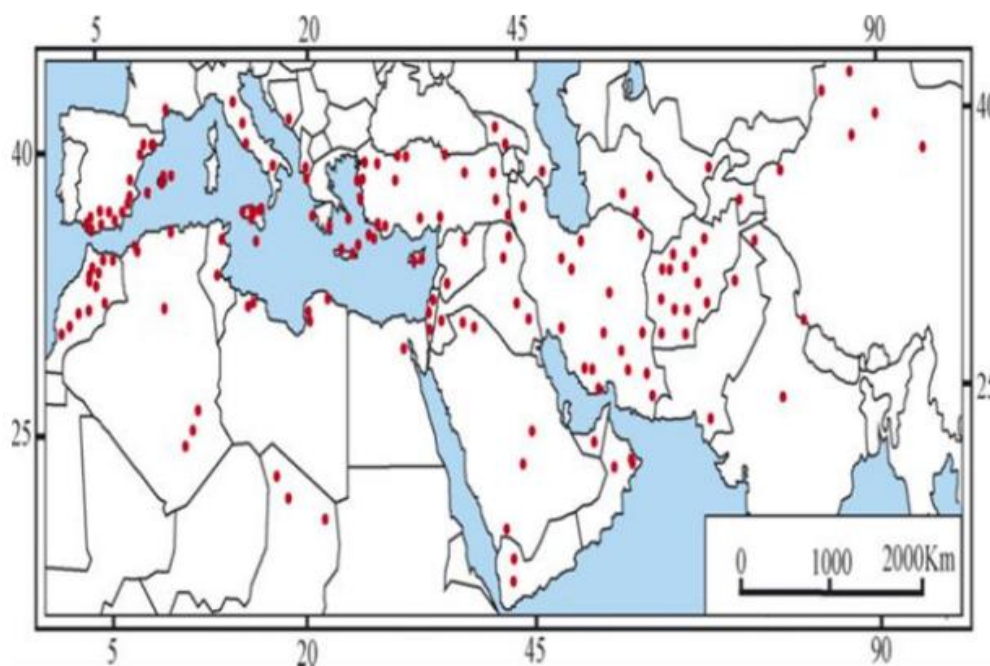


Figure 02 : Distribution naturelle du Câprier en Afro-Eurasie. source (Jiang *et al.*, 2007)

6. Situation géographique en l'Algérie :

En Algérie, le câprier s'étend sur de grandes surfaces, mais de façon dispersée. Récemment, les forestiers l'ont redécouvert et ont commencé à étudier son développement. Il peut être cultivé dans des zones non agricoles, pour la végétalisation de régions où les

espèces fragiles ne pourraient pas prospérer. Effectivement, le câprier possède un système racinaire très fort qui mobilise de grandes quantités de sous-sol. Cette propriété lui donne une grande résistance à la sécheresse. Il se distingue donc par sa capacité à croître sur des sols très pauvres et en forte pente, ce qui le rend écologiquement précieux dans la lutte contre l'érosion dans les régions arides et semi-arides. On le signale dans les stations les plus xérophiles (Ozenda, 1983).

7. Usages et propriétés pharmacologiques :

La médecine traditionnelle s'appuie beaucoup sur les plantes, et le câprier (*C. spinosa*) a été cultivé depuis l'Antiquité. Ses caractéristiques ont été exploitées pendant des siècles dans la phytomédecine traditionnelle à diverses fins. Il fait partie des plantes aromatiques les plus populaires et appréciées par les Grecs et les Romains (Sozzi, 2001 ; Boga *et al*, 2011).

D'après Ibn Sina (1877), dans la culture babylonienne, on employait la plante pour soigner les douleurs aux jambes, les cas d'empoisonnement et la rétention d'urine (Jiang *et al.*, 2007).

L'écorce de racine et les feuilles en miel ou en bouillie de vinaigre ont été employées pour soigner les ulcères et apaiser les douleurs dentaires. De plus, les racines ont servi à effacer les marques blanches du vitiligo (leucodermie), et elles sont également prisées comme analgésique contre les douleurs auriculaires (Rivera *et al.*, 2003).

Principalement employé comme traitement pour : la fièvre, les céphalées et douleurs dentaires, le rhumatisme, les crises convulsives, les douleurs menstruelles, les affections cutanées et rénales, l'état hépatique, le diabète, les hémorroïdes, les ulcères, la goutte... (Zhang et Feei, 2018).

En Algérie, diverses parties de la plante sont utilisées dans la médecine traditionnelle pour traiter divers démangeaisons : les piqûres de moustiques, l'urticaria et aussi pour soigner l'asthme et les troubles digestifs. Les habitants du Sahara algérien recourent à l'écorce des racines pour soigner divers maux tels que les rhumatismes, les céphalées, les affections de la rate et du foie, ainsi que les ulcères et la gale des dromadaires (Benseghir et Seridi, 2007).

8. Composition chimique :

Des recherches phytochimiques ont révélé la présence de substances bioactives, y compris des phénols, des flavonoïdes, des alcaloïdes, des lipides, des polysaccharides, de la rutine, de la quercétine, d'anthraquinones, de kaempférol, de tocophérols, du stigmasterol, des caroténoïdes et d'autres composés bénéfiques dans cette plante. Le câprier, riche en phénols et flavonoïdes, possède d'excellentes propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires (Mahmoodpoor *et al.*, 2026).

Tableau 02: Répartition des principaux métabolites secondaires et activités biologiques selon l'organe végétal chez *C. spinosa*

Partie	Composés Phytochimiques	Observations et Effets Biologiques	Référence(s)
Bourgeons floraux	Quercétine, rutine, quercétine-3-rutinoside, quercétine-7-O-glucorhamnoside, kaempférol-3-rutinoside.	Concentration en phénols et capacité antioxydante supérieures aux baies.	Satyanarayana <i>et al.</i> (2008) ; Mahmoodpoor <i>et al.</i> (2026).
Parties aériennes	Quercétine 3-O-glucoside, quercétine-7-O-D-glucopyranoside-β-L-rhamnopyranoside, stigmasterol.	La quercétine est essentielle pour les effets anti-cancer et anti-diabétiques.	Satyanarayana <i>et al.</i> (2008) ; Mahmoodpoor <i>et al.</i> (2026).
Feuilles	Isothiocyanates, n-alkanes, terpènes, thymol (26.4%), 2-hexenal (10.2%).	Les extraits méthanoliques stabilisent la membrane cellulaire et protègent le foie.	Romeo <i>et al.</i> (2007) ; Mahmoodpoor <i>et al.</i> (2026).

Fruits (Baies)	Méthyl isothiocyanate, sec-butyl isothiocyanate, α -tocophérol.	Efficacité dans la prévention de la dénaturation de l'albumine <i>in vitro</i> .	Satyanarayana <i>et al.</i> (2008) ; Mahmoodpoor <i>et al.</i> (2026).
Racines	Méthyl isothiocyanate, isopropyle isothiocyanate.	Richesse en composés volatils spécifiques.	Satyanarayana <i>et al.</i> (2008).

III. Les métabolites secondaires :

Les métabolites secondaires constituent un ensemble de molécules qui jouent un rôle dans l'adaptation de la plante à son milieu, la gestion des symbioses et d'autres relations plantes-animaux, la protection contre les prédateurs et les agents pathogènes, comme substances allélopathiques ou pour attirer les pollinisateurs ou ceux qui assurent la propagation des fruits (Judd *et al.*, 2002 ; Yarnell, 2007).

Il existe une vaste gamme de produits du métabolisme secondaire, avec plus de 200.000 structures identifiées, présentant une diversité structurale impressionnante, bien qu'ils soient générés en petites quantités. Ces composés caractérisent de manière unique, une espèce, une famille ou un genre végétal et facilitent parfois l'établissement d'une classification chimique. Les métabolites secondaires tels que les composés phénoliques, les terpènes, les stéroïdes et les alcaloïdes présentent une multitude d'applications dans le domaine pharmaceutique (Hartmann, 2007).

1. Les polyphénols :

Les composés phénoliques qui sont des métabolites secondaires, représentent l'un des groupes les plus abondants et répandus dans le règne végétal, avec plus de 8000 structures phénoliques identifiées (Bruneton, 2015 ; Šaponjac *et al.*, 2016).

Ces composés ont une importance physiologique et morphologique notable chez les plantes. Ils interviennent de manière significative dans leur développement, leur reproduction, leur pigmentation ainsi que dans leurs mécanismes de défense face aux rayonnements UV et aux agents pathogènes (Hu et Luo, 2016).

La quantité et la qualité des polyphénols présents dans les plantes peuvent fluctuer de manière significative selon divers facteurs internes et externes, tels que le génotype végétal, la composition du sol, le niveau de maturité et la condition des cultures (Faller et Fialho, 2010).

En termes de structure, les composés phénoliques possèdent un ou plusieurs cycles aromatiques et un ou plusieurs groupements hydroxyle (-OH), allant de molécules phénoliques simples à des composés fortement polymérisés. La majorité des composés phénoliques naturels se trouvent sous forme conjuguée ; ils comprennent des mono- et polysaccharides associés à un ou plusieurs groupes phénoliques, et peuvent également exister en tant que dérivés fonctionnels, comme les esters et les esters méthyliques (Molino *et al.*, 2016).

Ils sont classés en différentes catégories selon le nombre de cycles phénoliques qu'ils renferment et les fonctions chimiques associées à ces cycles (Pérez-Pérez *et al.*, 2013), notamment : les acides phénoliques, les flavonoïdes, les tanins et les coumarines (Luthria *et al.*, 2006).

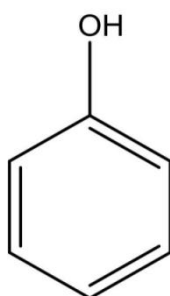


Figure 03 : Structure de base des composés phénoliques (Dacosta, 2003)

1.1. Les classes principales des polyphénols :

1.1.1. Les acides phénoliques :

On identifie deux catégories d'acides phénoliques : ceux dérivés de l'acide benzoïque et ceux dérivés de l'acide cinnamique (Figure 04).

➤ Les acides hydroxy-benzoïques sont des éléments constitutifs de structures complexes comme les tanins hydrolysables (notamment les gallotannins présents dans les mangues et ellagitannins que l'on retrouve dans les fruits rouges tels que les fraises, framboises et mûres (Manach *et al.*, 2004).

➤ Les acides hydroxy-cinnamiques sont plus fréquents que les acides hydroxy-benzoïques et se composent essentiellement d'acides p-coumarique, caféique, férulique et sinapique. On trouve rarement ces acides sous leur forme libre, à l'exception des aliments transformés qui ont été congelés, stérilisés ou fermentés (Abbas *et al.*, 2017).

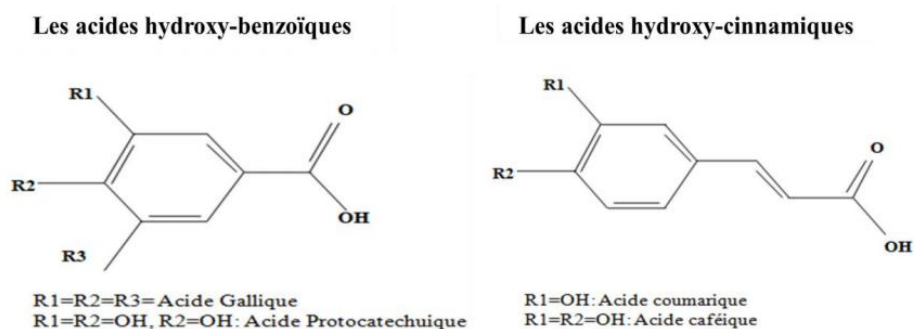


Figure 04 : Formules structurales générales des acides phénoliques (Abbas *et al.*, 2017)

1.1.2 Les flavonoïdes :

Les flavonoïdes, également appelés « vitamine-P », constituent une catégorie de métabolites secondaires. Les flavonoïdes sont des polyphénols qui se trouvent largement dans le règne végétal. Les flavonoïdes, qui constituent un ingrédient actif de premier plan, ont une influence notable dans plusieurs activités pharmacologiques, y compris les effets anti-allergiques, anti-inflammatoires et antioxydants (Saraf et Sankhala, 2014).

Selon le type d'hétérocycle concerné, les flavonoïdes peuvent être classés en six sous-groupes distincts : les flavonols, les flavones, les isoflavones, les flavanones, les anthocyanidines et les flavanols (El Gharras, 2009).

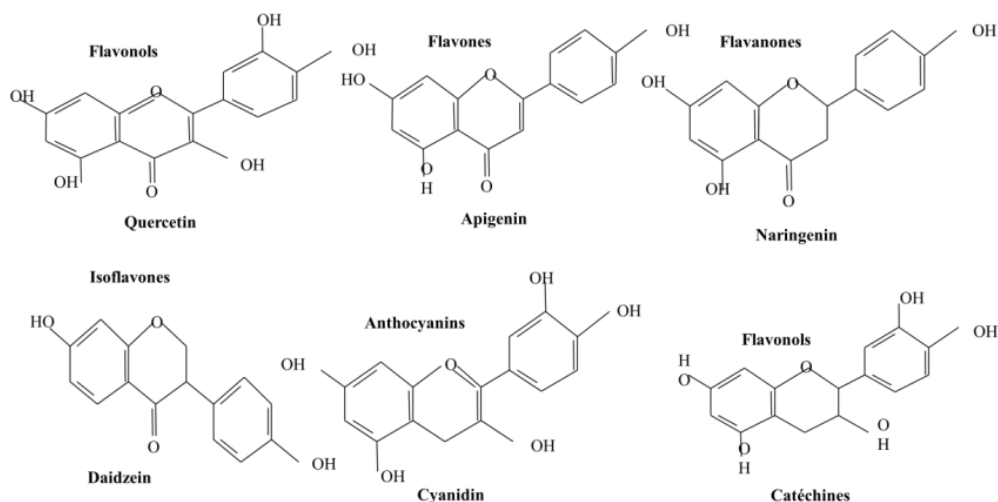


figure 05 : Structure générales des flavonoïdes (Abbas *et al.*,2017)

1.1.3. Les tanins :

Les tanins représentent une catégorie de polyphénols de poids moléculaire élevé. Les tanins, qui sont fortement hydroxylés, peuvent créer des complexes non solubles lorsqu'ils se lient aux glucides, protéines et enzymes digestives, diminuant de ce fait la digestibilité des aliments. Ils peuvent être associés à la cellulose ainsi qu'à divers composants minéraux (Alkurd, 2008).

Les tannins, qui possèdent une saveur astringente, se retrouvent dans toutes les parties de la plante : l'écorce, le bois, les feuilles, les fruits et les racines (Scalbert, 1991).

Il existe deux groupes de tannins différents, différenciés par leur structure et leur origine biogénétique :

➤ Les tanins hydrolysables renferment du glucose ou d'autres alcools polyhydriques estérifiés soit avec de l'acide gallique (on parle alors de gallotannins), soit avec de l'acide hexahydroxydiphénique (c'est le cas des ellagitannins) (Das *et al.*, 2020).

➤ Les tanins qui ne se dissolvent pas dans l'eau (condensés) Les tanins condensés se composent de flavolans ou de polymères de flavan-3-ols (catéchines) et/ou de flavan 3:4-diols (leuco-anthocyanidines), et ils affichent une vaste gamme de poids moléculaires, allant de 500 à plus de 20 000 (Das *et al.*, 2020).

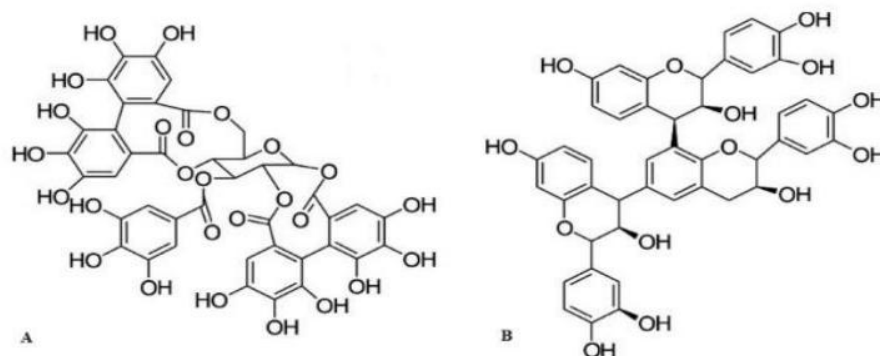


Figure 06 : Structure des tanins hydrolysables (A) et condensés (B) (Raja *et al.*, 2014)

1.1.4. Les coumarines :

Son appellation tire son origine du terme français « Coumarou », qui désigne la fève tonka (*Dipteryx odoranta* Wild ; faisant partie de la famille des Fabaceae) (Thakur *et al.*, 2015).

Les coumarines constituent une catégorie de composés naturels que l'on retrouve en abondance dans différentes familles végétales, telles que les ombellifères, les légumineuses, les rutacées, le mûrier, la mignonnette et le thym. Ils démontrent une vaste diversité d'actions pharmacologiques, à l'instar des actions anti-inflammatoires, anticoagulantes, antibactériennes, antifongiques, antivirales, anticancéreuses, antihypertensives, et ainsi de suite. Par ailleurs, la coumarine présente une structure simple en tant que benzopyrone, qui comporte plusieurs emplacements où des substitutions peuvent avoir lieu. D'après leurs divers substituants, les coumarines se répartissent en cinq catégories : les coumarines simples, les pyranocoumarines, les furocoumarines, les dicoumarines et les isocoumarines (Wu *et al.*, 2020).

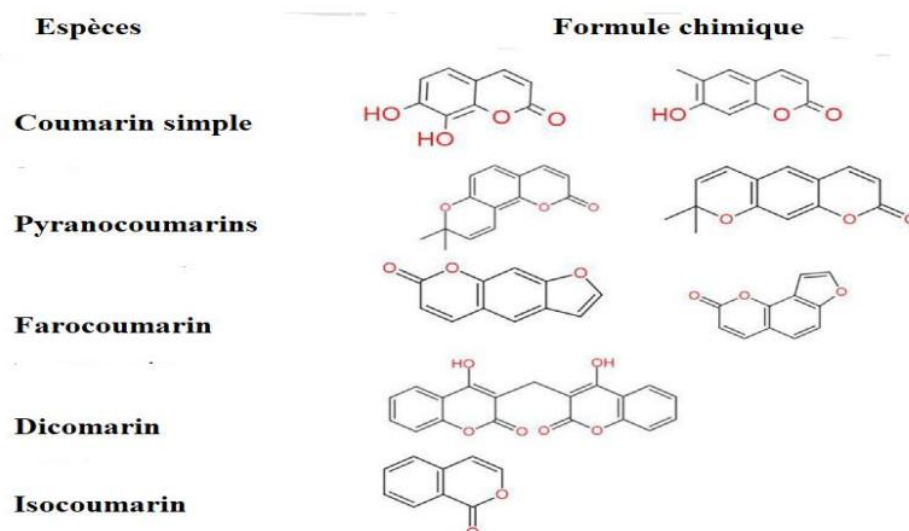


Figure 07 : La classification de base des coumarines (Wu *et al.*, 2020)

1.1.5. Les stilbènes :

Les membres de cette famille ont la structure C6-C2-C6, semblable à celle des flavonoïdes. Ils sont des phytoalexines, des substances produites par les plantes en réaction à l'agression de microbes pathogènes fongiques, bactériens et viraux. Les stilbènes proviennent principalement des raisins, du soja, des arachides et des vins (Crozier *et al.*, 2008).

