

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة عمار ثليجي بالأغواط
UNIVERSITÉ AMAR TÉLIDJI LAGHOUAT
كلية العلوم
FACULTÉ DES SCIENCES
قسم البيولوجيا
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Projet de Fin d'Étude

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Pharmacotoxicologie

Thème

Etude in-silico de la toxicité du 5-fluorouracile dans le traitement du cancer colorectal

Présenté par :

- MERBOUH Kheira
- CHOUCHA Anfel

Soutenue publiquement le 26/06/2025 devant les membres de jury :

- | | | |
|---------------|--------------------|------------------|
| - Président : | M. BOUBRIMA Yousef | MAA UAT-Laghouat |
| - Examineur : | M. LEBOUKH Mourad | MAA UAT-Laghouat |
| - Promoteur : | Dr. SIFI Ibrahim | MCA UAT-Laghouat |

Année universitaire 2024-2025

Remerciement

Avant toute chose, nous exprimons notre profonde gratitude à Allah, pour nous avoir accordé la santé, la patience, la persévérance et la force morale nécessaires à la réalisation de ce travail.

Nous tenons également à exprimer nos sincères remerciements à notre encadreur Dr. SIFI pour son écoute attentive et son ouverture d'esprit. Dès nos premiers échanges, il a accueilli notre proposition de sujet avec bienveillance et intérêt.

Son encouragement dès les débuts de ce travail a constitué un véritable moteur de motivation, nous permettant d'aborder cette étude avec confiance et détermination.

Nous avons le plaisir d'exprimer notre profond remerciement à Madame le Professeur SAKHRI, pour sa grande gentillesse, sa disponibilité et sa bienveillance tout au long de notre stage au sein de son service d'oncologie. Elle nous a généreusement ouvert l'accès aux archives de son service, nous permettant ainsi de mieux comprendre les aspects cliniques de notre sujet. Son accompagnement et ses conseils ont été d'une grande valeur pour enrichir ce travail.

Nous tenons à exprimer notre plus profonde gratitude à M. BOUBRIMA pour l'honneur qu'il nous fait en présidant le jury de notre mémoire de master. Votre expertise, vos précieux conseils et vos remarques constructives ont grandement contribué à l'amélioration et à l'enrichissement de ce travail.

Nous souhaitons également adresser un remerciement particulier à M. LEBOUKH pour avoir d'examiner attentivement notre travail.

Afin de n'oublier personne, nos vifs remerciements s'adressent à tous ceux qui ont permis que ce travail voie le jour, qu'ils soient assurés de notre profonde reconnaissance.

Dédicace

À ma chère mère Fadhila, Merci pour ta présence rassurante, ton amour inépuisable et tes prières constantes qui m'accompagnent à chaque étape de ma vie. Que Dieu te protège et te récompense pour tout ce que tu as fait pour moi.

À mon père Mohammed Jahid, Merci pour ton amour silencieux, ta force discrète et tous tes sacrifices que tu fais sans jamais rien attendre en retour.

À ma sœur Fatima Zohra, notre future médecin, Merci pour ton soutien constant, tes encouragements précieux et ton aide généreuse tout au long de ce parcours.

À mon amie Sara, the one and the only, Merci pour ta présence lumineuse, ta tendresse inégalée et tes mots qui apaisent le cœur.

À mes frères Youcef, Ahmed et Omar, Merci d'être là, chacun à votre manière.

À mon cousine Nabila, qu'Allah lui fasse miséricorde, Tu n'es plus là, mais ton passage a marqué mon cœur à jamais. Tu m'as changée, par ta force, ta façon unique de voir la vie. Qu'Allah

t'enveloppe de Sa paix et t'accorde le plus haut degré du paradis. آمين.

Merci à ma binôme Anfel, je te souhaite un avenir rempli de réussite et de belles choses.

Et à toutes les personnes, de près ou de loin, qui ont contribué à ce travail par un mot, un geste ou une prière... Merci du fond du cœur.

Kheira

Dédicace

Louange à Dieu Allah, Seigneur des mondes, qui m'a accordé la force, la patience et la lumière pour mener à bien ce travail.

Je dédie humblement ce mémoire à mes parents bien-aimés :

À ma chère mère, Aïcha, femme au cœur généreux, dont l'amour inconditionnel, la tendresse et les prières silencieuses m'ont porté(e) et protégé(e) à chaque instant. Elle est le pilier de ma vie et la lumière de mon chemin. Puisse Dieu la préserver et l'honorer

À mon cher père, El-Kheir, homme de sagesse et de bonté, dont le courage, les sacrifices et les précieux conseils ont forgé en moi la volonté et la détermination. Sa patience et sa bienveillance sont un modèle pour moi. Puisse Dieu le préserver et l'honorer. À ma sœur Khaoula complice de tous les instants, pour son soutien inébranlable, ses sourires lumineux et sa présence rassurante. Elle est plus qu'une sœur : elle est un véritable pilier sur lequel j'ai toujours pu compter. Sa force, sa générosité et son amour constant m'inspirent et me donnent confiance. Qu'Allah la protège et l'honore toujours.

À ma tante Oulla, dont la sagesse, la douceur et la tendresse m'ont tant apporté et dont les conseils précieux et l'affection chaleureuse m'ont guidé(e) à chaque étape. Son soutien indéfectible a été pour moi un phare dans l'obscurité. Je lui suis profondément reconnaissant(e).

À mes frères Zakaria, Abdelnour, Ahmed et Maamer

À Zakaria, pour sa discrétion, sa complicité et son soutien silencieux mais précieux.

À Abdelnour, Ahmed et Maamer, pour leur présence fraternelle et leurs encouragements constants.

Je leur adresse toute ma gratitude et une pensée reconnaissante

Je remercie aussi ma binôme Khiera, pour son soutien, sa générosité et sa précieuse amitié, qui m'ont aidée à avancer et à persévérer.

Je dédie ce mémoire à toute ma famille et à tous mes amis, pour leur soutien constant, leurs encouragements et leurs prières bienveillantes. À toutes celles et ceux qui ont cru en moi, qui m'ont offert un sourire, un mot ou une prière, je vous exprime ma plus profonde gratitude.

Anfel

Résumé

Le cancer colorectal (CCR) est un problème majeur de santé publique en Algérie, souvent diagnostiqué tardivement. Le 5-fluorouracile (5-FU) est un traitement de référence du CCR, mais son usage reste limité par plusieurs toxicités (hématologiques, digestives, cutanées et cardiaques). Sur le plan pharmacodynamique, le 5-FU est un antimétabolite qui cible la thymidylate synthase (TS), enzyme clé de la synthèse de l'ADN. Normalement, la TS convertit le dUMP en dTMP en présence du cofacteur $\text{CH}_2\text{-THF}$. Le 5-FU est activé en FdUMP, un analogue du dUMP, qui inhibe de manière stable l'enzyme et bloque la synthèse d'ADN. Dans ce travail, nous avons adopté une approche *in silico* pour modéliser l'interaction entre FdUMP et la TS humaine, à l'aide d'outils de docking moléculaire et de structures issues de la Protein Data Bank (PDB). L'objectif est de mieux comprendre cette interaction et de contribuer à l'optimisation du 5-FU afin de réduire sa toxicité tout en conservant son efficacité.

Mots clés : Cancer colorectal, 5-fluorouracile, pharmacodynamie, FdUMP, TS, toxicité, docking moléculaire.

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a major public health issue in Algeria, often diagnosed at an advanced stage. 5-Fluorouracil (5-FU) remains a key therapeutic agent in CRC treatment, although its use is limited by various toxicities (hematologic, gastrointestinal, cutaneous, and cardiac). From a pharmacodynamic perspective, 5-FU acts as an antimetabolite targeting thymidylate synthase (TS), an essential enzyme in DNA synthesis. Under normal conditions, TS catalyzes the conversion of dUMP to dTMP in the presence of the cofactor $\text{CH}_2\text{-THF}$. After intracellular activation, 5-FU is converted into its active metabolite FdUMP, a structural analog of dUMP, which binds tightly to TS and inhibits its function, thereby blocking DNA synthesis. In this study, an *in silico* approach was adopted to model the molecular interaction between FdUMP and human TS using molecular docking tools and 3D structures retrieved from the Protein Data Bank (PDB). The aim is to better understand the structural basis of this interaction and contribute to the future optimization of 5-FU therapy by reducing its toxicity while preserving its efficacy. **Keywords:** Colorectal cancer, 5-Fluorouracil, pharmacodynamics, FdUMP, dUMP, thymidylate synthase, toxicity, molecular docking.

الملخص

يعد سرطان القولون والمستقيم مشكلة صحية كبرى في الجزائر، وغالبًا ما يُشخص في مراحل متأخرة. يُعتبر 5-فلورويوراسيل (5-FU) علاجًا أساسيًا، إلا أن استخدامه يحدّه ظهور سمّيات متعددة (دموية، هضمية، جلدية وقلبية). من الناحية الديناميكية الدوائية، يعمل 5-FU كمضاد للأيض، مستهدفًا إنزيم ثيميديلات سينثاز (TS)، الضروري لتخليق الحمض النووي. في الظروف العادية، يُحوّل هذا الإنزيم dUMP إلى dTMP بمساعدة العامل المساعد $\text{CH}_2\text{-THF}$ بعد تحوله داخل الخلية، يُصبح 5-FU في شكله النشط FdUMP، الذي يُثبّت الإنزيم ويمنع عمله، مما يوقف تصنيع الـ DNA.

اعتمدنا في هذا العمل على مقارنة حوسبية (in silico) لنمذجة التفاعل بين FdUMP و TS البشري باستخدام أدوات الالتحام الجزيئي، انطلاقًا من بيانات مستخرجة من قاعدة بيانات البروتينات (PDB). تهدف هذه الدراسة إلى فهم أفضل لهذا التفاعل والمساهمة في تحسين فعالية 5-FU مع تقليل سمّيته.

الكلمات المفتاحية: سرطان القولون والمستقيم، 5-فلورويوراسيل، الديناميكا الدوائية، TS، FdUMP، السمية، الالتحام الجزيئي.

Sommaries

<i>Remerciement</i>	ii
<i>Dédicace</i>	iii
Résumé	v
Abstract.....	vi
المخلص	vii
Liste des figures	xi
Liste des tableaux	xii
Liste des abréviations	xiii
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : LE CANCER COLORECTAL	3
1. Le cancer colorectal	4
1.1. Anatomie du gros intestin.....	4
1.2. Histologie du gros intestin	5
2. Epidémiologie	6
2.1. À l'échelle mondiale	6
2.2. À l'échelle nationale (en Algérie)	6
2.3. A l'échelle régionale	7
3. Les symptômes.....	8
4. Les facteurs de risque	8
4.1. Facteurs génétiques	8
4.2. Facteurs environnementaux.....	9
5. Traitement	9
5.1. La chirurgie	9
5.2. La chimiothérapie.....	9
6. Les stades de cancer colorectal selon la classification TNM	10
6.1. La tumeur primitive (catégorie T)	11
6.2. Les ganglions lymphatiques (catégorie N)	11
6.3. Métastases (catégorie M)	12
7. Description des différents stades TNM	13
CHAPITRE II : LE 5-FLUOROURACILE (5-FU)	16
1. Historique et rôle clinique	17
2. Structure	17
3. Anabolisme.....	18
4. Catabolisme.....	18
5. Mode d'action	20
6. Mécanisme d'action	20
6.1 Inhibition de la thymidylate synthétase (TS) par le FdUMP	20
6.2 Incorporation du FUTP dans les ARN	21
6.3 Incorporation du FdUTP dans l'ADN	21
7. Toxicités.....	22
CHAPITRE III : Docking moléculaire	24
1. Introduction.....	25
2. Le Docking moléculaire	25
2.1. Principe de Docking.....	26
3. Les interactions protéine-ligand	26
3.1. Les interactions de Van Der Waals	26
3.2. La liaison hydrogène	27
3.3. Les liaisons ioniques.....	28

3.4. Les interactions hydrophobes	28
3.5. Interactions électrostatiques.....	29
4. Les outils du Docking moléculaire	29
4.1. Les récepteurs	29
4.2. Les ligands.....	29
4.3. Les Programmes du Docking	30
CHAPITRE IV : MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	31
1. Cadre de l'étude clinique.....	32
1.1. Type d'étude.....	32
1.2. Population d'étude.....	32
1.3. Données collectées	32
1.4. Traitement et analyse des données	32
2. Etude bio-informatique.....	33
2.1. Micro-ordinateur.....	33
2.2. Réseau Internet	33
2.3. Banques de données.....	33
2.4. Programmes et logiciels utilisé	35
3. Méthodes	37
3.1. Choix de ligand	37
3.2. Préparation de ligand	37
3.3. Choix de la protéine cible	38
3.4. Préparation de la protéine cible	38
CHAPITRE V: RÉSULTATS et DISCUSSION	39
1. Identification des gènes cibles	40
1.1. Apoptose.....	40
1.2. Prolifération cellulaire.....	40
1.3. Signalisation de stress et inflammation	41
1.4. Métabolisme et réponse au médicament	41
1.5. Réparation de l'ADN	42
2. Analyse des interactions génétiques via GeneMANIA	42
3. Analyse fonctionnelle des gènes cibles par Metascape	45
4. Analyse des gènes essentiels via STRING et filtrage EXCEL	46
5. Analyse des facteurs de transcription (TF)	47
6. Analyse post-transcriptionnelle des gènes cibles	48
7. Analyse des propriétés ADMET et évaluation de la toxicité in-silico du 5-FU via ADMETLab.....	49
7.1. Absorption.....	49
7.2. Distribution	50
7.3. Métabolisme.....	50
7.4. Excrétion.....	50
7.5. Toxicité	51
8. Interactions moléculaires entre le 5-fluorouracile et la Thymidylate synthase (TS)	53
CONCLUSION	55
Conclusion et perspectives	56
Références bibliographiques	57

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie du gros intestin, comprenant le cæcum, le côlon ascendant, transverse, descendant, sigmoïde et le rectum	5
Figure 2 : Histologie de la muqueuse colique (D'après le cours PC2 « Le tube digestif » du Dr.Ladoire S, (Dijon, octobre 2011)	6
Figure 3 : Distribution comparative des cancers du rectum et du côlon selon les groupes d'âge (< 60 ans et ≥ 60 ans)	7
Figure 4 : Structure moléculaire en 2D du 5-fluorouracile	17
Figure 5 : Principales étapes du métabolisme du 5-FU	19
Figure 6 : Réaction catalysée par la thymidylate synthétase	21
Figure 7 : Docking protéine-ligand	25
Figure 8 : Les forces de Van Der Waals	27
Figure 9 : La liaison Hydrogène	27
Figure 10 : Les liaisons ioniques (28)	28
Figure 11 : Les interactions hydrophobes (30)	28
Figure 12 : Utilisation des différents logiciels de docking. (36)	30
Figure 13 : Structure tridimensionnelle du complexe de la Thymidylate Synthase (TS) montrant les différentes chaînes protéiques en couleurs distinctes	38
Figure 14 : Réseau d'interaction Gène-Gène prédit par Gene MANIA pour le 5-FU	43
Figure 15 : Les processus biologiques	45
Figure 16 : Mesures de centralité des gènes essentiels identifiés par STRING	46
Figure 17 : les 10 principaux TF classés selon leur score intégré (Top Scaled TF Ranks from Integrated topRank)	47
Figure 18 : Les 10 familles de miARN illustre les 10 familles de miARN	48
Figure 19 : Profil prédictif de toxicité du 5-FU obtenu via ADMETlab	51
Figure 20 : Interactions moléculaires 2D entre le 5-FU et TS	53
Figure 21 : Visualisation 3D du complexe formé entre le 5-FU et TS	54

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification TNM (la lettre T)	11
Tableau 2 : Classification TNM (la lettre N)	12
Tableau 3 : Classification TNM (la lettre M)	12
Tableau 4 : Classification TNM (stade 0).....	13
Tableau 5 : Classification TNM (Stade I).....	13
Tableau 6 : Classification TNM (Stades IIA, IIB et IIC)	14
Tableau 7 : Classification TNM (Stades IIIA, IIIB et IIIC)	14
Tableau 8 : Classification TNM (Stades IVA, IVB et IVC)	15
Tableau 9 : Classification et pourcentage des interactions protéiques liées au 5-FU.....	43
Tableau 10 : Les paramètres Pharmacocinétiques liés à l'absorption	48
Tableau 11 : Les paramètres Pharmacocinétiques liés à la distribution	49
Tableau 12 : Les paramètres Pharmacocinétiques liés au métabolisme	49
Tableau 13 : Les paramètres Pharmacocinétiques liés à l'élimination.....	50

Liste des abréviations

5,10-MTHF : 5,10-Méthyltétrahydrofolate
5-FdUMP : 5-Fluorodésoxyuridine Monophosphate
5-FdUTP : 5-Fluorodésoxyuridine Triphosphate
5-FUdR : 5-Fluorodésoxyuridine **5-FUH₂** : 5-Fluoro-5,6-dihydrouracile
5-FUPA : Acide 5-fluorouréidopropionique
5-FUTP : 5-Fluorouridine Triphosphate
5-FU : 5-Fluorouracile
ADMET : Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination, Toxicité
ADN : Acide désoxyribonucléique
AJCC : Le Comité américain conjoint sur le cancer
APF : Polypose Adénomateuse Familiale
APC : Adenomatous Polyposis Coli
ARN : Acide ribonucléique
ATF3 : Activating Transcription Factor 3
CCR : Le cancer colorectal
CCRs : Les cancers colorectaux
CTD : Comparative Toxicogenomics Database
DPD : Dihydropyrimidine Déshydrogénase (enzyme) **DPYD** : Dihydropyrimidine Déshydrogénase Gene **dUMP** : Désoxyuridine Monophosphate
DSB : Cassures double-brin (Double-Strand Breaks)
FBAL : α -Fluoro- β -alanine **FDR** : False Discovery Rate
hERG : Human Ether-à-go-go-Related Gene
IC50 : Inhibitory Concentration 50%
In silico : Simulation informatique (ou expérimentation par modélisation numérique) **IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique **LV5FU2** : Leucovorin + 5-Fluorouracile
MLH1 : MutL Homolog 1 (gène impliqué dans la réparation des mésappariements de l'ADN)
MMR : Mismatch Repair (réparation des mésappariements de l'ADN)
MYH : MutY Homolog
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PAF : Polypose Adénomateuse Familiale
PDB : Protein Data Bank
PD : Pharmacodynamique
PK : Pharmacocinétique
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
STRING : Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins
TF : Les facteurs de transcription
TIF : Les tests immunochimiques fécaux
TNM : Tumor, Node, Metastasis (classification des stades du cancer)
TP53 : Tumor Protein p53
TS : Thymidylate Synthase
TYMP : Le gène thymidine phosphorylase
UICC : Union internationale contre le cancer

INTRODUCTION

Introduction

Le cancer colorectal représente l'un des cancers les plus fréquents à l'échelle mondiale, occupant une place préoccupante tant par son incidence que par sa mortalité. Le traitement repose principalement sur une approche multimodale incluant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. (1)

Parmi les agents chimio-thérapeutiques utilisés, le 5-fluorouracile (5-FU) constitue une molécule de référence depuis plusieurs décennies, en raison de son efficacité dans le blocage de la prolifération cellulaire tumorale. Toutefois, malgré son usage répandu, le 5-FU est également connu pour induire des effets secondaires toxiques parfois sévères, affectant notamment les systèmes digestifs, hématologique et neurologique. (2)

Les recherches cliniques ont permis d'identifier plusieurs profils de toxicité associés à ce traitement. Cependant, ces manifestations varient considérablement d'un patient à un autre, en fonction de facteurs génétiques, biologiques ou encore pharmacocinétiques. Cette variabilité interindividuelle souligne la nécessité d'approches complémentaires permettant de mieux comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à la toxicité du 5-FU, et ainsi de mieux anticiper les effets indésirables chez les patients.

