

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Mouloud MAMMERI de Tizi Ouzou

Faculté de Médecine –

Département de Pharmacie

جامعة مولود معمري بتيزي وزو

– كلية الطب

قسم الصيدلة



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

N° D'ORDRE :

Présenté et soutenu le : 18 Juillet 2022

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème :

CONCEPTION D'UN ANTIMIGRAINEUX PAR CRIBLAGE VIRTUEL

Réalisé par :

- DAOUDI Sabrina

- CHERNAI Manel

- IKERROUYENE Mariem

- HADDADOU Asma

Membres du Jury :

Pr. SI AHMED Abdel Hakim	MCA	CHU de TIZI-OUZOU	Président du Jury
Dr. ALLEL Lynda	MAHU	Faculté de Médecine UMMTO	Rapporteur
Pr. HADHOUM Nadia	MCB	Faculté de Médecine UMMTO	Examineur
Dr. LAHMEK Kahina	Assistante	CHU de TIZI-OUZOU	Examineur

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements

*Tout d'abord, nous remercions **Dieu**, le tout puissant de nous avoir donné le courage et la patience durant ces longues années d'études et d'avoir nourri la force et la détermination afin d'accomplir ce travail.*

*Nous souhaitons remercier notre encadrante **Dr. ALLEL. L** pour son implication, le temps qu'elle nous a consacré et son soutien tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*Nous tenons également à adresser nos remerciements les plus sincères au **Pr. SI AHMED. A** de nous avoir fait l'honneur de présider le jury pour examiner notre travail, recevez l'assurance de notre reconnaissance et de notre profond respect.*

*Aux examinateurs, **Pr. HADHOUM. N** et **Dr. LAHMEK. K**, Nous sommes honorées de vous voir examiner notre travail, NOUS VOUS EXPRIMONS NOTRE PROFOND RESPECT ET GRATITUDE.*

*Nous sommes également très reconnaissantes aux **enseignants de la faculté de médecine de Tizi-Ouzou** pour le savoir et les connaissances transmis tout au long de notre cursus.*

Nous remercions également toutes ces personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réussite de ce travail. Il nous est impératif de vous exprimer notre gratitude pour avoir donné de l'élan à nos carrières qui vont enfin voir le jour grâce à vos conseils précieux et votre soutien indéfectible, nous ne serions pas arrivées sans votre précieuse présence, merci à vous tous.

*Enfin, Nous saisissons donc cette occasion pour remercier **NOS PARENTS** pour nous avoir offerts toutes les conditions pour réussir qu'elles soient morales ou physiques, pour leurs sacrifices et leur amour.*

Dédicaces

*Avant tout, je remercie **ALLAH** le tout puissant de m'avoir accompagné le long de toutes ces années d'études et de m'avoir donné la force, le courage et la patience pour accomplir ce travail.*

Avec beaucoup de fierté que je dédie ce travail ;

*A mes **grands-parents** qui me manquent tellement, j'espère vous honorer là où vous êtes, puisse Dieu le tout puissant vous accorder sa miséricorde et vous accueillir en son vaste paradis.*

*A mes **chers parents Omar & Ouïza**, merci à vous pour l'éducation dont j'ai bénéficié, pour le soutien indéfectible, l'amour inconditionnel, les sacrifices, les encouragements auxquels j'ai droit au quotidien. C'est à vous que je dois tout ce que je suis aujourd'hui et je vous serais éternellement reconnaissante pour tout ce que vous m'offrez, vous rendre fiers est mon ultime objectif de vie. Que Dieu vous garde pour moi.*

*A mon **cher frère Arezki** et mes **tendres sœurs Kahina et Melissa**, vous êtes ma source de joie et de motivation, merci d'être toujours là pour moi sans même que je demande, je vous aime.*

*A ma **très chère tante Farida**, ma deuxième maman, cette oreille qui m'écoute, cette femme qui m'encourage, me conseille, qui m'applaudit toujours en premier. Malgré la distance, tu n'as jamais cessé d'être là pour moi. Vous me manquez énormément toi et tes petits anges **Marion, Celia et Noah**, je vous aime infiniment.*

*A mes **meilleures amies Lisa, Celia et Meriem**, merci pour votre soutien, vos encouragements et vos conseils. Merci d'être là pour moi, pour tous ces fou-rires et ces délires qu'on a partagés ensemble, votre présence dans ma vie est une bénédiction.*

*A ma **chère Ania**, merci d'être toujours là quand j'en avais le plus besoin, merci aussi pour tous ces moments de joie et de folie partagés durant ces années.*

*A ma **PHamille de PHARMAVENTR**, auprès de laquelle j'ai beaucoup appris et passé des moments inoubliables.*

*A mon **trinôme Manel, Mounia et Asma**, ce fut un grand plaisir de travailler avec vous et je suis fière de ce que nous avons pu accomplir ensemble, je vous souhaite le meilleur.*

A chacun qui a participé à la réalisation de ce travail de près ou de loin.

A tous ceux que j'aime.

Mariam.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à mes chers parents qui ont toujours été là pour me soutenir et m'encourager, les mots ne suffisent pas pour les remercier pour l'éducation, l'amour et les valeurs qu'ils m'ont inculqué. Ils sont la lumière qui éclaire mon chemin et les étoiles qui illuminent ma vie. Sans eux je ne serai jamais la personne que je suis aujourd'hui. J'espère pouvoir être toujours à la hauteur de leurs attentes et de continuer à les honorer.

A mon petit frère Aymen et mes sœurs Nihad et Maroua qui ont toujours cru en moi et en mes capacités. Un grand merci à eux pour le partage de la bonne humeur dans tous mes moments difficiles.

A mes grands-parents maternels et paternels pour leur affection.

A mes oncles et mes tantes, mes cousins et cousines et particulièrement Farah, Nawel, Ania et Souria de m'avoir soutenue tout au long de mon cursus.

A mes chères amies Sarah, Asma et Yasmine, des filles en or avec qui j'ai traversé le long fleuve de la pharmacie.

A ma meilleure amie Maria pour tous les moments de folies partagées dans notre amitié interminable.

A mon trinôme Asma, Mounia, Mariem pour leur sérieux, patience et compréhension. Ce fut un grand plaisir de travailler avec eux et je suis fière de ce que nous avons pu accomplir ensemble.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail rigoureux.

Manel

Dédicace

A ma très chère maman,

En ce jour mémorable pour moi reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime, tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

A mon cher papa,

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain je ferai toujours mon mieux pour rester ta fierté.

A mes frères AISSA, YACINE et YOUNES.

A mes sœurs MERIEM, MALIKA et SARAH.

Vous êtes ma fierté et ma joie de vivre, merci d'illuminer tant ma vie, merci pour votre soutien et patience.

A mes neveux ILYAS, ADEM, LEA et ma petite lapine LENA.

A mes beaux-frères NASSIM, RACHID.

A ma grand-mère maternelle.

A mes oncles et mes tantes.

A mon enseignant de mathématique « Monsieur MEGHARI » vous étiez et vous resterez mon meilleur prof merci pour tout.

A mes amies SARAH, MANEL et YASMINE merci pour les merveilleux moments inoubliables qu'on a passés ensemble.

A mes trinômes MOUNYA, MANEL et MARIEM, fière de vous et du travail qu'on a accompli ensemble.

ASMA.

Dédicace

Je remercie Dieu, le tout puissant, pour m'avoir donné, le courage, la volonté et la force nécessaire, pour affronter toutes les difficultés et les obstacles, qui se sont hissés au travers de mon chemin d'études.

Je dédie ce modeste travail,

À mes chers parents, pour tous leurs efforts et sacrifices déployés pour mon instruction et mon bien être dans les meilleures conditions

À mes chères sœurs, Sílía et Maríssa pour leurs conseils et encouragements

À mes chers enseignants, pour leur soutien et leur aide précieuse tout au long de mon parcours

À mes chères collègues, Asma, Manel et Mariem pour leur contribution à la réalisation de ce travail

Sabrína Mounía

Table des matières

Table des matières	i
Liste des abréviations	iv
Glossaire	vi
Liste des tableaux	vii
Liste des figures	viii
Introduction	1
Objectifs de l'étude	2
PARTIE THEORIQUE	3
Chapitre I : Criblage virtuel	4
1. Découverte de nouveaux médicaments	3
1.1 Histoire de la découverte des médicaments	3
1.2 Cycle de vie d'un médicament	3
1.3 Schéma général de recherche et de développement	4
1.3.1 Choix d'une cible thérapeutique	5
1.3.2 Identification de hits	5
1.3.3 Des hits aux leads	6
1.3.4 Optimisation des leads	6
1.3.5 Tests précliniques	7
1.3.6 Tests cliniques	7
2. Criblage virtuel	8
2.1 Définition	8
2.2 Outils du criblage virtuel	9
2.2.1 Structure de la protéine	9
2.2.2 Structure des ligands	9
2.3 Méthodes du criblage virtuel	9
2.3.1 Criblage virtuel basé sur le ligand	10
2.3.2 Criblage virtuel basé sur la structure	11
3. Docking moléculaire	12
3.1 Définition	12
3.2 Approches du docking	14
3.2.1 Approche par complémentarité de structure	14
3.2.2 Approche par simulation	14