Selon Roupe *et al.* (2006), les stilbènes fonctionnent comme des défenseurs naturels pour la plante, en la protégeant contre les attaques de virus et de microbes, ainsi que contre une exposition excessive aux rayons ultraviolets.

1.1.6. Les lignines :

Ils constituent les éléments principaux de la paroi cellulaire. Les lignines, qui tirent leur nom du latin « lignum » signifiant bois, représentent les polymères les plus répandus après la cellulose, cette dernière étant responsable de la formation de la paroi végétale (Ralston *et al.*, 2005). Ils constituent une structure hétérogène qui contribue non seulement à la préservation de l'intégrité structurale de la paroi cellulaire, mais aussi sert d'échafaudage pour les polysaccharides.

Les polysaccharides renforcent la nature hydrophobe de la structure ligninique, facilitant ainsi le déplacement de l'eau à travers les tissus en entravant son absorption. Cette structure hydrophobe est essentielle pour l'action capillaire, permettant à l'eau de

traverser les capillaires de lignine doublée sans être assimilée par la cellule végétale (Holderness *et al.*, 2008).

1.2. Propriétés biologiques des polyphénols vis-à-vis des activités anticancéreuses :

Ces substances ont des propriétés anticarcinogènes, anti-inflammatoires, antiathérogènes, analgésiques, antivirales, antibactériennes (Babar Ali *et al.*, 2007), anti-allergènes, vasodilatatrices (Falleh *et al.*, 2008) et antioxydantes (Gomez-Caravaca *et al.*, 2006).

Les polyphénols pourraient avoir une importance significative en tant qu'agents anticancéreux. On a observé les propriétés anti-cancéreuses des polyphénols dans plusieurs parties du corps, y compris la bouche, l'estomac, le duodénum, le côlon, le foie, les poumons, la glande mammaire et la peau. On a testé de nombreux polyphénols, comme les proanthocyanidines, les flavonoïdes, le resvératrol, les tanins, l'épigallocatechine-3-gallate, l'acide gallique et l'anthocyanine ; tous ont démontré des effets protecteurs dans divers modèles, malgré la diversité de leurs mécanismes d'action (Johnson *et al.*, 1994).

Selon Mantena *et al.* (2006), les polyphénols d'origine naturelle pourraient offrir une protection plus efficace contre le cancer du sein métastatique. Hormis l'acide gallique, les flavones pourraient également jouer un rôle préventif contre la carcinogenèse colique. Wenzel et ses collaborateurs (2000) ont examiné l'impact de la 2-phényl-4H-1-benzopyran-4-one, qui est la structure fondamentale des flavones, sur les cellules cancéreuses humaines HT-29 du côlon afin de déchiffrer les mécanismes moléculaires sous-jacents à l'effet anticancéreux présumé des flavonoïdes.

Chapitre 02 :

Le Cancer du sein

I. Généralités sur le cancer :

Le cancer n'est pas une maladie récente. C'est Esculape et Hippocrate, des prêtres, qui lui ont attribué son nom : carcinos, signifiant « crabe » ou « pince », du fait de son apparence lorsqu'il est bien développé. En effet, les veines qui surgissent autour de la tumeur peuvent être assimilées aux pattes d'un crabe (Rouëssé, 2011).

Cette pathologie est caractérisée par la multiplication incontrôlée de cellules dites malignes, due à certaines anomalies. Elle débute comme une seule cellule qui perd le contrôle de sa croissance, se divisant ensuite en de nombreuses cellules filles qui évoluent en une tumeur. La multiplication peut rester confinée (tumeur) ou se diffuser à d'autres endroits, soit par le biais du système lymphatique (envahissement des ganglions), soit à travers le système sanguin (métastases) (Ruddon, 2007).

La tumeur peut être :

➤ Considérée comme maligne ou cancéreuse si les cellules, en proliférant, envahissent les organes voisins et ont la capacité d'envoyer des cellules à distance via le système lymphatique ou sanguin. Il est possible que ces colonies de cellules se développent ultérieurement, entraînant ainsi la formation de métastases (Nogaret, 2010).

➤ Une tumeur bénigne où la structure du tissu tumoral imite étroitement celle du tissu d'origine. Dans ce cas, les cellules exhibent une morphologie normale sans aucune caractéristique de malignité, donc il n'y a pas d'invasion des tissus environnants (Flejou, 2012).

II. Cancer du sein :

1. Définition :

Le cancer du sein est une néoplasie maligne affectant la glande mammaire. Il peut se former à partir de n'importe quel élément histologique de la glande mammaire, cependant, les cas les plus courants sont ceux dérivant du revêtement des canaux galactophores ou des lobules : on parle alors de carcinomes, qui ont la capacité de se disséminer vers d'autres organes du corps. (Shaikh *et al.*, 2021).

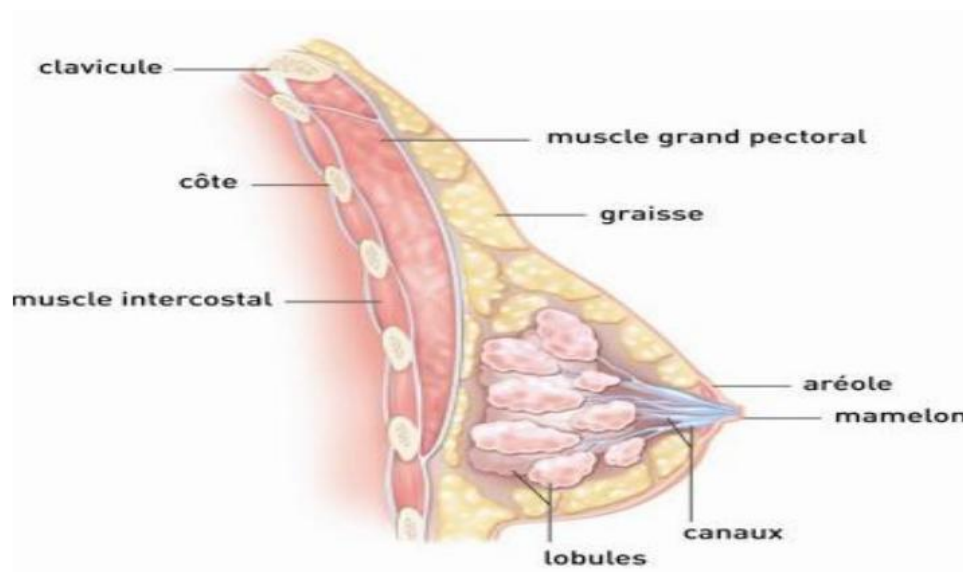


Figure 08 : Structure du sein (Moore et Dalley, 2001)

2. Epidémiologie :

2.1. Situation mondiale :

En 2022, dans 157 des 185 pays, le cancer du sein était la principale forme de cancer chez les femmes.

On estimait qu'en 2022, le cancer du sein a été diagnostiqué chez 2,3 millions de femmes dans le monde, tandis que cette maladie était responsable de 670 000 décès. Le cancer du sein, qui affecte les femmes de tous âges dès la puberté, est une maladie répandue dans tous les pays et dont l'incidence augmente avec l'âge (OMS, 2025).

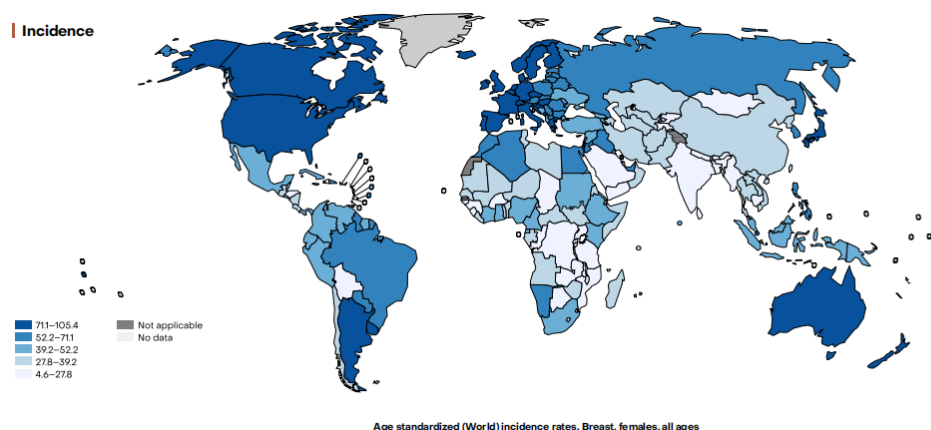


figure 09 : Taux d'incidence standardisés selon l'âge (monde), cancer du sein, femmes, tous âges confondus (IARC, 2022)

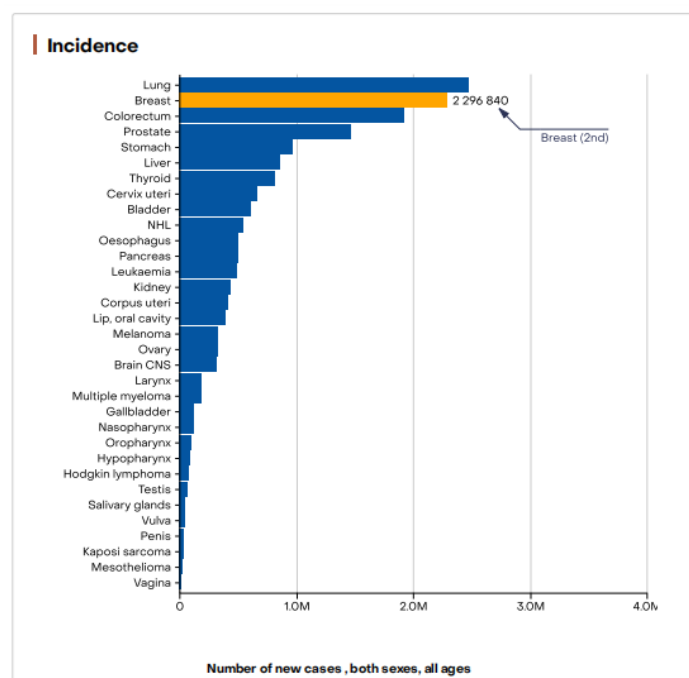


Figure 10 : Classement mondial des types de cancer selon le nombre de nouveaux cas pour les deux sexes en 2022 (IARC, 2022)

2.2. Situation en Algérie :

Le registre national du cancer des quatre dernières années a démontré que le cancer du sein domine l'épidémiologie oncologique, avec un taux de 49,3 nouveaux cas pour 100 000 femmes, dépassant les 60 cas pour 100 000 dans les wilayas nord (Algérie, Blida, Tizi Ouzou, Tipasa). Dans toutes les wilayas, plus de quatre femmes sur dix touchées par le cancer le sont au sein. Cette maladie a un impact considérable sur la pathologie du cancer chez les femmes. Entre 1990 et 2017, son taux d'incidence a connu une hausse de 3,7 % par an durant les années 90 et de plus de 7 % à partir de 2014 (Hammouda *et al.*, 2020).

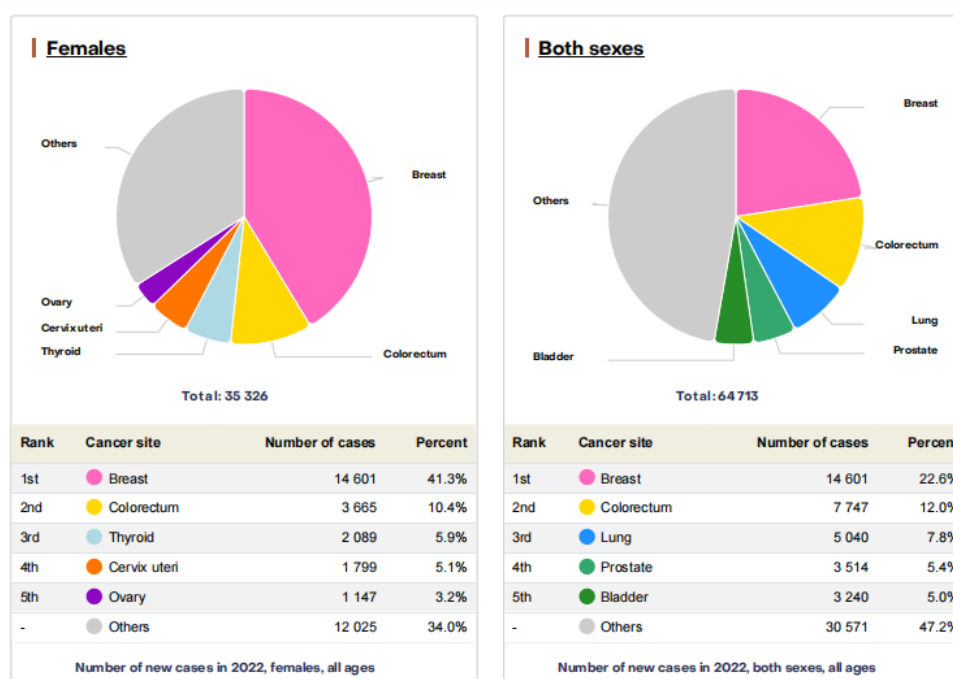


Figure 11 : Répartition des nouveaux cas de cancer en Algérie en 2022 : (A) Chez les femmes uniquement, (B) Pour les deux sexes (IARC, 2022)

3. Facteurs de risque du cancer du sein :

Comme tous les cancers, le cancer du sein est une pathologie multifactorielle, ce qui signifie que de nombreux éléments peuvent contribuer à l'apparition de la maladie. On désigne généralement cela par des facteurs de dangers. Ces facteurs peuvent être intrinsèques, c'est-à-dire, spécifiques à l'individu (genre, âge, hérédité génétique, etc.), et qui sont immuables. On peut aussi parfois agir sur des facteurs de risques extrinsèques (environnement, mode de vie) pour réduire le danger de développement du cancer (Sun *et al.*, 2017).

4. Mécanisme moléculaire du cancer du sein :

La cancérogenèse du sein est un processus multifactoriel, qui concerne plusieurs gènes, tant dans les formes héréditaires (anomalies génétiques constitutionnelles) que sporadiques (anomalies génétiques somatiques) (Figure 12). Dans le cancer du sein, les altérations les plus courantes comprennent des amplifications d'oncogènes, ainsi que des mutations ou suppressions de gènes suppresseurs de tumeurs (Russnes *et al.* 2011).

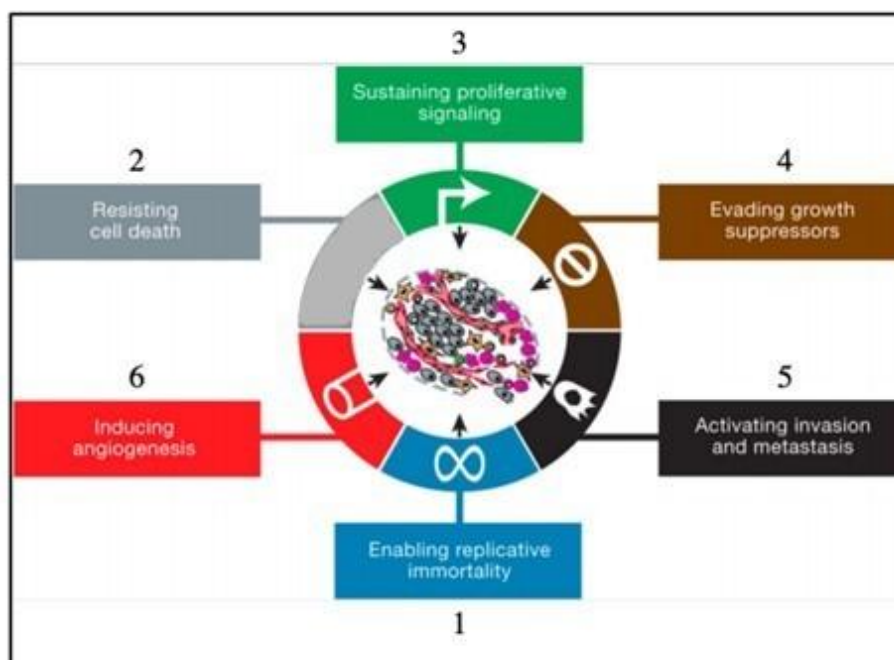


Figure 12 : Les six phases essentielles du processus de cancérogenèse (Hanahan et Weinberg, 2000)

4.1. Altérations des gènes de contrôle :

4.1.1. Activation des oncogènes :

L'amplification génique active souvent les oncogènes, comme le décrit fréquemment Osborne *et al.* (2004). On observe fréquemment trois types d'amplifications :

➤ L'oncogène *MYC* : Il codifie pour un facteur de transcription qui joue un rôle dans la croissance et l'apoptose (Eilers et Eisenman, 2008). Même si elle requiert des événements supplémentaires pour provoquer la tumorigenèse, son amplification est fréquemment associée à un haut grade histologique et à l'agressivité de la tumeur (Todorovic *et al.*, 2012 ; Singhi *et al.*, 2012).

➤ L'oncogène *CCND1* : Il est responsable de la codification de la cycline D1, un élément régulateur du cycle cellulaire. Ce gène connaît une amplification dans 13 à 20% des carcinomes du sein et constitue l'une des premières phases de l'oncogenèse (Arnold et Papanikolaou, 2005 ; Elsheikh *et al.*, 2008).

➤ Le proto-oncogène *c-ERBB2* (*HER2*) : Il appartient à la catégorie des récepteurs pour les facteurs de croissance. Il est amplifié et/ou surexprimé dans une proportion variant de 10 à 46% des cas (Jacobs *et al.*, 2000). Cette amplification

montre une forte corrélation avec des facteurs d'agressivité (grade élevé, absence de récepteurs à l'estradiol), en particulier dans les cancers canalaux (Tan et Yu, 2007).