Dans ce contexte, les approches in-silico, reposant sur l'exploitation d'outils bioinformatiques et de bases de données biologiques, offrent une opportunité prometteuse pour l'exploration des interactions moléculaires impliquées dans la toxicité des médicaments. Elles permettent notamment d'identifier les cibles biologiques du 5-FU, les voies métaboliques altérées et les réseaux de gènes affectés. Toutefois, peu d'études se sont concentrées sur une modélisation in-silico spécifique à la toxicité du 5-FU dans le cadre du cancer colorectal.

L'étude a pour objectif principal d'analyser, par des approches in-silico, les mécanismes moléculaires responsables de la toxicité du 5-FU dans le traitement du cancer colorectal. Elle vise également à croiser ces résultats avec les données cliniques recueillies auprès de patients traités par chimiothérapie, afin de confronter les prédictions bio-informatiques aux observations médicales réelles.

Notre hypothèse est que certaines cibles moléculaires ou voies biologiques identifiées in-silico pourraient être associées à des toxicités spécifiques observées en clinique.

La méthodologie adoptée comprend une première phase clinique d'analyse des archives hospitalières pour identifier les cas de toxicité liés au 5-FU, suivie d'une seconde phase bioinformatique visant à modéliser les effets du médicament à l'échelle moléculaire.

Mémoire est structuré comme suit : après une revue de la littérature sur le cancer colorectal et le 5-FU, nous présentons la démarche méthodologique adoptée, suivie des résultats, de leur discussion et enfin des perspectives et conclusions de l'étude.

CHAPITRE I : LE CANCER COLORECTAL

1. Le cancer colorectal

Les cancers colorectaux (CCRs) regroupent les cancers du côlon et les cancers du rectum. Ils surviennent dans l'extrême majorité des cas (96 %) au niveau des glandes de la muqueuse intestinale ; ce sont des cancers glandulaires ou dits « adénocarcinomes ». (3)

Dans 80 % des cas, les CCRs se développent à partir de polypes adénomateux préexistants. Les polypes sont des tumeurs bénignes qui, progressivement, peuvent évoluer vers une tumeur maligne (~5 % des polypes) en suivant la séquence adénome- carcinome. (4)

Un adénome est considéré comme malin lorsque les cellules épithéliales néoplasiques franchissent la lame basale de la muqueuse et infiltrent la sous-muqueuse. Bien que les CCRs surviennent fréquemment à partir de polypes, tous ne vont pas se transformer en tumeur maligne. On ne peut également pas exclure l'apparition de cancer de novo sur une muqueuse intestinale saine. (5)

Leur dénomination dépend de leur position :

- À plus de 15 cm de l'entrée du rectum = cancer du côlon
- À moins de 15 cm de l'entrée du rectum = cancer du rectum

1.1. Anatomie du gros intestin

Le gros intestin comprend le côlon et le rectum. Le côlon, long d'environ 1,5 m, se divise en cæcum, côlon ascendant, transverse, descendant et sigmoïde, et joue un rôle dans l'absorption d'eau et la formation des selles. Le rectum, d'environ 15 cm, relie le côlon à l'anus, facilitant l'évacuation. Les cancers colorectaux peuvent affecter n'importe quel segment, avec une répartition d'environ 60 % pour le côlon et 40 % pour le rectum. (6)

La distinction clinique repose sur la distance de la marge anale : plus de 15 cm pour le côlon, moins pour le rectum (ESMO, 2020).

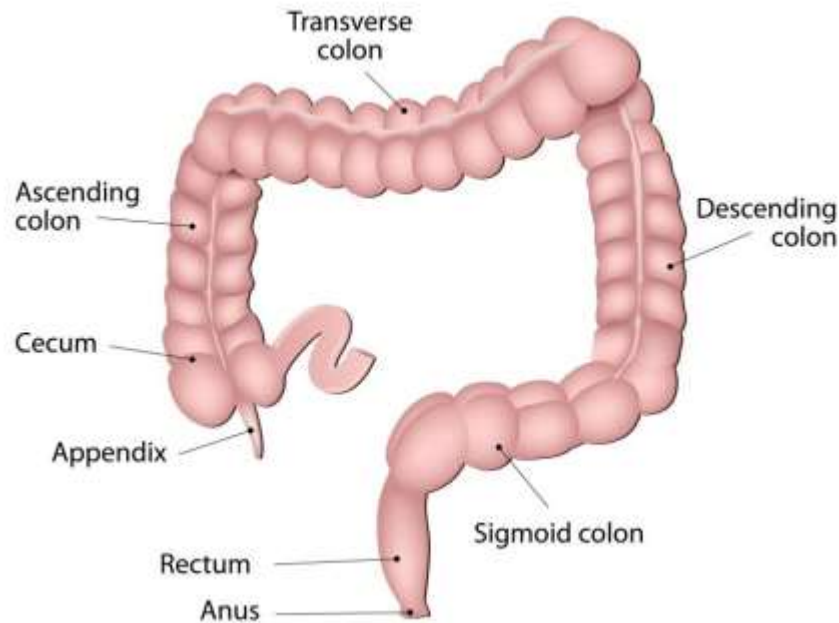


Figure 1 : Anatomie du gros intestin, comprenant le cæcum, le côlon ascendant, transverse, descendant, sigmoïde et le rectum

1.2. Histologie du gros intestin

La muqueuse du gros intestin est composée d'un épithélium glandulaire reposant sur un chorion (tissu conjonctif), séparés par une lame basale (Ladoire, 2011). Elle forme des cryptes de Lieberkühn, glandes tubuleuses droites sans villosités, contrairement à l'intestin grêle. (6)(7)

L'épithélium prismatique simple contient des colonocytes (cellules absorbantes), des cellules caliciformes (sécrétrices de mucus), des cellules souches, et, en moindre proportion, des cellules entéro-endocrines. (7)

Les cellules souches, localisées au fond des cryptes, assurent un renouvellement rapide de l'épithélium (3-5 jours), jouant un rôle clé dans la tumorigenèse colorectale via des mutations initiant les adénocarcinomes (Todaro et al.2010).

Cette organisation histologique explique la sensibilité de la muqueuse aux chimiothérapies comme le 5-FU, qui ciblent les cellules à division rapide, provoquant des toxicités telles que la mucite.

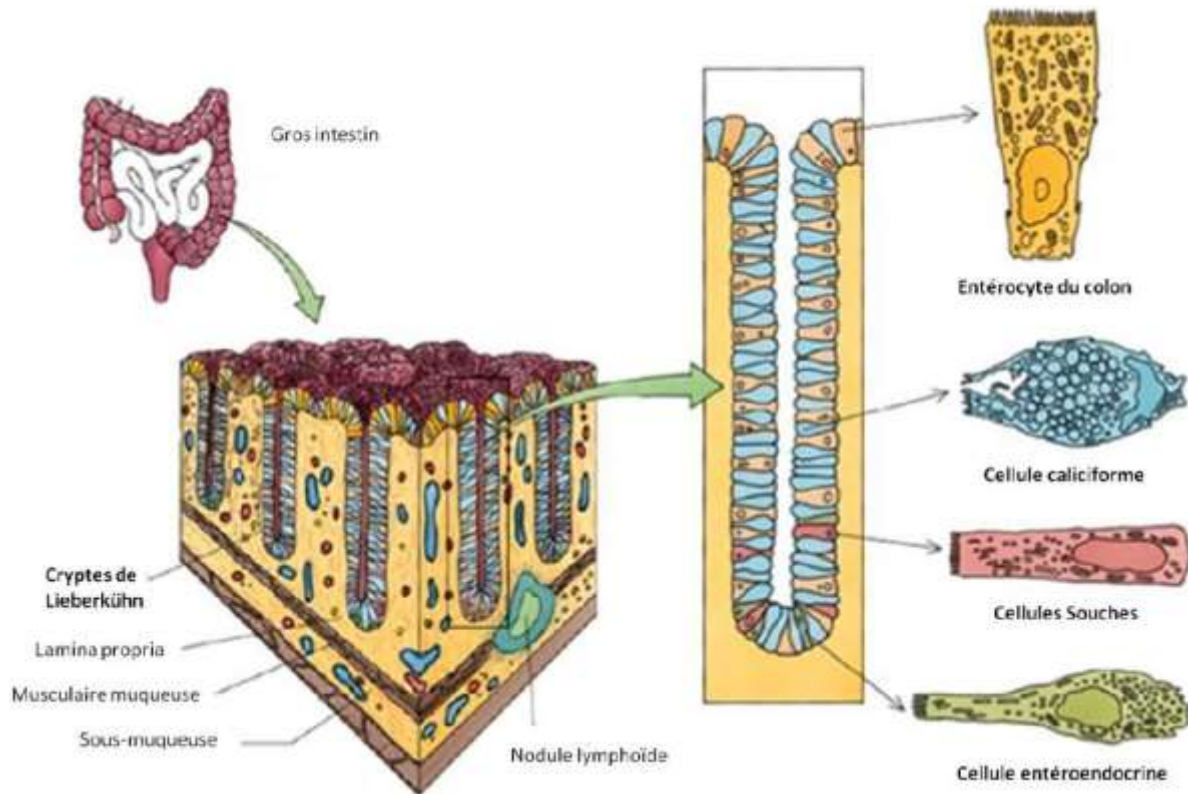


Figure 2 : Histologie de la muqueuse colique (D'après le cours PC2 « Le tube digestif » du Dr.Ladoire S, (Dijon, octobre 2011)

2. Épidémiologie

2.1. À l'échelle mondiale

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent dans le monde et la deuxième cause de mortalité par cancer, tant chez l'homme que chez la femme. (8-9) Aux États-Unis, environ 153 000 nouveaux cas et plus de 52 000 décès sont attendus en 2023, dont près de 20 000 cas et 3 750 décès chez des personnes de moins de 50 ans. (10)

2.2. À l'échelle nationale (en Algérie)

Le cancer colorectal (CCR) est le deuxième cancer le plus fréquent en Algérie, tant chez l'homme que chez la femme, et il représente également la troisième cause de mortalité par cancer dans le pays. L'incidence du CCR en Algérie est en augmentation depuis plusieurs décennies, reflétant la transition épidémiologique et les changements de mode de vie observés dans la région. (11)

Les tendances montrent une augmentation annuelle significative de l'incidence du CCR entre 1996 et 2010, avec un taux d'augmentation annuel de +5,4 % chez les hommes et +4,5 % chez les femmes. (11)

2.3. A l'échelle régionale

Dans le cadre de notre étude, nous nous sommes intéressées aux cas de cancer colorectal (comprenant le cancer du côlon et celui du rectum) enregistrés au service d'oncologie de l'hôpital de Laghouat sur une période allant de 2022 à 2024. L'analyse a porté sur la répartition des cas selon deux critères principaux : l'âge des patients (distingués en deux groupes : < 60 ans et ≥ 60 ans) et le type de cancer colorectal diagnostiqué. Cette approche nous a permis d'avoir un aperçu épidémiologique local, utile pour mieux comprendre le profil des patients atteints de cette pathologie dans la région de Laghouat.

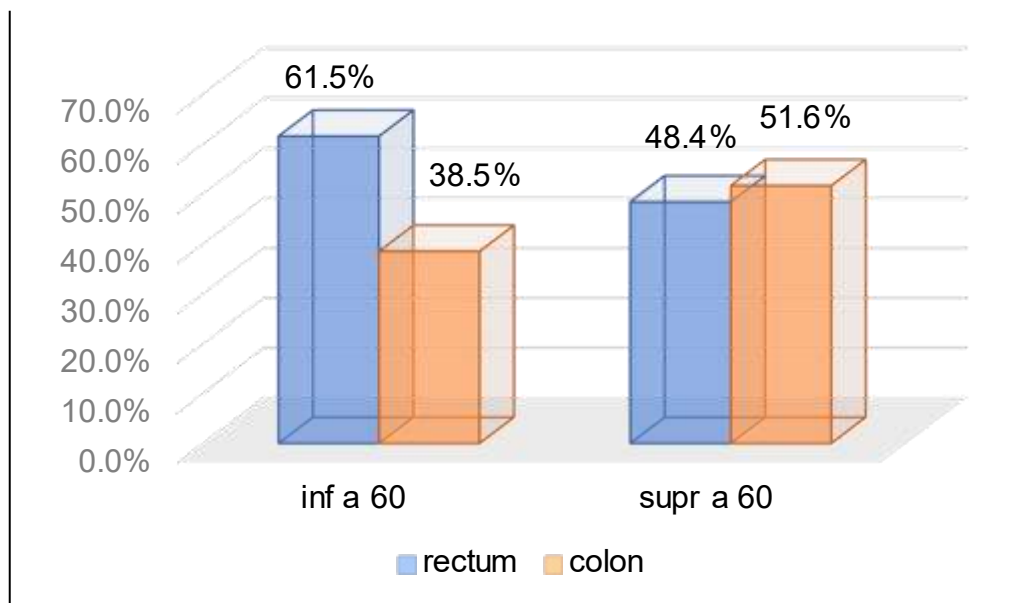


Figure 3 : Distribution comparative des cancers du rectum et du côlon selon les groupes d'âge (< 60 ans et ≥ 60 ans)

Les données recueillies suggèrent une prédominance du cancer du rectum chez les patients de moins de 60 ans, tandis qu'une légère prédominance du cancer du côlon est observée chez les sujets âgés de 60 ans et plus.

Cependant, l'analyse statistique réalisée à l'aide du test du Chi-deux n'a pas révélé de différence significative ($p > 0,05$) entre les groupes comparés. En d'autres termes, les variations observées ne permettent pas de conclure à une tendance statistiquement confirmée.

Ainsi, bien que des écarts soient visibles dans la répartition des cas selon l'âge et le type de cancer, aucune augmentation significative de l'incidence du cancer colorectal entre 2022 et 2024 ne peut être démontrée à partir de notre échantillon. Ces résultats appellent donc à la prudence dans leur interprétation et à la nécessité d'études sur un échantillon plus large pour confirmer ces observations.

3. Les symptômes

Les symptômes du cancer colorectal sont souvent discrets aux premiers stades, ce qui rend le diagnostic précoce difficile.

Les signes cliniques les plus fréquemment rapportés incluent des troubles du transit intestinal, tels qu'une diarrhée ou une constipation persistante, ainsi qu'une alternance entre les deux. La présence de sang dans les selles, qu'il soit visible (rectorragies) ou microscopique, constitue un symptôme d'alerte important. Les patients peuvent également ressentir des douleurs abdominales, une sensation de masse au niveau du rectum, ou encore des signes généraux tels qu'une perte de poids inexpliquée, une fatigue chronique ou une anémie ferriprive.

Ces symptômes varient selon la localisation de la tumeur (côlon droit vs côlon gauche ou rectum), et peuvent être confondus avec des pathologies bénignes du tube digestif, d'où l'importance du dépistage systématique chez les personnes à risque (Institut National du Cancer, 2024). (12)

4. Les facteurs de risque

4.1. Facteurs génétiques

Le développement du cancer colorectal (CCR) résulte d'altérations génétiques et épigénétiques dans les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs. Deux voies principales sont impliquées : l'instabilité chromosomique (85 % des cas), caractérisée par des gains et pertes chromosomiques, et l'instabilité des microsatellites (15 %), due à un défaut de réparation des mésappariements, souvent par inactivation du gène MLH1. Ces altérations justifient l'efficacité du 5-FU, qui cible la synthèse d'ADN perturbée dans ces voies. (12) Des syndromes héréditaires, bien que rares, augmentent le risque de CCR :

- **Polypose adénomateuse familiale (PAF) :** Mutation germinale du gène APC, entraînant des milliers de polypes coliques et une malignité inévitable sans colectomie.
- **Syndrome de Lynch :** Mutation dans les gènes de réparation (MMR), causant un CCR précoce et des cancers extracoliques (2–5 % des CCR).
- **Polypose associée à MYH :** Mutations récessives du gène MYH, moins fréquentes. Enfin, 25 % des patients ont des antécédents familiaux de CCR ou de polypes, suggérant une prédisposition héréditaire encore sous étude. Ces patients à haut risque

nécessitent des traitements précoces, comme le 5-FU, mais avec une gestion rigoureuse de la toxicité. (12)

4.2. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux jouent un rôle clé dans le CCR, notamment le régime (riche en graisses, pauvre en fibres), associé à un risque accru de 30–40 % en cas de consommation prolongée de viandes rouges et transformées. L'obésité et une forte consommation d'alcool sont également impliquées.

En Algérie, où le régime méditerranéen (fibres, légumes) est courant mais en transition vers des habitudes occidentales, ces facteurs pourraient expliquer une incidence croissante du CCR. Des études migratoires montrent que les populations passant de zones à faible incidence (ex. : Japon) à forte incidence (ex. : USA) adoptent les taux élevés de leur pays d'accueil, soulignant l'impact environnemental. (13)

5. Traitement

Lorsqu'un CCR est diagnostiqué chez un patient, l'équipe médicale doit définir un programme personnalisé de soins (PPS). Le protocole de traitement est dépendant du type de cancer, de son stade ou de sa localisation ainsi que de l'âge et de l'état général du patient qui influent sur la capacité à supporter les effets secondaires du traitement. Selon ces différents critères, le PPS peut avoir différents objectifs :

- ✓ Guérir le CCR en supprimant la totalité des cellules cancéreuses
- ✓ Empêcher le CCR de se développer et de se propager
- ✓ Réduire le risque de récurrence
- ✓ Améliorer le confort et la qualité de vie du patient (14)

5.1. La chirurgie

La chirurgie est le traitement principal du cancer du côlon. A un stade précoce de la maladie, elle est décisive pour la guérison. Il y'a 2 types de chirurgie :

- L'excision locale : permet d'enlever un polype ou une tumeur de stade précoce qui se trouve à la surface du revêtement du côlon ou du rectum.
- La résection intestinale : le type le plus courant de chirurgie du cancer colorectal, permet d'enlever une partie de l'intestin et les ganglions lymphatiques voisins. (14)

5.2. La chimiothérapie

La chimiothérapie de base pour le cancer colorectal utilise des médicaments appelés fluoropyrimidines, administrés comme traitement unique (monothérapie) ou sous forme d'une combinaison de molécules (polythérapie). Elle peut être néo-adjuvante afin de diminuer la taille de la tumeur avant la chirurgie ou adjuvante pour détruire les cellules cancéreuses résiduelles et limiter les récives. (14)

La chimiothérapie de première ligne

- Le protocole FOLFOX : C'est une association de 2 molécules cytotoxiques, le 5fluorouracil (5- FU) et l'oxaliplatine qui inhibe la synthèse et la réplication de l'ADN, associées à la leucovorine (Lederfoline) qui est le métabolite actif de l'acide folique. Le 5-FU est métabolisé d'une part en 5-FdUMP bloquant l'activité de la thymidylate synthase donc de la synthèse de l'ADN et d'autre part en 5-FUTP incorporant des erreurs dans la transcription d'ARN. Ces métabolites vont ainsi conduire à un arrêt du cycle cellulaire et à l'apoptose des cellules. (14)
- Le protocole FOLFIRI : L'oxaliplatine est remplacée par l'irinotécan (Campto). Le métabolite actif de l'irinotécan inhibe la topoisomérase 1 induisant des cassures de l'ADN. Ce protocole nécessite la prise d'acide folinique. (14)
- Le protocole XELOX : ce protocole remplace le 5-FU par la capécitabine (XELODA) et ne nécessite pas l'administration d'acide folinique. La capécitabine est associée à l'oxaliplatine dans ce protocole et se comporte comme un précurseur du 5-FU. (14)

La chimiothérapie de deuxième ligne

Elles consistent à utiliser des polychimiothérapies, comme la trifluridine (Lonsurf) et la raltitrexed (Tomudex) analogue de l'acide folique. (14)

6. Les stades de cancer colorectal selon la classification TNM

Il existe différents types de systèmes utilisés pour classer le cancer, mais le système de stadification le plus courant et le plus utile pour la plupart des types de cancer est le système TNM. (8)

La stadification du CCR est déterminante pour établir un protocole de traitement approprié et évaluer le pronostic du patient. Le système de classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) représente le cadre de référence international pour la stadification du CCR.