3.3	Mécanisme du docking.....	14
3.3.1	Searching	15
3.3.2	Scoring.....	17
4.	Types d'interactions.....	19
4.1	Liaisons hydrogènes	19
4.2	Interactions électrostatiques	19
4.3	Interactions hydrophobes	20
4.4	Interactions de Van der Waals	20
4.4.1	Interactions de Kessom	21
4.4.2	Interactions de Debye	21
4.4.3	Interactions de London	21
5.	Types de docking moléculaire.....	22
5.1	Docking rigide.....	22
5.2	Docking semi-flexible	23
5.3	Docking flexible	23
Chapitre II : Système sérotoninergique		24
1.	Synthèse, stockage et dégradation	24
1.1	Synthèse	24
1.2	Stockage	25
1.3	Dégradation.....	26
2.	Transporteur de la sérotonine	26
3.	Récepteurs sérotoninergiques	27
4.	Rôle de la sérotonine	28
Chapitre III : Migraine et antimigraineux		31
1.	Migraine.....	30
1.1	Définition de la migraine	30
1.2	Epidémiologie.....	30
1.3	Facteurs influençant.....	30
1.4	Formes de migraine.....	31
1.4.1	Migraine sans aura	31
1.4.2	Migraine avec aura	32
1.4.3	Autres formes cliniques.....	32
1.5	Physiopathologie de la migraine	33

2. Traitement de la migraine	35
2.1 Traitement non-pharmacologique	35
2.2 Traitement pharmacologique	36
2.2.1 Traitement de la crise	36
2.2.2 Traitement de fond	40
PARTIE PRATIQUE	43
1. Matériel et méthodes	42
1.1 Matériel	42
1.1.1 Micro-ordinateur	42
1.1.2 Logiciels	42
1.1.3 Serveurs de prédiction ADMET	44
1.1.4 Protéine	52
1.1.5 Ligands	54
1.2 Méthodes	56
1.2.1 Détermination de la cavité cible	56
1.2.2 Validation du protocole de criblage virtuel	57
1.2.3 Protocole de criblage	57
2. Résultats et discussion	66
2.1 Résultats	66
2.1.1 Détermination de la cavité cible	66
2.1.2 Validation du protocole de criblage virtuel	66
2.1.3 Résultats du criblage virtuel	70
2.1.4 Résultats de la prédiction ADMET	76
2.2 Discussion	82
2.2.1 Discussion des résultats du criblage virtuel	82
2.2.2 Discussion des résultats de la prédiction ADMET	94
Conclusion	97
Références bibliographiques	98
Annexes	114
Annexe I. Formules et structures chimiques des 126 ligands extraits du Zinc Database et leurs énergies libres obtenues après criblage par le PyRx	I
Résumé	20

Liste des abréviations

2D : Two-Dimensional.

3D : Three-Dimensional.

3D-QSAR : 3D-Quantitative Structure-Activity Relationship.

5-HIAA : 5-Hydroxyindoleacetic acid.

5-HT : 5-Hydroxy Tryptamine.

Å : Ångström.

AAS : Acide Acétyl Salicylique.

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination.

AG : Algorithme génétique.

AGL : Algorithme génétique Lamarckien.

ALA : Alanine.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

AS : Accessibilité de synthèse.

ASP : Acide aspartique.

BHE : Barrière Hémato-encéphalique.

BOILED-Egg : Brain or Intestinal Estimated permeation method.

CADD : Computer Aided Drug Design.

CGRP : Calcitonine Gene Relative Peptide.

CL : Clairance.

CPP : Comité de Protection des Personnes.

Csp3 : Fraction de carbones avec l'hybridation sp³.

CSV : Comma-Separated Values.

CYP : Cytochromes P450.

CYS : Cystéine.

Da : Daltons.

DL50 : Dose létale 50.

EC : Enterochromaffin cell.

FDA : Food and Drug Administration.

GHz : Giga Hertz.

HBA : Hydrogen bond acceptor.

HBD : Hydrogen bond donor.

HERG : Human ether-a-go-go related gene.

HIA : Human Intestinal Absorption.

HTS : High Throughput Screening.

IBAC : Interactions-Based Accuracy Classification.

ICHD : International Classification of Headache Disorders.

ILE : Isoleucine.

IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry.

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien.

LEU : Leucine.

LQTS : Long QT Syndrome.

MAO-A : Monoamine Oxydase A.

NCBI : National Center for Biotechnology Information.

MD : Molecular Dynamics.

MET : Méthionine.

NIH : National Institutes of Health.

NLM : National Library of Medicine.

Nrot : number of rotatable bonds.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PA : Potentiel d'action.

PACAP-38 : Pituitary Adenylate Cyclase Activating Peptide 38.

PDB : Protein Data Bank.

PHE : Phénylalanine.

P-gp : P-glycoprotéine.

PM : Poids moléculaire.

QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationship.

RAM : Random Access Memory.

RD-QSAR : Receptor Dependent-Quantitative Structure-Activity Relationship.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.

RMSD : Root-Mean-Square deviation.

RO5 : Rule of 5.

SAR : Structure-Activity Relationship.

SER : Serine.

SDF : Standard Data File.

SIB : Swiss Institute of Bioinformatics.

SNC : Système Nerveux Central.

SMILES : Simplified Molecular-Input Line-Entry System.

THR : Thréonine.

TPH : Tryptophane /Phenylalanine Hydroxylase.

TPSA : Topological polar surface area.

TRP : Tryptophane.

TYR : Tyrosine.

VAL : Valine.

VD : Volume de Distribution.

VDW : Van der Waals.

VHTS : Virtual High Throughput Screening.

VMAT : Vesicular Monoamine Transporter.

VTK : Visualization Tool Kit.

Glossaire

* **Chimiothèque** : C'est une bibliothèque de molécules qui peut contenir plusieurs dizaines à plusieurs millions de composés chimiques.

* **Druggability** : C'est l'aptitude d'une molécule à devenir une substance à visée thérapeutique.

* **Polarité** : C'est la manière dont les charges positives et négatives sont réparties dans une molécule, créant ainsi une différence d'électronégativité entre les atomes et plus les charges sont réparties de façon asymétriques, plus la molécule est polaire et inversement.

* **Résolution** : C'est la plus petite distance entre les plans du réseau cristallin qui est résolue dans le diagramme de diffraction.

* **SMILES** : C'est un langage symbolique de description de la structure des molécules chimiques sous forme de courtes chaînes de caractères ASCII. Les chaînes SMILES peuvent être importées dans la plupart des éditeurs de structure moléculaire pour être reconverties en représentation 2D ou modèle 3D, et par conséquent, permettant de construire des bases de données informatiques simplement.

* **Solubilité** : Propriété physique caractéristique, il s'agit de la quantité maximale de soluté qui peut être dissoute dans un volume donné de solvant.

* **TPSA** : Surface polaire / ou surface polaire topologique d'une molécule, elle est définie comme la somme de surface de tous les atomes ou molécules polaires principalement l'oxygène et l'azote.

Liste des tableaux

Tableau I. Résumé non exhaustif des récepteurs de la sérotonine, de leurs principales localisations et de leurs implications fonctionnelles.....	27
Tableau II. Valeurs des symboles exprimant les résultats de prédiction ADMETlab.....	48
Tableau III. Energies de liaison des 10 meilleurs ligands obtenues par PyRx.....	70
Tableau IV. Types de liaisons formées entre la protéine « 5-HT1B » et les ligands (top 10) visualisées par BIOVIA Discovery Studio version 4.0.	73
Tableau V. Nombre de chaque type de liaison des top 10 ligands	75
Tableau VI. Propriétés physico-chimiques des 10 meilleurs ligands prédites par SwissADME.	76
Tableau VII. Propriétés pharmacocinétiques des ligands (top 5 ayant été acceptés par la règle de Lipinski et Veber) prédites par les serveurs SwissADME et ADMATlab.	Erreur ! Signet non défini.
Tableau VIII. Propriétés toxicologiques des ligands (top 5) prédites par le serveur admetSAR.	81

Liste des figures

Figure 1. Courbe du cycle de vie d'un médicament.....	4
Figure 2. Phases de découverte de nouveaux médicaments	4
Figure 3. Classification des méthodes de criblage virtuel « structure-based » et « ligand-based »	10
Figure 4. Représentation schématique des 3 stratégies de combinaison des méthodes de criblage virtuel	12
Figure 5. Docking moléculaire	13
Figure 6. Applications principales du docking moléculaire dans la découverte actuelle de nouveaux médicaments	13
Figure 7. Procédure globale d'un calcul de docking moléculaire	15
Figure 8. Fonctions de score dans le docking moléculaire.....	18
Figure 9. Liaison hydrogène.....	19
Figure 10. Interactions électrostatiques.....	20
Figure 11. Interactions hydrophobes	20
Figure 12. Interaction de Kessom.....	21
Figure 13. Interaction de Debye	21
Figure 14. Interaction de London	22
Figure 15. Types de docking	22
Figure 16. Représentation schématique des différents lieux de synthèse de la sérotonine chez l'homme	24
Figure 17. Schéma de la localisation des noyaux du raphé au niveau du système nerveux central chez l'être humain.....	25
Figure 18. Représentation schématique de la synthèse de sérotonine au niveau central dans un neurone des noyaux du raphé.....	26
Figure 19. Fonctions sérotoninergiques induites par la diaphonie entre l'intestin et le cerveau, en relation avec les amplificateurs potentiels	29
Figure 20. Facteurs déclenchant de la migraine	31
Figure 21. Mécanismes des différentes phases de la migraine.....	35
Figure 22. Structures chimique de l'ergotamine et de la dihydroergotamine	40
Figure 23. Interface du logiciel PyRx 8.0.	43