4.1.2. Inactivation des gènes suppresseurs :

Les gènes suppresseurs de tumeurs assurent la stabilité du génome. Leur inactivation a un effet récessif (requérant la modification des deux allèles) et découle essentiellement de pertes d'hétérozygotie, de mutations ou de modifications épigénétiques (Rushika *et al.*, 2012 ; Lee *et al.*, 2010). Les gènes et protéines majeurs concernés sont :

➤ Le gène *p53* : Considéré comme un des gardiens du génome, il a un rôle essentiel dans la régulation du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et l'apoptose. On retrouve ces mutations dans approximativement 15 à 60% des cancers du sein (Gasco *et al.*, 2002 ; Hussain *et al.*, 2006). Son inactivation empêche le mécanisme de l'apoptose, ce qui favorise la multiplication cellulaire et augmente le risque de transformation maligne (Greenblatt *et al.*, 2001).

➤ Le gène *RB* : Il encode une protéine qui joue un rôle dans la régulation de la croissance et du cycle cellulaire, capable de se lier aux cyclines D (Witkiewicz et Knudsen, 2014). Il est courant d'observer des pertes d'hétérozygotie, des anomalies structurales, ou une diminution de l'expression de cette protéine dans ces tumeurs (Erte *et al.*, 2010). La cadhérine E et le CD44 : Selon Fillmore et Kuperwasser (2007), le CD44 est fortement exprimé dans diverses cellules tumorales et contribue aux mécanismes de signalisation. Pour sa part, l'E-cadherine inhibe l'activité des récepteurs tyrosine kinase tels que l'EGFR (Qian *et al.*, 2004) et active la voie Wnt (Ireton *et al.*, 2002). Sa disparition est liée à la transition épithélio-mésenchymateuse, jouant ainsi le rôle d'un inhibiteur de métastases (Cowin *et al.*, 2005).

➤ Les protéines *p16* et *p27* : Agissant en tant que « gardiens », ce sont des inhibiteurs spécifiques des kinases dépendantes des cyclines (CDK) qui participent à la régulation du cycle cellulaire (Sandhu *et al.*, 2000). Dans 46% des lignées analysées, on observe des suppressions du gène *p16*, et il en va de même pour le gène *p27* (Wong *et al.*, 2001).

➤ Les gènes *BRCA* (*BRCA1* et *BRCA2*) : Ces mutations prédisposent aux cancers du sein et sont détectées chez 45% des cas familiaux (Senst *et al.*, 2013), même si elles demeurent rares dans les formes sporadiques (Shapira *et al.*, 2011). Ces

protéines jouent un rôle dans la réparation de l'ADN et la régulation du cycle cellulaire par le biais de leur interaction avec rad51, p53 et l'ARN polymérase II (Vanstone *et al.*, 2012).

4.2. Caractéristiques des cellules cancéreuses :

La caractéristique principale d'une cellule cancéreuse est sa capacité à se multiplier sans être soumise aux restrictions imposées par l'homéostasie, qui normalement ordonne l'arrêt de la multiplication. Les cellules cancéreuses ne suivent plus ces règles et persistent à se diviser (Spano, 2000).

- Dans une cellule standard, l'interaction entre les facteurs de croissance et leurs récepteurs spécifiques mène à une série d'événements intracellulaires qui communiquent au noyau le message de prolifération.

- Dans les cellules cancéreuses, une perturbation des mécanismes de contrôle du cycle cellulaire, due à une modification du facteur de croissance et/ou de son récepteur et/ou des messagers secondaires, conduit à un dérèglement de la multiplication cellulaire (Spano, 2000).

L'analyse des cellules cancéreuses en laboratoire a conduit à l'identification de traits partagés par les cellules tumorales :

- Absence de l'inhibition par contact : La cellule cancéreuse ne répond pas aux signaux qui déclenchent l'action de diverses protéines de jonction (cadhérines et sélectines), menant ultérieurement à des protéines qui régulent la multiplication cellulaire et inhibent ce processus.

- Délivrance de la dépendance à l'égard de l'ancrage : Il s'agit du pouvoir métastatique, défini par la capacité à envahir des tissus habituellement réservés à d'autres cellules (Spano, 2000).

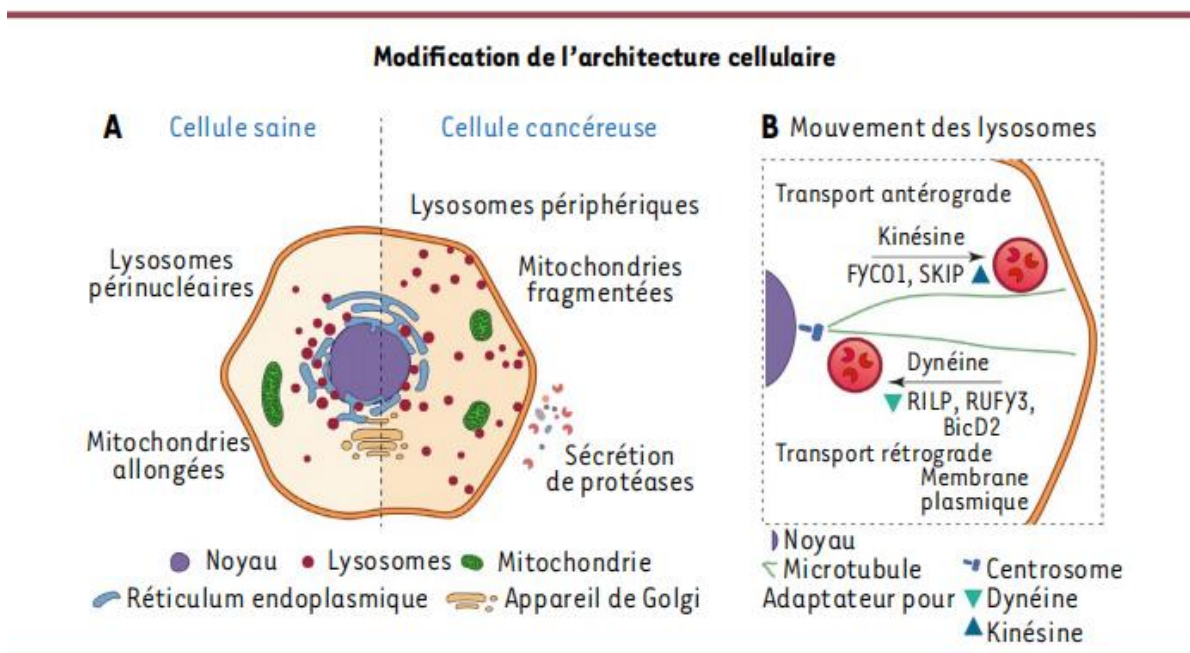


Figure 13 : Comparaison de la structure interne d'une cellule saine et d'une cellule cancéreuse (Jerabkova-Roda *et al.*, 2026)

5. Les cibles thérapeutiques majeures du cancer du sein :

5.1. Cibles enzymatiques :

- **L'aromatase :** Le gène *CYP19* encode l'enzyme aromatase, un composant essentiel de la biosynthèse des œstrogènes. Concernant le cancer du sein, en particulier, le promoteur I.7 est fortement stimulé au sein des tissus tumoral et du tissu adipeux adjacent, ce qui engendre une hausse significative des niveaux d'ARNm de P450arom. Ce promoteur contribue à 29 à 54 % de la transcription de l'aromatase dans ces tumeurs, facilitant ainsi la production d'œstrogènes localement, ce qui pourrait encourager la malignité (Kulendran *et al.*, 2009).

- **Les Kinases (CDK 4/6) :** Le complexe CDK4/6 est considéré comme une cible thérapeutique, étant donné que l'expression accrue de la Cyclin D dans les cancers du sein RH+ contribue aux mécanismes de résistance à l'hormonothérapie (Courant, 2022).

- **COX-2 :** la COX-2 est absente du tissu mammaire sain mais surexprimée dans environ 63 % des cancers du sein invasifs (Half *et al.*, 2002). Son produit, la prostaglandine PGE2, favorise la prolifération, l'angiogenèse, l'invasion et l'échappement immunitaire de la tumeur, et corrèle avec un phénotype agressif (HER2

positif, métastases). Inhiber la COX-2 prive donc la tumeur d'un moteur de progression.

- **PI3K** : Le dérèglement de la voie PI3K/AKT/mTOR, notamment par des mutations activatrices du gène *PIK3CA*, favorise la prolifération cellulaire et la résistance endocrinienne dans le cancer du sein. (Verret *et al.*, 2019).

- **17 β HSD1 and 17 β HSD2** : En ce qui concerne le cancer du sein, la fonction réductrice de 17 β HSD1 joue un rôle prédominant pour conserver des niveaux élevés d'estradiol au sein de la tumeur. Par ailleurs, un taux élevé de son ARNm ou l'absence d'expression de 17 β HSD2 sont liés à une augmentation du risque de récurrence tardive (Suzuki *et al.*, 2005).

- **Topoisomerase** : Les enzymes topoisomérases de type I sont des cibles pour les traitements chimiothérapeutiques, étant donné qu'elles engendrent avec ces traitements et l'ADN des complexes tripartites qui conduisent à la destruction des cellules cancéreuses (Boudjedir, 2022).

- **La Télomérase** : L'activation de la télomérase est vitale pour le maintien en vie des cellules cancéreuses (Gay-Bellile *et al.*, 2015).

5.2. Récepteurs à activité kinase :

- **HER2** : le HER2 est surexprimé dans 20 à 30 % des cas de cancer du sein, facilitant l'évolution de la maladie et présentant des pronostics défavorables. Sa stimulation continue, par le biais de l'amplification génétique ou des mutations, favorise des réseaux de signalisation qui appuient la pérennité et l'expansion des cellules cancéreuses (Hsu & Hung, 2016).

- **ERBB3** : Il occupe une place centrale dans la signalisation de HER2 et sa surexpression (variant entre 17,5 % et 43 %) est associée à une diminution de la survie. Il participe aussi à la résistance thérapeutique causée par HER2 (Hsu & Hung, 2016).

- **ERBB4** : Son rôle demeure sujet à débat, alternant parfois entre la fonction de suppresseur de tumeur et celle d'oncogène. Une surexpression de ce dernier pourrait être un indicateur de pronostic défavorable dans le cancer du sein triple négatif (TNBC) et favoriser la résistance aux inhibiteurs de HER2 (Hsu & Hung, 2016).

6. Les symptômes :

L'identification anticipée du cancer du sein améliore le pronostic et augmente considérablement les probabilités de guérison et de suivi. Il est donc crucial de contrôler attentivement toute transformation et évolution du sein. Chez les femmes, une masse suspecte dans l'un des seins est généralement un signe de cancer. Cette masse ou induration peut se manifester soit sur un seul sein (rarement sur les deux) ou dans la région de l'aisselle. Lors de la palpation, la masse semble ferme, indolore, mal définie et ne glisse pas sur les surfaces qui l'entourent (Mousseau et Garnier, 2002).

Selon Bates et Bickley (2010), voici les symptômes du cancer du sein qu'on peut observer :

- Une masse indolore décelée dans la région mammaire.
- Une irrégularité au niveau du globe mammaire.
- Un mamelon inversé.
- Un écoulement de lait teinté de rouge.
- Une douleur localisée.
- Une coloration rougeâtre de la peau du sein.
- Un ganglion peut parfois être détecté à la région des aisselles,
- Un changement de la dimension ou de la forme du sein.
- L'apparition de petites dépressions ou de rides sur la peau.
- Un mamelon inversé fait face vers l'intérieur.

7. Les traitements :

L'évolution du traitement du cancer du sein a connu plusieurs étapes clés : l'approche empirique de la chimiothérapie cytotoxique, l'innovation des thérapies ciblées initiée par le trastuzumab, la phase d'ajustement des traitements hormonaux illustrée par les inhibiteurs de l'aromatase et les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (ER), et ce que nous pourrions actuellement nommer l'« ère du couplage et de la combinaison », définie par les conjugués anticorps-médicaments (ADC) ainsi que les traitements combinés rationnels. Chaque changement a non seulement entraîné une amélioration des résultats,

mais a aussi augmenté la complexité de la décision thérapeutique, rendant indispensable une classification plus détaillée des patients et des traitements sur mesure (Ismaili, 2026)

L'objectif du traitement du cancer du sein est d'atteindre la meilleure chance de guérison possible tout en améliorant les perspectives de survie, le tout pour garantir une qualité de vie optimale (Bicar, 2018). La décision concernant le traitement est influencée à la fois par la nature du cancer (type, stade, grade, etc.) et par l'état de santé du patient (âge, comorbidités) (Wolff, 2018). Les méthodes de traitement comprennent :

- **L'intervention chirurgicale:** La chirurgie demeure la méthode principale et privilégiée pour traiter le cancer du sein, l'objectif étant d'assurer une ablation totale de la tumeur avec des marges saines pour minimiser les risques de récurrence. Selon la dimension de la tumeur, sa multifocalité, une éventuelle contre-indication ou encore la préférence de la patiente, deux formes d'interventions chirurgicales peuvent être envisagées (ABS, 2009).

- **Le traitement par radiothérapie:** La radiothérapie est une méthode qui utilise les rayonnements pour éliminer les cellules cancéreuses, en visant la tumeur ou la zone tumorale après l'opération. Les radiations peuvent émaner d'un appareil installé près de la patiente (radiothérapie externe) ou être issues de sources radioactives insérées dans le corps de la patiente, à proximité des cellules cancéreuses (radiothérapie interne ou curiethérapie). Elle est généralement effectuée après l'intervention chirurgicale et constitue un élément essentiel du traitement de préservation du sein.(Sharma *et al.*, 2010).

- **Le traitement par chimiothérapie:** La chimiothérapie est une thérapie qui se base sur l'usage de composés chimiques anticancéreux pour freiner la prolifération des cellules cancéreuses en inhibant leur multiplication ou en induisant leur mort via l'apoptose. La chimiothérapie est reconnue comme une thérapie autonome, cependant elle peut être associée à d'autres interventions telles que la radiothérapie ou l'opération chirurgicale. Effectivement, une chimiothérapie peut être pratiquée avant l'opération pour réduire la taille de la tumeur et favoriser ainsi une intervention mammaire conservatrice plutôt qu'une mastectomie. Alternativement, elle peut être administrée après la chirurgie dans le but d'éliminer les possibles résidus tumoraux et de minimiser ainsi les risques de récurrence (Ferlay *et al.*, 2015).

- **Le traitement hormonal:** L'hormonothérapie, en réduisant les niveaux hormonaux, entraîne une décélération de la croissance et l'élimination des cancers hormono-dépendants. Cette option est suggérée pour les tumeurs hormonosensibles (œstrogène, progestérone) selon Wolff (2018).

Malgré la diversité des traitements disponibles, le cancer du sein reste une menace majeure. Il représente la quatrième cause de mortalité par cancer dans le monde (Figure 14), et se classe au premier rang en Algérie (Figure 15) (IARC, 2022).

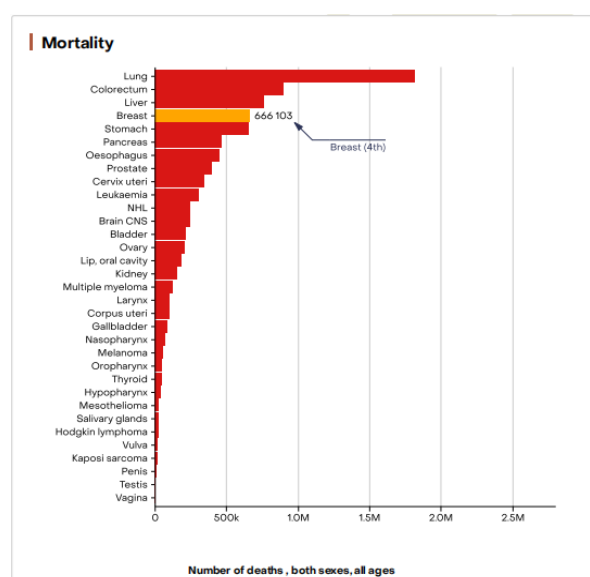


Figure 14 : Mortalité mondiale par cancer du sein (IARC, 2022)

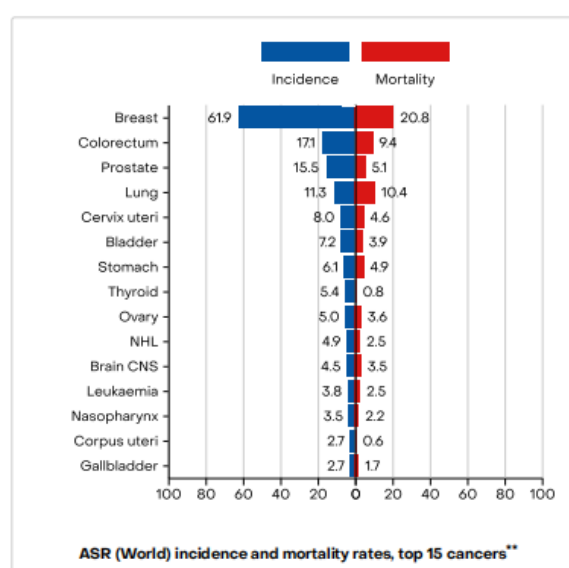


Figure 15 : Taux d'incidence et de mortalité standardisés par âge pour les 15 cancers les plus fréquents en Algérie (IARC, 2022)

Chapitre 03 :

*Rappels sur les enzymes et le
Docking moléculaire*

I. Les enzymes :

1. Définition :

Dans tous les systèmes vivants, les enzymes qui sont principalement des molécules protéiques agissent comme des catalyseurs biologiques : elles accélèrent les réactions biochimiques sans être elles-mêmes consommées et jouent un rôle essentiel dans le métabolisme, la signalisation et la maintenance du génome. Pour ce faire, elles se lient à des substrats au sein de sites actifs complémentaires, formant ainsi des complexes enzyme-substrat transitoires qui passent par un état de transition stabilisé avant de libérer rapidement les produits, puis de recommencer le cycle (Juraev & Shodiyeva, 2026).

2. Structure des enzymes :

Les enzymes sont constituées par l'agencement progressif des acides aminés (Lewis et Stone, 2020). Ces acides aminés assemblés dans une ou plusieurs chaînes polypeptidiques sont repliés et courbés pour établir une structure tridimensionnelle particulière. Cette structure peut être altérée et dénaturée, par exemple, à la suite d'un chauffage ou d'une interaction avec des agents dénaturants chimiques, ce qui entraîne son inactivation (Gurung *et al.*, 2013 ; Robinson, 2015).

Le concept des niveaux de structure enzymatique reflète la nature modulaire du processus de synthèse et de repliement des enzymes (Murray *et al.*, 2003) :

2.1. La structure primaire :

L'ordre des acides aminés dans une chaîne polypeptidique (Murray *et al.*, 2003).