Il permet non seulement de caractériser l'extension de la maladie, mais aussi de guider les décisions thérapeutiques.

Le Comité américain conjoint sur le cancer (AJCC) et l'Union internationale contre le cancer (UICC) maintiennent le système de classification TNM comme un moyen pour les médecins de stadifier de nombreux types de cancer selon certaines normes communes.

Dans le système TNM, le stade global est déterminé après que le cancer a été classé par une lettre ou un chiffre pour décrire les catégories de la tumeur (T), des ganglions (N) et des métastases (M). (14)

- T décrit la tumeur originale (primaire)
- N indique si le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques voisins
- M indique si le cancer s'est propagé (métastasé) à des parties distantes du corps.

6.1. La tumeur primitive (catégorie T)

Lorsqu'ils essaient de déterminer l'étendue et la localisation du cancer dans le corps, les médecins examinent d'abord la tumeur primitive (principale), c'est-à-dire l'endroit où le cancer a commencé.

La taille de la tumeur, sa localisation et son éventuelle extension aux régions voisines sont des éléments importants. Les médecins vérifient également la présence d'autres tumeurs à proximité. (14)

Tableau 1 : Classification TNM (la lettre T)

Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ : intraépithélial ou envahissant la lamina propria (chorion de la muqueuse)
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculature
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques ou péirectaux non péritonisés
T4	<u>T4a</u> : tumeur perforant le péritoine viscéral
	<u>T4b</u> : tumeur envahissant directement

6.2. Les ganglions lymphatiques (catégorie N)

On examine généralement les ganglions lymphatiques proches de la tumeur principale pour vérifier si le cancer s'y est propagé. Ces ganglions, de petite taille et en forme de haricot, contiennent des cellules du système immunitaire. Dans de nombreux cas, le cancer atteint d'abord ces ganglions avant de se diffuser à d'autres régions du corps. (14)

Tableau 2 : Classification TNM (la lettre N)

Nx	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	<u>N1a</u> : métastases dans 1 seul ganglion régional
	<u>N1b</u> : métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux.
	<u>N1c</u> : nodules tumoraux (c'est-à-dire satellites) dans la sous-séreuse ou dans les tissus mous non péritonisés péri-coliques ou périrectaux sans atteinte ganglionnaire lymphatique
N2	<u>N2a</u> : métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
	<u>N2b</u> : métastases dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux

6.3. Métastases (catégorie M)

Les médecins peuvent également examiner d'autres parties du corps pour vérifier si le cancer s'est propagé. La propagation du cancer à des parties du corps éloignées de la tumeur primaire est appelée métastase.

La classification TNM, fondée sur l'évaluation des critères T (tumeur primitive), N (atteinte ganglionnaire) et M (présence de métastases), permet de déterminer le stade du cancer colorectal (CCR) au moment du diagnostic, allant du stade 0 au stade IV. Cette stadification est essentielle pour orienter la stratégie thérapeutique la plus appropriée, en vue d'optimiser les chances de guérison du patient. (14)

Tableau 3 : Classification TNM (la lettre M)

M0	Pas de métastase à distance
M1	<u>M1a</u> : métastases dans un seul organe (foie, poumon, ganglion(s) lymphatique(s) non régional(aux))
	<u>M1b</u> : métastases dans plus d'un organe sans atteinte péritonéale

M1c : métastases dans le péritoine avec ou sans atteinte d'un autre organe

7. Description des différents stades TNM

La classification TNM, fondée sur l'évaluation des critères T (tumeur primitive), N (atteinte ganglionnaire) et M (présence de métastases), permet de déterminer le stade du cancer colorectal (CCR) au moment du diagnostic, allant du stade 0 au stade IV. Cette stadification est essentielle pour orienter la stratégie thérapeutique la plus appropriée, en vue d'optimiser les chances de guérison du patient. (14)

Tableau 4 : Classification TNM (stade 0)

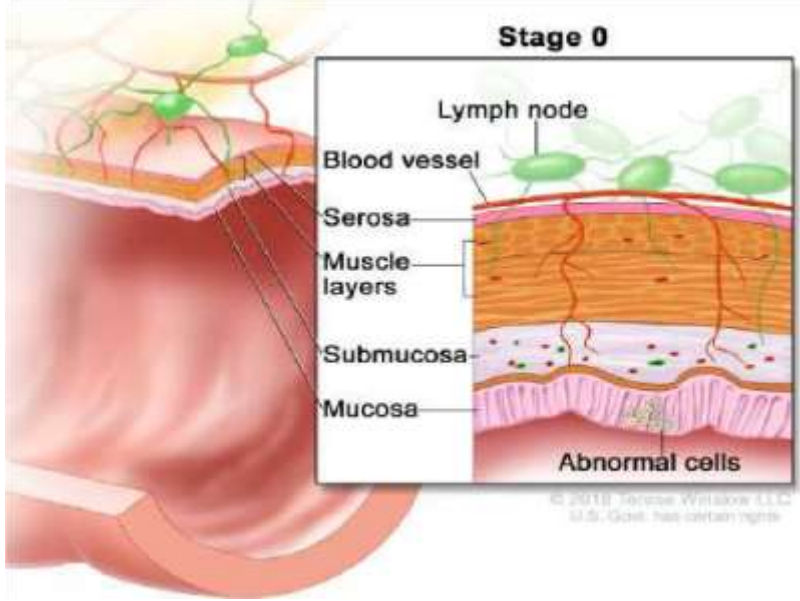
Stade 0	Tis – N0 – M0	 The diagram illustrates the layers of the colorectal wall: Mucosa, Submucosa, Muscle layers, and Serosa. In Stage 0, abnormal cells are shown confined to the mucosal layer. A lymph node and a blood vessel are also depicted in the submucosa. Labels include: Stage 0, Lymph node, Blood vessel, Serosa, Muscle layers, Submucosa, Mucosa, and Abnormal cells. Copyright notice: © 2018 Terese Winslow LLC, U.S. Govt. has certain rights.
---------	---------------	--

Tableau 5 : Classification TNM (Stade I)

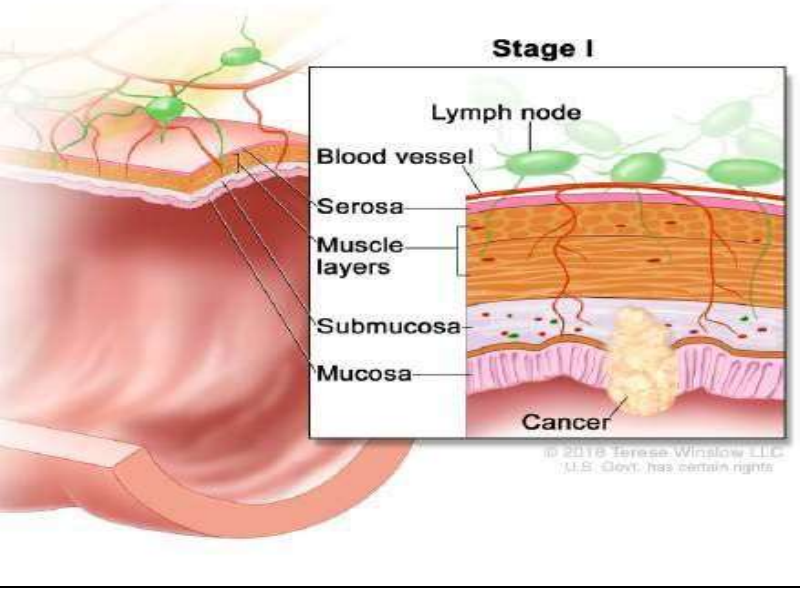
Stade I	T1, T2 – N0 – M0	 The diagram illustrates the layers of the colorectal wall: Mucosa, Submucosa, Muscle layers, and Serosa. In Stage I, the cancer is shown invading the submucosal layer. A lymph node and a blood vessel are also depicted in the submucosa. Labels include: Stage I, Lymph node, Blood vessel, Serosa, Muscle layers, Submucosa, Mucosa, and Cancer. Copyright notice: © 2018 Terese Winslow LLC, U.S. Govt. has certain rights.
---------	------------------	--

Tableau 6 : Classification TNM (Stades IIA, IIB et IIC)

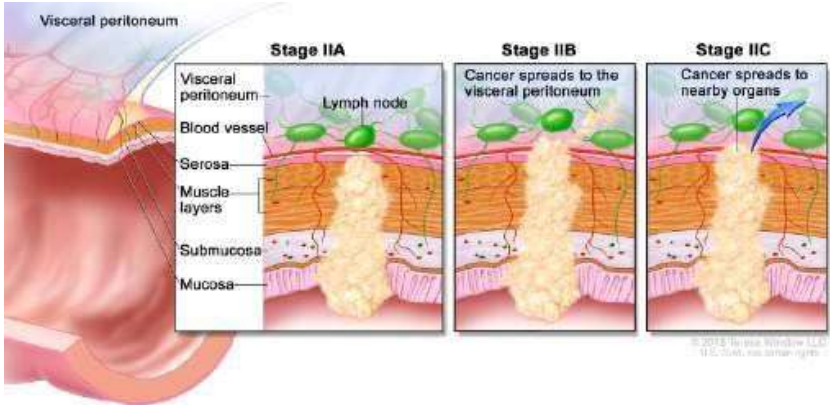
Stade IIA	T3 – N0 – M0	
Stade IIB	T4a – N0 – M0	
Stade IIC	T4b – N0 – M0	

Tableau 7 : Classification TNM (Stades IIIA, IIIB et IIIC)

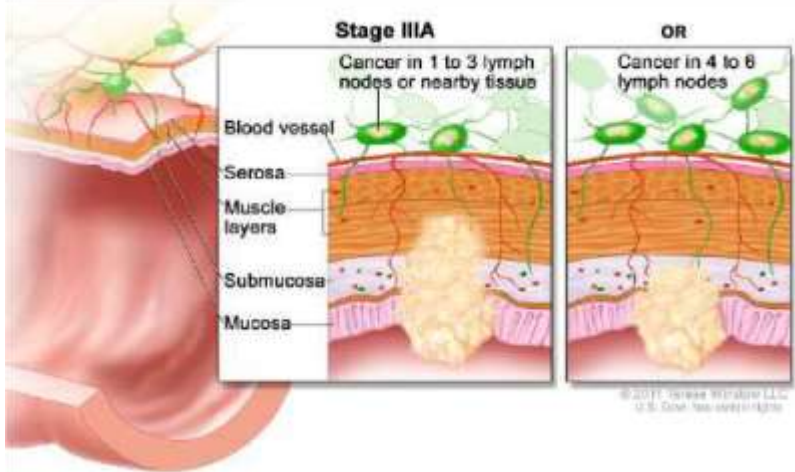
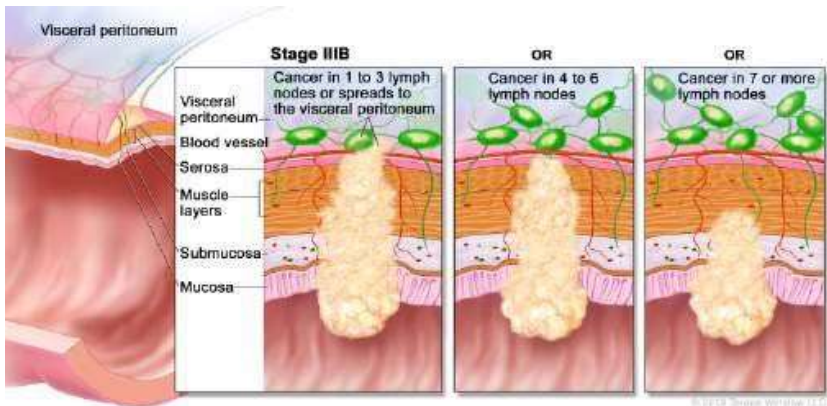
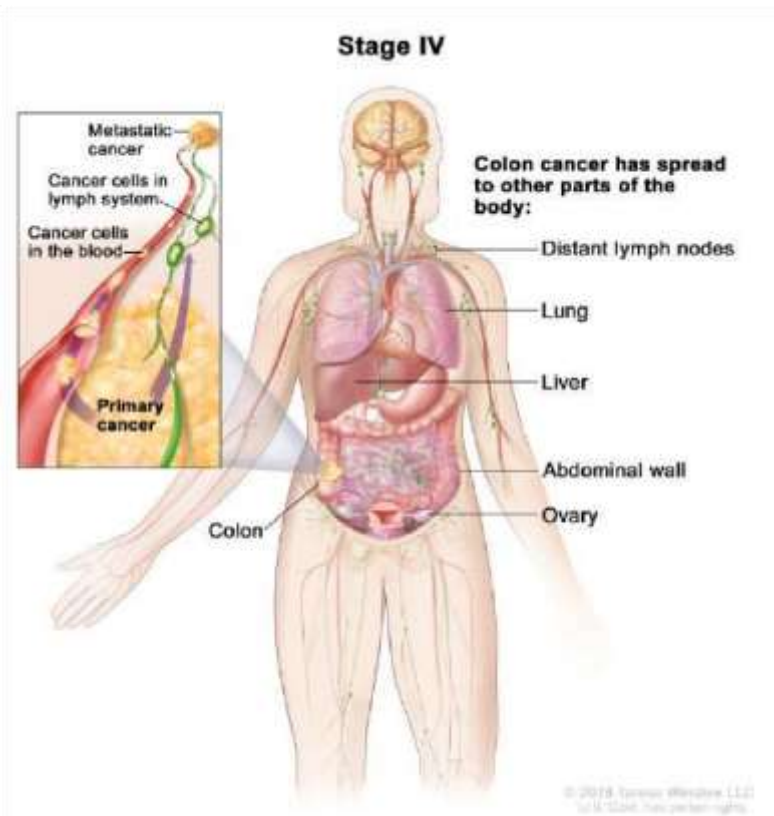
Stade IIIA	T1, T2 – N1 – M0	
	T1 – N2a – M0	
Stade IIIB	T3, T4a – N1 – M0	
	T2, T3 – N2a – M0	
	T1, T2 – N2b – M0	

Tableau 8 : Classification TNM (Stades IVA, IVB et IVC)

Stade IVA	Quel que soit T – Quel que soit N – M1a	 The diagram illustrates Stage IV colon cancer. It features a human silhouette with internal organs labeled: Distant lymph nodes, Lung, Liver, Abdominal wall, Ovary, and Colon. An inset box titled 'Metastatic cancer' shows 'Cancer cells in lymph system' and 'Cancer cells in the blood' originating from a 'Primary cancer' site in the colon. Text on the right states: 'Colon cancer has spread to other parts of the body:'. A copyright notice at the bottom right reads: '© 2018 Pearson Education, LLC. All rights reserved.'.
Stade IVB	Quel que soit T – Quel que soit N – M1b	
Stade IVC	Quel que soit T – Quel que soit N – M1c	

CHAPITRE II : LE 5-FLUOROURACILE (5FU)

1. Historique et rôle clinique

Le 5-fluorouracile (5-FU) est un antimétabolite fluoropyrimidine utilisé depuis plus de 60 ans développer dans les années 1950 pour traiter les tumeurs solides, notamment le cancer colorectal (CCR), les cancers du sein, et les cancers ORL (15)

Administration en monothérapie

Le 5-FU peut être administré en monothérapie selon un schéma connu sous le nom de protocole "De Gramont", également appelé LV5FU2 simplifié :

- Acide folinique : 400 mg/m² en perfusion sur 2 heures
- Bolus de 5-FU : 400 mg/m² administré sur 10 minutes
- Perfusion continue de 5-FU : 2400 mg/m² sur 48 heures, à l'aide d'un diffuseur portable

Ce protocole est renouvelé toutes les deux semaines. Il est indiqué à la fois dans le traitement adjuvant et dans le traitement des formes métastatiques du cancer colorectal. (15)

Administration en association

Le 5-FU est souvent utilisé en combinaison avec d'autres agents chimiothérapeutiques pour augmenter son efficacité :

- FOLFOX : association avec l'oxaliplatine
- FOLFIRI : association avec l'irinotécan
- FOLFIRINOX : association avec l'oxaliplatine et l'irinotécan (15)

Le protocole le plus couramment utilisé est le FOLFOX 4 simplifié, dans lequel la perfusion sur le deuxième jour est supprimée. D'autres variantes existent, comme le FOLFOX 6 et le FOLFOX 7, caractérisées par des doses plus élevées d'oxaliplatine (respectivement 100 mg/m² et 130 mg/m²).

2. Structure

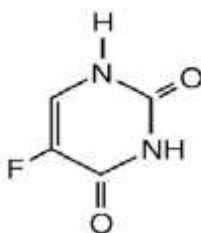


Figure 4 : Structure moléculaire en 2D du 5-fluorouracile

3. Anabolisme

Pour exercer son activité cytotoxique, le 5-FU doit d'abord subir un métabolisme intracellulaire. Le 5-FU et l'uracile pénètrent dans la cellule via un système de transport saturable. Puis, trois voies d'anabolisme permettent d'expliquer la cytotoxicité du 5-FU : la principale voie est l'inhibition de la synthèse endogène de thymidine, base pyrimidique essentielle à la synthèse de l'ADN. (16)

Le 5-FU est métabolisé en 5-FdUMP (5-fluorodésoxyuridine monophosphate) en intracellulaire. Le 5-FdUMP inhibe ensuite l'enzyme thymidilate synthétase (TS), responsable de la transformation du dUMP (désoxyuridine monophosphate) en thymidine. Un radical méthyle, le 5,10-MTHF (5,10-méthyltétrahydrofolate), permet de stabiliser le complexe 5-FdUMP – TS. (15) (16)

Les deux autres voies anaboliques du 5-FU sont moins bien démontrées. D'une part, après avoir subi une triple phosphorylation pour devenir le 5-FUTP (5-fluorouridine triphosphate), le 5-FU est incorporé dans les ARN de transfert, messagers et ribosomiques, interférant ainsi avec leur maturation, et entraînant des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse des protéines et enzymes.

D'autre part, il est transformé en 5-FUdR (5-fluorodésoxyuridine) puis phosphorylé trois fois pour aboutir au 5-FdUTP (5-fluorodésoxyuridine triphosphate) qui est inséré dans l'ADN, entraînant sa fragmentation. (16)

4. Catabolisme

Seule une faible fraction du 5-FU est dégradée en métabolites cytotoxiques. 60 à 90% de la molécule sont catabolisés par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) en 5-FUH2.