Figure 24. Interface du logiciel BIOVIA Discovery Studio 4.0 Visualizer.	44
Figure 25. Page d'accueil du logiciel SwissADME	45
Figure 26. Interface du serveur ADMETlab	49
Figure 27. Interface du serveur admetSAR	51
Figure 28. Surface du récepteur 5-HT1B représentée par le logiciel PyRx.	52
Figure 29. Représentation 3D de la protéine 4IAR par PDB	53
Figure 30. Structure chimique du ligand « ERM » du site actif 1.....	54
Figure 31. Structure chimique du ligand « OLB » du site actif 2	54
Figure 32. Interface de la base de données PubChem.....	55
Figure 33. Interface du site Zinc15	56
Figure 34. Principales étapes du protocole de criblage virtuel par docking moléculaire.....	58
Figure 35. Recherche du SMILES de l'ergotamine dans la base de données PubChem	59
Figure 36. Informations relatives à la protéine « 4IAR ».....	60
Figure 37. Insertion des dimensions de la cavité cible.....	61
Figure 38. Lancement du calcul par Vina Wizard.....	62
Figure 39. Résultats obtenus lors du processus de criblage virtuel par le logiciel PyRx.	63
Figure 40. Schéma représentatif du protocole de criblage virtuel par docking moléculaire.	64
Figure 41. Représentation de la cavité de la cible 1 par BIOVIA Discovery Studio.	66
Figure 42. Résultat du RMSD par "Discovery Studio 4.0 Visualizer" après re-docking.....	67
Figure 43. Superposition de l'ERM avec sa meilleure pose obtenue par re-docking et visualisé par BIOVIA Discovery Studio 4.0 (ligand de référence « ERM » en rose et la meilleure pose en bleu).....	68
Figure 44. Représentation 3D des principales interactions visualisées par BIOVIA Discovery Studio (a) Structure co-cristallisée d'ergotamine « ERM » (b) Structure de la meilleure pose générée.	69
Figure 45. Les structures chimiques de l'ergotamine et des meilleurs ligands (top 10).	71
Figure 46. Les principales interactions formées avec les ligands (top 10) et la molécule de référence (Ergotamine).	73
Figure 47. Radars de biodisponibilités des tops 5 des ligands.	79
Figure 48. Autres types d'interactions formées par l'ergotamine en 2D visualisés par Discovery Studio 4.0.	83

Figure 49. Autres types d'interactions formées par le composé 1 en 2D visualisés par Discovery Studio 4.0.	84
Figure 50. Autres types d'interactions formées par le composé 2 en 2D visualisés par Discovery Studio 4.0.	85
Figure 51. Autres types d'interactions formées par le composé 3 en 2D visualisés par Discovery Studio 4.0.	86
Figure 52. Autres types d'interactions formées par le composé 4 en 2D visualisés par Discovery Studio 4.0.	87
Figure 53. Autres types d'interactions formées par le composé 5 en 2D visualisés par Discovery Studio 4.0.	88
Figure 54. Autres types d'interactions formées par le composé 6 en 2D visualisés par Discovery Studio 4.0.	89
Figure 55. Autres types d'interactions formées par le composé 7 en 2D visualisés par Discovery Studio 4.0.	90
Figure 56. Autres types d'interactions formées par le composé 8 en 2D visualisés par Discovery Studio 4.0.	91
Figure 57. Autres types d'interactions formées par le composé 9 en 2D visualisés par Discovery Studio 4.0.	92
Figure 58. Autres types d'interactions formées par le composé 10 en 2D visualisés par Discovery Studio 4.0.	93

Introduction

La migraine est une maladie invalidante qui, bien qu'elle affecte la qualité de vie des personnes atteintes, est négligée depuis longtemps. Aujourd'hui, nous sommes plus conscients des handicaps qu'elle peut entraîner au quotidien. En effet, elle représente la deuxième affection neurologique la plus fréquente dans le monde et touche 14% de la population mondiale avec une prédominance féminine [1–3]. Il s'agit d'un trouble neurologique global associé à un dysfonctionnement sensoriel et/ou à d'autres symptômes dont l'apparition est liée à un ensemble de facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux [2,4,5].

A ce jour, la plupart des traitements antimigraineux n'ont pas été élaborés dans le but de traiter cette pathologie. Par ailleurs, ils sont classés en traitements pharmacologiques et non-pharmacologiques dont le choix d'utilisation dépend de son type, de la gravité de ses symptômes et de la comorbidité du patient [5,6].

La conception de médicaments assistée par ordinateur ou CADD « Computer Aided Drug Design » représente la solution idéale pour une découverte rapide et économique de nouvelles molécules thérapeutiques grâce à la technique de criblage virtuel basée sur le docking moléculaire [7–9]. En effet, cette méthode a connu un énorme succès et est devenue indispensable au processus de conception de médicaments de fait qu'elle permet d'identifier l'aptitude des molécules issues des différentes chimiothèques à se lier à une cible donnée d'origine protéique ou nucléique [10–12].

C'est dans cette perspective que s'inscrit notre travail qui consiste à identifier de nouveaux ligands présentant une action antimigraineuse via une technique de criblage virtuel. Notre étude est subdivisée en deux parties, initiée par une revue de la littérature rapportée dans trois chapitres. Le premier chapitre donne un aperçu sur le processus de recherche et de développement, le criblage virtuel et le docking moléculaire. Tandis que le deuxième chapitre va traiter les points clés sur le système sérotoninergique. Par ailleurs, le troisième chapitre s'intéresse essentiellement à la migraine et les différents traitements antimigraineux. Dans la deuxième partie, la partie pratique où nous aborderons le matériel utilisé pour obtenir la structure de la cible étudiée, ainsi que celle des ligands, on cite : le PDB, ZINC Database et PubChem qui sont indispensables dans le criblage virtuel par le logiciel PyRx, suivie de l'étude physicochimique, pharmacocinétique et toxicologique par ADMETlab, admetSAR et SwissADME. Enfin, nous traiterons le protocole du criblage ainsi que les résultats obtenus et leur discussion.

Objectifs de l'étude

La détérioration de la qualité de vie des patients est la conséquence majeure que la migraine peut engendrer. Pour pallier à ce problème, nous nous sommes intéressées à la recherche de nouvelles substances médicamenteuses ayant de meilleures propriétés antimigraineuses à partir des analogues structuraux de l'ergotamine par criblage virtuel.

Pour atteindre cet objectif nous avons réalisé :

- ✓ Un criblage virtuel de composés ayant une affinité pour le récepteur sérotoninergique « 4IAR » et une analogie structurale avec l'ergotamine, les 10 composés ayant la meilleure affinité seront retenus et visualisés.
- ✓ Une étude in silico ADMET des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques des tops 10 puis des top 5 composés.

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : Criblage virtuel

1. Découverte de nouveaux médicaments

1.1 Histoire de la découverte des médicaments

La découverte des médicaments a commencé depuis les temps anciens, par l'usage de produits naturels principalement extraits de plantes médicinales [13]. La première période, fin du XIXe siècle, a été marquée par l'avènement de la chimie analytique qui a permis la séparation des principes actifs à partir des matières premières d'origine végétale. Durant la deuxième période du XXe siècle, le progrès des connaissances chimiques ainsi que le développement de nouvelles technologies ont assuré la transition de la créativité chimique à la découverte de nouveaux médicaments. À cet égard, il y a eu une découverte fortuite de la pénicilline par Alexander Fleming à partir duquel une nouvelle réussite de découverte efficace d'antibiotiques s'est achevée. Le développement rapide des outils de modélisation, la chimie combinatoire ainsi que le criblage à haut débit ont conduit à la conception de bibliothèques de composés à base de médicaments connus dans un bref délai. À la fin du XXe siècle, l'achèvement de génome humain a permis de mieux comprendre les nombreuses voies moléculaires responsables de maladies diverses et les exploiter comme point de départ dans la recherche de nouvelles thérapies [13].

1.2 Cycle de vie d'un médicament

Le cycle de vie des médicaments comprend globalement quatre étapes. En premier lieu, il y a une série de tests et de validations. Secondement, il y a l'insertion du médicament puis une extension du marché et le produit se complète d'attentes graduelles et d'un accroissement des indications du médicament. Après, le développement, avec une augmentation du volume de vente, se joint à des critiques ainsi que des déboires progressifs par rapport à l'efficacité du médicament et son innocuité. En dernier lieu, il y a l'application auxiliaire et l'usage réduit du médicament [14].

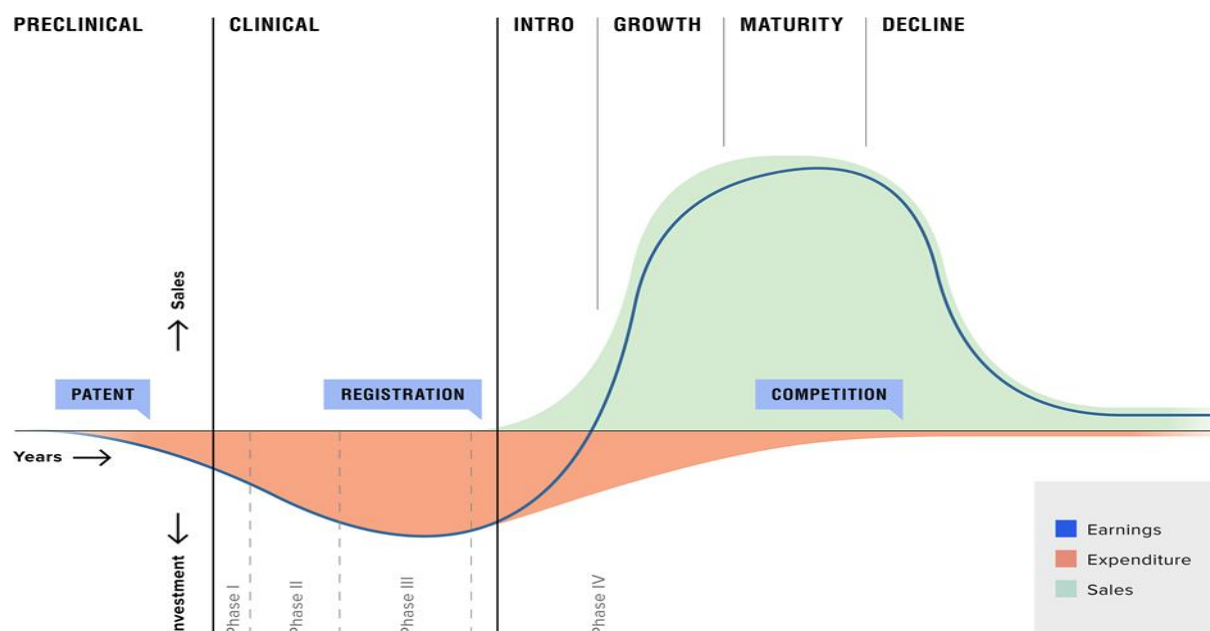


Figure 1. Courbe du cycle de vie d'un médicament [14].