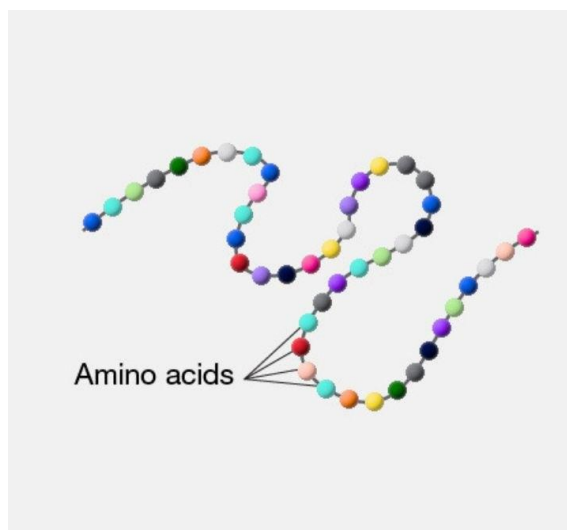


Figure 16: Représentation schématique de la structure primaire d'une enzyme (NHGRI, 2026)

2.2. La structure secondaire :

Elle fait référence au repliement local de la chaîne polypeptidique de l'enzyme (Murray *et al.*, 2003). Elle se compose de trois formes principales :

- **L'alpha hélice (α)** : Une structure en spirale stabilisée par des liaisons hydrogène. Les chaînes latérales (R) sont dirigées vers l'extérieur (Murray *et al.*, 2003).
- **La feuille bêta (β)** : Une structure élargie en zigzag, agencée en sections parallèles ou non (Murray *et al.*, 2003).
- **Les boucles et les coudes (Loops & Bends)** : Des segments assurent la liaison entre les hélices α et les feuilletts β . Ils sont indispensables puisque ce sont souvent les lieux où se lient les substrats et ils contribuent à la catalyse enzymatique (Murray *et al.*, 2003).

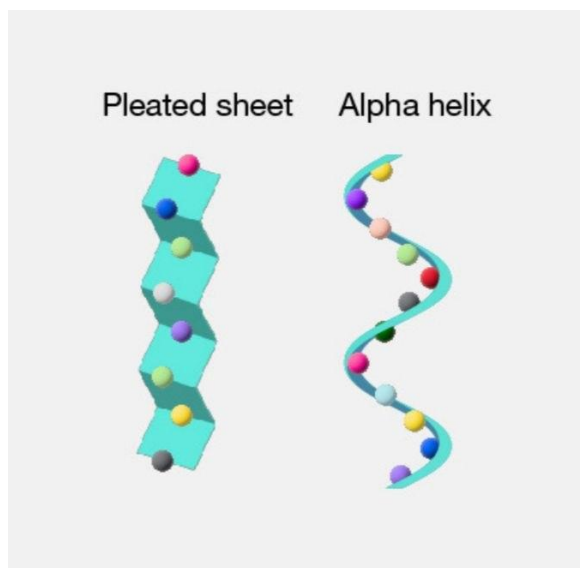


Figure 17 : Représentations schématiques des principales structures secondaires des enzymes: Le feuillet β et L'hélice α (NHGRI, 2026)

2.3. La structure tertiaire :

Fait référence à la configuration tridimensionnelle globale d'une chaîne de polypeptides. Elle explique la manière dont les composants de la structure secondaire (hélices, feuillets, coudes et boucles) se combinent pour constituer des domaines. Un domaine représente une partie de la structure enzymatique qui peut réaliser une fonction physique ou chimique spécifique, comme l'attachement d'un substrat. Tandis que certaines enzymes n'ont qu'un seul domaine, d'autres, telles que les protéines kinases, en ont deux : un domaine riche en feuillets β pour la liaison de l'ATP et un autre riche en hélices α pour la liaison du substrat (Murray *et al.*, 2003).



Figure 18 : Représentation schématique de la structure tertiaire d'une enzyme (Murray *et al.*, 2003)

2.4. La structure quaternaire :

Détermine la constitution d'une enzyme en polypeptides. Elle illustre les liens spatiaux entre ses unités ou protomères (Murray *et al.*, 2003):

- **Enzymes monomériques** : composées d'une unique chaîne polypeptidique (Murray *et al.*, 2003).
- **Enzymes oligomériques** : constituées de plusieurs chaînes (homodimères lorsqu'elles sont identiques, hétérodimères si elles diffèrent) (Murray *et al.*, 2003).

On utilise des lettres grecques (α, β, γ) ainsi que des indices pour indiquer le nombre et la nature de ces sous-unités (par exemple α_4 ou $\alpha_2 \beta_2 \gamma$) (Murray *et al.*, 2003).



Figure 19 : Représentation schématisée de la structure quaternaire d'une enzyme (Suzuki *et al.*, 2023)

3. Le site actif et mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action d'une enzyme est étroitement lié à la structure de son site actif. Ce dernier représente une région spécifique (site catalytique), où le substrat se fixe pour permettre sa transformation en produit (figure 20) (Robinson, 2015 ; Lewis et Stone, 2020). Cela se traduit par la réaction suivante : $E + S \leftrightarrow ES \rightarrow E + P$.

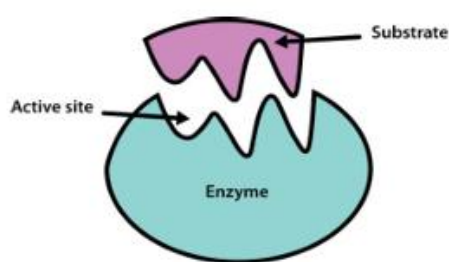


Figure 20 : Représentation schématisée de la liaison du substrat au site actif d'une molécule d'enzyme (Robinson, 2015)

Il existe deux modèles différents de liaison du substrat au site actif d'une enzyme :

➤ Le modèle de Fisher, appelé modèle "clé-serrure" qui se base sur une complémentarité de forme entre le substrat et le site actif (Robinson, 2015 ; Lewis et Stone, 2020).

➤ Le modèle de Koshland, appelé modèle d'ajustement induit qui se base sur l'hypothèse que la structure de l'enzyme se déforme pour s'adapter à son substrat (figure 21) (Robinson, 2015 ; Lewis et Stone, 2020).

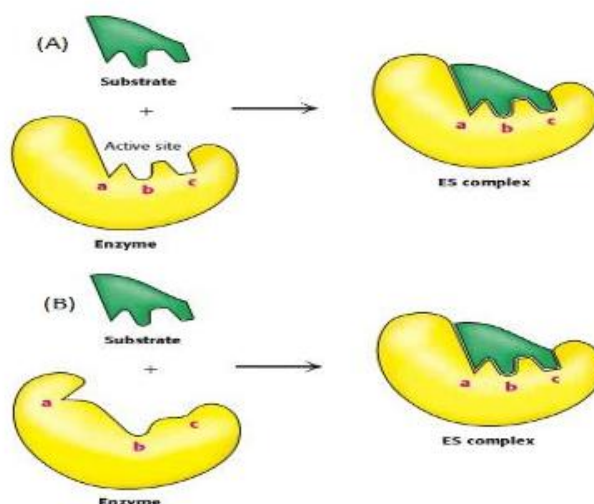


Figure 21 : Modèles d'interaction enzyme-substrat. (A) : le modèle de clé-serrure, (B) : Le modèle d'ajustement induit (Berg *et al.*, 2002)

4. L'inhibition enzymatique :

Selon Saboury (2009), On appelle inhibition la diminution de la vitesse des réactions catalysées par les enzymes. On utilise des inhibiteurs d'enzymes en tant que médicaments dans le domaine de la médecine humaine .On classe généralement les inhibiteurs en deux catégories :

4.1. Les inhibiteurs irréversibles :

Ils établissent des liaisons covalentes robustes avec divers groupes fonctionnels présents à la surface de l'enzyme (Saboury, 2009).

4.2. Les inhibiteurs réversibles :

Ils établissent des interactions non covalentes avec différentes sections de la surface de l'enzyme (Saboury, 2009). On distingue quatre variétés au sein de ce groupe :

- **L'inhibition compétitive** : L'impossibilité pour le substrat (S) et l'inhibiteur (I) de se lier en même temps est due à leurs ressemblances. L'inhibiteur rivalise avec le substrat pour l'accès au site actif (Saboury, 2009).
- **L'inhibition non compétitive** : S et I ont la capacité de se lier à l'enzyme en même temps et de façon indépendante, car ils n'entrent pas en concurrence pour le site actif (ils se fixent à des sites distincts) (Saboury, 2009).
- **L'inhibition incompétitive (Uncompetitive)** : L'enzyme ne peut être liée à l'inhibiteur (I) qu'après que le substrat (S) a été attaché (Saboury, 2009).
- **L'inhibition mixte** : Il est possible que S et I se lient à l'enzyme en même temps sur deux sites distincts, mais la liaison de l'un influence l'affinité de l'autre (Saboury, 2009).

II. Le Docking moléculaire :

1. Généralités :

Le processus par lequel les molécules interagissent avec des récepteurs est appelé « docking moléculaire ». Lorsque les cellules s'assemblent pour former un complexe stable, ce processus naturel se déroule en quelques secondes. Le docking moléculaire consiste à utiliser des méthodes informatiques pour prédire comment de minuscules composés interagissent avec leurs cibles biologiques. Le docking aide à découvrir des composés susceptibles de présenter des énergies de liaison favorables, ce qui en fait des candidats appropriés pour des recherches plus approfondies, en estimant les affinités de liaison et les poses [conformations de liaison] de ces ligands au sein des régions actives des protéines cibles. Afin de déterminer la force et la stabilité des contacts, un certain nombre de conformations de liaison possibles sont générées et évaluées à l'aide d'algorithmes de notation. Les structures protéiques cibles, les molécules d'intérêt, les composés virtuels et les cadres de calcul interviennent tous dans le docking des ligands. Bien que les ligands soient souvent flexibles, la plupart des algorithmes partent du principe que les protéines sont rigides. La recherche par cliques, le hachage géométrique et le regroupement de poses font partie des méthodes utilisées. De nombreuses méthodes sont employées, notamment celles basées sur les fragments, les méthodes génétiques, celles de Monte Carlo, celles de Complémentarité ponctuelle et celles de géométrie de distance (Nivatya *et al.*, 2025).

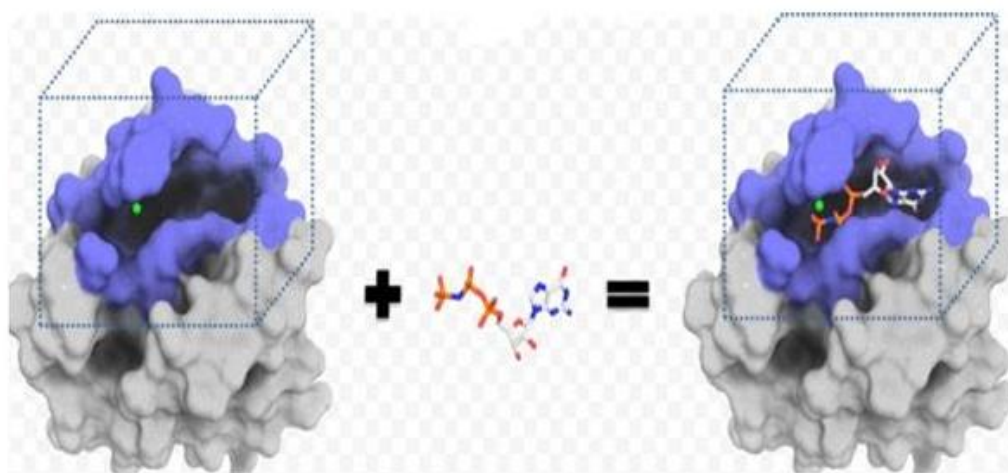


Figure 22 : Le processus de docking moléculaire (Liaison ligand-protéine)(Allam, 2020)

2. Les types de docking :

2.1. Docking rigide :

Un réarrangement tridimensionnel de l'un des composés est recherché, offrant la meilleure correspondance avec les autres composés en termes de caractéristiques du système de notation, en supposant que les composés sont rigides. 3 L'activité de liaison au récepteur et l'évolution de la conformation du ligand sont toutes deux possibles (Raval & Ganatra, 2022).

2.2. Docking flexible :

Afin de déterminer les conformations des molécules du ligand et du récepteur, la flexibilité moléculaire est évaluée en plus de la transformation (Raval & Ganatra, 2022).

2.3. Docking semi-flexible :

Cette stratégie fait de la protéine le seul élément rigide et des molécules de ligand les seuls éléments flexibles. Les degrés de liberté conformationnels du ligand sont examinés en plus de ses six degrés de liberté de translation et de rotation. Ces méthodes s'appuient sur la conformation fixe d'une protéine pour déterminer quels ligands doivent être ancrés. L'affirmation susmentionnée n'est pas toujours vraie (Nivatya *et al.*, 2025).

3. Les éléments clés du docking :

3.1. Récepteur :

Un récepteur peut être un organe, une cellule ou une molécule qui se charge de recevoir des informations. Pour une molécule, le récepteur correspond à une protéine spécialisée qui peut se lier de manière spécifique et réversible à une autre molécule nommée ligand. La PDB (Protein Data Bank) représente la base de données la plus importante à l'échelle mondiale concernant les données structurales des macromolécules biologiques, telles que les protéines et les acides nucléiques (ARN et ADN) (Huang *et al.*, 2018).

3.2. Ligand :

Un ligand (issu du latin *ligandum*, qui signifie liant) est une molécule qui établit une liaison réversible avec une macromolécule cible, qu'il s'agisse d'une protéine ou d'un acide nucléique. Il joue généralement des rôles fonctionnels tels que la stabilité structurale, la catalyse, la régulation de l'activité enzymatique et la transmission du signal. Ce terme est couramment employé dans le domaine de la recherche protéique et désigne les molécules qui interagissent avec les protéines de façon non covalente et spécifique, ayant un impact sur leurs fonctions. Le rattachement d'un ligand à une protéine réceptrice entraîne généralement une modification de la conformation de cette dernière, c'est-à-dire sa structure en trois dimensions. La modification conformationnelle, désignée comme ajustement induit, est favorisée par l'énergie liée à l'interaction intermoléculaire entre la protéine et son ligand. Ainsi, ce changement structural peut contrôler son état opérationnel et ses activités (Leach, 2001).

Dans le domaine de la Docking moléculaire, la sélection du ligand revêt une importance capitale. Cette sélection doit être judicieuse, compte tenu du caractère particulier du site actif de la cible qui permet d'éviter des tests superflus sur les molécules (Monge, 2006).

3.3. Programmes de docking :

L'objectif principal du docking moléculaire est de prédire la conformation la plus propice du ligand à l'intérieur de son récepteur. Ce secteur, lancé au début des années 1980, s'est progressivement transformé en un outil essentiel pour la recherche de produits

biologiquement actifs (Bouchagra, 2018). Les outils de docking sont donc précieux en biologie, pharmacie et médecine. En effet, la majorité des principes actifs sont des petites molécules (ligands) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, souvent protéique (récepteur), dans le but d'affecter le processus dans lequel cette protéine est engagée (Carlson, 2002). Il existe une multitude de programmes de docking (Bitencourt & De Azevedo, 2019).

4. Principe de docking moléculaire :

Le docking fait référence à la procédure qui consiste à positionner une molécule (ligand) sur un site d'activité de la protéine cible dans l'espace en trois dimensions (3D). Deux éléments importants à considérer sont : l'estimation de l'affinité du complexe protéine-ligand et la détermination correcte de l'emplacement où le ligand s'insère dans le site actif de la protéine (Schulz-Gasch & Stahl, 2004 ; Wang *et al.*, 2004).

Selon Halperin *et al.* (2002), le docking moléculaire repose sur deux phases essentielles, à savoir le Docking et le Scoring :

- **La première (le docking) :** correspond à la phase de sélection, où l'on positionne le ligand dans le site actif de la protéine et on explore les conformations, positions et orientations possibles (poses), en ne conservant que celles qui illustrent les modes d'interaction les plus avantageux. Bien qu'elle puisse être réalisée « à la main », cette étape est généralement effectuée automatiquement grâce à des algorithmes de docking, ce qui améliore la rapidité et l'exactitude des simulations.
- **La deuxième (l'évaluation) :** c'est l'étape de hiérarchisation, qui consiste à apprécier l'affinité entre le ligand et la protéine dans chaque complexe choisi lors de l'étape précédente. Des outils informatiques, appelés fonctions de score, réalisent cette tâche. Elles commencent par examiner les différentes contributions énergétiques (et parfois entropiques) pour stabiliser le complexe protéine-ligand, puis organisent ces complexes, facilitant ainsi la détermination des modes d'interaction les plus susceptibles de se produire.

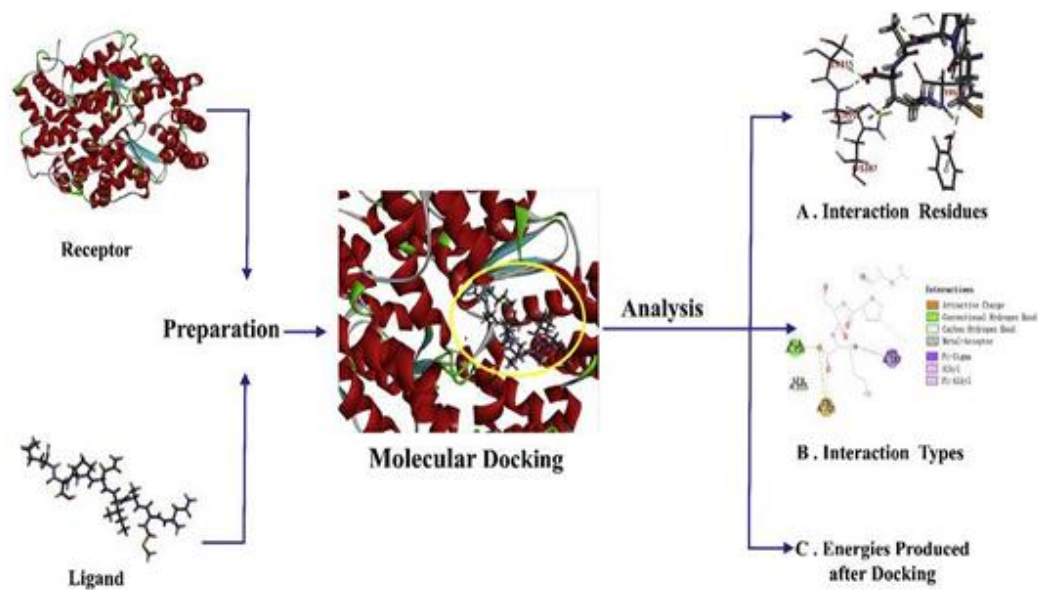


Figure 23 : Principe général de docking moléculaire (Chen, 2004)

Partie Pratique

Matériels et méthodes

I. Introduction :

Cette section décrit l'approche utilisée pour évaluer le potentiel pharmacologique de dix polyphénols issus de *Capparis spinosa* L. en tant qu'inhibiteurs de l'enzyme cible COX-2. SwissADME et pkCSM pour les évaluations pharmacocinétiques et de toxicité, UCSF Chimera et Maestro pour l'analyse structurale et les simulations de docking moléculaire, ainsi que PubChem pour la recherche de ligands, faisaient tous partie de la suite logicielle complète utilisée dans le cadre de cette étude. Les procédures de préparation des données, de traitement des cibles et d'analyse des interactions moléculaires sont décrites en détail dans les protocoles suivants.