La DPD est présente dans de nombreux tissus avec une activité maximale dans les lymphocytes circulants et le foie. (16)

L'activité de cette enzyme suit un rythme circadien, à l'origine d'une variation du catabolisme du 5-FU sur 24 heures. Dans la plupart des tissus, le catabolisme du 5-FU s'arrête au 5-FUH2. Cependant, au niveau hépatique, le 5-FUH2 est catabolisé en 5-FUPA (acide 5-fluorouréidopropionique) par une deuxième enzyme, la dihydropyrimidase. Puis celui-ci est dégradé en α -fluoro β -alanine (FBAL) et en urée par la β -uréidopropionase. (16)

Le FBAL peut être converti en fluoroacétate, qui est responsable de la toxicité neurologique et cardiaque du 5-FU par inhibition du cycle de Krebs. Par ailleurs, des métabolites de FBAL conjugués par la N-acyl-CoA transférase ont été isolés dans la bile. (16)

Le conjugué FBAL-chénodésoxycholate présente une toxicité hépatique cholestatique et pourrait être en cause dans la toxicité hépatique des fluoropyrimidines. 60 à 80% du 5-FU sont éliminés par voie respiratoire sous forme de CO₂ et seuls environ 1,5% sont éliminés par les urines. (16)

Dans la fraction éliminée par les urines, le 5-FU est présent de 60 à 90 % sous forme de catabolites : 70% sous forme de FBAL, 15% sous forme non métabolisée et 10 % sous forme de 5-FUPA. Le 5-FUH₂, représente seulement moins de 1% des catabolites urinaires, du fait de son instabilité en solution aqueuse. (16)

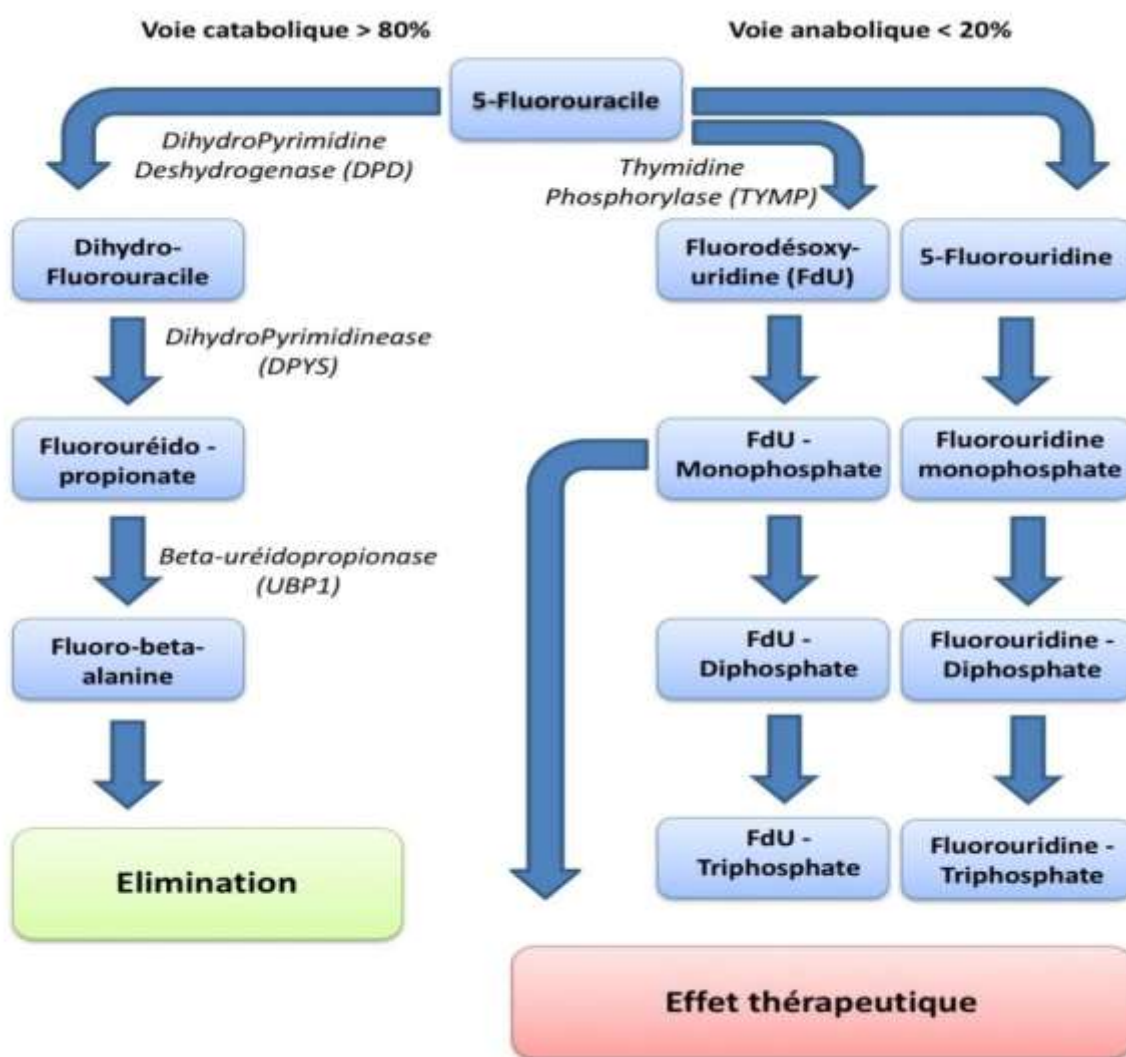


Figure 5 : Principales étapes du métabolisme du 5-FU

5. Mode d'action

Le 5-fluorouracile (5-FU) agit principalement en perturbant le métabolisme de l'uracile, une molécule essentielle à la synthèse des acides nucléiques et à la prolifération cellulaire rapide. (16)

Le 5-FU exerce une inhibition compétitive avec l'uracile, bloquant la méthylation de l'uracile en thymine par inhibition de la thymidylate synthétase, une enzyme clé de la synthèse de novo de la thymidine. Cette inhibition entraîne un déficit en ADN, ralentissant ainsi la division cellulaire et la prolifération tissulaire. Ce mécanisme constitue l'effet principal cytotoxique du 5-FU, notamment sur les cellules tumorales du cancer colorectal. (17)

Par ailleurs, le 5-FU est phosphorylé en 5-fluorouridine triphosphate (FUTP), qui s'incorpore à la place de l'uracile dans les ARN.

Cette incorporation provoque des erreurs lors de la lecture du code génétique, perturbant la synthèse des protéines, des enzymes cellulaires et des ribosomes, et contribuant ainsi à la toxicité globale du traitement. (17)

Enfin, le 5-FU inhibe partiellement l'uridine-phosphorylase, une enzyme impliquée dans le métabolisme de l'uridine, renforçant ainsi ses effets perturbateurs sur les processus métaboliques cellulaires.

Par cette triple action inhibition de la thymidylate synthétase, incorporation dans l'ARN, et inhibition de l'uridine-phosphorylase – le 5-FU agit de manière ciblée contre les cellules à renouvellement rapide, tout en étant à l'origine de nombreux effets secondaires limitant son utilisation. (16) (17)

6. Mécanisme d'action

6.1. Inhibition de la thymidylate synthétase (TS) par le FdUMP

La thymidylate synthétase, enzyme clé de la biosynthèse de novo des pyrimidines catalyse la méthylation du dUMP en dTMP précurseur essentiel de l'un des quatre désoxynucléotides nécessaires à la synthèse de l'ADN. L'action cytotoxique du 5-FU est due à la formation d'un complexe ternaire covalent $\text{FdUMP} + \text{TS} + 5,10\text{-méthylène-tétrahydrofolate}$ dont la dissociation est lente. In vivo, le FdUMP a une affinité pour la TS mille fois supérieure à celle du dUMP. L'inhibition de la TS entraîne une diminution importante du dTMP intracellulaire, conduisant à l'arrêt de la synthèse d'ADN. (17)

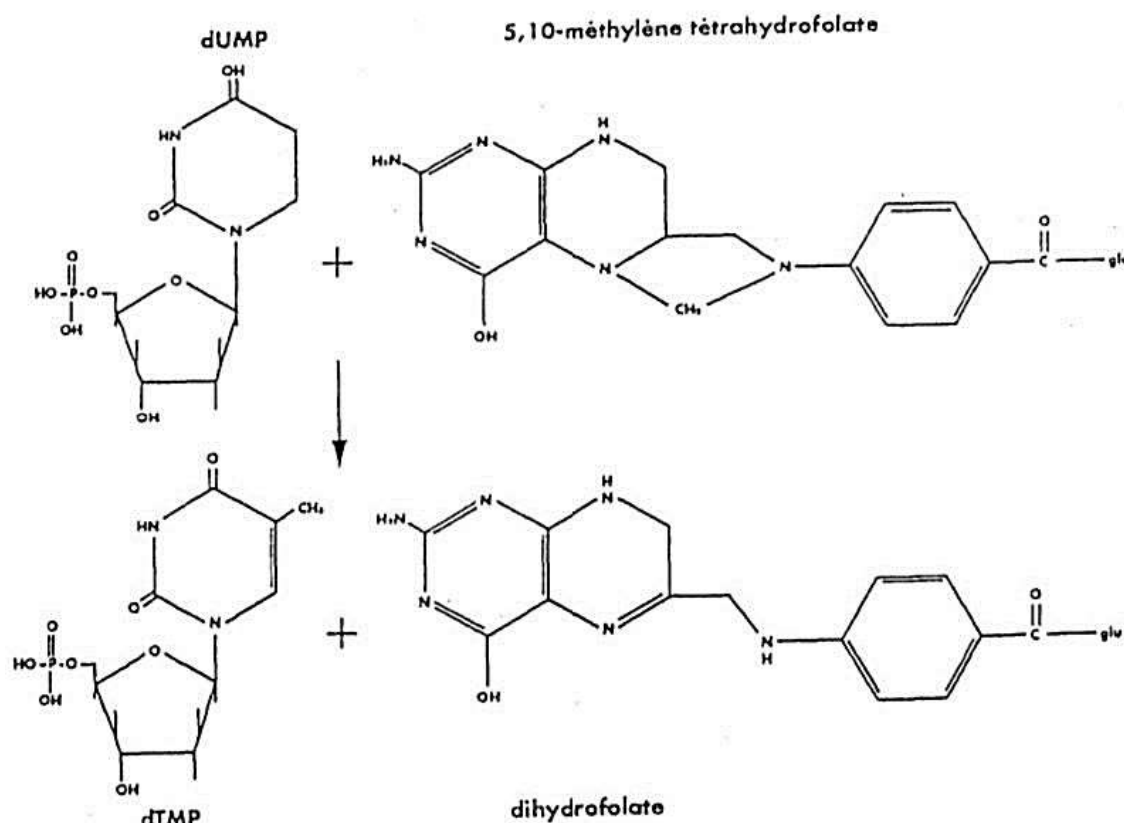


Figure 6 : Réaction catalysée par la thymidylate synthétase

6.2. Incorporation du FUTP dans les ARN

La principale altération biochimique résultant de l'incorporation du FUTP est l'inhibition de la maturation de l'ARN ribosomal. Le 5-FU provoque également une forte inhibition de la polyadénylation post-transcriptionnelle de l'ARN nucléaire. L'incorporation du FUTP dans l'ARN de transfert a pour conséquence une diminution du taux des bases mineures (ribothymidine, pseudo-uridine ...) générées à partir de l'uracile incorporé. Enfin il semblerait que l'incorporation de 5-FU dans l'ARN messager puisse provoquer la synthèse de protéines altérées. (17)

6.3. Incorporation du FdUTP dans l'ADN

Le FdUTP peut s'incorporer dans l'ADN du fait d'une faible activité ou d'une saturation des enzymes de « protection » comme la desoxyuridine-triphosphate diphosphorylase qui protège les cellules de l'incorporation d'uracile dans l'ADN ou l'uracile DNA glycolase qui retire spécifiquement les résidus pyrimidiques qui auraient été incorporés dans l'ADN. (17)

7. Toxicités

La toxicité du 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement du cancer colorectal est bien documentée et présente une variabilité interindividuelle importante, influencée par des facteurs pharmacogénétiques, pharmacocinétiques et cliniques. Les toxicités les plus fréquentes sont digestives (mucite, diarrhée, nausées, vomissements), hématologiques (neutropénie, leucopénie, thrombopénie), cutanées (syndrome main-pied), et plus rarement, cardiaques et neurologiques. (17)

Les troubles gastro-intestinaux constituent la toxicité la plus courante, survenant chez une majorité de patients, et peuvent être sévères, nécessitant parfois l'interruption du traitement. La mucite et la diarrhée sont particulièrement fréquentes et peuvent être dose-limitantes. Les toxicités hématologiques, notamment la neutropénie, sont également fréquentes et associées à un meilleur pronostic dans certaines études, suggérant un lien entre l'apparition de ces effets indésirables et l'efficacité du traitement. (17)

La cardiotoxicité du 5-FU, bien que moins fréquente (environ 5 % des patients), peut se manifester par des syndromes coronariens aigus, des douleurs thoraciques, des troubles du rythme, voire des infarctus du myocarde ou des arrêts cardiaques. Aucun facteur de risque clinique n'a été clairement identifié pour la toxicité cardiaque du 5-FU, contrairement à la capécitabine où une maladie coronarienne préexistante augmente le risque. Les événements cardiaques surviennent le plus souvent lors des premières semaines de traitement. (17)

Des différences de toxicité selon le sexe ont été observées, les femmes présentant un risque accru d'effets indésirables hématologiques (leucopénie) et cutanés (alopécie) par rapport aux hommes. La majorité des effets indésirables surviennent dans le premier mois d'administration. (17)

La variabilité de la toxicité est en grande partie liée au métabolisme du 5-FU, principalement via l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Les patients présentant un déficit partiel ou complet en DPD (génétique ou fonctionnel) sont exposés à un risque majeur de toxicité sévère, parfois fatale. L'évaluation du taux de dégradation du 5-FU permet d'identifier non seulement les métaboliseurs lents (à risque de surdosage/toxicité), mais aussi les métaboliseurs ultra-rapides, qui présentent également un risque accru de toxicité sévère. Les recommandations actuelles préconisent une réduction de dose chez les porteurs de variants DPYD, bien que l'impact sur l'efficacité puisse varier selon le contexte clinique. (17) Enfin, la toxicité neurologique et les toxicités rares (hépatite ischémique, cardiomyopathie de

stress, etc.) ont également été rapportées, mais restent exceptionnelles. En cas de toxicité aiguë sévère ou de surdosage, l'uridine triacétate est approuvé aux États-Unis pour une administration en urgence dans les 96 heures suivant l'exposition. (17)

En résumé, la toxicité du 5-FU en oncologie colorectale est polymorphe, dosedépendante, influencée par le sexe, le métabolisme individuel et la génétique, et peut engager le pronostic vital dans certains cas. Une surveillance rapprochée et une adaptation personnalisée. (17)

CHAPITRE III : Docking moléculaire

1. Introduction

Le Docking moléculaire est une méthode informatique permettant de prédire la conformation optimale d'un complexe protéine-ligand en simulant leur interaction dans le site actif de la protéine cible. (18)

En identifiant la disposition spatiale la plus stable, il révèle les interactions moléculaires (liaisons hydrogène, forces de Van der Waals) et aide à optimiser l'efficacité des ligands, comme les médicaments anticancéreux. (22) Développée à partir des années 1980, cette technique est devenue essentielle en recherche pharmaceutique pour la conception de médicaments et l'étude des mécanismes moléculaires. (18) En oncologie, le docking est utilisé pour modéliser l'inhibition d'enzymes, comme la thymidylate synthase (TS) par le 5fluorodéoxyuridine monophosphate (5-FdUMP), métabolite du 5-fluorouracile (5-FU), dans le traitement du cancer colorectal (CCR). (18)

Ses applications s'étendent à la médecine personnalisée, où il prédit la réponse aux traitements selon le profil génétique. Ce chapitre explore les principes, types, interactions, et outils du Docking moléculaire, soulignant son rôle dans la recherche biomédicale. (19)

2. Le Docking moléculaire

Le Docking moléculaire (Molecular Docking, en anglais), ou encore (Ancrage ou Amarrage moléculaire), est une technique qui consiste à faire interagir une petite molécule organique, appelée "ligand", dans le site actif d'une macromolécule (Protéine), appelée "récepteur". (20)

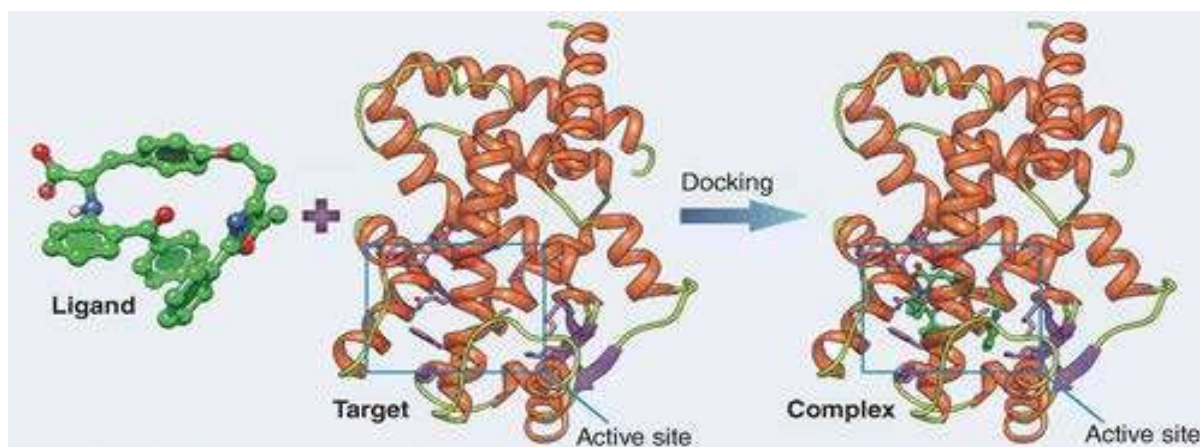


Figure 7 : Docking protéine-ligand

2.1. Principe de Docking

Le Docking moléculaire est une méthode bio-informatique utilisée pour prédire la manière dont une petite molécule (ligand) s'associe à une macromolécule cible, typiquement une protéine, en modélisant leur interaction tridimensionnelle. Le principe fondamental repose sur la recherche de la conformation et de l'orientation optimales du ligand dans le site de liaison de la cible, afin de former un complexe stable, généralement évalué par une fonction de scoring qui estime l'énergie de liaison ou l'affinité du complexe formé. (20)

Le processus de docking implique deux étapes principales : l'exploration de l'espace conformationnel pour générer différentes poses du ligand dans le site de liaison, et l'évaluation de ces poses à l'aide d'algorithmes de scoring qui prennent en compte des interactions telles que les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes, les forces de van der Waals et parfois des effets de solvant ou des contributions enthalpiques/entropiques. (22) Il existe trois types de docking moléculaire :

Docking rigide : le corps rigide est un modèle très simpliste qui considère les deux protéines comme deux corps solides rigides. (20)

Docking semi-flexible : le modèle semi-flexible est asymétrique ; l'une des molécules, généralement le plus petit ligand, est considérée comme flexible, tandis que le récepteur est considéré comme rigide. (20)

Docking flexible : les deux molécules sont considérées comme flexibles, même si le degré de flexibilité de l'une ou l'autre (ou des deux) est nécessairement limité ou simplifié (Halperin et al., 2002). (20)

3. Les interactions protéine-ligand

Les interactions qui régissent et stabilisent les structures tridimensionnelles des macromolécules sont généralement de diverses natures : (23)

3.1. Les interactions de Van Der Waals

Sont des interactions dues aux nuages électroniques entre deux atomes adjacents conduisant à la présence d'une force attractive pour des distances de 3-4 Å (ces forces comprennent une composante attractive à longue portée [forces de dispersion de London] et une composante répulsive à très courte portée). Par leur grand nombre, ces interactions jouent un rôle important dans la stabilisation des complexes et favorisent leur compacité. (23)

Mais ces interactions attractives deviennent négligeables au regard des interactions répulsives qui sont dues au trop grand rapprochement des nuages électroniques des atomes non liés considérés. C'est ce phénomène qui empêche d'avoir des interactions électrostatiques avec une distance extrêmement faible. (24)

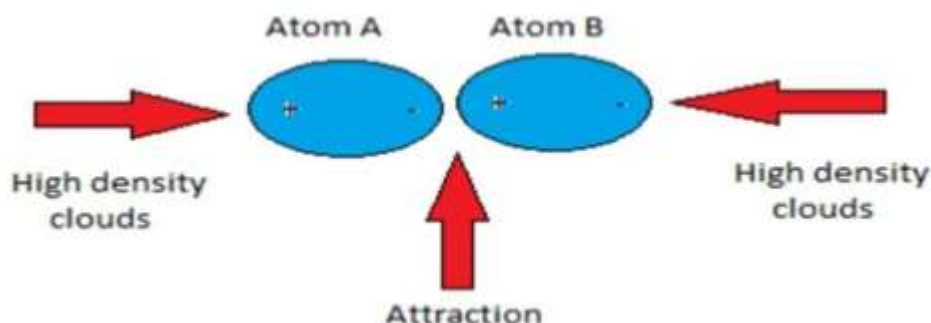


Figure 8 : Les forces de Van Der Waals

3.2. La liaison hydrogène

La liaison hydrogène est une force attractive qui s'opère entre deux groupes d'atomes impliquant un atome d'hydrogène. Cette liaison ne s'effectue pas avec n'importe quel atome. Il faut un donneur et un accepteur : (25)