1.3 Schéma général de recherche et de développement

C'est une réalité que le processus classique de conception d'un médicament de novo prend 10 à 15 ans à partir de la découverte de la molécule principale jusqu'à la commercialisation du médicament et que la chance de réussite est moins de 10% [16]. Les grandes industries pharmaceutiques étaient connues pour le développement de nouveaux médicaments indispensables à la lutte contre les maladies, pour leurs importantes contributions civiques et charitables dans leurs régions d'origine et pour leurs emplois bien rémunérés et stables [15].

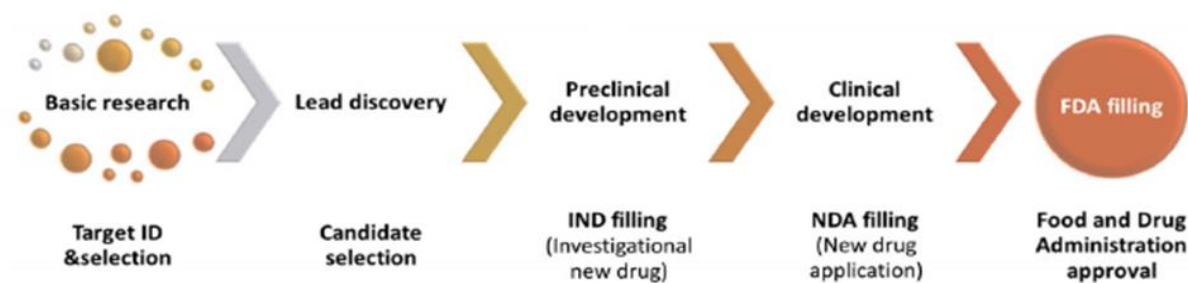


Figure 2. Les phases de découverte de nouveaux médicaments [17].

1.3.1 Choix d'une cible thérapeutique

L'efficacité de découverte d'un médicament relève d'une sélection adéquate de cible thérapeutique candidate et d'agent ciblé, ainsi une meilleure connaissance acquise de ces derniers s'avère primordiale pour l'accélération de ce processus [18].

Une cible dite "médicamentable" est un ensemble d'entités biologiques impliquant des protéines, ARN et des gènes, dont l'activation ou l'inhibition par une substance médicamenteuse induit un effet thérapeutique influençant l'évolution de la maladie [19,20]. L'identification d'une cible pertinente exige une recherche intensive d'informations en se conférant à des approches bio-informatiques. Ces dernières permettent non seulement l'identification mais aussi la sélection et la hiérarchisation des cibles potentielles de la maladie en explorant des données biomédicales provenant de sources diverses comprenant des brevets, des informations, des domaines de liaisons aux médicaments et sites ciblés, cibles-régulateurs ainsi que les activités des agents ciblés. Une autre approche puissante à la recherche d'association génétique de polymorphisme et du risque de développement ou progression d'une maladie [18,19,20].

Après l'identification, succède la validation apportant la preuve de l'influence de cette cible spécifique sur la maladie. Une fois la cible validée, vient l'étape d'identification des composés en interaction par un test biochimique ou cellulaire. Avec une cible validée et un bio-essai puissant, la découverte de médicament peut se lancer [20].

1.3.2 Identification de hits

Une molécule "hit" est considérée comme une substance chimique dotée de l'activité recherchée lors de la réalisation d'un examen de sélection complexe et dont l'activité est validée après une nouvelle analyse [17]. La découverte de ces hits primaires est faite soit par le biais d'une stratégie ciblant des fragments, en faisant appel à de petites bibliothèques chimiques de fractions à faible poids moléculaire ou bien par le criblage à haut débit HTS (High Throughput Screening) de vastes séries de molécules hétérogènes de complexité intermédiaire [21].

La qualité du screening des hits ainsi que leurs décisions d'avancement sont susceptibles d'être influencées par des facteurs à prendre en considération englobant la traçabilité chimique ou synthétique : l'appréciation de la toxicité, la réactivité potentielle et l'interférence de l'essai, l'évaluation de "drug-likeness" et le calcul d'indice d'efficacité des différents ligands [22].

1.3.3 Des hits aux leads

Aussi désigné sous le terme de génération des leads, est considéré comme le stade précoce de conception d'un médicament. Il est généralement possible de modifier la cible de manière à ce qu'elle établisse une ou plusieurs interactions supplémentaires avec le récepteur clé comparativement à la cible initiale afin de parvenir à une meilleure affinité [23].

Le concept communément appelé "hit to lead" repose sur l'identification d'une série de leads regroupant des hits validés dotés d'une activité moléculaire adéquate et d'une analyse approfondie des opportunités et engagements en matière de brevetabilité, de spécificité ainsi que les caractéristiques ADME (absorption, distribution, métabolisme et élimination). Durant cette phase, des études systématiques et parfois poussées de relation structure activité (SAR) sont réalisées parallèlement sur de multiples structures de base. L'expérience révèle que faire appel à une multitude de séries structurellement différentes en même temps, est primordial afin de compenser le risque d'impasse engendré par la discordance pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) [24].

1.3.4 Optimisation des leads

Phase de découverte de médicaments, elle est couramment considérée comme le procédé visant à introduire une gamme de produits chimiques jusqu'aux essais cliniques à travers des procédures successives de contrôle et de développement [23].

Une conception minutieuse en chimie médicinale est exigée par ce processus afin de garantir une meilleure interaction entre les protéines et les ligands, qui a une répercussion directe sur la sélectivité et la sécurité, tout en veillant à ce que les caractéristiques physicochimiques soient propices à des paramètres biopharmaceutiques, pharmacocinétiques et de sécurité favorables et en écartant les groupements fonctionnels liés à la toxicité [25].

Les propriétés « Drug-like » possèdent un rôle capital en assurant une exposition plasmatique convenable et éventuellement les valeurs recherchées au niveau du site d'action. Pour qu'un médicament présente une biodisponibilité et solubilité aqueuse optimale, il est primordial d'avoir une surface polaire idéale (ensemble de tous les atomes polaires) [26].

1.3.5 Tests précliniques

Ensemble d'études effectuées chez l'animal avec des candidats médicaments pour caractériser les propriétés de ses derniers avant une éventuelle administration chez l'homme [27].

Avec ou sans recours à l'expérimentation, chez l'animal ou in vitro, les essais précliniques ont pour but majeur de générer des données de haute qualité sur la sécurité et l'efficacité de la substance active et du médicament, qui peuvent soutenir une demande d'essai clinique, suivi d'une autorisation de mise sur le marché [28,29]. Principalement le processus d'essai préclinique est constitué de trois niveaux, chaque niveau a une influence sur le niveau qui le suit, en offrant des notions, des renseignements sur les propriétés du principe actif et du médicament [28].

Le premier niveau, présenté par les tests pharmacologiques, c'est là que l'efficacité thérapeutique du nouveau médicament est déterminée et le profil des effets indésirables. Le deuxième niveau est l'étude de toxicité animale et de pharmacocinétique. Les études pharmacologiques et de toxicité permettent d'élucider les éventuelles détériorations et effets délétères sur le fonctionnement des organes liés au candidat médicament afin de procurer la protection aux volontaires participants aux études cliniques [28]. Pour le troisième niveau, ses tests spécifiques dépendent des résultats des premiers et deuxièmes niveaux. Des illustrations d'expériences du troisième sont des études de toxicité supplémentaires telles que la génotoxicité, la toxicité pour la reproduction, la sensibilité à la lumière et les études de cancérogénicité [29].

1.3.6 Tests cliniques

Les essais cliniques occupent une place prépondérante dans la médecine actuelle, ils permettent d'évaluer de façon rigoureuse toutes les stratégies thérapeutiques et leurs effets indésirables, permettant ainsi de fixer les conditions idéales d'utilisation (efficacité, sécurité) et de valider les protocoles de soins proposés aux patients [30 ,31].

La formulation d'un médicament est soumise à un essai clinique après une autorisation par les autorités compétentes, le Comité de Protection des Personnes (CPP) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) qui veillent sur le suivis et le bon déroulement de ces essais ; des patients volontaires avec consentement éclairé et le médecin

investigateur. Ces essais sont effectués dans des établissements médicaux publics ou privés, en respectant les bonnes pratiques cliniques [31].

On distingue quatre phases principales :

Phase I : Etude de la tolérance et des propriétés pharmacocinétiques du médicament administré chez un nombre restreint de volontaires sains.

Phase II : Appréciation des posologies efficaces tolérées sur un petit nombre de malades et les éventuels effets indésirables.

Phase III : Affirmation des propriétés thérapeutiques du médicament, et évaluation du rapport bénéfice /risque sur des milliers de patients auxquels le traitement est destiné.