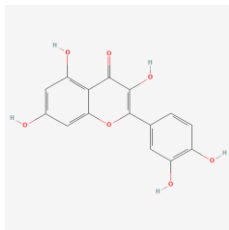
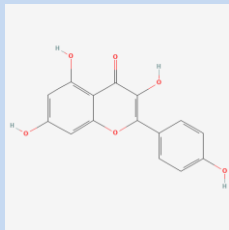
II. Matériels :

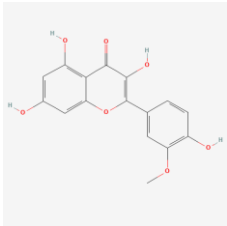
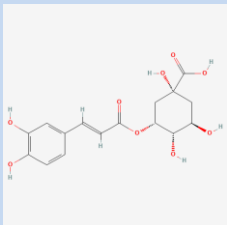
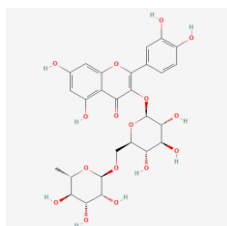
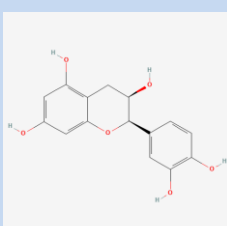
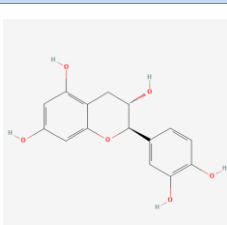
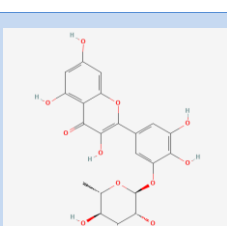
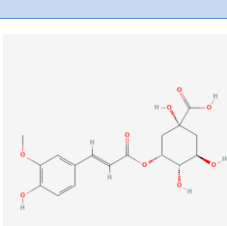
1. Matériels biologique :

1.1. Polyphénols de *Capparis spinosa* L. :

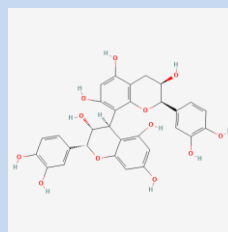
Nous avons sélectionné dix polyphénols de la plante *C. spinosa* à partir de l'article de Wojdylo *et al.* (2019), (tableau 03) :

Tableau 03 : Caractéristiques physico-chimiques et structures bidimensionnelles des polyphénols sélectionnés

N°	Nom du composé	Formule brute	Masse molaire	Structure chimique (2D)	Code SMILES
1	Quercétine	<u>C₁₅H₁₀O₇</u>	302.23 <u>g/mol</u>		<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C(=C3O2)O)O)O)O)O)O</chem>
2	Kaempférol	<u>C₁₅H₁₀O₆</u>	286.24 g/mol		<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C(=C3O2)O)O)O)O)O</chem>

3	Isorhamnetin	<u>C₁₆H₁₂O₇</u>	316.26 g/mol		<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>
4	5-Caffeoylquinic acid	<u>C₁₆H₁₈O₉</u>	354.31 g/mol		<chem>C1[C@H]([C@@H]([C@@H]([C@H]1C(=O)O)OC(=O)/C=C/C2=CC(=C(C=C2)O)O)O)O</chem>
5	Quercetin-3-O-rutinoside (Rutin)	<u>C₂₇H₃₀O₁₆</u>	610.5 g/mol		<chem>C[C@H]1[C@@H]([C@H]([C@H]([C@H]1[C@@H](O1)OC[C@H]2[C@H]([C@@H]([C@H]([C@H]2OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O</chem>
6	(-)-Epicatechin	<u>C₁₅H₁₄O₆</u>	290.27 g/mol		<chem>C1[C@H]([C@H](OC2=CC(=CC(=C2)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>
7	(+)-Catechin	<u>C₁₅H₁₄O₆</u>	290.27 g/mol		<chem>[C@@H]1[C@H](OC2=CC(=CC(=C2)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>
8	Myricétine-3-O-rhamnoside	<u>C₂₁H₂₀O₁₂</u>	464.4 g/mol		<chem>C[C@H]1[C@@H]([C@H]([C@H]([C@H]1[C@@H](O1)OC2=CC(=CC(=C2)O)O)C3=C(C(=O)C4=C(C=C(C=C4O3)O)O)O)O)O</chem>
9	5-Feruloylquinic acid	<u>C₁₇H₂₀O₉</u>	368.3 g/mol		<chem>COC1=C(C=CC(=C1)/C=C/C(=O)O[C@@H]2C[C@]([C@H]([C@@H]2O)O)(C(=O)O)O)O</chem>

10 Procyanidine B2 $C_{30}H_{26}O_{12}$ 578.5 [g/mol]



```
C1[C@H]([C@H](OC2=C1C(=CC(=C2[C@@H]3[C@H]([C@H](OC4=CC(=CC(=C34)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)C6=CC(=C(C=C6)O)O)O
```

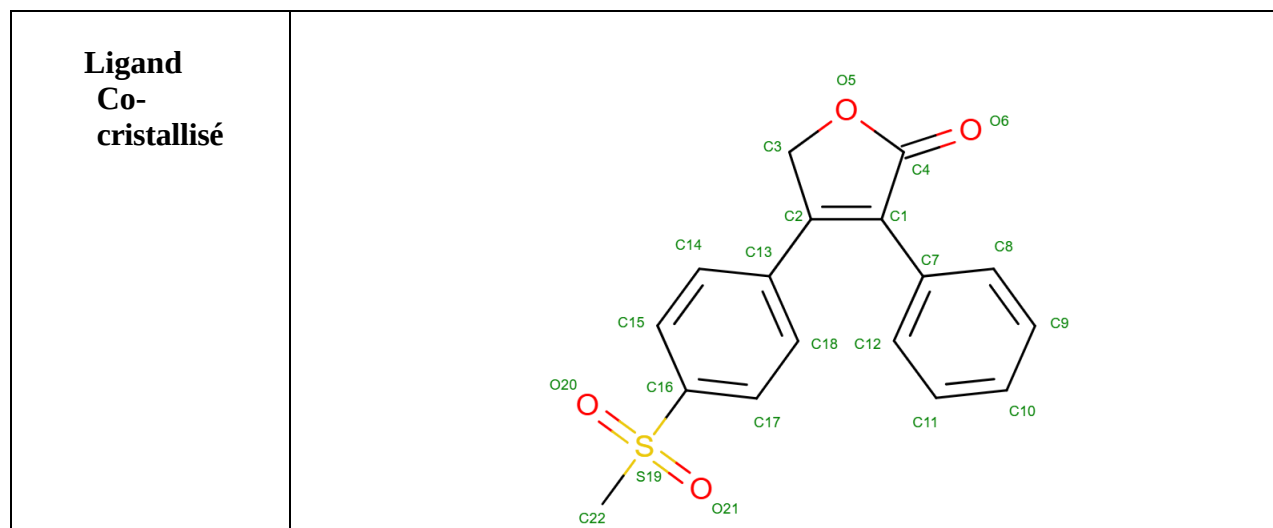
1.2. L'enzyme étudié :

- COX-2 :**

Plusieurs études ont suggéré que l'expression de la cyclooxygénase-2 (COX-2) est associée à des paramètres caractéristiques d'un cancer du sein agressif, notamment une tumeur de grande taille, des métastases ganglionnaires axillaires positives et un statut tumoral HER2-positif. Des études sur les tumeurs mammaires chez la souris et le rat ont montré qu'une expression modérée à élevée de la COX-2 est liée à la genèse de tumeurs mammaires sensibles au traitement par des inhibiteurs non spécifiques et spécifiques de la COX-2 (Arun & Goss, 2004).

Tableau 04 : Les caractéristiques de COX-2 (Orlando & Malkowski, 2016)

	COX-2	Structure 3D
Code	5KIR	
Méthodes	X-RAY DIFFRACTION	
Résolution	2.70 Å	
R-value	0.220 (Depositor), 0.226 (DCC)	
Nombre de Résidus	551	



2. Matériels *in silico* :

2.1. Micro-ordinateur :

Tous les calculs et simulations ont été effectués à l'aide de deux ordinateurs haut de gamme afin de garantir une vitesse de traitement optimale, les caractéristiques techniques de ces appareils sont présentées dans le (tableau 05) ci-dessous :

Tableau 05 : Caractéristiques des ordinateurs utilisés

Caractéristiques	Spécifications
Mémoire (RAM)	16 Go
Processeur	AMD Ryzen 9 7950X 16-Core Processor
Système d'exploitation	Windows 11 Pro
Type de système	64 bits
Type d'ordinateurs	Asus

2.2. Bases de données :

2.2.1. Protein Data Bank (PDB) :

Le Protein Data Bank (PDB) Database est l'encyclopédie universelle et irrévocable pour les structures tridimensionnelles des macromolécules biologiques (Burley *et al.*, 2019).

La recherche que nous menons se fonde sur ce système pour obtenir les modèles structuraux détaillés des protéines cibles liées à la maladie sous analyse, et cela pour réaliser un docking moléculaire rigoureux.

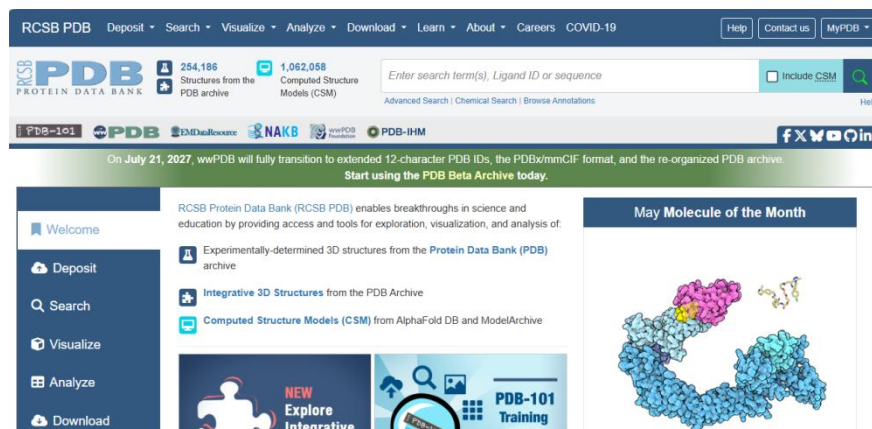


Figure 24 : Interface de la base de données Protein Data Bank (PDB) (RCSB PDB, 2026)

2.2.2. PubChem :

PubChem est une grande base de données publique d'informations chimiques et biologiques, fournissant des données diverses sur les propriétés physico-chimiques des composés (Kim *et al.*, 2023).

Nous l'utilisons dans notre étude pour extraire les structures chimiques, les notations isomériques (SMILES) et les données moléculaires spécifiques des polyphenols du *C. spinosa* sélectionnés, afin de garantir la précision des paramètres de nos simulations *in silico*.

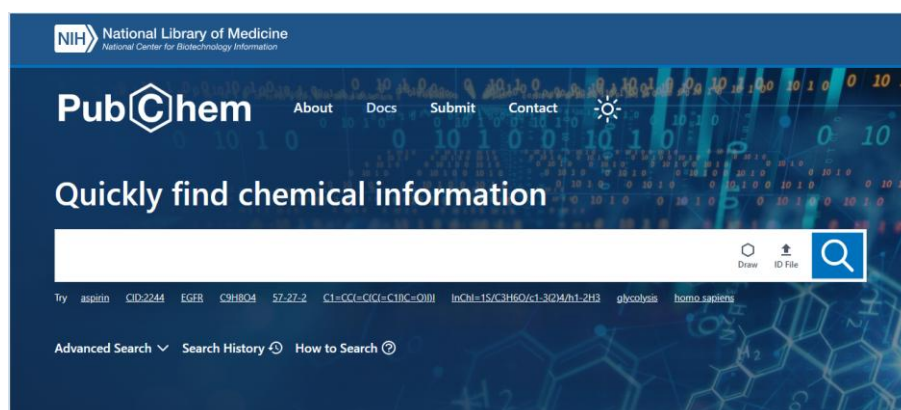


Figure 25 : Interface de la base de données PubChem (PubChem, 2026)

2.3. Plateformes d'analyse et outils logiciels :

2.3.1. Plateforme de prédiction ADME (SwissADME) :

SwissADME est un outil informatique en ligne gratuit permettant d'évaluer la pharmacocinétique, le profil de pharmacologie et la compatibilité avec la chimie médicinale de petits composés. En criblant et en classant les composés chimiques *in silico*, il aide les chercheurs à prédire des aspects physico-chimiques importants, tels que la lipophilie, la solubilité dans l'eau et l'absorption gastro-intestinale, ce qui facilite les premières phases de la découverte de médicaments (Daina *et al.*, 2017).

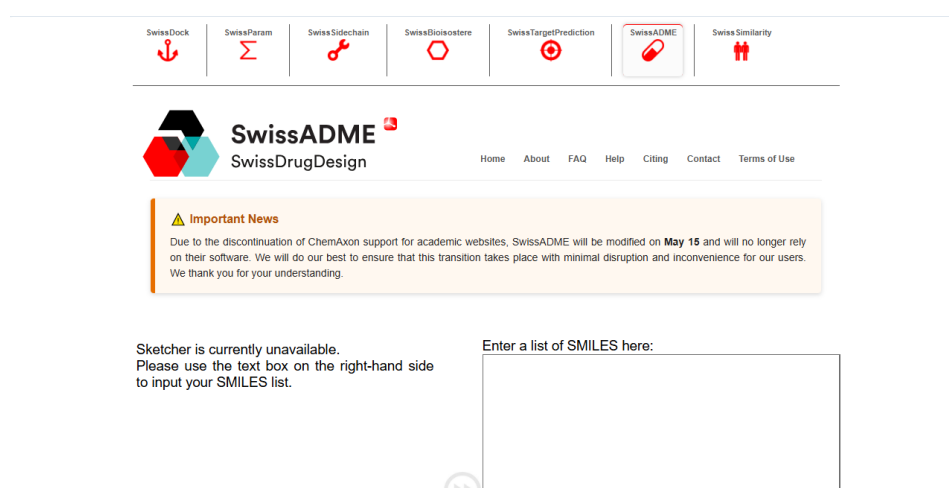


Figure 26 : Interface de la plateforme SwissADME (SwissADME, 2026)

2.3.2. Plateforme de prédiction ADME/Tox (pkCSM) :

pkCSM est une plateforme en ligne basé sur la modélisation *in silico* pour estimer les propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques des composés chimiques, afin d'évaluer les paramètres ADME/Tox (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité). Cette plateforme facilite la prédiction du comportement biologique des composés actifs, ce qui permet de réduire le temps et les coûts associés aux processus de criblage préliminaire dans les études pharmacologiques (Pires *et al.*, 2015).

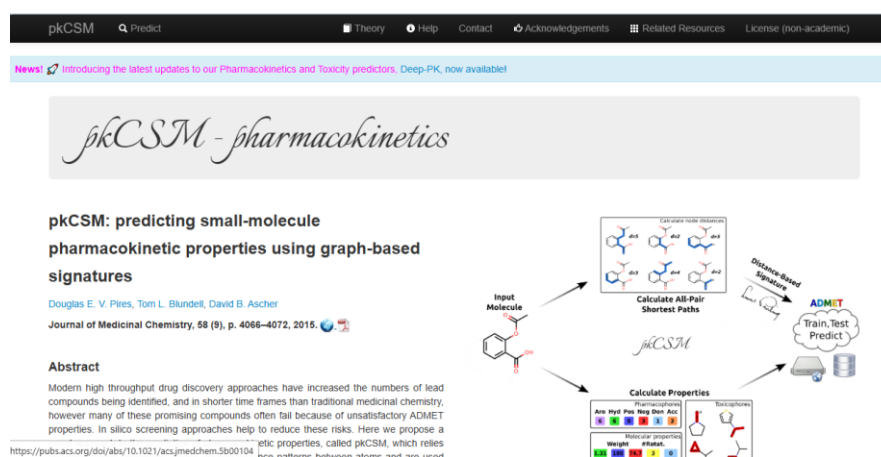


Figure 27 : Interface de la plateforme pkCSM (pkCSM, 2026)

2.3.3. Logiciel Maestro :

Maestro est le leader scientifique dans le développement de logiciels de simulation chimique de pointe destinés à la recherche dans les domaines de la pharmacie, de la biotechnologie et de la science des matériaux (Galande & Rohane, 2021).

Nous utilisons le logiciel Maestro pour modéliser et simuler les interactions moléculaires entre les polyphénols de *C. spinosa* et la cible protéique choisie pour notre recherches *in silico*.

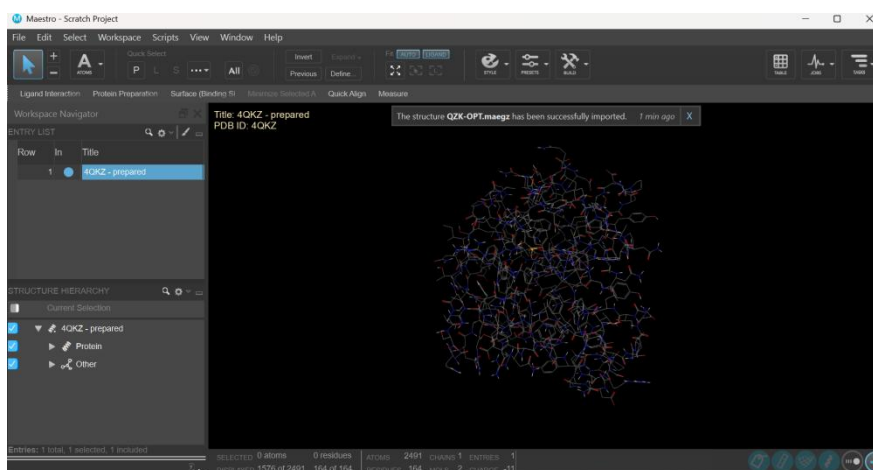


Figure 28 : Interface de logiciel maestro (Maestro, 2026)

III. Méthodologie du travail :

➤ Préparation de L'enzyme :

- Télécharger l'enzyme.
- Eliminer les autres chaînes des molécules d'eau.
- Détecter la cavité (Site actif).