Le donneur est l'atome d'hydrogène lié de manière covalente à un atome électronégatif : typiquement azote, oxygène, fluor. (25)

L'accepteur est un autre atome électronégatif : typiquement azote, oxygène ou fluor. La liaison hydrogène est donc le résultat d'une interaction dipôle-dipôle. (25)

Les liaisons hydrogène sont souvent décrites par deux paramètres : la longueur de la liaison et l'angle formé par les trois atomes. Les valeurs des angles et des distances varient respectivement de 90 à 180 degrés et de 1.2 à 4.0 Å. (25)

Ces liaisons jouent un rôle très important dans le repliement protéique, les changements conformationnels et la reconnaissance protéine/ ligand, elles affectent les propriétés physicochimiques des molécules telles que la solubilité et la perméabilité membranaire qui sont des éléments cruciaux pour le développement d'un nouveau médicament. (26)

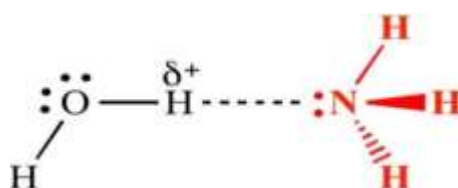


Figure 9 : La liaison Hydrogène

3.3. Les liaisons ioniques

Les liaisons ioniques ou ponts salins résultent d'une force d'attraction électrostatique entre deux atomes de charges opposées. La distance pour une liaison saline doit être inférieure à 4,0-4,5 Å et sa force reste très importante pour une interaction non covalente qui peut atteindre 10 Kcal/mol. (27)

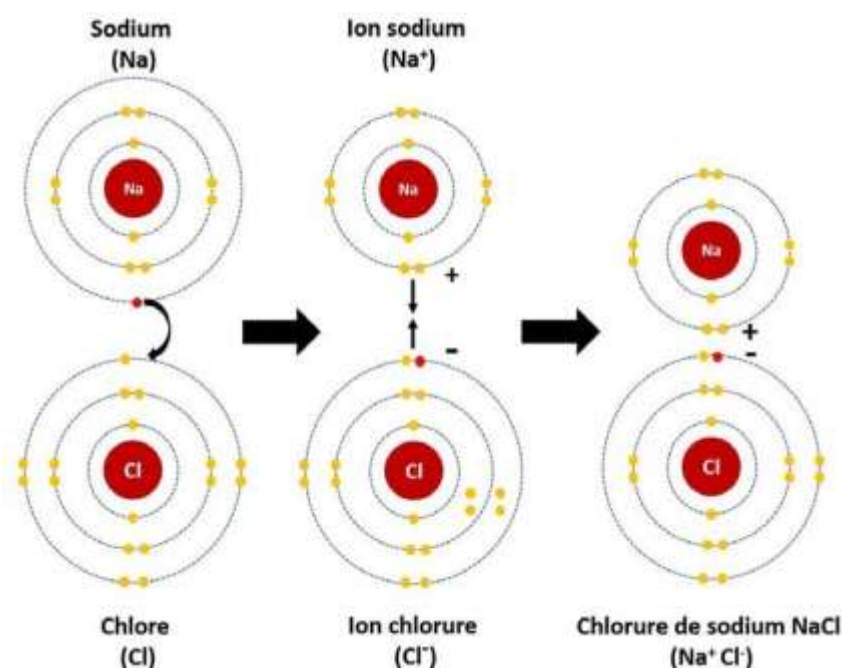


Figure 10 : Les liaisons ioniques (28)

3.4. Les interactions hydrophobes

Les interactions hydrophobes sont créées par le regroupement des molécules non polaires qui ne sont pas capables de former de liaisons hydrogène et ne peuvent donc pas s'hydrater, ces molécules possèdent une très faible affinité pour le solvant où elles sont dissoutes (eau). Ce type d'interactions est le plus fréquent dans les études d'interactions protéine-ligand pour augmenter l'affinité du ligand. (24) (29)

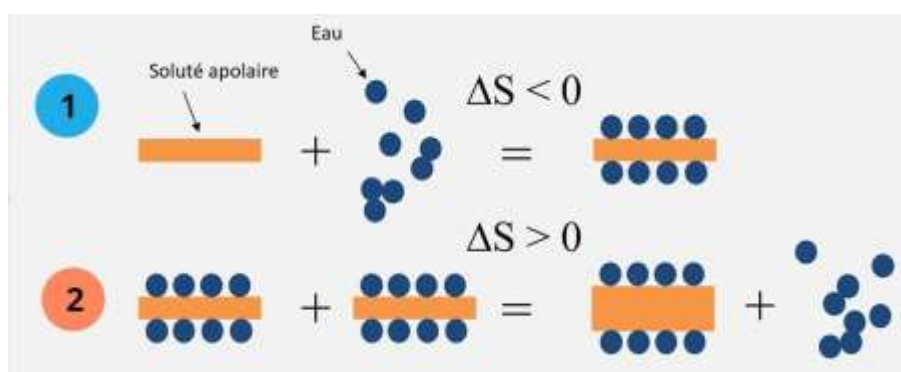


Figure 11 : Les interactions hydrophobes (30)

3.5. Interactions électrostatiques

Certains acides aminés peuvent être chargés positivement ou négativement, ce qui donne lieu à des interactions électrostatiques. Ces interactions électrostatiques agissent à "longues" distances (autour de 10 Å), entre des groupes d'atomes électriquement chargés. (31)

4. Les outils du Docking moléculaire

4.1. Les récepteurs

La première grande voie d'étude et de conception de molécules bioactives par modélisation moléculaire est celle qui se fonde sur la structure des récepteurs. (32)

Cette approche est basée sur l'exploitation de la structure moléculaire tridimensionnelle de la protéine cible. (32)

Trois méthodes expérimentales permettent aujourd'hui de déterminer la structure des protéines : la résonance magnétique nucléaire (RMN), la microscopie électronique et la cristallographie par rayons X. (33)

Cette dernière technique est responsable de la majorité des structures issues d'une base de données de structures appelée la Protéine Data Bank (PDB). (33)

Si la cible n'est pas encore déposée au niveau de la banque, et cette dernière contient une protéine avec des séquences similaires, la modélisation par homologie intervient afin de construire la structure 3D de la cible souhaitée. (34)

4.2. Les ligands

Un ligand est une substance qui forme un complexe avec une biomolécule à des fins biologiques. Dans la liaison protéine-ligand, le ligand est généralement une molécule qui produit un signal en se liant à un site sur une protéine. Jouant en général un rôle fonctionnel : stabilisation structurale, catalyse, modulation d'une activité enzymatique, transmission d'un signal. (35)

Le choix du ligand est une étape très importante pour le succès du docking moléculaire, il y a deux grandes sources de structures chimiques des ligands qui doivent être en 3D : La première représente des ligands de la PDB ou de la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et enregistrer dans différents formats (pdb, mol, mol2...etc.) grâce à des logiciels de construction moléculaire 3D tels que chemDraw, Titan, Sybyl. (20)

4.3. Les Programmes du Docking

Plus de 30 logiciels de docking sont actuellement disponibles qu'ils soient commerciaux ou libres. Ces programmes présentent des algorithmes de recherche et des fonctions de score variés. (21)

Les cinq les plus fréquemment cités sont : AutoDock, GOLD, Flex X, DOCK et ICM.

- **AutoDock / AutoDock Vina** : Open source, basé sur des algorithmes génétiques et Monte Carlo.
- **GOLD** : Logiciel commercial utilisant des algorithmes évolutionnaires.
- **FlexX** : Rapide, utilisant l'ancrage incrémental du ligand.
- **DOCK** : L'un des plus anciens, évaluant la complémentarité géométrique.
- **ICM** : Logiciel commercial reconnu pour sa haute précision.

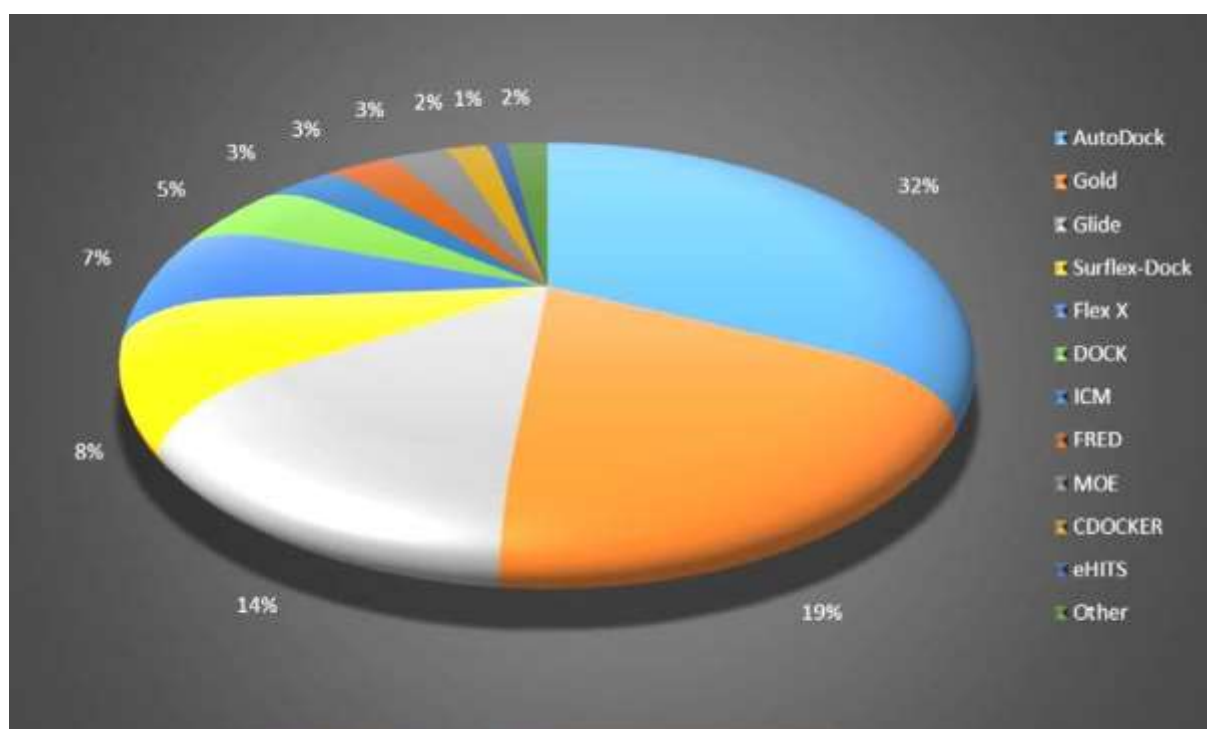


Figure 12 : Utilisation des différents logiciels de docking. (36)

CHAPITRE IV : MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Cadre de l'étude clinique

Cette étude a été réalisée au sein du service d'oncologie de l'hôpital public de Laghouat, sous la supervision du Pr Sakhri, médecin oncologue. Elle s'inscrit dans le cadre d'un stage de 30 jours, ayant pour but de contribuer à une meilleure compréhension de la toxicité des traitements utilisés chez les patients atteints de cancer colorectal.

1.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, fondée sur l'analyse des dossiers médicaux archivés entre janvier 2022 et avril 2024. Ce type d'étude permet d'évaluer les caractéristiques cliniques et les effets secondaires observés après traitement, à partir de données déjà existantes.

1.2. Population d'étude

Critères d'inclusion Patients diagnostiqués avec un cancer colorectal confirmé histologiquement (adénocarcinome). Patients ayant reçu une chimiothérapie incluant le 5Fluorouracile (5-FU) dans leur protocole. Dossiers complets comportant des informations cliniques exploitables. **Critères d'exclusion** Dossiers incomplets. Patients ayant reçu d'autres protocoles sans 5-FU. Patients non suivis jusqu'à la fin du protocole de chimiothérapie.

1.3. Données collectées

Les données ont été extraites manuellement des dossiers médicaux papier ou numériques en consultation avec le médecin encadrant. Les variables suivantes ont été recueillies :

- ✓ Données démographiques : âge, sexe.
- ✓ Données cliniques : effets secondaires observés pendant ou après le traitement (digestifs, hématologiques, cutanés, neurologiques, etc.).
- ✓ Protocole de traitement : schémas de chimiothérapie utilisés (ex : FOLFOX, FOLFIRI, etc.).

1.4. Traitement et analyse des données

Les données ont été regroupées dans un tableau Excel et analysées à l'aide d'outils statistiques descriptifs (moyennes, pourcentages, diagrammes). Une attention particulière a été portée à :

- ✓ La répartition des patients selon l'âge et le sexe.
- ✓ La fréquence et la nature des effets secondaires selon les médicaments utilisés.

- ✓ L'identification du médicament le plus fréquemment associé à des effets toxiques importants.

Sélection du médicament cible À la suite de cette analyse, le 5-Fluorouracile (5-FU) a été identifié comme : le médicament le plus largement utilisé dans les protocoles, celui dont les effets secondaires ont été les plus marquants et fréquents, et la molécule centrale dans la majorité des protocoles administrés aux patients.

Cette sélection a guidé la suite de notre travail, orienté vers une étude bio-informatique in-silico approfondie sur le 5-FU.

2. Etude bio-informatique

La manipulation du Docking nécessite l'utilisation des outils suivants :

2.1. Micro-ordinateur

Les travaux pratiques de cette étude ont été réalisés à l'aide de deux micro-ordinateurs, sur lesquels l'ensemble des logiciels nécessaires ont été installés. Le système d'exploitation utilisé est Windows10. Les caractéristiques des deux machines sont les suivantes :

- Ordinateur 1 (HP) : processeur Intel(R)
- Ordinateur 2 (Lenovo) : processeur Intel(R) Celeron (R) CPU N 3060 @ 1.60 GHz et une mémoire vive de 2Go.

2.2. Réseau Internet

L'accès à Internet a constitué un outil indispensable tout au long de cette étude. Il a permis :

- Le téléchargement des programmes nécessaires à la simulation in silico
- L'obtention des structures tridimensionnelles des complexes protéiques à partir de bases de données spécialisées
- La simulation des propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques des molécules étudiées
- La recherche documentaire et l'accès à des publications scientifiques pertinent

2.3. Banques de données

PDB (Protein Data Bank)

La Protein Data Bank (PDB) est une base de données mondiale regroupant les structures tridimensionnelles de macromolécules biologiques, principalement des protéines et des acides nucléiques. Ces structures sont principalement déterminées par cristallographie aux rayons X, spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) ou Cryo-microscopie électronique.

La plateforme est librement accessible et permet le téléchargement des structures 3D des macromolécules. Elle fournit également de nombreuses informations utiles à l'étude in silico, telles que :

- Les codes des ligands associés à chaque protéine.
- Certaines valeurs d'affinité biologique (ex. : IC₅₀) lorsqu'elles sont disponibles.
- Les propriétés physico-chimiques des ligands ou des protéines.
- Des annotations fonctionnelles et structurales détaillées.

PubChem

PubChem est l'une des plus vastes bases de données chimiques librement accessibles dans le monde. Cette chimiothèque numérique permet la recherche de composés chimiques selon différents critères : nom, formule moléculaire, structure chimique, ou encore à l'aide d'identifiants spécifiques (CID, InChI, SMILES, etc.). PubChem fournit un large éventail d'informations sur chaque molécule, notamment : (38)

- Les propriétés chimiques et physiques (masse molaire, polarité, solubilité, etc.)
- Les données de sécurité et de toxicité
- Les liens vers des brevets et des publications scientifiques
- Des informations pharmacologiques et biologiques, selon la molécule.

DrugBank

DrugBank est une ressource unique en bio-informatique et en chimio-informatique, combinant des données détaillées sur les médicaments avec des informations complètes sur leurs cibles biologiques. Elle intègre à la fois des aspects chimiques, pharmacologiques et pharmaceutiques des médicaments, qu'ils soient approuvés, expérimentaux ou retirés du marché. (39)

DrugBank fournit notamment :

- Des informations sur la structure, la formule moléculaire, les propriétés physicochimiques et ADMET (absorption, distribution, métabolisme, excrétion, toxicité) des médicaments
- Des données sur les mécanismes d'action, les effets secondaires et les interactions médicamenteuses
- Des détails sur les cibles moléculaires des médicaments
- Des liens vers des études cliniques, publications scientifiques et bases de données complémentaires.

Comparative Toxicogenomics Database (CTD)

CTD est une base de données en ligne utilisée dans cette étude pour l'identification des gènes cibles associés au 5-fluorouracile (5-FU). Cet outil permet d'explorer les relations entre les produits chimiques, les gènes et les maladies en se basant sur des données expérimentales et des publications scientifiques. (40)

STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins)

String est une base dédiée à l'analyse des interactions protéine-protéine. Dans cette étude, elle a été utilisée pour identifier les gènes essentiels et explorer les relations fonctionnelles entre les protéines codées par les gènes cibles associés au 5-FU. (41)

Grâce à STRING, il a été possible d'évaluer la centralité des gènes dans le réseau d'interactions afin de détecter les nœuds clés jouant un rôle crucial dans les mécanismes d'action du médicament. (41)

ADMTLab (Analysis and Data Mining Tool Laboratory)

ADMTLab est un logiciel développé pour l'analyse topologique des réseaux biologiques. Il permet d'extraire automatiquement des paramètres tels que le degré, la centralité d'intermédiarité (betweenness centrality), et la centralité de proximité (closeness centrality), qui sont essentiels pour l'identification des gènes clés dans un réseau d'interactions protéineprotéine. (42)

2.4. Programmes et logiciels utilisé

Chaque programme a joué un rôle spécifique dans le processus in-silico.

Open Babel (version 2.4.2)

Open Babel est un outil libre, couramment utilisé pour la conversion de formats de fichiers chimiques. Il permet de manipuler un grand nombre de types de fichiers (tels que.pdb, .mol, .mol2, .sdf, etc.) et assure ainsi l'interopérabilité entre différents logiciels utilisés en modélisation moléculaire. (43)

Dans notre étude, Open Babel a été principalement utilisé pour :

- Convertir les fichiers de structure de l'enzyme et du ligand vers des formats compatibles avec les logiciels de docking
- Simplifier la gestion et la préparation des fichiers chimiques avant leur traitement par AutoDock Tools ou d'autres programmes.

GeneMANIA

GeneMANIA est un outil en ligne de prédiction d'interactions génétiques, utilisé pour analyser les interactions fonctionnelles entre les gènes cibles. Il permet d'explorer les réseaux complexes d'interactions, notamment les interactions protéine-protéine, la co-expression, la colocalisation et les voies biologiques partagées. (44)

Metascape

Metascape est une plateforme web d'analyse biofonctionnelle utilisée pour l'enrichissement fonctionnel et l'analyse des voies métaboliques. Elle permet d'identifier les voies biologiques, les processus cellulaires et les fonctions moléculaires associés à une liste de gènes. (45)

CHEA3 (ChIP-X Enrichment Analysis 3)

CHEA3 est un outil en ligne d'enrichissement transcriptionnel. Il permet d'identifier les facteurs de transcription susceptibles de réguler une liste de gènes cibles. (46)

MIENTURNET (MicroRNA ENrichment TURned NETwork)

MIENTURNET est une plateforme web, conçue pour la prédiction et la visualisation des réseaux d'interaction entre microARN (miARN) et gènes cibles. (47)

BIOVIA Discovery Studio Visualizer (version gratuite)

BIOVIA est un logiciel de modélisation moléculaire disponible en téléchargement. Il a été utilisé dans cette étude pour visualiser en 3D les structures moléculaires, préparer les ligands et les protéines, et analyser les interactions issues du docking moléculaire. (48)

IBM SPSS

IBM SPSS Statistics (version 20) – un logiciel dédié à l'analyse statistique permettant la réalisation d'analyses descriptives et inférentielles des données recueillies.