Phase IV : Commence après l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et se poursuit tout au long de la vie du médicament, permettant d'améliorer la connaissance du produit et d'évaluer sa tolérance dans les conditions réelles d'utilisation sur une large échelle de population, ainsi la pharmacovigilance permet de mettre en évidence les effets indésirables et les éventuelles contre-indications non élucidés lors des essais précédents [31,32].

2. Criblage virtuel

2.1 Définition

Le criblage virtuel est une technique de criblage à haut débit qui repose sur la simulation informatique impliquant une prévision computationnelle de la liaison optimale des récepteurs envers une bibliothèque de médicaments éventuels, ce qui apporte des améliorations en matière d'efficacité, de coût, de temps, d'effort et de ressources par rapport aux procédés classiques [33,34,35].

Le criblage virtuel à haut débit vHTS (virtual High-Throughput Screening) est une méthode in silico complémentaire au HTS, a pour rôle de concevoir et de dépister virtuellement des molécules théoriques avant de procéder à la synthèse ou l'acquisition [36,37]. Elle permet aussi de faire un essai sur un large panel de molécules grâce aux banques de données accessibles en ligne [36].

2.2 Outils du criblage virtuel

2.2.1 Structure de la protéine

La détermination de la structure protéique se fait par le biais d'une analyse biophysique tel que la cristallographie aux rayons X ou plus rarement la spectroscopie RMN. La connaissance de données structurales 3D ainsi que la séquence de la protéine est un grand atout pour les études de criblage virtuel. Ces données sont accessibles sur une banque de données internationale standard pour les données structurales expérimentales des macromolécules biologiques dite PROTEINE DATA BANK (PDB). Disponible sur le Web à l'adresse <https://www.rcsb.org/>.

Des études de modélisation comparative par homologie structurale seront envisagées dans le cas où la structure expérimentale de la protéine n'est pas disponible sur la banque de données PDB [38,39].

2.2.2 Structure des ligands

Les bases de données chimiques virtuelles, sont des bibliothèques de composés comportant des milliers ou des millions de molécules (ligands) disponibles et téléchargeables gratuitement sous divers formats. On peut citer PubChem, ChemSpider, ChemNavigator, ChemBridge, ChemDiv et ZINC.

Les molécules obtenues subissent un prétraitement, un traitement et des conversions de formats avant de passer au criblage virtuel [38,40].

2.3 Méthodes du criblage virtuel

Le criblage virtuel est une pierre angulaire dans le processus de recherche et développement des médicaments. Plusieurs chimiothèques peuvent être explorées par cette technique *in silico* qui utilise plusieurs algorithmes et formules de calcul pour la recherche de nouvelles substances actives. Ces techniques ont prouvé leur efficacité dans plusieurs études, aboutissant à des taux de réussite concurrentiels par rapport aux résultats obtenus par les méthodes de criblage classique « HTS ». Selon les informations structurales disponibles on distingue deux types de criblage virtuel : criblage virtuel basé sur la structure « structure-based » et criblage virtuel basé sur le ligand « ligand-based » [41].

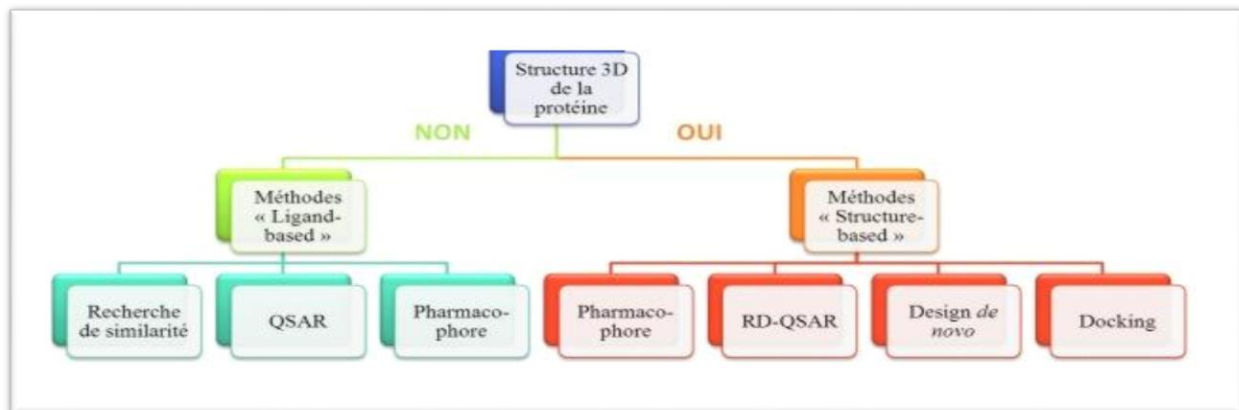


Figure 3. Classification des méthodes de criblage virtuel « structure-based » et « ligand-based » [42]

2.3.1 Criblage virtuel basé sur le ligand

Le criblage virtuel basé sur les ligands « ligand-based » est mis en œuvre lorsqu’au moins un ligand de la cible étudiée est connu. Cette méthode fait appel au principe de similarité qui affirme que les molécules similaires ont tendance à présenter des profils d’activité similaires. La similarité des molécules peut se mesurer par la recherche de propriétés communes, qui seront utilisées comme descripteurs de similarité.

Différentes approches peuvent être employées : le criblage à l’aide du pharmacophore, la recherche de similarité et les méthodes QSAR [42].

- **Modélisation du pharmacophore**

Le pharmacophore est défini par l’IUPAC comme l’ensemble des caractéristiques stériques et électroniques nécessaires pour assurer des interactions supramoléculaires optimales avec une cible biologique spécifique et pour activer ou inhiber sa réponse biologique [43].

La modélisation du pharmacophore est l’un des concepts *in silico* les plus prometteurs qui combine la chimie médicinale et la chimie computationnelle ce qui permet de déterminer les configurations et les répartitions de charges optimales pour la liaison d’une molécule à une cible biologique afin de faciliter la détermination de molécules potentielles [44,45]

- **Recherche de similarité**

La recherche de similarité est une technique à employer lorsque le nombre de ligands rapportés pour la cible biologique est faible. Elle peut être menée dès lorsqu'un ligand ayant une activité sur la cible définie est connu. L'objectif de cette méthode est donc de trouver les molécules structurellement similaires aux ligands de référence par l'utilisation de descripteurs et de métriques de similarité [42].

- **Méthodes QSAR**

Les méthodes QSAR permettent d'établir une relation mathématique entre les structures chimiques des molécules et leurs activités biologiques de façon quantitative. Cette relation peut être utilisée afin de cribler ou de développer de nouvelles molécules avec une meilleure activité biologique. Ces méthodes sont efficaces pour la corrélation et l'optimisation des propriétés structurelles spécifiques ou des descripteurs moléculaires tels que la lipophile, la polarisation, les caractéristiques stériques et électroniques au sein d'une série de composés analogues avec leurs effets biologiques [45,46].

2.3.2 Criblage virtuel basé sur la structure

Les méthodes de criblages dites basées sur la structure ont permis à plusieurs molécules d'atteindre les essais cliniques et d'obtenir l'approbation de la FDA pour la mise sur le marché. Elles reposent essentiellement sur la disponibilité de la structure tridimensionnelle de la cible biologique qui est déterminée par des techniques expérimentales [47].

Différentes approches peuvent être employées dans ce type de criblage : la conception de novo, la construction de modèles pharmacophoriques basés sur la structure, l'établissement de modèles RD-QSAR et le docking moléculaire qui représente l'approche la plus utilisée [42].

- **Conception de novo**

La conception moléculaire de novo est un processus qui a pour but de concevoir de nouvelles structures chimiques correspondant à un profil moléculaire souhaité. Cette approche présente l'avantage d'explorer un espace chimique plus important que les chimiothèques existantes [48].

- **Etablissement du modèle RD-QSAR**

Les méthodes 3D-QSAR dépendantes du récepteur permettent d'établir un lien entre l'activité biologique qui est représentée par l'énergie libre de liaison et des interactions ligand-récepteur qui sont déduites de la structure tridimensionnelle du complexe correspondant [42].

- ❖ La combinaison des deux méthodes de criblage virtuel est bénéfique car elle prend en compte toutes les informations possibles, et elle est réalisable dans la plupart des logiciels de modélisation actuels, et elle peut se faire de façon séquentielle, parallèle ou hybride [49].

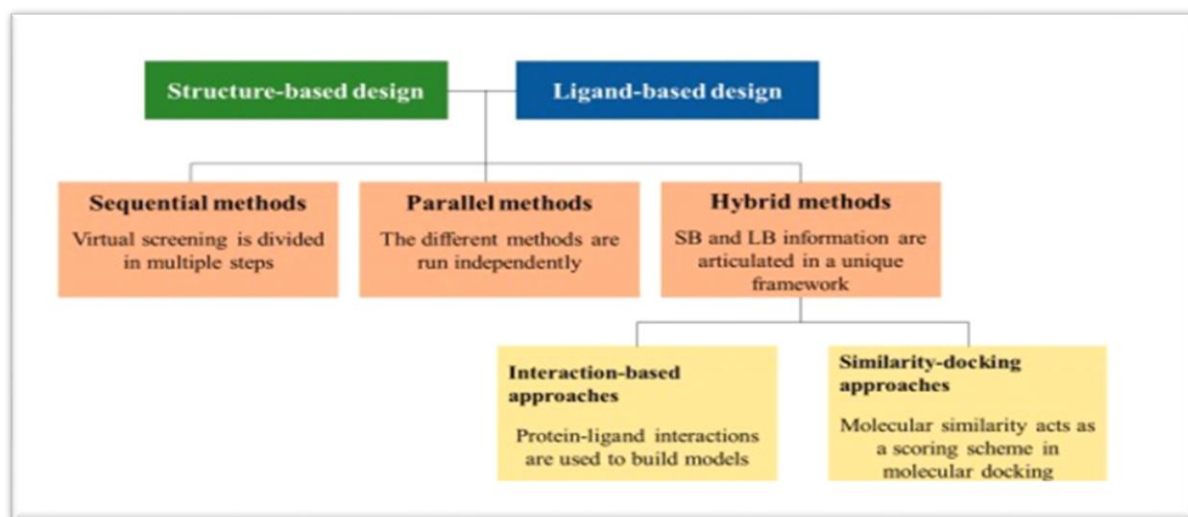


Figure 4. Représentation schématique des 3 stratégies de combinaison des méthodes de criblage virtuel [41].