➤ Préparation des ligands

- Dessiner les ligands en utilisant le logiciel PubChem.
- Convertir les chaînes SMLIE au format MOL.

➤ Docking Moléculaire

- Recherche la meilleure pose du ligand (conformation)
- Visualiser les interactions de la meilleure pose pour le complexe ligand : COX-2

➤ Prédiction des propriétés Moléculaires

- Application de la règle de Lipinski
- Application de la règle de Veber
- Application de la règle de Ghose
- Application de la règle de Egan
- Application de la règle de Muegge

Résultats et discussion

I. Résultats :

1. Résultats du docking moléculaire :

Pour étudier l'interaction des polyphénols de la plante *Capparis spinosa* L. dans le site actif de l'enzyme COX-2, nous allons choisir les inhibiteurs les plus importants et qui ont démontré un effet prometteur par rapport aux ligands de référence, dont l'énergie d'interaction est calculée par le logiciel Maestro (kcal/mole), comme le montre le (tableau 06).

Tableau 06 : Résultats du docking des polyphénols de *C. spinosa* avec la COX-2 (5KIR)

Composé	Docking score (kcal/mol)	Énergie Emodel
Ligand co-cristallisé (Rofécoxib)	-9,306	-69,612
Quercétine	-10,817	-53,419
(+)-Catéchine	-10,253	-44,468
(-)-Épicatéchine	-10,253	-44,468
Isorhamnétine	-10,164	-36,480
Kaempférol	-9,783	-45,305
Acide caféique	—	—
Rutine	—	—
Myricétine-3-O-rhamnoside	—	—
Acide férulique	—	—
Procyanidine B2	—	—

1.2. Interpretation :

Sur les dix composés sélectionnés, seuls cinq se lient effectivement à l'enzyme. Les cinq flavonoïdes obtiennent un score plus favorable que le ligand de référence rofécoxib (-9,306) : la quercétine se détache nettement (-10,817), suivie de la (+)-catéchine et de la (-)-

épicatéchine (-10,253), de l'isorhamnétine (-10,164) puis du kaempférol (-9,783). La quercétine est donc le composé le plus prometteur, bien positionné dans le site actif.

Une nuance s'impose toutefois : malgré ces scores, le rofécoxib conserve la meilleure énergie Emodel (-69,612), car c'est un inhibiteur optimisé exploitant la poche de sélectivité. Le docking ne fournit qu'un classement prédictif, à consolider par dynamique moléculaire et calcul d'énergie libre. Les composés volumineux (rutine, myricétine-3-O-rhamnoside, procyanidine B2) et les petits acides phénoliques (caféique, férulique) n'ont pas donné de pose : leur taille ou leur faible nombre de points d'ancrage en sont vraisemblablement la cause, à revérifier (préparation des ligands, taille de la boîte).

2. Interactions enzyme-ligand :

Toutes les molécules se logent dans le canal de la cyclooxygénase et partagent des résidus avec le rofécoxib, ce qui indique une liaison compétitive au même site. Les résidus Ser530 et Tyr385 sont catalytiques (Ser530 est le site d'acétylation par l'aspirine) ; les liaisons hydrogène avec ces résidus traduisent un blocage direct de la catalyse, empêchant la fixation du substrat naturel.

• Quercétine :

La quercétine établit de nombreuses liaisons hydrogène avec Gln192, Tyr355, Tyr385 et Ser530. Ce réseau dense, permis par ses cinq hydroxyles et son squelette plan, stabilise fortement le ligand et bloque les deux résidus catalytiques — d'où le meilleur score de la série.

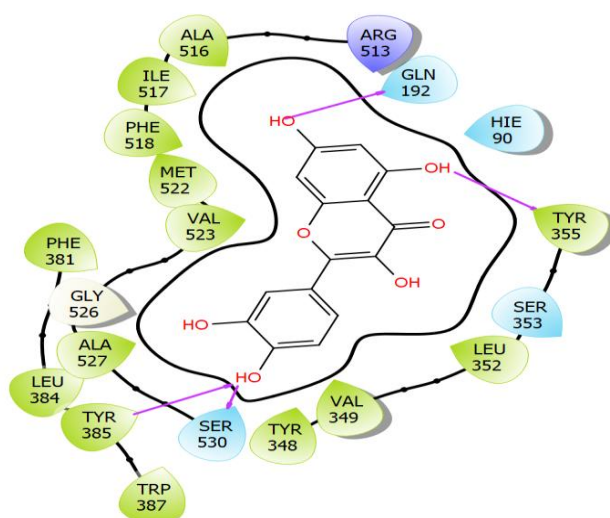


Figure 29 : Interactions de la quercétine dans le site actif de la COX-2 (5KIR)

- **(+)-Catéchine et (-)-Épicatéchine :**

Ces deux épimères interagissent par des liaisons hydrogène avec Gln192, Phe518 et Ser530. Leurs cartes d'interaction sont identiques, ce qui explique leurs scores rigoureusement égaux (-10,253). Ils engagent le résidu catalytique Ser530, mais leur cycle C saturé et non plan limite les contacts π , d'où une énergie Emodel plus faible que la quercétine.

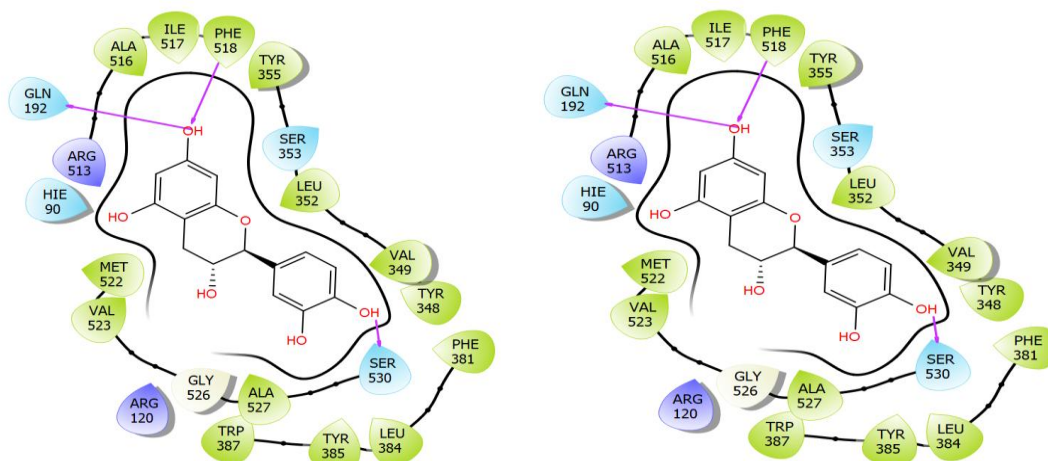


Figure 30 : (+)-Catéchine (gauche) et (-)-Épicatéchine (droite) dans le site actif de la COX-2

- **Isorhamnétine :**

L'isorhamnétine se lie via des liaisons hydrogène essentielles avec Gln192, Phe518 et Ser530, stabilisant la molécule dans le site actif. Son groupement 3'-méthoxy ne peut donner de liaison hydrogène, ce qui explique son énergie Emodel plus faible (-36,480) malgré un bon score.

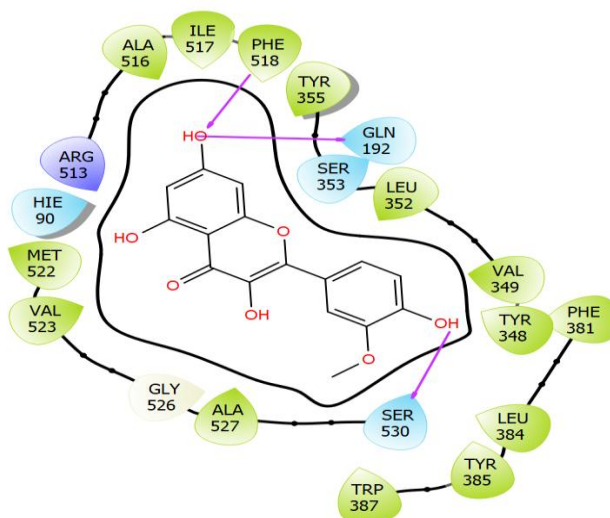


Figure 31 : Interactions de l'isorhamnétine dans le site actif de la COX-2

- **Kaempférol :**

Le kaempférol se stabilise dans le site actif par des liaisons hydrogène avec Arg513 et Phe518. Son énergie de liaison est légèrement moins négative que celle des autres composés, en cohérence avec un nombre de liaisons hydrogène plus réduit et l'absence de l'hydroxyle 3' (cycle B mono-hydroxylé).

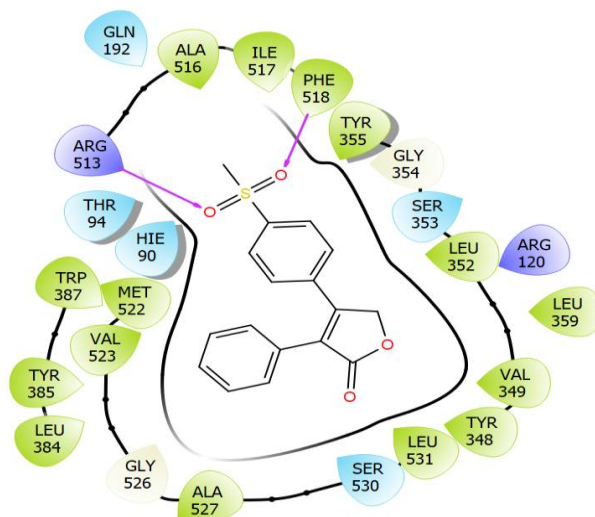


Figure 32 : Interactions du kaempférol dans le site actif de la COX-2

2.1. Relation structure-activité :

L'ensemble met en évidence une relation claire : le nombre de liaisons hydrogène (gouverné par l'hydroxylation du cycle B et la planéité du squelette) suit l'affinité. La quercétine (catéchol 3',4'-diOH, 4 liaisons H) domine, devant les catéchines et l'isorhamnétine (3 liaisons H) puis le kaempférol (2 liaisons H). C'est un argument fort en faveur des flavonols polyhydroxylés.

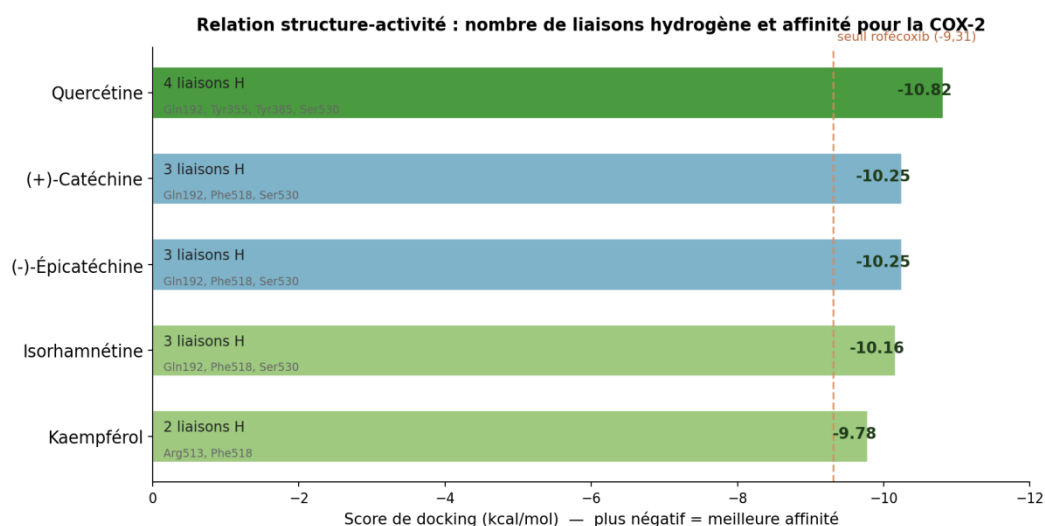


Figure 33 : Synthèse structure-activité : liaisons hydrogène et score de docking sur la COX-2

3. Propriétés ADME-Tox :

Les propriétés pharmacocinétiques et de sécurité ont été évaluées avec SwissADME et pkCSM (tableau 07).

Tableau 07 : Profil ADME-Tox des cinq ligands

Propriété	Quercétine	(+)-Catéchine	(-)-Épicatéchine	Isorhamnétine	Kaempférol
Absorption					
Perméabilité Caco-2 (log)	-0,229	-0,283	-0,283	-0,003	0,032
Inhibiteur de la P-gp	Non	Non	Non	Non	Non
Substrat de la P-gp	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Perméabilité cutanée (log Kp)	-2,735	-2,735	-2,735	-2,735	-2,735
Absorption intestinale (%)	77,21	68,83	68,63	76,01	74,29
Solubilité aqueuse (log S)	-2,925	-3,117	-3,117	-3,000	-3,040

Propriété	Quercétine	(+)- Catéchine	(-)- Épicatéchine	Isorhamnétine	Kaempférol
Distribution					
BHE (log BB)	-1,098	-1,054	-1,054	-1,135	-0,939
VDss (log L/kg)	1,559	1,027	1,027	1,123	1,274
Métabolisme					
Substrat CYP2D6	Non	Non	Non	Non	Non
Substrat CYP3A4	Non	Non	Non	Non	Non
Inhibiteur CYP1A2	Oui	Non	Non	Oui	Oui
Inhibiteur CYP2C9	Non	Non	Non	Non	Non
Inhibiteur CYP2D6	Non	Non	Non	Non	Non
Inhibiteur CYP3A4	Non	Non	Non	Non	Non
Inhibiteur CYP2C19	Non	Non	Non	Non	Non
Toxicité					
Bloqueur hERG	Non	Non	Non	Non	Non
Toxicité AMES (mutagénicité)	Non	Non	Non	Non	Non
Toxicité orale aiguë LD50 (mol/kg)	2,471	2,428	2,428	2,407	2,449

3.1. Interprétation :

Absorption : les cinq molécules présentent une absorption intestinale humaine satisfaisante à élevée (68–77 %), compatible avec une administration orale. Elles ne sont pas inhibitrices de la P-gp mais en sont substrats, ce qui peut favoriser leur efflux ; la perméabilité Caco-2 est modérée et la solubilité aqueuse moyenne ($\log S \approx -3$).

Distribution : la faible perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ($\log BB \approx -1$) limite les effets sur le système nerveux central (profil favorable en termes de sécurité), tandis qu'un volume de distribution élevé ($VD_{ss} > 1$) indique une bonne diffusion tissulaire.

Métabolisme : aucune molécule n'est substrat des CYP2D6/CYP3A4, ce qui suggère une certaine stabilité métabolique. La quercétine, l'isorhamnétine et le kaempférol inhibent le CYP1A2 : cela peut générer des interactions médicamenteuses, mais aussi présenter un intérêt chimiopréventif (le CYP1A2 active certains procarcinogènes). Les catéchines, sans inhibition des CYP, offrent le profil le plus « propre ».

Toxicité : le profil de sécurité est remarquable : aucune molécule n'est bloqueuse de hERG (pas de cardiotoxicité prédite) ni mutagène (test d'Ames négatif), et la toxicité orale aiguë prédite est faible. Ce point est notable car le rofécoxib (Vioxx), l'inhibiteur de référence, a précisément été retiré du marché pour ses effets cardiovasculaires indésirables, un écueil que ces flavonoïdes semblent éviter.

4. Drug-likeness :

Les tableaux ci-dessous présentent les descripteurs physico-chimiques (tableau 08), ainsi que les résultats des tests de drug-likeness pour les ligands étudiés (tableau 09).

Tableau 08 : Descripteurs physico-chimiques des ligands

	NHBD	NHBA	NrotB	TPSA	MR
Quercétine	5	7	1	131.36 Å ²	78.03
(+)-Catéchine	5	6	1	110.38Å ²	74.33
(-)-Épicatchine	5	6	1	110.38Å ²	74.33
Isorhamnétine	4	7	2	120.36Å ²	82.50
Kaempférol	4	6	1	11.13Å ²	76.01

Tableau 09 : Conformité aux règles de drug-likeness

	Règles de Lipinski	Règles de Ghose	Règles de Veber	Règles d'Egan	Règles de Muegge
Quercétine	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
(+)-Catéchine	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
(-)-Épicatchine	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Isorhamnétine	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Kaempférol	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

4.1. Interprétation :

Les descripteurs varient (TPSA de 110 à 131 Å², 4–5 donneurs et 6–7 accepteurs de liaison H, 1–2 liaisons rotatives), mais les cinq molécules respectent l'intégralité des cinq jeux de règles (Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge). Elles sont donc toutes « drug-like » et potentiellement biodisponibles par voie orale. La quercétine, dont la TPSA (131,36 Å²) approche la limite d'Egan, reste conforme, confirmant son profil de candidat médicament.

II. Discussion :

Capparis spinosa est une source reconnue de quercétine, kaempférol et isorhamnétine (Bakr & El Bishbishy, 2016 ; Shahrajabian *et al.*, 2024) ; le fait que la quercétine, flavonoïde majeur de la plante, ressorte en tête est cohérent avec sa phytochimie. Surtout, le mode de liaison observé converge avec les données biologiques : sur la lignée de cancer du sein MDA-MB-231, la quercétine réprime l'expression de la COX-2, diminue la production de PGE2 et inhibe l'angiogenèse dépendante de la COX-2 via le blocage de NF-κB et du coactivateur p300 (Xiao *et al.*, 2011). L'inhibition enzymatique directe suggérée par le docking et la répression transcriptionnelle documentée convergent vers une baisse de la PGE2, c'est-à-dire vers une réduction de la prolifération, de l'angiogenèse et de l'invasion mammaires.

L'analyse ADMET enrichit cette lecture. D'une part, le profil de sécurité (non-cardiotoxique, non-mutagène, faiblement toxique) est un atout majeur face au rofécoxib, retiré pour cardiotoxicité. D'autre part, le statut de substrat de la P-gp mérite attention : la résistance multidrogue du cancer du sein repose en partie sur des transporteurs d'efflux (P-gp/ABCB1, BCRP/ABCG2). Or la quercétine est précisément décrite comme un inhibiteur de la BCRP et de la P-gp, capable d'augmenter l'accumulation intracellulaire d'agents anticancéreux et de contribuer à lever la résistance multidrogue (étude MDPI, 2020). La quercétine pourrait ainsi agir à la fois comme inhibiteur de la COX-2 et comme adjuvant sensibilisant des chimiothérapies.