3. Méthodes

Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique (PK/PD) : La première étape consiste à développer un modèle mécanistique intégrant l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du 5-FU, ainsi que ses effets sur la prolifération tumorale. Ce modèle prend en compte l'inhibition de la thymidylate synthase, l'incorporation du 5-FU dans l'ADN/ARN, l'induction de cassures double-brin (DSB), et la dynamique des métabolites actifs.

Analyses transcriptomiques et métabolomiques : L'intégration de données omiques (transcriptomique, métabolomique) permet d'identifier les voies moléculaires et métaboliques impliquées dans la toxicité du 5-FU. Les analyses transcriptomiques révèlent les gènes et les voies de signalisation affectés (cycle cellulaire, p53, stress oxydatif, apoptose, transport de petites molécules, réponse immunitaire), tandis que la métabolomique met en évidence les altérations du métabolisme énergétique, notamment un basculement potentiel du cycle de Krebs vers le métabolisme des acides gras.

Identification de biomarqueurs de toxicité : Les modèles in silico permettent de croiser les données issues des analyses omiques pour identifier des biomarqueurs potentiels de toxicité, tels que des gènes différentiellement exprimés ou des signatures métaboliques spécifiques, qui peuvent être validés dans des modèles organoïdes ou des tissus de patients.

Validation croisée et optimisation des protocoles : Les résultats des simulations sont comparés aux données cliniques pour valider les prédictions du modèle.

Préparation des molécules au docking moléculaire

3.1. Choix de ligand

Le 5-fluorouracile (5-FU) a été choisi comme ligand de notre étude. Il s'agit d'un agent chimiothérapeutique couramment utilisé dans le traitement du cancer colorectal.

3.2. Préparation de ligand

Le ligand étudié dans ce travail est le 5-fluoro-2-désoxyuridine-5-monophosphate (5-FdUMP), métabolite actif du 5-fluorouracile (5-FU), responsable de l'inhibition de la thymidylate synthase.

Sa structure tridimensionnelle a été téléchargée depuis la base de données PubChem au format SDF. Ce format a ensuite été converti au format PDB à l'aide du logiciel Open Babel, puis préparé pour l'analyse de docking.

La préparation du ligand a été effectuée à l'aide du logiciel AutoDock Tools 1.5.7, en suivant les étapes suivantes :

- Ajout des hydrogènes polaires nécessaires.
- Attribution des charges partielles de type Gasteiger.
- Définition des liaisons rotatables (si applicable).
- Sauvegarde du ligand au format PDBQT, requis pour l'utilisation dans AutoDock Vina.

Ces étapes sont indispensables pour garantir une simulation de docking fiable, en assurant que la conformation et les propriétés électroniques du ligand soient correctement prises en compte

3.3. Choix de la protéine cible

Protéine a été sélectionnée comme cible biologique pertinente dans le cadre de notre étude : *Thymidylate Synthase* (TS) : une enzyme clé impliquée dans la synthèse des nucléotides, cible principale du 5-FU via son métabolite actif (5-FdUMP).

3.4. Préparation de la protéine cible

La sélection des structures 3D a été réalisée à partir de la base de données Protein Data Bank (PDB). Le choix des structures s'est basé sur plusieurs critères :

- Origine *Homo sapiens* (organisme humain)
- Bonne résolution cristallographique (inférieure à 2.5 Å)
- Présence d'un ligand natif (dUMP, 5-FdUMP ou analogue) pour faciliter l'identification du site actif.

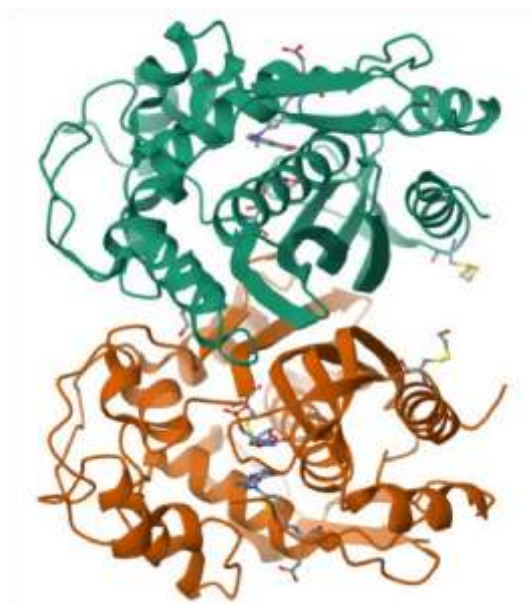


Figure 13 : Structure tridimensionnelle du complexe de la Thymidylate Synthase (TS) montrant les différentes chaînes protéiques en couleurs distinctes

CHAPITRE V : RÉSULTATS et DISCUSSION

1. Identification des gènes cibles

L'exploration de la base de données Comparative Toxicogenomics Database (CTD) a permis d'identifier 65 gènes cibles associés à la toxicité du 5-fluorouracile (5-FU) dans le cadre du cancer colorectal. Ces gènes jouent des rôles clés dans plusieurs processus biologiques cruciaux, que l'on peut regrouper en plusieurs catégories fonctionnelles. Voici une description détaillée des principales catégories et des gènes associés, en respectant la structure fournie (49) :

1.1. Apoptose

Ces gènes sont impliqués dans la régulation de la mort cellulaire programmée, un mécanisme essentiel pour éliminer les cellules cancéreuses en réponse au traitement par 5-FU:

- **BAK1** (BCL2 Antagonist/Killer 1) : Encode une protéine pro-apoptotique de la famille BCL2, qui favorise la perméabilisation de la membrane mitochondriale, entraînant la libération de cytochrome c et l'activation des caspases. (49)
- **BAX** (BCL2-Associated X Protein) : Similaire à BAK1, BAX promeut l'apoptose en interagissant avec la membrane mitochondriale, jouant un rôle clé dans la sensibilité des cellules au 5-FU. (49)
- **BCL2** (B-Cell Lymphoma 2) : Gène anti-apoptotique qui inhibe la mort cellulaire en empêchant la libération de cytochrome c. Une surexpression de BCL2 peut contribuer à la résistance au 5-FU. (49)
- **TP53** (Tumor Protein P53) : Connue comme le « gardien du génome », TP53 régule l'apoptose en réponse à des dommages à l'ADN causés par le 5-FU, activant des gènes pro-apoptotiques comme BAX. (49)
- **XAF1** (XIAP-Associated Factor 1) : Favorise l'apoptose en inhibant les protéines antiapoptotiques comme XIAP, renforçant ainsi l'effet cytotoxique du 5-FU.

1.2. Prolifération cellulaire

Ces gènes régulent la division et la croissance des cellules, des processus souvent dérégulés dans le cancer colorectal et influencés par le 5-FU :

- **MKI67** (Marker of Proliferation Ki-67) : Un marqueur de prolifération cellulaire exprimé dans les phases actives du cycle cellulaire (G1, S, G2, M). Sa downregulation par le 5-FU indique une inhibition de la prolifération.

- **CCND1** et **CCND2** (Cyclin D1 et D2) : Codent pour des cyclines qui régulent la progression du cycle cellulaire en activant les kinases dépendantes des cyclines (CDK4/6). Leur expression peut être modulée par le 5-FU, affectant la prolifération.
- **MYC** (MYC Proto-Oncogene) : Un facteur de transcription qui promeut la prolifération cellulaire et la synthèse d'ADN. Le 5-FU peut inhiber MYC, contribuant à l'arrêt du cycle cellulaire. (49)

1.3. Signalisation de stress et inflammation

Ces gènes sont impliqués dans la réponse cellulaire au stress et aux processus inflammatoires, souvent exacerbés par la toxicité du 5-FU :

- **IL1B** (Interleukin 1 Beta) : Une cytokine pro-inflammatoire qui peut être induite par le 5-FU, contribuant à l'inflammation des tissus et aux effets secondaires comme la mucosite.
- **TNF** (Tumor Necrosis Factor) : Une cytokine impliquée dans l'inflammation et l'apoptose. Son activation par le 5-FU peut amplifier la cytotoxicité, mais aussi les dommages collatéraux aux tissus sains.
- **RELA** (RELA Proto-Oncogene, NF-kB Subunit) : Composante clé du complexe NF-kB, qui régule les gènes de l'inflammation et de la survie cellulaire. Le 5-FU peut activer ou inhiber NF-kB selon le contexte.
- **NFKB1** (Nuclear Factor Kappa B Subunit 1) : Autre sous-unité de NF-kB, jouant un rôle dans la réponse au stress oxydatif et à l'inflammation induite par le 5-FU.
- **STAT3** (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) : Facteur de transcription activé en réponse au stress et aux cytokines, influençant la survie cellulaire et la résistance au 5-FU. (49)

1.4. Métabolisme et réponse au médicament

Ces gènes sont directement impliqués dans le métabolisme du 5-FU et dans la réponse pharmacologique des cellules :

- **DPYD** (Dihydropyrimidine Dehydrogenase) : Code pour l'enzyme clé qui catabolise le 5-FU. Des polymorphismes dans DPYD sont associés à une toxicité accrue due à une diminution de la dégradation du 5-FU.
- **TYMS** (Thymidylate Synthetase) : Cible principale du 5-FU, cette enzyme est inhibée par le métabolite actif du 5-FU, entraînant une perturbation de la synthèse d'ADN.

- **UMPS** (Uridine Monophosphate Synthetase) : Impliquée dans la voie des pyrimidines, cette enzyme est affectée par le 5-FU, contribuant à son effet cytotoxique.
- **MTHFR** (Méthylentetrahydrofolate Reductase) : Joue un rôle dans le métabolisme des folates, essentiel pour l'efficacité du 5-FU. Des variantes génétiques peuvent influencer la réponse au traitement.
- **TYMP** (Thymidine Phosphorylase) : Convertit le 5-FU en métabolites actifs, influençant son efficacité et sa toxicité.

1.5. Réparation de l'ADN

Ces gènes sont impliqués dans la réparation des dommages à l'ADN causés par le 5-FU, influençant la sensibilité ou la résistance au traitement :

- **MLH1** (MutL Homolog 1) : Participe à la réparation des mésappariements de l'ADN (MMR). Une déficience en MLH1 est associée à la résistance au 5-FU dans le cancer colorectal.
- **PCNA** (Proliferating Cell Nuclear Antigen) : Protéine essentielle pour la réplication et la réparation de l'ADN. Elle interagit avec les mécanismes de réponse aux dommages induits par le 5-FU.

2. Analyse des interactions génétiques via GeneMANIA

Les types d'interactions représentés incluent la co-expression (lignes violet), les voies métaboliques « pathway » (lignes bleues), et les interactions physiques (lignes rouge).

La ligne bleue reliant DPYD, TYMS et UMPS met en évidence les principales voies métaboliques du 5-FU, gènes qui déterminent la conversion du médicament en métabolites actifs ou toxiques.

La ligne rouge entre BAX, BCL2 et TP53 indique les interactions physiques clés qui déclenchent l'apoptose suite à des lésions de l'ADN induites par le 5-FU.

La ligne violette reliant RELA, NFKB1 et TNF indique la co-expression induite par l'inflammation et le stress oxydatif, un effet secondaire fréquent du 5-FU.

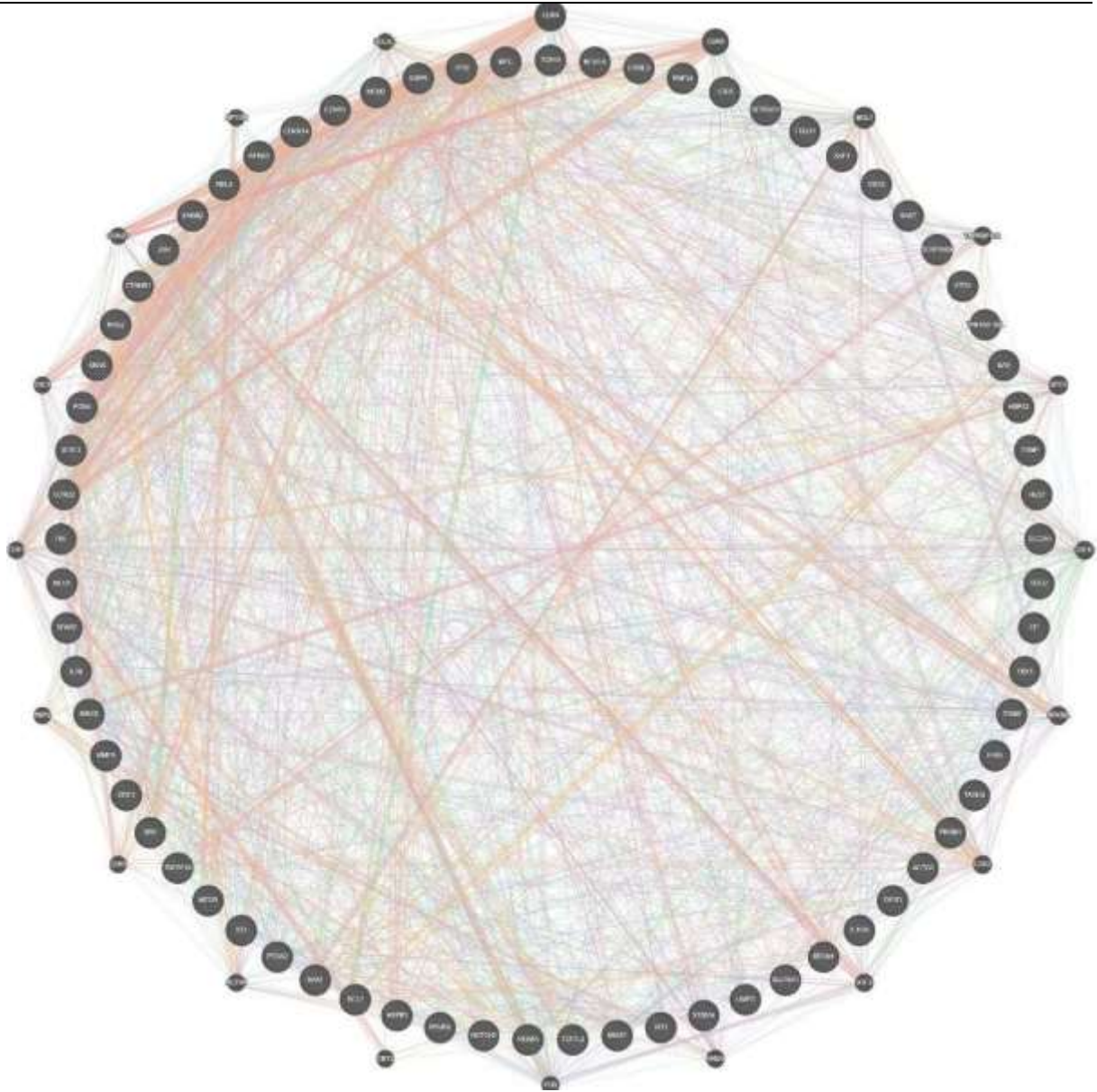


Figure 14 : Réseau d'interaction Gène-Gène prédit par Gene MANIA pour le 5-FU

Tableau 9 : Classification et pourcentage des interactions protéiques liées au 5-FU

Types d'interactions	Pourcentage (%)	Interprétation rapide
●● Interactions physique	44.63 %	Interactions directes
Co-expression	31.87 %	Gènes corégulés
Interactions génétiques	9.36 %	Relations fonctionnelles
Interactions prédites	5.93 %	Déduites par algorithmes

●● Colocalisation	4.73 %	Même compartiment cellulaire
Partage de voies métaboliques	2.97%	Même cascades biochimiques
Domaines protéiques partagés	0.51 %	Fonction commune

Le pourcentage élevé d'interactions physiques (44,63 %) confirme l'existence d'une synergie directe entre les protéines affectées par le 5-FU, renforçant l'hypothèse selon laquelle le médicament cible les complexes protéiques structurés dans les cellules tumorales.

La forte co-expression (31,87 %) est également cohérente avec les effets transcriptionnels du 5-FU, connu pour induire des réponses synergiques au stress et aux dommages à l'ADN.

La présence d'une colocalisation et d'une participation à des voies communes, bien que moins évidente, renforce la cohérence fonctionnelle des cibles identifiées et étaye leur impact systémique sur de multiples processus biologiques.

3. Analyse fonctionnelle des gènes cibles par Metascape

Les résultats de Metascape confirment les observations précédentes selon lesquelles le 5FU exerce ses effets par la régulation multifactorielle de multiples processus biologiques clés.

Les points les plus pertinents sont les suivants :

- L'importance des « voies cancéreuses » confirme l'implication directe des gènes cibles dans la régulation des mécanismes tumoraux.
- L'activation des voies de l'apoptose et du stress oxydatif est cohérente avec les effets cytotoxiques recherchés du 5-FU, mais également avec ses effets secondaires observés dans les tissus sains.
- L'implication de voies telles que la « réponse aux stimuli xénobiotiques » et la « signalisation de la gastrine » indique une toxicité digestive potentielle, un effet secondaire bien connu du 5-FU (mucite, nausées).
- L'enrichissement des voies de différenciation cellulaire, de morphogénèse tissulaire et d'inflammation reflète une altération significative de l'homéostasie cellulaire, expliquant certains effets secondaires à long terme tels que la fibrose ou l'immunosuppression.

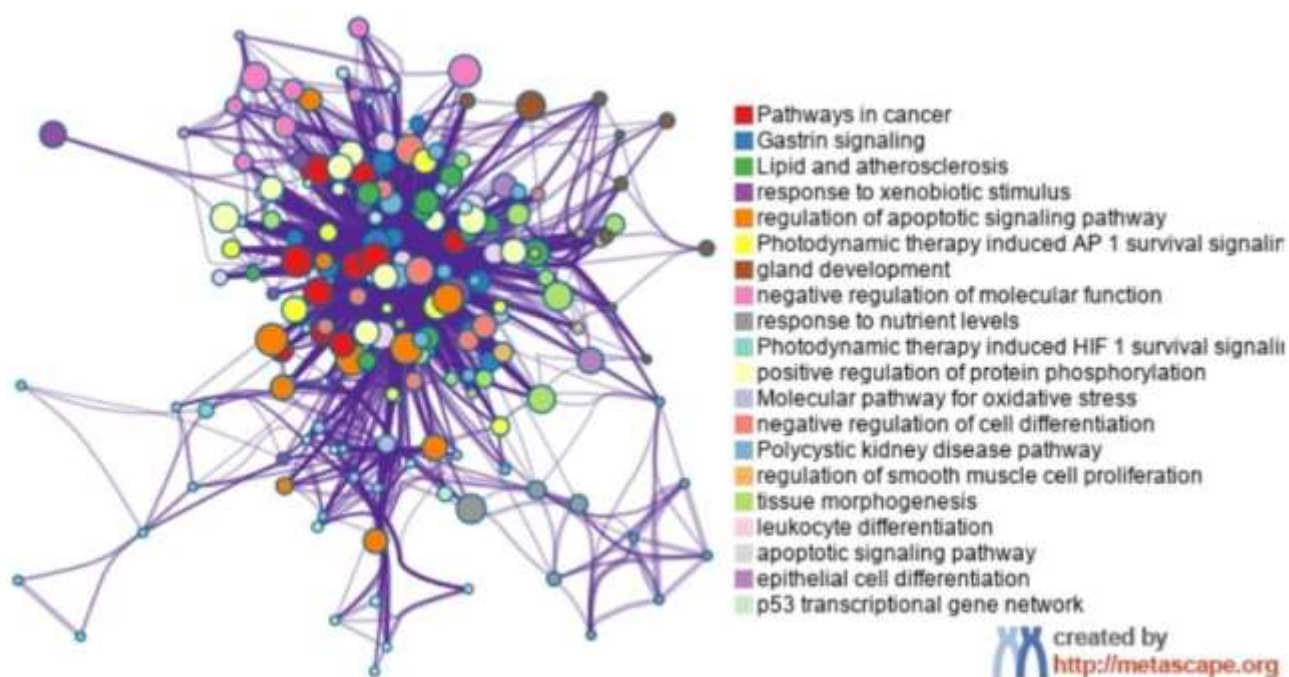


Figure 15 : Les processus biologiques

4. Analyse des gènes essentiels via STRING et filtrage EXCEL

À partir des données d'interactions protéiques générées par la plateforme STRING, un réseau PPI de tous les gènes cibles du 5-fluorouracile a été construit.