3. Docking moléculaire

3.1 Définition

L'amarrage moléculaire est une méthode mathématique qui permet la prédiction de la structure du complexe protéine-ligand et l'affinité de liaison simultanément par l'identification des interactions principales entre les ligands développés et les acides aminés du site actif d'un récepteur/enzyme à faible configuration énergétique [50,51,52].

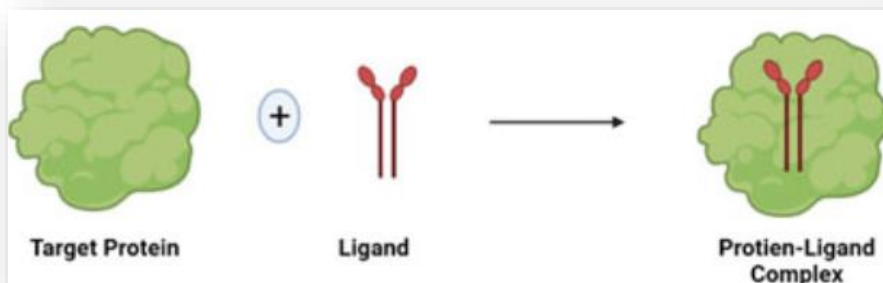


Figure 5. Docking moléculaire [50].

En outre, le docking est un moyen de compréhension des rapports entre diverses cibles moléculaires intervenant dans une pathologie déterminée, ce qui constitue également un intérêt majeur pour la poly-pharmacologie et la conception de nouveaux médicaments globalement [53].

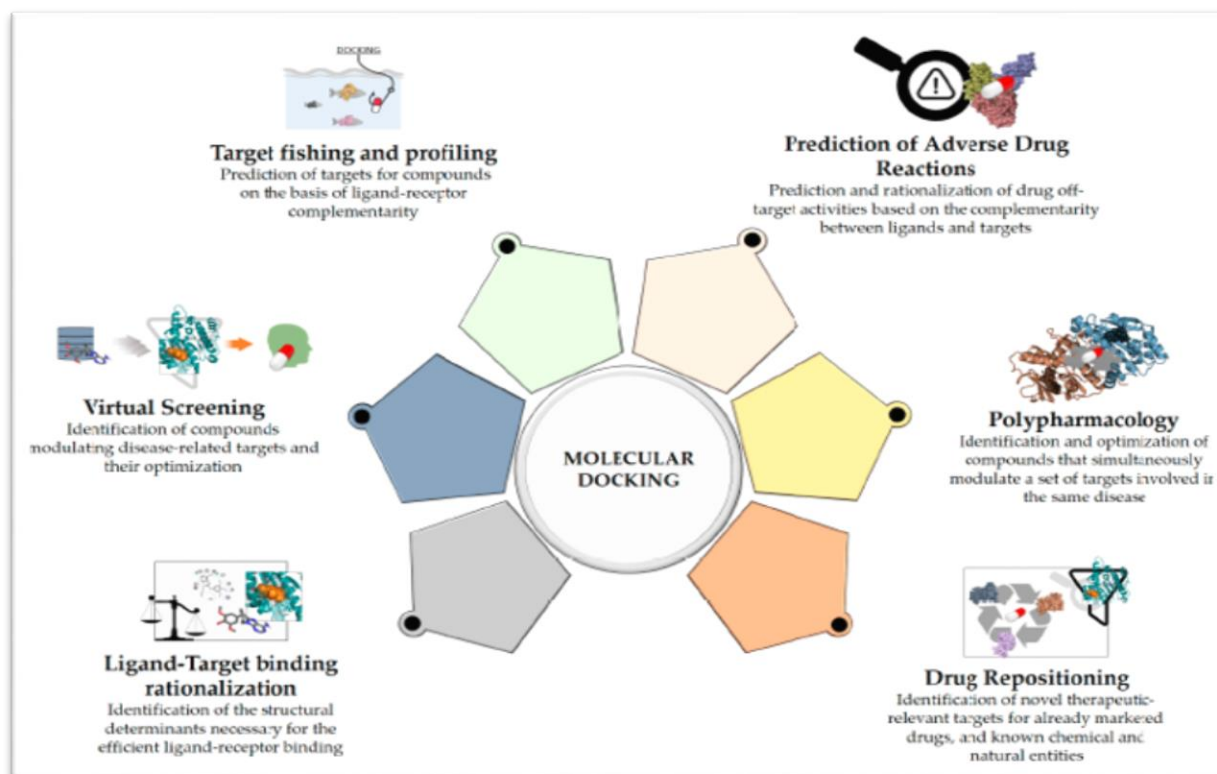


Figure 6. Applications principales du docking moléculaire dans la découverte actuelle de nouveaux médicaments [53].

3.2 Approches du docking

3.2.1 Approche par complémentarité de structure

La complémentarité est le principe de base de la reconnaissance moléculaire. La complémentarité des structures ou les techniques d'appariement géométrique ont recours aux propriétés de surface moléculaire ou complémentaire de la protéine et du ligand qui sont appliquées pour l'amarrage [54]. L'avantage de cette approche est sa rapidité et permet ainsi d'analyser plusieurs ligands en un laps de temps très court pour la recherche de la liaison escomptée du ligand sur la cible souhaitée de la surface moléculaire [55].

3.2.2 Approche par simulation

Dans l'approche par simulation, une distance physique isole le récepteur et le ligand puis, le ligand est amené à se fixer sur le site actif de son récepteur après avoir effectué un certain nombre de mouvements au niveau de son champ de conformation. Plusieurs modifications de la structure des ligands sont intégrées par ces mouvements par le biais de systèmes internes (rotations d'angles de torsion) ou externes (translations et rotation). Après chaque mouvement, l'énergie globale du système est calculée. Dans cette approche, par opposition à la complémentarité de structure, cette méthode apporte des améliorations grâce à la flexibilité du ligand qui est également prise en compte [54].

3.3 Mécanisme du docking

Le mécanisme qui intervient dans le processus de docking repose sur un algorithme de recherche et une fonction de score [56].

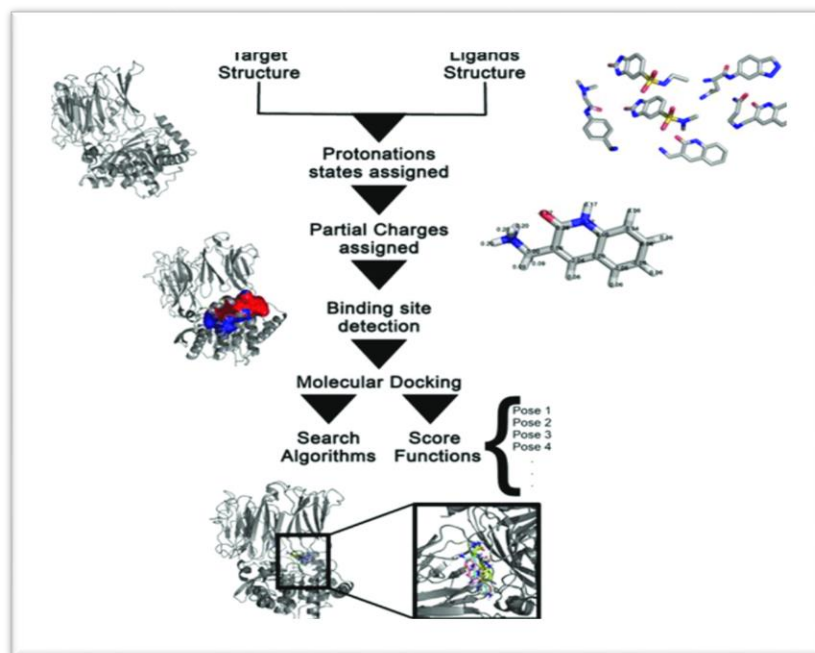


Figure 7. Procédure globale d'un calcul de docking moléculaire [57].

3.3.1 Searching

Un algorithme de recherche correspond à l'ensemble des configurations envisageables et aux positions d'un ligand avec une protéine réceptrice. Les algorithmes de recherche sont conçus afin de déterminer l'énergie libre associée à la sélection de la pose optimale du ligand [54].

La fonction de recherche utilisée par le programme de docking est subdivisée en trois catégories principales en relation avec la technologie adoptée pour analyser la flexibilité du ligand ; recherches systématiques, stochastiques et déterministes [58].

3.3.1.1 Méthodes systématiques

Les méthodes systématiques sont un moyen d'étude quantitative de la zone de conformation du ligand [59]. Les algorithmes de recherche systématique acceptent de légères modifications au niveau des paramètres de structure en variant graduellement la configuration des ligands. Ils visent à examiner tous les degrés de liberté d'une molécule qui est imposé par les tailles et les angles des incréments ainsi que les pivotements des liaisons [60].