La principale limite reste la biodisponibilité orale médiocre de la quercétine (métabolisme rapide, exposition systémique variable), bien documentée ; des stratégies de formulation (nanoparticules, systèmes liposomaux, conjugués) sont à l'étude pour y remédier. Nos scores (-9,8 à -10,8 kcal/mol) se situent dans la fourchette typique des flavonoïdes actifs sur la COX-2 rapportée dans la littérature, mais le docking ne fournit qu'une hypothèse : une validation par dynamique moléculaire, calcul d'énergie libre (MM-GBSA/MM-PBSA) et essais cellulaires (MCF-7, MDA-MB-231) demeure nécessaire.

Conclusion

Dans ce travail, nous avons étudié les interactions moléculaires des polyphénols de la plante *Capparis spinosa* L. avec l'enzyme COX-2. Les résultats soulignent l'intérêt considérable de cette plante dans le contexte de la recherche oncologique, grâce à la capacité de ses composés phénoliques à interagir avec des cibles enzymatiques.

Parmi ces molécules, la quercétine, la (+)-catéchine, la (-)-épicatéchine, l'isorhamnétine et le kaempférol ont montré une forte capacité à se fixer sur l'enzyme COX-2. Cela suggère qu'elles pourraient avoir un rôle thérapeutique dans le traitement du cancer du sein. Les énergies d'interaction observées (voir tableau 06) sont prometteuses, ce qui fait de ces molécules de bons candidats pour limiter les mécanismes inflammatoires liés au développement de la tumeur mammaire. Ces résultats sont d'autant plus importants qu'il existe un besoin urgent de nouvelles solutions médicales pour cette maladie.

Cette étude ouvre de nouvelles perspectives pour la compréhension des mécanismes moléculaires du câprier et souligne l'importance des approches informatiques pour accélérer la découverte et le développement de médicaments prometteurs issus de sources naturelles.

En termes de perspectives d'avenir, ce travail pourra être complété et prolongé par une étude expérimentale *in vitro* et/ou *in vivo* afin de valider nos résultats théoriques et vérifier l'efficacité de l'approche *in silico*.

*Références
bibliographiques*

(A)

- Abbas M., Saeed F., Anjum F. M., Afzaal M., Tufail T., Bashir M.S., & Suleria H.A.R. (2017).** Natural polyphenols: An overview. *International Journal of Food Properties*, 20(8),1689-1699.
- AD, N., & ZEKRI, O. (2019).** *Caractérisation phytochimique et étude de quelques activités biologiques de deux plantes, Capparis spinosa et Camellia sinensis.*
- Agnieszka, K., Witkiewicz, & Erik, S., Knudsen. (2014).** Retinoblastoma tumor suppressor pathway in breast cancer: prognosis, precision medicine, and therapeutic interventions. *Breast Cancer Research*, 16,207.
- Alkire B., 2003.** *Capers.* Purdue University, Center for New Crops & Planta Products; Lafayette, Indiana.
- Alkurd, A., Hamed, T. R., Al-Sayyed , H.(2008).** Tannin Contents of selected plants used inJordan. *Jordan. J. Agric. Sc* , 4, 265 – 274.
- Allam, L. (2020).** *Conception et évaluation des molécules anticancéreuses par approches in silico: Inhibiteurs des Kinases AKT1 et LMTK3* [Doctoral dissertation, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat].
- Amelio, I., Bernassola, F., Candi, E., (2020).** Emerging roles of long non-coding RNAs in breast cancer biology and management, *Seminars in Cancer Biology*.
- An, G., & Morris, M. E., et al. (2020).** Quercetin is a flavonoid breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) inhibitor with an impact on oral pharmacokinetics. *Pharmaceutics*, 12(5), 397. (Quercétine, P-gp/BCRP, résistance multidrogue.)
- Arnold, A., & Papanikolaou, A. (2005).** Cyclin D1 on breast cancer pathologenesis. *Journal of Clinical Oncology*, 23(18), 4215-24.
- Arun, B., & Goss, P. (2004).** The role of COX-2 inhibition in breast cancer treatment and prevention. *Seminars in Oncology*, 31(1), 22-29.
- Association of Breast Surgery at Baso. (2009).** Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 35 (Suppl 1), 1–22.

(B)

- Babar Ali. M., Hahn E.J., & Paek K.Y, (2007).** Methyl Jasmonate and Salicylic Acid Induced Oxidative Stress and Accumulation of Phenolics in Panax ginseng Bioreactor Root Suspension Cultures. *Molecules*; 12, 607-621.
- Bakr, R. O., & El Bishbishy, M. H. (2016).** Profil phytochimique et pharmacologique de Capparis spinosa.
- Bates, B., & Bickley L. (2010).** *Guide de l'examen clinique*. EDITION ARNETTE.
- Benseghir L.A., & Seridi R., (2007).** Le câprier, une espèce arbustive pour le développement rural durable en Algérie. *Méditerranée*, 109, 101-105.
- Benzidane N., Aichour R., Guettaf S., Laadel N., Khennouf S., Baghiani A., & Arrar L., (2020).** Chemical investigation, the antibacterial and antifungal activity of different parts of *Capparis spinosa* extracts. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(5), 118–125.
- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., & Stryer, L. (2002).** Enzymes accelerate reactions by facilitating the formation of the transition state. *Biochemistry*, (5th ed).; WH Freeman.
- Bicar, A. (2018).** *Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en charge*. [Thèse de doctorat en pharmacie en ligne, Université de Limoges]
- Bitencourt, F. G., & De Azevedo, W. F. (2019).** Docking with SwissDock. *Docking Screens for Drug Discovery*, 30, 189–202.
- Boga C., Forlani L., Calienni R., Hindley T., Hochkoepler A., Tozzi S., & Zanna N., (2011).** On the antibacterial activity of roots of *Capparis spinosa* L. *Natural Product Research*, 25(4): 417–421.
- Bouchagra, S. (2018).** *Modélisation des interactions protéine-petites molécules: étude de la relation structure-fonction dans le cas des lipases* [Thèse de doctorat, Université Badji Mokhtar Annaba].

Boudjedir, A. (2022). *Etude structurale sur le mode d'inhibition de l'enzyme Topoisomérase 1 responsable de la prolifération de cellules cancéreuses* [Thèse de doctorat, Université Badji Mokhtar - Annaba].

Bruneton, J. (2015). *Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales*. 5ème édition. Edition Lavoisier Tec & Doc. Médicales Internationales, Paris, p 1504 .

Burley, S. K., Berman, H. M., Bhikadiya, C., Chittenden, C., Doherty, M., Galhenage, S., ... & Zardecki, C. (2019). Protein Data Bank: The single global archive for 3D macromolecular structure data. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D520–D528. <https://doi.org/10.1093/nar/gky949>

(C)

Carlson, H. A. (2002). Protein flexibility is an important component of structure-based drug discovery. *Current Pharmaceutical Design*, 8(17), 1571–1578.

Chen, Q. (2004). *EMBO-Course: Methods for protein simulation and drug design*. EMBO.

Couplan, F., & Debuigne, G. (2006). *Petit Larousse des plantes qui guérissent: 500 plantes et leurs usages*. Larousse.

Courant, F. (2022). *Etude des mécanismes épigénétiques et épitranscriptomiques impliqués dans l'acquisition de la résistance aux inhibiteurs du cycle cellulaire (CDK4/6) dans les cancers du sein hormonaux dépendants* [Thèse de doctorat, Nantes Université]. HAL Open Science. <https://theses.hal.science/tel-04161525v1>

Cowin, P., Rowlands, T.M., & Hatsell, S.J. (2005). Catherins & catenins in breast cancer. *Curr Opin Cell Biol*, 12(4), 226-37.

Crozier, A., Clifford, M.N., Ashihara, H. (2008). *Plant secondary metabolites: Occurrence, Structure and Role in the Human Diet*. Edt Blackwell Publishing Ltd , p 384.

Cynthia., Osborne, Paschal., Wilson, & Debu., Tripathy (2004). Oncogenes and Tumor Suppressor Genes in Breast Cancer: Potential Diagnostic and Therapeutic Applications. *the oncologist*, 9,361-377.

(D)

Dacosta Y. (2003). *Les phytonutriments bioactifs*. Edition YVES DACOSTA.

Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>

Das A.K., Islam M.N., Faruk M.O., Ashaduzzaman M., & Dungani R., (2020). Review on tannins: Extraction processes, applications and possibilities. *South African Journal of Botany*, 135, 58–70.

(E)

Eilers, M., & Eisenman, R.N.(2008). Myc's broad reach. *Genes & Development*, 22(20),2755-32766.

El Gharras H., (2009). Polyphenols: food sources, properties and applications – a review. *International Journal of Food Science and Technology*, 44, 2512–2518.

Elsheikh S1, Green AR, Aleskandarany MA, Grainge M, Paish CE, Lambros MB, Reis-Filho JS, & Ellis IO (2008). CCND1 amplification and cyclin D1 expression in breast cancer and their relation with proteomic subgroups and patient outcome. *Breast Cancer Res Treat*, 109(2),325-35.

Ertekin, T., Ertekin, C., & Alkan, A. (2010). Molecular alterations of the RB gene in breast cancer: Clinical and prognostic significance. *Journal of Molecular Biology and Genetics*.

(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 .*C. R. Biologies*; 331, 372-379.

- Faller , A. L. K., & Fialho, E. F. N. U. (2010).** Polyphenol content and antioxidant capacity in organic and conventional plant foods. *Journal of Food Composition and Analysis*, 23 (6), 561-568.
- 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.
- Fici, S. (2014).** A taxonomic revision of the *Capparis spinosa* group (Capparaceae) from the Mediterranean to Central Asia, *Phytotaxa*, 174 (1), 1–24 .
- Fillmore, C.M., & Kuperwasser C. (2008).** Human breast cancer cell lines contain stem-like cells that self-renew, give rise to phenotypically diverse progeny and survive chemotherapy. *Breast Cancer Res*, 10(2): R25.
- Flejou., J.F., (2012).** *Généralité sur le cancer*. Collège Français des Pathologistes (CoPath). France.

(G)

- Galande, A. K., & Rohane, S. H. (2021).** Insilico molecular docking analysis in maestro software. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 14(1), 97-100.
- García-Mediavilla, V., et al. (2007).** Quercetin and kaempferol cause inhibition of iNOS, COX-2 and CRP, and down-regulation of the NF- κ B pathway. *European Journal of Pharmacology*, 557(2-3), 221–229.
- Gasco, M., Shami, S., & Crook, T. (2002).** The p53 pathway in breast cancer . *breast Cancer REs*, 4(2),70-76.
- Gay-Bellile, M., Véronèse, L., Combes, P., Eymard-Pierre, E., & Fabrice, F. (2015).** Mécanismes moléculaires de la surexpression de hTERT dans le cancer du sein. *Morphologie*, 99(327), 160-161.
- Giuffrida, D., Salvo, F., Ziino, M., Toscano, G., Dugo, G. (2002).** Initial investigation on some chemical constituents of capers (*Capparis spinosa* L.) from the Island of Salina. *Italian Journal of Food Science*: 14; pp 25-33.

Gomez-Caravaca A.M., Gomez-Romero M., Arraez-Roman D., SeguraCarretero A., & Fernandez-Gutierrez A, (2006). Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. *J Pharmaceutical and Biomedical Analysis*; 41, 1220-1234.

Greenblatt, D., Sionov, R., & Ish-Shalom, D. (2001). TP53 mutations in breast cancer associated with BRCA1 or BRCA2 germ-line mutations: distinctive spectrum and structural distribution . *Cancer RES*, 61(10),4092-7.

Gurung, N., Ray, S., Bose, S., & Rai, V. (2013). A broader view: microbial enzymes and their relevance in industries, medicine, and beyond. *BioMed research international*, 2013.

(H)

Half, E., et al. (2002). Cyclooxygenase-2 expression in human breast cancers and adjacent ductal carcinoma in situ. *Cancer Research*, 62(6), 1676–1681.

Halperin, I., Ma, B., Wolfson, H. J., & Nussinov, R. (2002). Principles of docking: An overview of search algorithms and a guide to scoring functions. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 47(4), 409–443.

Hammouda .,L. Boutekdjiret.(2020). Epidemiological surveillance of cancers: Nationalpreliminary results. *Algerian Journal of Health Sciences*. 21, S31-S40.

Hanahan, D., & Weinberg, R.A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1):57-70.

Hartmann, T. (2007). From waste products to ecochemicals: Fifty years research of plant secondary metabolism, Review. *Phytochemistry*, 68, 2831–2846.

Holderness, J., Hedges, J.F., Daughenbaugh, K., Kimmel, E., Graff, J., Freedman, B. & Jutila, M.A. (2008). Response of $\gamma\delta$ T cells to plant-derived tannins. *Critical Review of Immunology*, 28 (5), 377-402.

- Hsu, J. L., & Hung, M. C. (2016).** The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer. *Cancer Metastasis Reviews*, 35(4), 575–588. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9649-6>
- Hu, Q., & Luo, Y. (2016).** Polyphenol-chitosan conjugates: Synthesis, characterization, and applications. *Carbohydrate Polymers*, 151, 624-639.
- Huang, H., Zhang, G., Zhou, Y., Lin, C., Chen, S., Lin, Y., Mai, S., & Huang, Z. (2018).** Reverse Screening Methods to Search for the Protein Targets of Chemopreventive Compounds. *Front. Chem.* 6, 138.
- Hussain, S. P. & Harris, C.C. (2006).** p53 biological network: at the crossroads of the cellular-stress response pathway and molecular carcinogenesis. *Journal of Nippon Medical School*, 73(2), 54-64.

(I)

- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2022).** *Breast Cancer: Global Cancer Observatory (GLOBOCAN 2022)*. World Health Organization. Lyon, France. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
- Ismaili, N. (2026).** A systematic review of major advances in breast cancer therapeutics in 2025: Synthesis of conference and published evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(4), 1971. <https://doi.org/10.3390/ijms27041971>
- Ireton, R.C., Davis, A., Van Hanget, J., Mariner, D. J. Thoreson, M. A., Anastasiadis, P. Z., & al. (2002).** A novel role for p120 catenin in E-cadherin function. *J Cell Biol*, 159(3), 465-76.

(J)

- Jacobs, T. W., Gown, H., Yaziji, M., Barnes, J., & Schnitt, S. J. (2000).** HER2/neu protein expression in breast cancer evaluated by immunohistochemistry. a study of interlaboratory agreement, 113(2), 251-259.

- Jerabkova-Roda, K., Hyenne, V., & Goetz, J. G. (2026).** Quand la position des organelles favorise la progression du cancer. *médecine/sciences*, 42(3), 239–245.
<https://doi.org/10.1051/medsci/2026033>
- Jiang, H.-E., X. Li, D.-K. Ferguson, Y.-F. Wang, C.-J. Liu et C.-S. Li (2007).** The discovery of *Capparis spinosa* L. (Capparidaceae) in the Yanghaï Tombs (2800 years b.p.), NW China, and its medicinal implications. *Journal of Ethnopharmacology*. 113 (3), 409-420.
- Johnson, I. T., Williamson, G., & Musk, S. R. R. (1994).** Anticarcinogenic factors in plant foods. *Nutrition Research Reviews*, 7 (1), 175-204.
- Judd W S, Campbell C S, Kellogg E A, Stevens P (2002).** *Botanique Systématique: une perspective phylogénétique*; Ed 1, DEBOECK, p: 84-336.
- Juraev, A. T., & Shodiyeva, E. Y. (2026).** Quantitative Perspectives on Enzyme Structure, Dynamics, and Catalysis in Modern Biochemistry. *Journal of Clinical and Biomedical Research*, 2(1), 159-166.

(K)

- Kers, L. E. (2003).** Capparaceae. In K. Kubitzki & C. Bayer (Eds.), *The Families and Genera of Vascular Plants: Vol. V. Flowering Plants · Dicotyledons* (pp. 36-56). Springer-Verlag.
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., ... & Bryant, S. H. (2023).** PubChem 2023 update. *Nucleic Acids Research*, 51(D1), D1373–D1380.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkac956>
- Kulendran, M., Salhab, M., & Mokbel, K. (2009).** Oestrogen-synthesising enzymes and breast cancer. *Anticancer Research*, 29(3), 1095–1110.

(L)

- Leach, A. R. (2001).** *Molecular modelling: Principles and applications* (2nd ed.). Pearson Education.

Lee, E., & William, J. M. (2010). Oncogenes and Tumor Suppressor Genes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2,a003236.

Lewis, T., & Stone, W. L. (2020). *Biochemistry, Proteins Enzymes*.

Luthria, D. L., Mukhopadhyay, S. & Krizek, D. T. (2006). Content of total phenolics and phenolic acids in Tomato (*Lycopersicon Esculentum* Mill.) fruits as influenced by cultivar and solar UV radiation. *Journal of Food Composition and Analysis* ,19, 771-777.

(M)

Mahmoodpoor, F., Ahmadian, E., Khavasi, N., Ardalan, M., Zununi Vahed, S., & Nazemiyeh, H. (2026). An Updated Review of Medicinal Uses and Protective Activities of *Capparis spinosa*. *Current Traditional Medicine*, 12(1).
<https://www.benthamdirect.com/content/journals/ctm/10.2174/0122150838302774240621101754>

Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L., (2004). Polyphenols: Food sources and bioavailability. *American Journal of Clinical Nutrition*, 79 (5),727-747.

Mantena, S. K., Baliga, M. S., & Katiyar, S. K. (2006). Grape seed proanthocyanidins induce apoptosis and inhibit metastasis of highly metastatic breast carcinoma cells. *Carcinogenesis*, 27 (8), 1682-1691.

Molino, S., Dossena, M., Buonocore, D., Ferrari, F., Venturini, L., Ricevuti, G., & Verri, M. (2016). Polyphenols in dementia: From molecular basis to clinical trials. *Life Sciences*, 161, 69-77.

Monge, A. (2006). *Création et utilisation de chimiothèques optimisées pour la recherche « in silico » de nouveaux composés bioactifs* [Thèse de doctorat, Université d'Orléans].

Moore, K. L., & Dalley A. F. (2001). *Anatomie médicale: aspects fondamentaux et applications cliniques*, 4e édition, de boeck supérieur.

Mousseau, M., & Garnier, C. (2002). Cancer du sein épidémiologie, bilan d'extension, modalités thérapeutiques. *Médecin nucléaire-Imagerie Fonctionnelle et métabolique*, 26 (1), 7-19.

Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., & Rodwell, V. W. (2003). *Harper's illustrated biochemistry* (26th ed.). McGraw-Hill.

(N)

National Human Genome Research Institute (NHGRI). (Updated 2026, April 28). *Protein Structure*. Talking Glossary of Genomic and Genetic Terms.

Nivatya, H. K., Singh, A., Kumar, N., Sonam, Sharma, L., Singh, V., Mishra, R., Gaur, N., & Mishra, A. K. (2025). Assessing molecular docking tools: understanding drug discovery and design. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11(111).