Les données ont été exportées vers Excel pour analyse topologique, et les valeurs de centralité (degree, betweenness, Closeness) ont été utilisées pour identifier les gènes essentiels, également appelés pôles fonctionnels.

Étant donné que les gènes présentant les valeurs de centralité les plus élevées jouent un rôle dans la construction des structures lors des interactions protéiques, ils sont considérés comme des gènes essentiels du réseau.

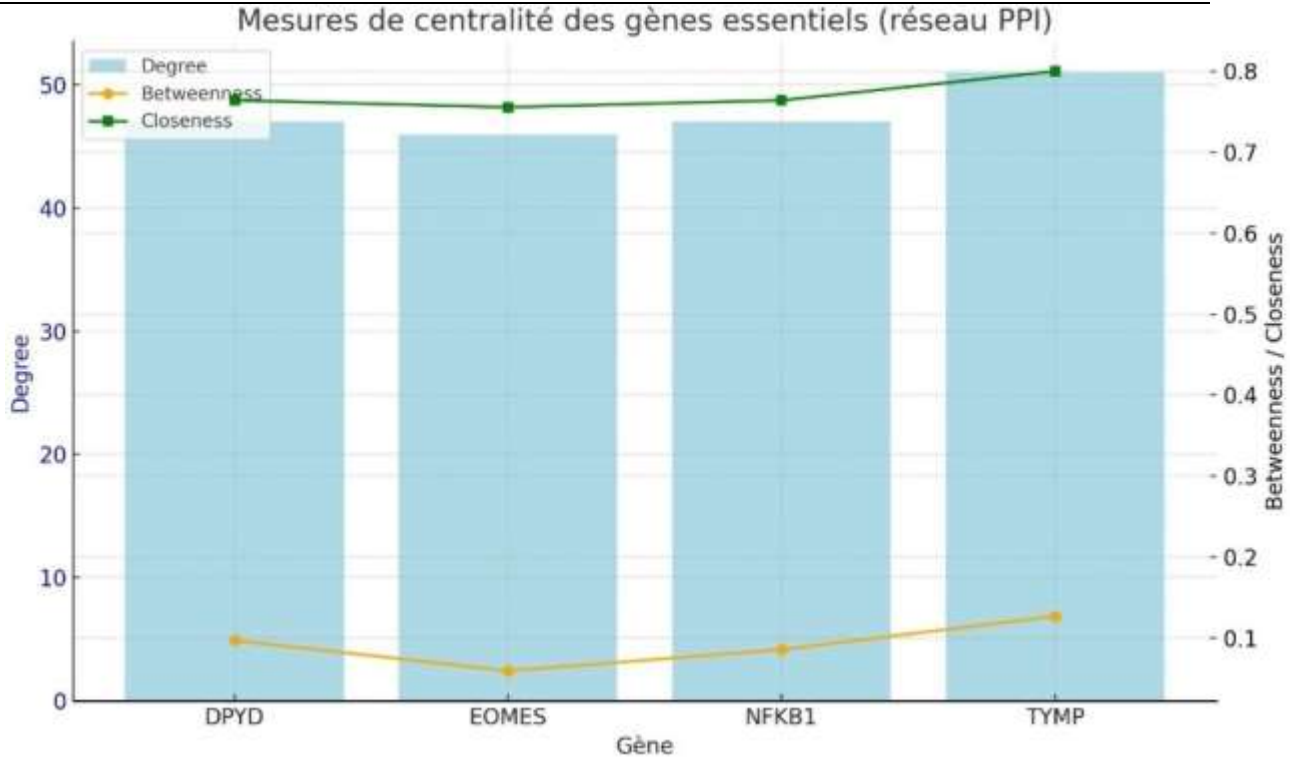


Figure 16 : Mesures de centralité des gènes essentiels identifiés par STRING

Le gène **TYMP** (thymidine phosphorylase) catalyse la conversion du 5-FU en fluorodéoxyuridine (FdUrd), un métabolite actif qui inhibe la thymidylate synthase (TYMS). Sa centralité dans le réseau confirme son rôle clé dans l'activation métabolique du 5-FU, influençant directement l'efficacité thérapeutique et la toxicité. Une sur-expression de TYMP, fréquente dans les tumeurs colorectales, peut amplifier la cytotoxicité, mais aussi augmenter les effets secondaires.

La **DPYD** (dihydropyrimidine déshydrogénase), est l'enzyme principale responsable de la dégradation du 5-FU en métabolites inactifs (comme le dihydrofluorouracile). Des variants génétiques de DPYD, comme DPYD2A, réduisent son activité, entraînant une accumulation du 5-FU et une toxicité sévère (par exemple, mucite, myélosuppression). Sa position centrale dans le réseau souligne son potentiel comme biomarqueur pour prédire la toxicité chez les patients.

Le facteur de transcription **NFKB1**, connu pour réguler l'inflammation et l'apoptose, se distingue également par une centralité élevée (degree = 47, closeness = 0.76), suggérant qu'il pourrait jouer un rôle modulateur dans la réponse cellulaire au stress induit par le 5-FU.

Enfin, **EOMES**, un facteur impliqué dans la différenciation cellulaire et la régulation immunitaire, bien qu'ayant une centralité légèrement inférieure, pourrait représenter une cible émergente dans l'étude de la sensibilité des cellules tumorales au traitement.

5. Analyse des facteurs de transcription (TF)

Les facteurs de transcription (TF) susceptibles de réguler l'expression des gènes cibles du 5-fluorouracile (5-FU) dans le cancer colorectal, l'outil CHEA3 a été utilisée. Le graphique présente les 10 principaux TF classés selon leur score intégré (Top Scaled TF Ranks from Integrated topRank).

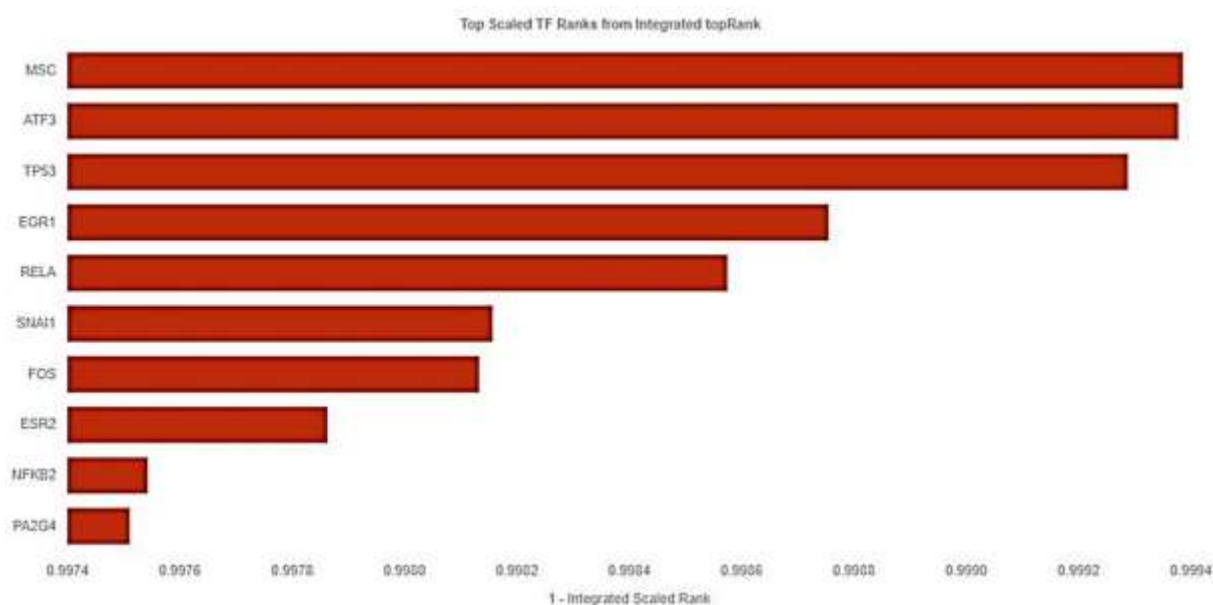


Figure 17 : les 10 principaux TF classés selon leur score intégré (Top Scaled TF Ranks from Integrated topRank)

Les trois facteurs les plus fortement associés sont :

- **MSC** (Musculin) : bien que peu étudié dans le contexte du cancer colorectal, MSC est impliqué dans la régulation de gènes liés à la différenciation cellulaire, ce qui pourrait jouer un rôle dans la réponse cellulaire au traitement.
- **ATF3** (Activating Transcription Factor 3) : un facteur sensible au stress cellulaire, souvent activé en réponse à des agents cytotoxiques. Il pourrait participer à la régulation des gènes induits par le 5-FU.
- **TP53** (Tumor Protein p53) : un facteur bien connu pour son rôle central dans la réponse au stress génotoxique, l'apoptose, et la sensibilité à la chimiothérapie. Sa présence dans ce classement confirme la pertinence des gènes sélectionnés dans notre étude.

Ces résultats suggèrent que le 5-FU module l'expression génique via des TF clés, dont plusieurs sont bien connus pour leur implication dans la toxicité cellulaire, la réponse

apoptotique, ou la résistance tumorale. Les interactions entre ces TF et les gènes cibles pourraient constituer des axes de régulation transcriptionnelle majeurs dans le mécanisme de toxicité du 5-FU, ouvrant la voie à des approches de thérapies combinées ou de sensibilisation des cellules tumorales au traitement.

6. Analyse post-transcriptionnelle des gènes cibles

Afin d'explorer la régulation post-transcriptionnelle des gènes cibles identifiés dans cette étude, une analyse des interactions avec les microARNs (miARNs) a été réalisée à l'aide de la plateforme MIENTURNET. Le graphique ci-dessous illustre les 10 familles de miARN présentant le plus grand nombre d'interactions avec les gènes d'intérêt, en tenant compte de la significativité statistique mesurée par le FDR (False Discovery Rate).

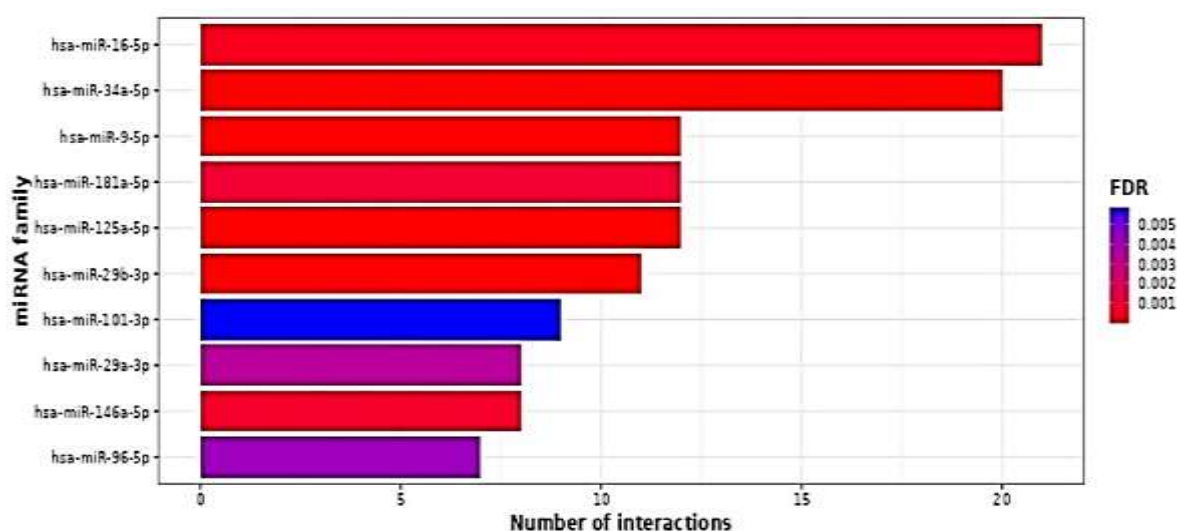


Figure 18 : Les 10 familles de miARN illustre les 10 familles de miARN

Les miARNs hsa-miR-16-5p, hsa-miR-34a-5p, et hsa-miR-95-5p présentent le plus grand nombre d'interactions (≥ 15), avec une valeur de $FDR \leq 0,001$, indiquant une association hautement significative avec les gènes analysés. Ces résultats suggèrent que ces miARNs jouent un rôle central dans la régulation de ces gènes, potentiellement influencée par le traitement au 5-fluorouracile (5-FU).

7. Analyse des propriétés ADMET et évaluation de la toxicité in-silico du 5-FU via ADMETLab

Les résultats obtenus à partir des analyses in silico du 5-fluorouracile (5-FU) fournissent un aperçu détaillé de son profil pharmacocinétique, toxicologique et de ses effets au niveau transcriptionnel, ce qui permet de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à son efficacité et sa toxicité dans le contexte du cancer colorectal.

7.1. Absorption

Tableau 10 : Les paramètres Pharmacocinétiques liés à l'absorption

Propriétés	Valeur	Interprétation
------------	--------	----------------

Caco-2 Perméabilité	-4.998	Bonne perméabilité
MDCK Perméabilité	1.3×10^{-5}	Perméabilité passive moyenne
Pgp-inhibiteur	0.0	Non inhibiteur de P-gp
Pgp-substrat	0.011	Non substrat de P-gp
Absorption intestinale (HIA)	0.988	Absorption intestinale élevée
Biodisponibilité $\geq 20\%$	0.003	Probabilité faible d'atteindre $\geq 20\%$
Biodisponibilité $\geq 30\%$	0.995	Probabilité élevée de dépasser $\geq 30\%$

Les propriétés prédictives d'absorption indiquent une bonne perméabilité cellulaire, avec un score de perméabilité Caco-2 supérieur au seuil optimal ($-4.998 > -5.15$) et une perméabilité MDCK intermédiaire (1.3×10^{-5} cm/s), suggérant une capacité modérée à traverser les membranes cellulaires intestinales.

Le composé ne semble pas interagir significativement avec la P-glycoprotéine (Pgp), ni comme inhibiteur ni comme substrat, réduisant ainsi le risque d'efflux actif limitant sa biodisponibilité.

De plus, le 5-FU présente une excellente absorption intestinale prédite (HIA = 0.988), mais une faible biodisponibilité orale probable ($< 30\%$), comme l'indique la probabilité élevée d'être classé F30%+ (0.995), ce qui correspond aux données cliniques connues nécessitant souvent des administrations intraveineuses pour atteindre des concentrations thérapeutiques efficaces.

7.2. Distribution

Tableau 11 : Les paramètres Pharmacocinétiques liés à la distribution

Propriétés	Valeur	Interprétation
Liaison aux protéines plasmatiques (PPB)	13.01%	Faible liaison (favorable pour la distribution)
Volume de distribution (VD)	0.39 L.Kg	Distribution modérée
Pénétration BHE (BBB)	0.051	Faible pénétration du cerveau (BBB)
Fraction libre (Fu)	77.96%	Forte fraction libre circulante

7.3. Métabolisme

Tableau 12 : Les paramètres Pharmacocinétiques liés au métabolisme

Enzyme	Inhibiteur	Substrat	Interprétation
CYP1A2	Non	Oui	Métabolisé principalement par CYP1A2
CYP2C19	Non	Non	Faible implication

CYP2C9	Non	Non	Faible implication
CYP2D6	Non	Non	Faible implication
CYP3A4	Non	Non	Métabolisme mineur

7.4. Excrétion

Tableau 13 : Les paramètres Pharmacocinétiques liés à l'élimination

Propriété	Valeur	Interprétation
Clairance	9.342	Clairance modérée
Demi-vie	0.938 h	Demi-vie courte

Le profil métabolique indique que le 5-FU n'est pas un inhibiteur majeur des cytochromes P450, et il n'est substrat que pour CYP1A2, ce qui suggère un métabolisme hépatique relativement limité et prévisible. Ceci est en accord avec son élimination rapide, confirmée par une demi-vie courte ($T_{1/2} \approx 0.93$ h) et une clairance modérée ($CL = 9.34$ mL/min/kg).

7.5. Toxicité

L'évaluation in silico du profil toxicologie du 5-FU révèle les résultats suivants :

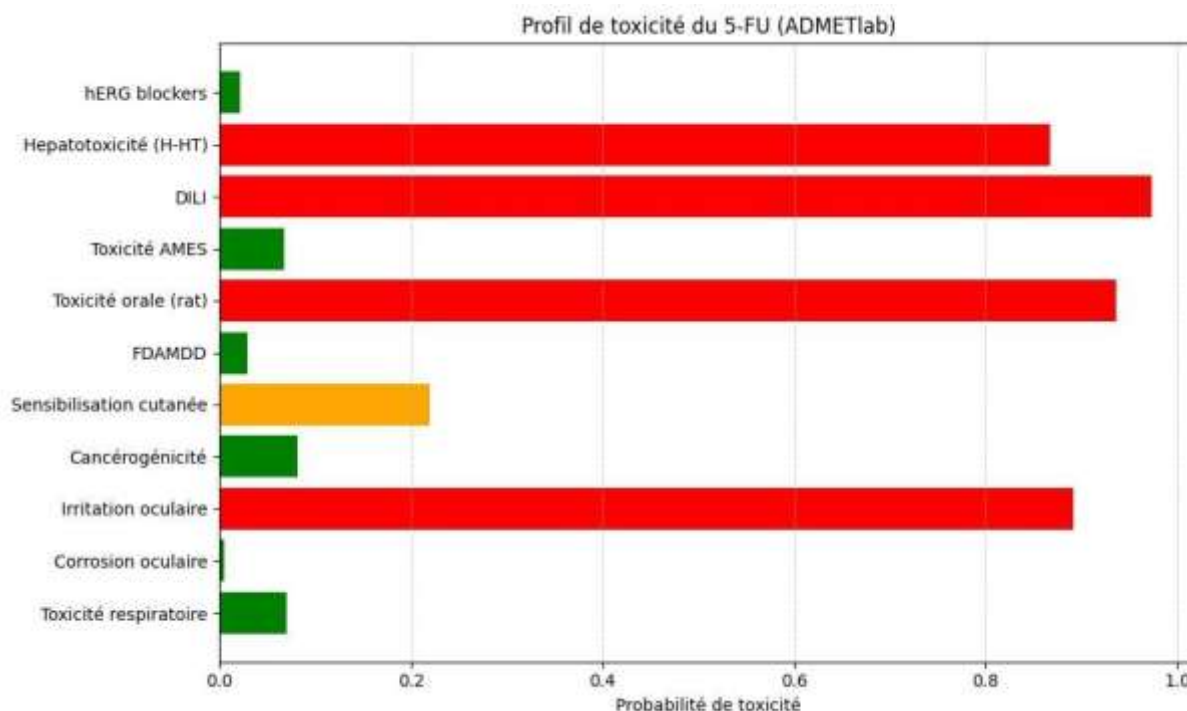


Figure 19 : Profil prédictif de toxicité du 5-FU obtenu via ADMETlab

Les prédictions confirment que le 5-FU présente un profil de toxicité hépatique important, avec une probabilité élevée de DILI (0.973) et d'hépatotoxicité humaine (0.867). Ces résultats sont en accord avec les effets indésirables cliniquement observés chez les patients traités par 5FU.

De plus, le modèle prédit une toxicité orale aiguë élevée (0.936), ce qui souligne l'importance d'une surveillance posologique stricte. L'irritation oculaire est également prédite (0.891), bien qu'aucune corrosion significative ne soit signalée.

À l'inverse, le 5-FU ne semble pas inhiber les canaux hERG, ce qui diminue le risque d'arythmies cardiaques (proba : 0.021), et ne présente pas de mutagénicité ni de cancérogénicité significative selon les scores obtenus.