3.3.1.2 Méthodes stochastiques

Les méthodes de recherche aléatoire ou stochastique reposent sur la mise en œuvre de modifications aléatoires apportées à un seul ligand ou une série de ligands lesquels sont interprétés à l'aide d'une formule de probabilité préétablie [60]. Les méthodes stochastiques sont employées uniquement pour parcourir une petite fraction de la région de conformation du ligand contrairement aux méthodes systématiques [59].

Parmi les exemples de recherche aléatoire ou stochastique qui se basent sur divers critères de probabilité d'acceptation, il existe la simulation de Monte Carlo et l'algorithme génétique [60].

- **Méthodes de Monte Carlo**

Dans les simulations de Monte Carlo, la validation de chaque nouvelle configuration de liaison du ligand créé est faite par sa probabilité fondée sur l'énergie de liaison lors du procédé de docking [61]. Cette méthode développe une conformation primaire du ligand au niveau du site actif composée d'une configuration, rotation et translation aléatoire. Cette première conformation est évaluée en utilisant quelques paramètres bien précis. De légères modifications sont apportées par la suite pour créer une nouvelle conformation qui sera réévaluée avec les mêmes paramètres et si cette nouvelle conformation apporte un score meilleur que la première, elle sera maintenue. La particularité de cette méthode est qu'elle permet d'assurer des résultats précis et fiables dans diverses conditions thermodynamiques [60].

- **Algorithme génétique**

Une population de solutions possibles est déterminée aléatoirement au cours d'une analyse par algorithme génétique. Chaque individu de la population est exprimé sous forme d'un "chromosome" contenant des données sur le positionnement des points de fixation du ligand sur les points de jonction de la protéine complémentaire. Chaque chromosome est associé à un score de performance "fitness" qui repose sur la prédiction de son affinité de liaison et l'ordre des chromosomes au sein de la population est établi grâce à ce score [62]. Une mutation est susceptible de se manifester de manière systématique sur un chromosome à chaque stade, alors que l'opérateur de crossing-over transfère des informations entre une paire de chromosomes de la population [62,63]. L'aptitude de faire un choix convenable est possible, lorsque seules les solutions les plus

adéquates persistent suite à l'optimisation des solutions d'où la minimisation de leurs nombres à chaque itération [63].

3.3.1.3 Méthodes déterministes

Dans cette méthode, l'état antérieur détermine la conformation et la localisation du ligand à chaque répétition, et le nouvel état dispose d'une énergie inférieure ou égale à l'état précédent. Néanmoins, ce type de méthode coûte plus cher en termes de calcul et mène généralement vers un minimum d'énergie local qui va se traduire par un piège non souhaitable des conformations obtenues. À titre d'exemple, il y a les simulations de dynamique moléculaire (MD) et les stratégies de minimisation de l'énergie [57].

La dynamique moléculaire peut être appelée déterministe du fait que l'état présent permet de prédire tous les états ultérieurs du système [64].

3.3.2 Scoring

Les fonctions de score sont destinées à repérer le meilleur mode de fixation d'un complexe protéine-ligand déterminé au sein des logiciels de docking. Un complexe prédit disposant de résultats de score le plus bas est considéré comme étant le plus similaire à la forme initiale dans le cadre d'amarrage protéine-ligand [65]. En principe, le score doit être en parfaite corrélation avec l'affinité de liaison du ligand pour la protéine afin que les ligands les mieux classés soient les meilleurs liants [66]. Les fonctions de score peuvent être réparties en quatre catégories principales : fonction empirique, fonction basée sur la physique, basée sur la connaissance et sur l'apprentissage machine [62].

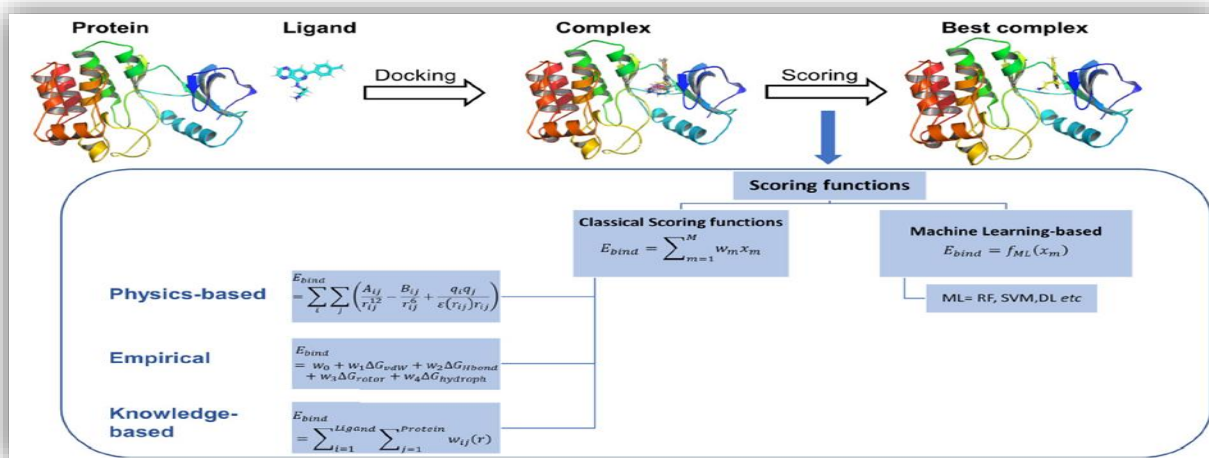


Figure 8. Fonctions de score dans le docking moléculaire [62].

- **Fonctions de score basées sur un champ de force**

Les fonctions de scores basées sur le champ de force ou physique comportent des termes d'énergies issus du champ de force classique notamment les énergies des liaisons complexes récepteur-ligand ainsi que l'énergie interne du ligand [62,67]. Les paramètres énergétiques sont dans la majorité des cas des termes non covalents type Van der Waals ou encore des termes électrostatiques [37].

- **Fonctions empiriques**

La fonction de score empirique a été élaborée dans le but de dupliquer l'affinité de liaison expérimentale avec un degré de précision plus important [54]. Elle permet de calculer l'énergie de liaison en additionnant les termes d'interaction pondérée dont l'énergie électrostatique, de VDW, la liaison hydrogène, l'entropie et l'hydrophobie [61]. Les fonctions empiriques sont nettement plus rapides dans le calcul du score de liaison en raison de la simplicité de leur traitement des termes énergétiques comparativement à la fonction de score basée sur la physique ou au champ de force [62].

- **Fonctions basées sur la connaissance**

Ces fonctions sont extraites à partir des données de structure des complexes protéine-ligand obtenus grâce à des techniques expérimentales pour connaître la distance séparant la protéine réceptrice et le ligand et/ou les fréquences de contact interatomique [54,58]. Elles assurent un

équilibre satisfaisant entre la rapidité et la justesse en comparaison avec les fonctions de score basées sur un champ de force et empiriques [60].

- **Fonctions de score basées sur l'apprentissage automatique**

Elles cherchent à codifier les particularités des associations protéine-ligand sous forme de matrices mathématiques et exploitent des méthodes complexes d'apprentissage automatique [37]. Il a été démontré que l'efficacité des fonctions de score de l'apprentissage automatique est supérieure à celle des fonctions de score classique lors des opérations comme le screening et le classement en revanche, elles sont très peu impliquées dans les programmes de docking [62].

4. Types d'interactions

4.1 Liaisons hydrogènes

La liaison hydrogène est une interaction inter ou intra moléculaire de très faible énergie agissant à très courte distance et impliquant un atome d'hydrogène comme son nom l'indique [68,69].

Elle résulte de l'interaction entre l'atome d'hydrogène d'une molécule polaire (accepteur) et un atome très électronégatif porteur d'un doublet non liant (donneur) essentiellement l'oxygène, l'azote et le fluor [70]. Ces liaisons sont les plus fortes des interactions non covalentes [71].

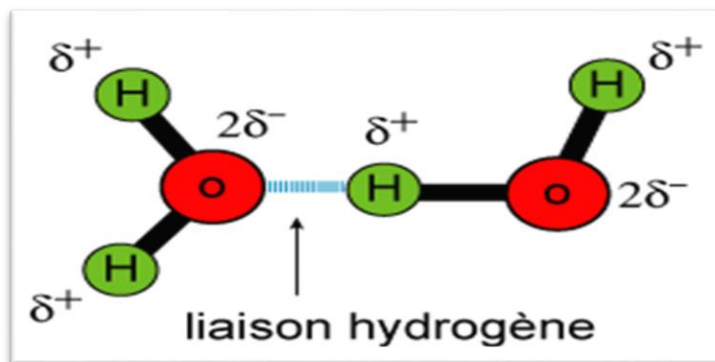


Figure 9. Liaison hydrogène [72].

4.2 Interactions électrostatiques

Ce sont des interactions très fortes qui résultent de l'attraction ou la répulsion des groupements chargés positivement ou négativement des acides aminés [73].

Ces interactions agissent à longues distances et jouent un rôle important dans la modélisation moléculaire. Elles déterminent en grande partie la stabilité et l'activité de biomolécules telles que les protéines, les acides nucléiques ou les lipides [74,75].

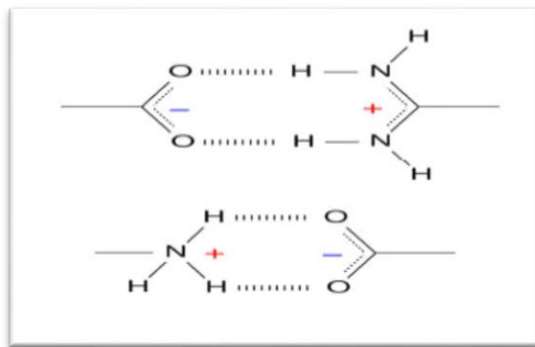


Figure 10. Interactions électrostatiques [74].