Nogaret J. M. (2010). *Le cancer du sein: un regard optimiste vers l'avenir*. Editions Academia.

(O)

Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2025). *Le cancer du sein. Fiche repère*.
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

Organisation mondiale de la Santé. (2025, 29 octobre). *16th Annual Meeting of the WHO International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines (IRCH)*.
[https://www.who.int/news/item/29-10-2025-16th-annual-meeting-of-the-who-international-regulatory-cooperation-for-herbal-medicines-\(irch\)](https://www.who.int/news/item/29-10-2025-16th-annual-meeting-of-the-who-international-regulatory-cooperation-for-herbal-medicines-(irch))

Orlando, B. J., & Malkowski, M. G. (2016). *The structure of Vioxx bound to human COX-2* [Data set]. Protein Data Bank.

Özcan, M., Aydın, C. (2004). Physico-mechanical Properties and Chemical Analysis of Raw and Brined Caperberries. *Biosystems Engineering*: 89; 521-524.

Ozenda, P. (1983). *Flore du Sahara*, 2è Ed. du CNRS, Paris, 624 p

Ozenda P., 1991. *Flore et végétation du Sahara*. Ed. CNRS, 3ème édition augmentée, Paris: 662 p.

(P)

Perez-Pulido, R., Abriouel, H., Ben Omar, N., Lucas, R., Martinez-Canamero, M., & Gaálvez A., (2006). Safety and potential risks of enterococci isolated from traditional fermented capers. *Food and Chemical Toxicology*, (44), 2070–2077.

Pérez-Pérez, E., Vit, P., & Huq, F. (2013). Flavonoids and polyphenols in studies of honey antioxidant activity. *Int J Med Plant Altern Med*, 1 (4), 63-72.

Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>

pkCSM. (2026). *Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties*. University of Melbourne. Retrieved June 1, 2026, from <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/>

PubChem. (2026). *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*. Retrieved June 1, 2026, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

(Q)

Qian, X. T., Karpova, A. M., Sheppard, J., McNally, D., & Lowy, R. (2004). E-cadherin-mediated adhesion inhibits ligand dependent activation of diverse receptor tyrosine Kinase. *Embo J*, 23(8),1739-48.

(R)

- Raja, P., Rahim, A., Qureshi, A., & Awang, K. (2014).** Green synthesis of silver nanoparticles using tannins. *Materials Science-Poland*, 32(3) 408-413.
<https://doi.org/10.2478/s13536-014-0204-2>
- Ralston, L., Subramanian, S., Matsuno, M., & Yu, O. (2005).** Partial reconstruction of flavonoid and isoflavonoid biosynthesis in yeast using soybean type I and type II chalcone isomerases. *Plant Physiology*, 137 (4), 1375-1388.
- Raval, K., & Ganatra, T. (2022).** Basics, types and applications of molecular docking: A review. *IP International Journal of Comprehensive and Advanced Pharmacology*, 7(1), 12–16.
- RCSB PDB. (2026).** Research Collaboratory for Structural Bioinformatics. Retrieved June 1, 2026, from <https://www.rcsb.org/>
- Rivera, D., Inocencio, C., Obon, C., & Alcaraz F., (2003).** Review of food and medicinal uses of *Capparis* L. subgenus *Capparis* (Capparidaceae). *Economic Botany*, 57(4):515–534.
- Robinson, P. K. (2015).** Enzymes: principles and biotechnological applications. *Essays in biochemistry*, 59, 1.
- Romeo, V., Ziino, M., Giuffrida, D., Condurso, C., & Verzera, A. (2007).** Flavour profile of capers (*Capparis spinosa* L.) from the Eolian Archipelago by HS-SPME/GC–MS. *Food Chemistry*: 101; 1272-1278.
- Rouëssé, J. (2011).** *Une histoire du cancer du sein en Occident: Enseignements et réflexions*. Springer.
- Roupe, K. A., Remsberg, C. M., Yáñez, J. A., & Davies, N. M. (2006).** Pharmacometrics of stilbenes: segueing towards the clinic. *Current Clinical Pharmacology*, 1 (1), 81-101.
- Ruddon R. W. (2007).** *Cancer biology*. Oxford. University Press.
- Rushika, M., Perera, & Nabeel, Bardeesy. (2012).** On Oncogenes and Tumor Suppressor Genes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 4,a013466.

Russnes, H. G., Navin, N., Hicks, J., Borresen-Dale, A. L. (2011). Insight into the heterogeneity of breast cancer through next-generation sequencing. *J Clin Invest*, 121, 3810-3818.

(S)

Saboury, A. A. (2009). Enzyme inhibition and activation: A general theory. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 6(2), 219-229.

Sandhu, C., Donovan, N., Bhattachary, M., Stampfer, P., & Worland, J. (2000). Reduction of Cdc25A contributes to cyclin E1-Cdk2 inhibition at senescence in human mammary epithelial cells. *Oncogene*, 19(47), 5314-23.

Šaponjac, V. T., Čanadanović-Brunet, J., Četković, G., & Djilas, S. (2016). Detection of bioactive compounds in plants and food products. In Emerging and traditional technologies for safe, *Healthy and Quality Food* .p 81-109. Springer, Cham,

Saraf, A., Sankhala, S., (2014). Simultaneous Determination of Rutin and Quercetin in Different Parts of *Tecomella undulata* (Seem): An Endangered Medicinal Plant. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*; 6(3); 434-439.

Satyanarayana, T., Mathews, A.A., & Vijetha, P. (2008). phytochemical and pharmacological Review of Some Indian Capparis Species. *Pharmacognosy Reviews*; 2; pp 36-45.

Scalbert, A. (1991). Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry*, 30 (12), 3875-3883.

Schulz-Gasch, T., & Stahl, M. (2004). Scoring functions for protein-ligand interactions: A critical perspective. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(3), 231-239.

Senst, N., M., Llacuachqui, J., Lubinski, H., Lynch, S., Armel, S., Neuhausen, & al., Parental origin of mutation and the risk of breast cancer in a prospective study of women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Clinical Genetics*, 84(1), 43-46.

- Sessiz, A., Esgici, R., Kızıl, S. (2007).** Moisture-dependent physical properties of caper (*Capparis ssp.*) fruit. *Journal of Food Engineering*, (79),1426–1431.
- Shahrajabian, M. H., et al. (2024).** *Capparis spinosa* : a rich source of phenolic compounds. *South African Journal of Botany*.
- Shaikh, K., Krishnan, S., & Rohit M., Thanki. (2021).** *Artificial Intelligence in Breast Cancer Early Detection and Diagnosis*. Cham: Springer.
- Shapira, R. J., Gralla, M., Akerman, L. R., Weiselberg, V. S., John, H., Raftopoulos, & al. (2011).** Does maternal Or paternal inheritance of BRCA Mutation Affect the Age of Cancer Diagnosis. in Meeting ASCOA.
- Sharma, G.N., Dave, R., Sanadya, J., Sharma, P., & Sharma, K.K. (2010).** Various types and management of breast cancer: an overview. *J. Adv. Pharm. Technol. Res. Vol 2*, 109–126.
- Singhi, A. D., Cimino-Mathews, A., Jenkins, R. B., & al. (2012).** MYC gene amplification is often acquired in lethal distant breast cancer metastases of unamplified primary tumors. *Modern Pathology*, 25(3),3783387.
- Souilah, N. (2018) :** *Etude de la composition chimique et des propriétés thérapeutiques traditionnelles et modernes des huiles essentielles et des composés phénoliques de quelques espèces du Nord-est algérien*, [l’obtention de Doctorat en Sciences, Université des Frères Mentouri Constantine].
- Sozzi G.O., (2001).** Caper Bush: Botany and Horticulture. *Horticultural Reviews*, 27,125-188
- Spano, J. P. (2000).** *Cancérologie*. Paris, France: Éditions Vernazobres-Grego.
- Sun, Y ., H.-P. (2017).** *Risk Factors and Preventions of Breast Cancer*. *Int. J. Biol. Sci.* 13(1),3873-1397. International Journal of Biological Sciences, review ,IVYSPRING.
- Suzuki, T., Miki, Y., Nakamura, Y., Moriya, T., Ito, K., Ohuchi, N., & Sasano, H. (2005).** Sex steroid-producing enzymes in human breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 12(4), 701–720.

Suzuki, K., Stanfield, J. K., Shisaka, Y., Omura, K., Kasai, C., Sugimoto, H., & Shoji, O. (2023). Structure of the Oxomolybdenum Mesoporphyrin IX-Reconstituted CYP102A1 Haem Domain with N-Enanthyl-L-Prolyl-L-Phenylalanine in complex with Styrene. *Angewandte Chemie International Edition*, 62(2), Article e202215706.

SwissADME. (2026). *A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-likeness and Medicinal Chemistry*. Swiss Institute of Bioinformatics. Retrieved June 1, 2026, from <http://www.swissadme.ch/>

(T)

Tan, M., & Yu, D. (2007). Molecular Mechanisms of ErbB2-Mediated Breast Cancer Chemoresistance. *Adv Exp Med Biol*, 608,119-29.

Thakur, A., Singla, R., Jaitak, V., (2015). Coumarins as anticancer agents: A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 101,476-495.

Todorovic-Rakovic, N., Neskovic-Konstantinovic, Z., & Nikolic-Vukosavljevic, D. (2012). C-myc as a predictive marker for chemotherapy in metastatic breast cancer. *Clinical and Experimental Medicine*, 12(4),217-223.

Traore, M. (2016). *Synthèse et études de modélisation moléculaire dans l'optimisation de la sélectivité de nouveaux agents antiparasitaires inspirés de produits naturels* [Doctoral dissertation, Université Grenoble Alpes]. France.

(V)

Vanstone, M., Chow, W., Lester, L., Ainsworth, P., Nisker, L., & Brackstone, M. (2012). Recognizing BRCA gene mutation risk subsequent to breast cancer diagnosis in southwestern Ontario. *Canadian Family Physician*, 58(5),258-266.

Verret, B., Cortes, J., Bachelot, T., Andre, F., & Arnedos, M. (2019). Efficacy of PI3K inhibitors in advanced breast cancer. *Annals of Oncology*, 30(Suppl 10), x12–x20. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz381>

(W)

- Wang, R., Lu, Y., Fang, X., & Wang, S. (2004).** An extensive test of 14 scoring functions using the PDBbind refined set of 800 protein-ligand complexes. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 44(6), 2114–2125.
- Wang, Q., Zhang, M., Yin, L., (2016).** Genetic diversity and population differentiation of *Capparis spinosa* (Capparaceae) in Northwestern China. *Biochemical Systematics and Ecology*, 66, 1–7.
- Wenzel, U., Kuntz, S., Brendel, M. D., & Daniel, H. (2000).** Dietary flavone is a potent apoptosis inducer in human colon carcinoma cells. *Cancer Research*, 60 (14), 3823-3831.
- Wojdylo, A., Nowicka, P., Grimalt, M., Legua, P., Almansa, M. S., Amorós, A., Carbonell-Barrachina, Á. A., & Hernández, F. (2019).** Polyphenol compounds and biological activity of caper (*Capparis spinosa* L.) flowers buds. *Plants*, 8(11), 539. <https://doi.org/10.3390/plants8120539>
- Wolff, E. (2018).** *Le dépistage du cancer du sein chez les femmes de plus de 74 ans : Enquête d'opinion auprès de 144 femmes.* [Thèse de doctorat en ligne. Sorbonne Université. Pagination multiple].
- Wong, H. S., et al. (2001).** Deletions and mutations of the p16 gene in human breast cancer cell lines. *Cancer Research and Clinical Oncology*, 127(4), 237-245.
- Wu, Y., Xu, J., Liu, Y., Zeng, Y., Wu, G., (2020).** A Review on Anti-Tumor Mechanisms of Coumarins. Volume 10.1-10.

(X)

- Xiao, X., et al. (2011).** Quercetin suppresses cyclooxygenase-2 expression and angiogenesis through inactivation of p300 signaling. *PLoS ONE*, 6(8), e22934. (Cellules MDA-MB-231.)

(Y)

Yarnell, E., (2007). Plant chemistry in veterinary medicine: Medicinal constituents and their mechanisms of action. In: Veterinary herbal medicine, ed. *Mosby Elsevier, St Louis*, p. 159-182.

(Z)

Zhang, H., Feei, Ma Z. (2018). Phytochemical and pharmacological properties of *Capparis spinosa* as a medicinal plant. *Nutrients*. 10, 116-130.

Annexes

Résultats des propriétés ADME-tox :

1. Quercétine :

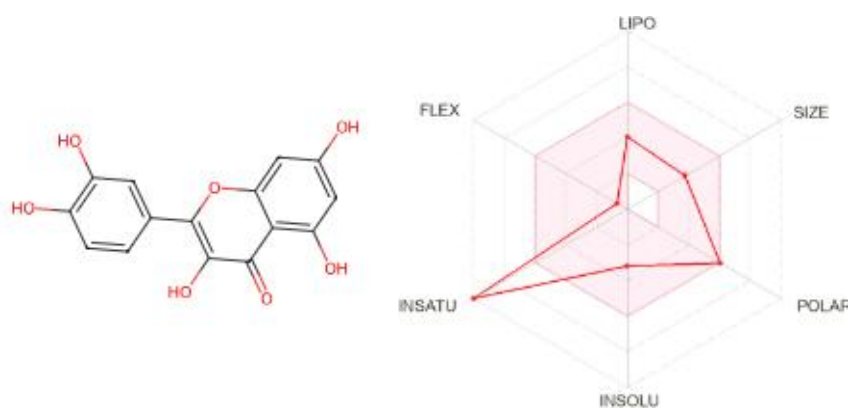


Figure 01 : Diagramme radar d'évaluation des propriétés pharmacocinétiques du composé quercétine (SwissADME, 2026)

2 . (+)-Catéchine :

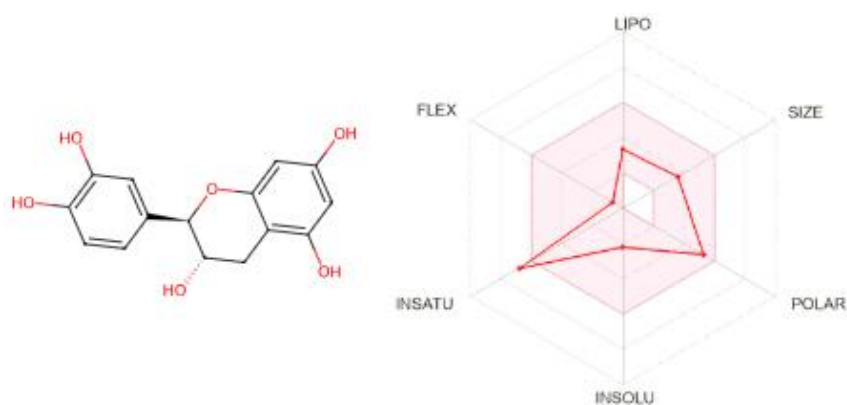


Figure 02 : Diagramme radar d'évaluation des propriétés pharmacocinétiques du composé (+)-catéchine (SwissADME, 2026)

3. (-)-Épicatéchine :

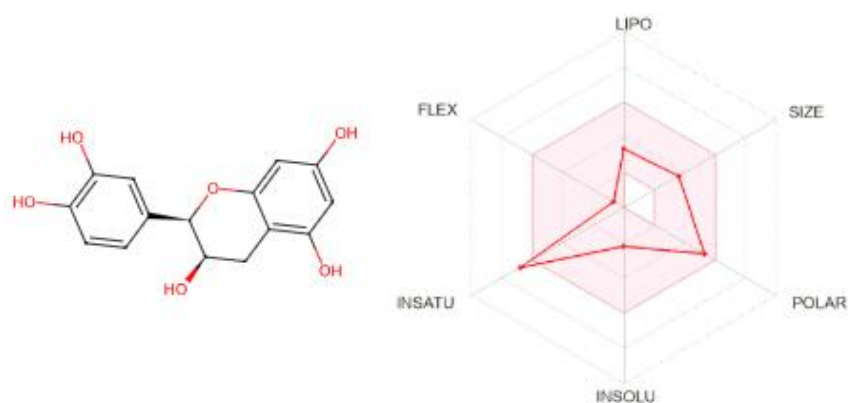


Figure 03 : Diagramme radar d'évaluation des propriétés pharmacocinétiques du composé (-)-épicatechine (SwissADME, 2026)

4. Isorhamnétine :

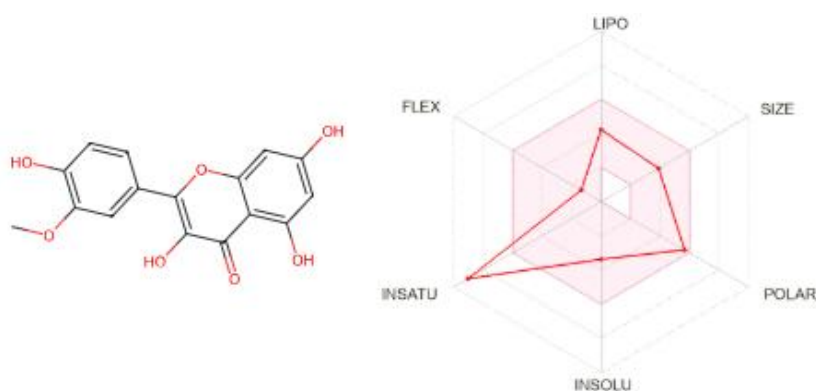


Figure 04 : Diagramme radar d'évaluation des propriétés pharmacocinétiques du composé isorhamnétine (SwissADME, 2026)

5. Kaempférol :

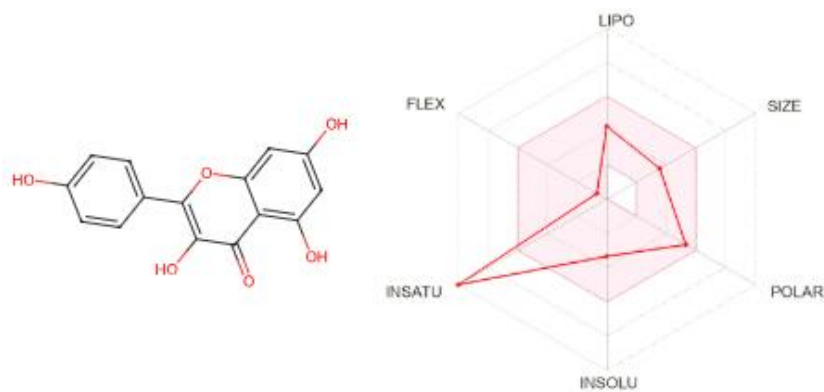


Figure 05 : Diagramme radar d'évaluation des propriétés pharmacocinétiques du composé kaempférol (SwissADME, 2026)