Hépatotoxicité (H-HT) et DILI (lésions hépatiques induites par médicament): Les probabilités élevées d'hépatotoxicité et de DILI indiquent un risque significatif de lésions hépatiques associées à l'utilisation du 5-FU. Ces deux paramètres sont étroitement liés, car le DILI est une forme spécifique d'hépatotoxicité causée par des médicaments. Le 5-FU est métabolisé principalement dans le foie par l'enzyme dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD).

Une déficience en DPD, observée chez certains patients, peut entraîner une accumulation du 5FU, augmentant le risque de toxicité hépatique. Les lésions hépatiques peuvent se manifester par des élévations des enzymes hépatiques (ALT, AST), une jaunisse ou, dans des cas graves, une insuffisance hépatique.

Ces prédictions in-silico sont cohérentes avec les données cliniques, où des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés, bien que rares, lors de l'utilisation du 5-FU, surtout à fortes doses ou en association avec d'autres médicaments hépatotoxiques.

Toxicité orale aiguë : Une probabilité élevée de toxicité orale aiguë suggère que l'administration orale inappropriée du 5-FU pourrait entraîner des effets systémiques graves. Bien que le 5-FU soit généralement administré par voie intraveineuse. Une toxicité orale aiguë pourrait être liée à une absorption rapide ou à une surdose. Les symptômes incluent nausées, vomissements, diarrhée sévère, et toxicité hématologique (par ex., leucopénie).

Irritation oculaire : Une forte probabilité d'irritation oculaire indique un risque pour les patients ou le personnel manipulant le 5-FU, particulièrement sous forme topique ou en cas de contact accidentel.

Inhibition de hERG (cardiotoxicité) : Une probabilité proche de 0 pour l'inhibition du canal hERG suggère un faible risque de cardiotoxicité liée à des troubles du rythme.

L'inhibition du canal hERG est associée à un risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies potentiellement fatales. Le 5-FU n'est pas connu pour ce type de toxicité, bien que des cas rares de cardiotoxicité (par ex., angor, ischémie) aient été rapportés, probablement par des mécanismes différents.

FDAMDD (modèle de toxicité général) : Une probabilité proche de 0 dans ce modèle indique un faible risque de toxicité générale non spécifique. Le modèle FDAMDD évalue un large spectre de toxicités potentielles. Un score bas suggère que le 5-FU n'a pas de toxicité systémique inattendue au-delà des effets déjà identifiés (par ex., hépatotoxicité, toxicité hématologique).

8. Interactions moléculaires entre le 5-fluorouracile et la Thymidylate synthase (TS)

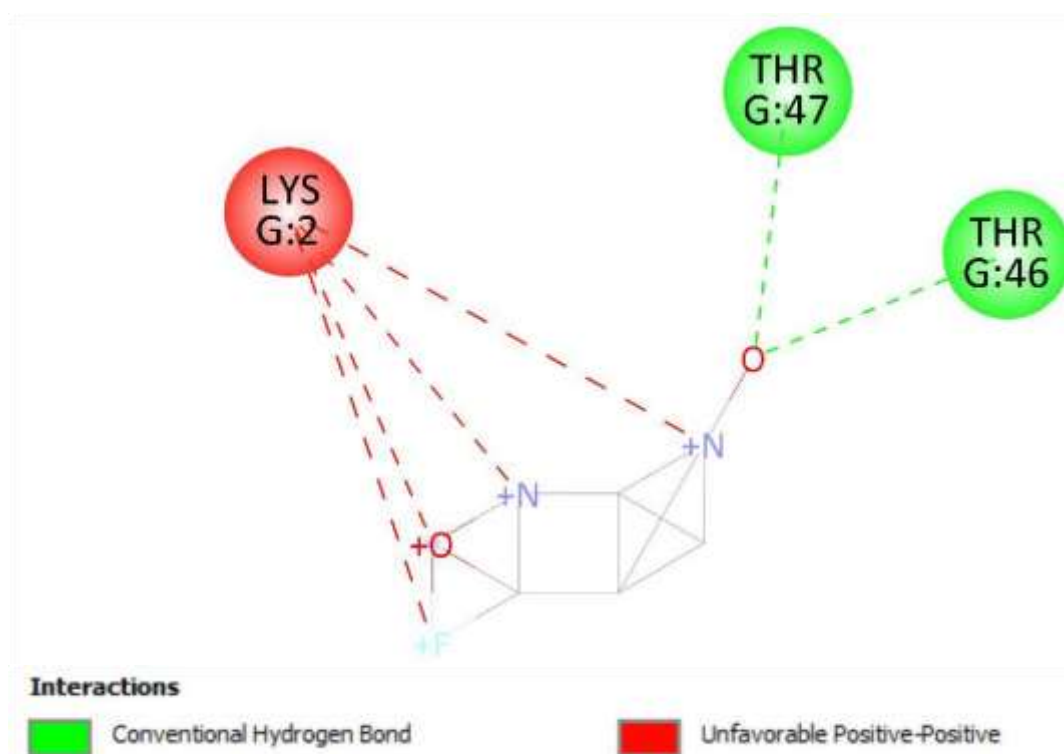


Figure 20 : Interactions moléculaires 2D entre le 5-FU et TS

L'étude de docking moléculaire réalisée entre le 5-Fluorouracile (5-FU) et la Thymidylate Synthase (TS) a permis de mettre en évidence des interactions moléculaires significatives, suggérant une bonne affinité entre la molécule anticancéreuse et sa cible enzymatique.

L'analyse en 2D a révélé la formation de liaisons hydrogène conventionnelles avec les résidus Thr46 et Thr47, contribuant à la stabilisation du complexe. En parallèle, des

interactions défavorables de type charge positive-charge positive ont été observées avec le résidu Lys2, ce qui pourrait légèrement nuancer la stabilité globale de l'interaction.

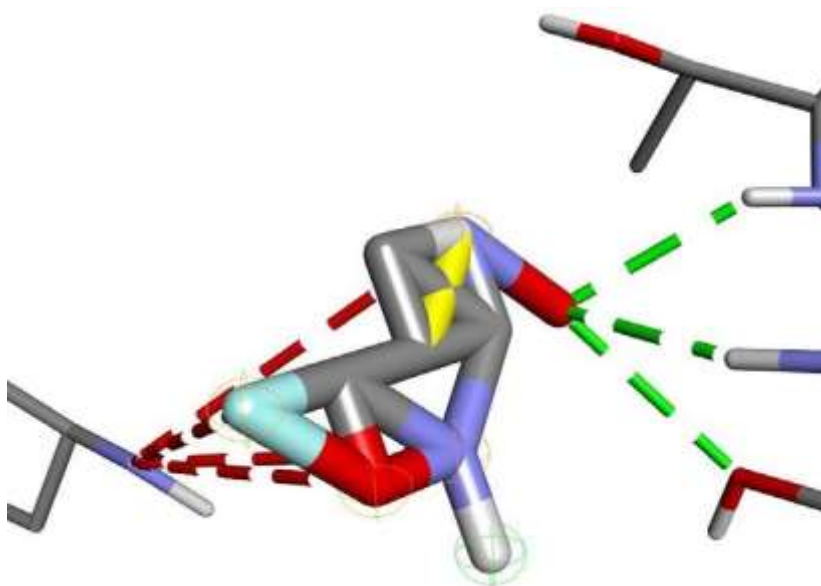


Figure 21 : Visualisation 3D du complexe formé entre le 5-FU et TS

La visualisation en 3D a confirmé la formation d'un complexe stable, mettant en évidence une orientation favorable du 5-FU dans le site actif de l'enzyme TS. Ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle le 5-FU agit principalement en inhibant la Thymidylate Synthase, bloquant ainsi la synthèse de l'ADN au sein des cellules tumorales.

Cette double approche (2D et 3D) confirme le potentiel de liaison élevé du 5-FU à sa cible, ce qui soutient son efficacité comme agent chimiothérapeutique dans le traitement du cancer colorectal. Ces résultats constituent une base solide pour d'éventuelles études complémentaires, notamment dynamique moléculaire ou analyses de toxicité *in silico*.

Les résultats *in silico* pour le 5-Fluorouracile mettent en évidence des risques significatifs d'hépatotoxicité, de lésions hépatiques induites par médicament, de toxicité orale aiguë et d'irritation oculaire, qui sont cohérents avec les données cliniques. Les toxicités modérées à faibles (sensibilisation cutanée, mutagénicité, cancérogénicité, toxicité respiratoire) suggèrent des risques limités mais méritent une vigilance, notamment pour les traitements prolongés. Les toxicités négligeables (corrosion oculaire, inhibition de hERG, FDAMDD) sont rassurantes. Ces données doivent guider la surveillance clinique et les précautions lors de l'utilisation du 5FU, tout en tenant compte des limites des prédictions *in silico*. Pour une gestion optimale, une approche individualisée, incluant des tests pré-thérapeutiques et un suivi rapproché, est recommandée.

CONCLUSION

Conclusion et perspectives

Le cancer colorectal représente aujourd'hui un véritable enjeu de santé publique en raison de sa forte incidence et de sa mortalité encore élevée à l'échelle mondiale. Bien que les progrès thérapeutiques aient permis d'améliorer la prise en charge des patients, les effets secondaires liés à la chimiothérapie demeurent un obstacle majeur à la qualité de vie et à l'efficacité du traitement. Dans le cadre de ce travail, nous avons adopté une approche en deux volets :

D'abord, une étude clinique rétrospective, réalisée au sein du service d'oncologie, nous a permis d'analyser les dossiers de patients traités entre 2022 et 2024. Cette phase a mis en évidence le 5-Fluorouracile (5-FU) comme l'agent chimiothérapeutique central, mais aussi comme l'un des plus impliqués dans les effets indésirables, notamment digestifs, hématologiques et cutanés.

Ensuite, une étude in-silico a été menée afin d'explorer les mécanismes de toxicité du 5FU à l'aide d'outils bioinformatiques. L'analyse du profil ADMET, l'identification des gènes essentiels (comme DPYD ou TYMP), l'étude des facteurs de transcription (tels que TP53, ATF3), et la modélisation des interactions ligand-récepteur avec la thymidylate synthase ont permis de mieux comprendre les bases moléculaires de sa toxicité.

Les résultats obtenus mettent en évidence la complémentarité entre les données cliniques et bioinformatiques. Cette approche intégrée nous a non seulement permis de justifier le choix du 5-FU comme molécule cible, mais aussi d'identifier des pistes de recherche pour une meilleure personnalisation des traitements, notamment en prenant en compte la variabilité génétique des patients et les biomarqueurs de toxicité. En conclusion, ce travail souligne l'intérêt de combiner les méthodes cliniques et in-silico dans l'évaluation de la toxicité des traitements anticancéreux.

Références bibliographiques

1. Benson, A. B., Venook, A. P., Adam, M., et al. (2024). *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 22.
2. Christensen, S., Van der Roest, B., Besselink, N., et al. (2019). *Nature Communications*, 10(1), 4571.
3. Shaukat, A., Kaltenbach, T., Dominitz, J. A., et al. (n.d.). *Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer*.
4. Pinheiro, M., Moreira, D. N., & Ghidini, M. (2024). Colon and rectal cancer: An emergent public health problem. *World Journal of Gastroenterology*, 30(7), 644-651.
5. Guillemot, E. (2013). *Étude des couples Chimioquinas/Récepteurs comme nouvelles cibles thérapeutiques des cancers colorectaux métastasés : études précliniques* (Thèse de doctorat en Sciences de la Vie et de la Santé). Université de Nice Sophia-Antipolis, UFR Sciences, France.
6. Taylor, I., Garcia-Aguilar, J., & Ward, R. (Eds.). (2018). *Fast facts: Colorectal cancer* (3rd ed.). Health Press.
7. Menia, S. (2017). *L'effet préventif des fibres alimentaires sur le cancer colorectal : Effet controversé* (Thèse de master en Sciences de la Vie et de la Santé). Université des Frères Mentouri Constantine.
8. *Increasing Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer*. (2022). *The New England Journal of Medicine*, 386(16), 1547-1558.
9. Siegel, R. L., Miller, K. D., Goding Sauer, A., et al. (2020). Colorectal cancer statistics, 2020. *Cancer Journal for Clinicians*, 70(3), 145-164.
10. Siegel, R. L., Wagle, N. S., Cercek, A., Smith, R. A., & Jemal, A. (2023). Colorectal cancer statistics, 2023. *Cancer Journal for Clinicians*, 73(3), 233-254.
11. Hamdi Cherif, M., Serraino, D., Mahnane, A., et al. (2014). Time trends of cancer incidence in Setif, Algeria, 1986-2010: An observational study. *Cancer*, 14, 637.
12. Institut national du cancer. (2024). *Cancer colorectal : symptômes, dépistage et traitement*. Paris: INCa.
13. Sahli, A., & EL Attafi, M. (2018). *Le cancer colorectal : Etude épidémiologique et dosage des marqueurs tumoraux ACE et CA19.9* (Mémoire de master en Biochimie de la Nutrition). Université des Frères Mentouri Constantine, Algérie.
14. Lemaître, F., Goirand, F., Launay, M., Chatelut, E., Boyer, J. C., Evrard, A., et al. (2018). Suivi thérapeutique pharmacologique du 5-fluorouracile : mise au point et recommandations du groupe STP-PT de la SFPT et du GPCO-Unicancer [Internet]. HAL. Consulté le 21 juin 2025.
15. Leymond, S. (2015). *Amélioration des modalités d'administration du 5-fluorouracile, en perfusion continue, chez les patients atteints de cancer colorectal et pris en charge sur le groupe hospitalier sud du CHU de Bordeaux* (Mémoire de thèse, Université de Bordeaux). DUMAS.

16. Durand, L. (2016). *Évaluation de l'association 5-fluoro-uracile, cisplatine, folinate de calcium dans les adénocarcinomes pancréatiques en phase localement avancée ou métastatique* (Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Paris).
17. Ben Mohamed, I., & Mekki, H. (2019). *Synthèse et étude docking moléculaire de quelques dérivés de chalcones* (Mémoire de master en chimie pharmaceutique). Université Mohamed Khider, Biskra, Algérie.
18. Tifourak, D. (2019). *Etude par Docking Moléculaire de l'inhibition des CYP3A4 par le jus de pamplemousse* (Mémoire de master en chimie physique). Université 8 Mai 1945, Guelma, Algérie.
19. Mokrani, E. H. (2012). *Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique* (Mémoire de Magister en Biochimie). Université Mentouri, Constantine, Algérie.
20. Aurélien, G. (2007). *Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives* (Thèse de doctorat en pharmacie). Université Joseph Fourier, Grenoble, France.
21. Bouchair, F. (2012). *Modelisation de nouveaux inhibiteurs sélectifs de l'oxyde nitrique synthase (NOS)* (Mémoire de Magister en chimie théorique). Université Mentouri, Constantine, Algérie.
22. Hoffer, L. (2013). *Développement et validation du logiciel S4MPLE. Application au docking moléculaire et à l'optimisation de fragments assistée par ordinateur dans le cadre du Fragment-Based Drug Design* (Thèse de doctorat en Chémoinformatique). Université de Strasbourg, France.
23. Hioual, K. (2012). *Etude comparative de l'efficacité de deux programmes de docking et application à l'inhibition de la neuraminidase* (Mémoire de magister en Biochimie). Université Mentouri, Constantine, Algérie.
24. Dsaphy, J. (2013). *L'analyse structurale de complexes protéine/ligand et ses applications en chémogénomique* (Thèse de doctorat en chémoinformatique). Université Strasbourg, France.
25. « Les liaisons ioniques – Recherche Google ». (n.d.). Consulté le 8 mai 2020. https://www.google.com/search?q=:+Les+liaisons+ioniques&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKewjVtZzTmnpnrAhX8TRUIHc0VAPQQ_AUoAXoECBIQAw&biw=1366&bih=608
26. Bouchagra, S. (2018). *MODELISATION DES INTERACTIONS PROTEINE-PETITES MOLECULES : ETUDE DE LA RELATION STRUCTURE – FONCTION DANS LE CAS DES LIPASES* (Thèse de doctorat en Chimie Organique et Bioorganique). Université Badji Mokhtar-Annaba, Algérie.
27. Labonté, V. (n.d.). *DÉPOSITION D'UN REVÊTEMENT ORGANIQUE PAR VOIE PHOTOCIMIQUE SUR DES PARTICULES EMPLOYÉES DANS LE CONTRÔLE QUALITÉ DES MÉDICAMENTS INJECTABLES*. 130.

28. Salahi, D. (2014). *Modélisation de la structure d'une protéine impliquée dans le cancer et de ses interactions avec quelques ligands* (Mémoire de master en Chimie Pharmaceutique). Université Mouloud Mammeri, Tizi Ouzou, Algérie.
29. Receptor (biochemistry). (n.d.).
In *Wikipedia*. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Receptor_\(biochemistry\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Receptor_(biochemistry)). Consulté le 9 mai 2020.
30. Protein Data Bank. (n.d.).
In *Wikipedia*. https://en.wikipedia.org/wiki/Protein_Data_Bank. Consulté le 9 mai 2020.
31. Krid, A. (2008). *Modélisation de nouvelles molécules biologiques actives liées au stress oxydant* (Mémoire de magister en chimie théorique). Université Mentouri, Constantine, Algérie.
32. Ligand (Biochemistry). (n.d.).
In *Wikipedia*. [https://en.wikipedia.org/wiki/Ligand_\(biochemistry\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Ligand_(biochemistry)). Consulté le 9 mai 2020.
33. Lagarde, N. (2014). *Méthodes de criblage virtuel in silico : importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine 6*. BioInformatique, Biologie Systémique [qbio.QM]. Conservatoire national des arts et métiers - CNAM. NNT: 2014CNAM0943. Tel-01132490.
34. Protein Data Bank (PDB). (n.d.). https://fr.wikipedia.org/wiki/Protein_Data_Bank. Consulté le 20 mai 2020.
35. Protein Data Bank. (n.d.). In *PubChem*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Consulté le 20 mai 2020.
36. Sources - PubChem. (n.d.). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/DrugBank>. Consulté le 20 mai 2020.
37. International Council for Harmonisation. (n.d.). *The Common Technical Document (CTD)* [Internet]. [Lieu inconnu]: ICH.
38. Szklarczyk, D., Gable, A. L., Lyon, D., Junge, A., Wyder, S., Huerta-Cepas, J., ... & Mering, C. von. (2019). STRING v11: Protein–protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D607–D613.
39. Xiong, G., Wu, Z., Yi, J., Fu, L., Yang, Z., Hsieh, C., Yin, M., Zeng, X., Wu, C., Lu, A., & Chen, X. (2021). ADMETlab 2.0: An integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Research*, 49(W1), W5–W14.
40. Warde-Farley, D., Donaldson, S. L., Comes, O., Zuberi, K., Badrawi, R., Chao, P., et al. (2010). The GeneMANIA prediction server: biological network integration for gene prioritization and predicting gene function. *Nucleic Acids Research*, 38(Web Server issue), W214–W220. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq537>

41. Zhou, Y., Zhou, B., Pache, L., Chang, M., Khodabakhshi, A. H., Tanaseichuk, O., Benner, C., & Chanda, S. K. (2019). Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets. *Nature Communications*, 10, 1523.
42. Keenan, A. B., Torre, D., Lachmann, A., Leong, A. K., Wojciechowicz, M. L., Utti, V., Jagodnik, K. M., Kropiwnicki, E., Wang, Z., & Ma'ayan, A. (2019). ChEA3: transcription factor enrichment analysis by orthogonal omics integration. *Nucleic Acids Research*, 47(W1), W212–W224.
43. Licursi, V., Conte, F., Fiscon, G., & Paci, P. (2019). MIENTURNET: An interactive web tool for microRNA–target enrichment and network-based analysis. *BMC Bioinformatics*, 20, 545.
44. Dassault Systèmes BIOVIA. (2019). *BIOVIA Discovery Studio*. Dassault Systèmes.
45. Longley, D. B., Harkin, D. P., & Johnston, P. G. (2003). 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer*, 3(5), 330–338.