4.3 Interactions hydrophobes

Ce sont des interactions faibles connues sous le nom d'effet hydrophobe, résultant des groupements apolaires des molécules ayant une faible affinité pour le solvant dans lequel elles ont été dissoutes. Elles jouent un rôle important dans la structure 3D des protéines [76].

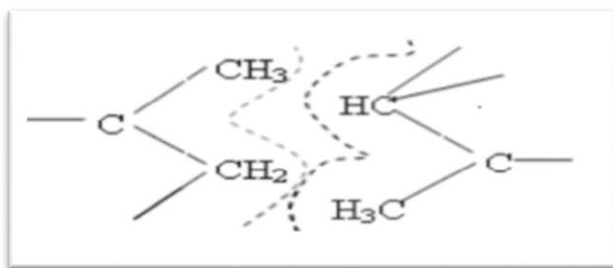


Figure 11. Interactions hydrophobes [74].

4.4 Interactions de Van der Waals

Les forces de Van Der Waals sont des forces électrostatiques de type dipôle-dipôle qui s'appliquent à très courte distance et ne concernent donc que les atomes de surface [74]. Elles jouent un rôle essentiel dans la concordance stérique entre la cible et le ligand [69].

On distingue trois types d'interactions :

- Interactions de Kessom
- Interactions de Debye
- Interactions de London

4.4.1 Interactions de Kessom

C'est une interaction entre deux molécules séparées par une distance R et possédant des moments dipolaires permanents (il s'agit donc d'interaction de type dipôle permanent-dipôle permanent [77]).

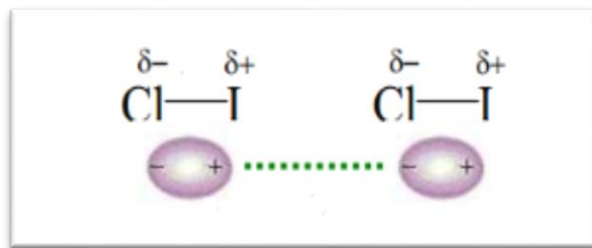


Figure 12. Interaction de Kessom [77].

4.4.2 Interactions de Debye

C'est une interaction entre un dipôle permanent et un dipôle induit. La présence d'une molécule polaire (dipôle permanent) devant une molécule apolaire va influencer le nuage électronique de cette dernière et créer un dipôle induit [77].

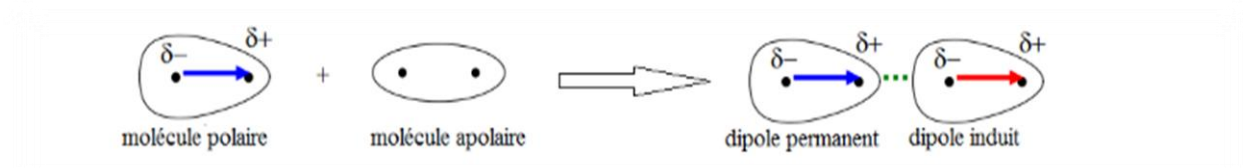


Figure 13. Interaction de Debye [77].

4.4.3 Interactions de London

C'est une interaction entre deux dipôles induits. Le mouvement incessant des électrons au sein du nuage électronique de la molécule entraîne une répartition déséquilibrée de ces derniers ce qui va créer un dipôle induit qui va lui-même entraîner la création d'un dipôle induit sur la molécule voisine [77].

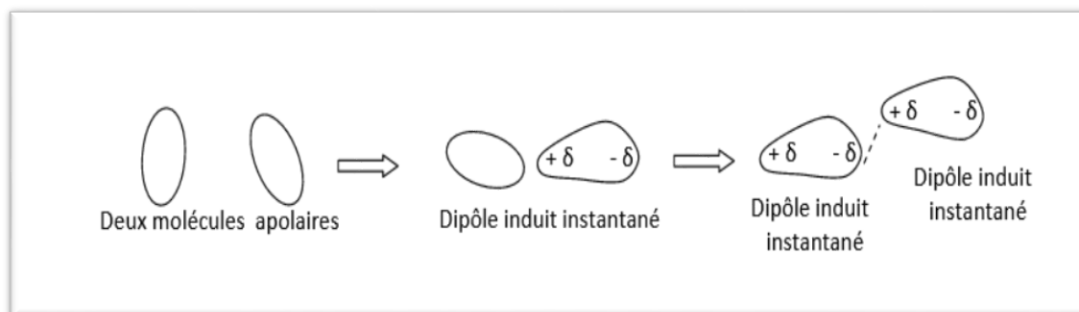


Figure 14. Interaction de London [77].

5. Types de docking moléculaire

Les méthodes de docking permettent d'identifier les molécules qui sont des ligands véritables du récepteur parmi toutes celles étudiées mais aussi de déterminer les poses correctes, soit les conformations adoptées, par les ligands lors de la liaison au récepteur.

Dans des conditions réelles, la flexibilité des molécules se reflète par les vibrations des bornes, des angles et des dièdres [42,59].

Le docking peut donc être divisé en 3 types : le docking rigide, semi-flexible et flexible.

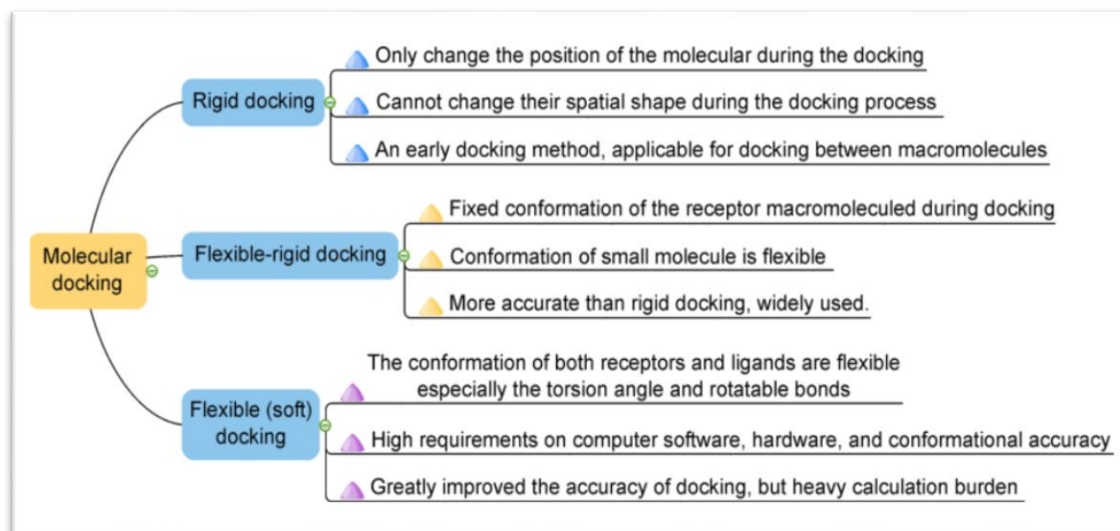


Figure 15. Types de docking [78].

5.1 Docking rigide

Dans le docking rigide, la conformation du récepteur, du ligand et l'ensemble du système de docking sont fixes [79].

Ce type de docking est utilisé lors des criblages virtuels comme un premier filtre permettant de ne pas retenir des molécules aberrantes (trop grandes, mauvaise complémentarité avec le site de liaison, ...) assurant une rapidité d'exécution par rapport aux autres méthodes, ce qui est généralement utile dans la simulation des protéines et des acides nucléiques [80].

5.2 Docking semi-flexible

Dans ce type de docking, le récepteur de la protéine conserve une structure rigide lors de la détermination de la conformation moléculaire au cours de la simulation des calculs de docking. Cependant, la structure du ligand n'est pas rigide, et sa conformation change dans une certaine plage admissible [81].

Ce type de docking peut inclure tous les calculs dans le processus de simulation de docking, et il peut estimer les capacités des modèles de docking possibles. Par conséquent, cette méthode est généralement appliquée pour déterminer la combinaison entre les grandes et les petites molécules. Elle prend en compte l'influence des changements sur la structure du ligand, et peut être utilisée dans une gamme plus large d'applications [80].

C'est la méthode de docking la plus couramment utilisée avec une large application dans la conception de médicaments. Par exemple, l'interaction ligand-protéine peut être prédite en fixant la conformation du récepteur dans la protéine et en changeant la conformation structurale du ligand ; elle peut également être prédite en utilisant les calculs de simulation pour ajuster précisément la conformation entre le ligand et la protéine [59,79].

5.3 Docking flexible

Au cours de ce processus, la procédure de docking permet de modifier facilement la conformation du système de docking (récepteur et ligand).

Étant donné que le calcul est important et que le processus de docking est trop compliqué, cette approche nécessite beaucoup de temps, ce qui se traduit par une faible efficacité lors du docking moléculaire. Cependant, les résultats du docking flexible sont les plus précis et sont souvent utilisés dans des tâches et des expériences qui nécessitent une grande précision [79].

En théorie, l'algorithme de docking flexible peut mieux incarner l'effet "d'ajustement induit" que l'algorithme de docking semi-flexible [81]

Chapitre II : Système sérotoninergique

1. Synthèse, stockage et dégradation

La sérotonine est une monoamine présente dans la muqueuse intestinale, les plaquettes sanguines ainsi que dans les neurones du SNC. Elle est connue pour son implication dans plusieurs fonctions physiologiques importantes [82].

1.1 Synthèse

La 5-HT est synthétisée dans les cellules entérochromaffines et dans les noyaux du raphé à partir du tryptophane (TRP), un acide aminé essentiel apporté uniquement par l'alimentation car non synthétisé par l'organisme [83].

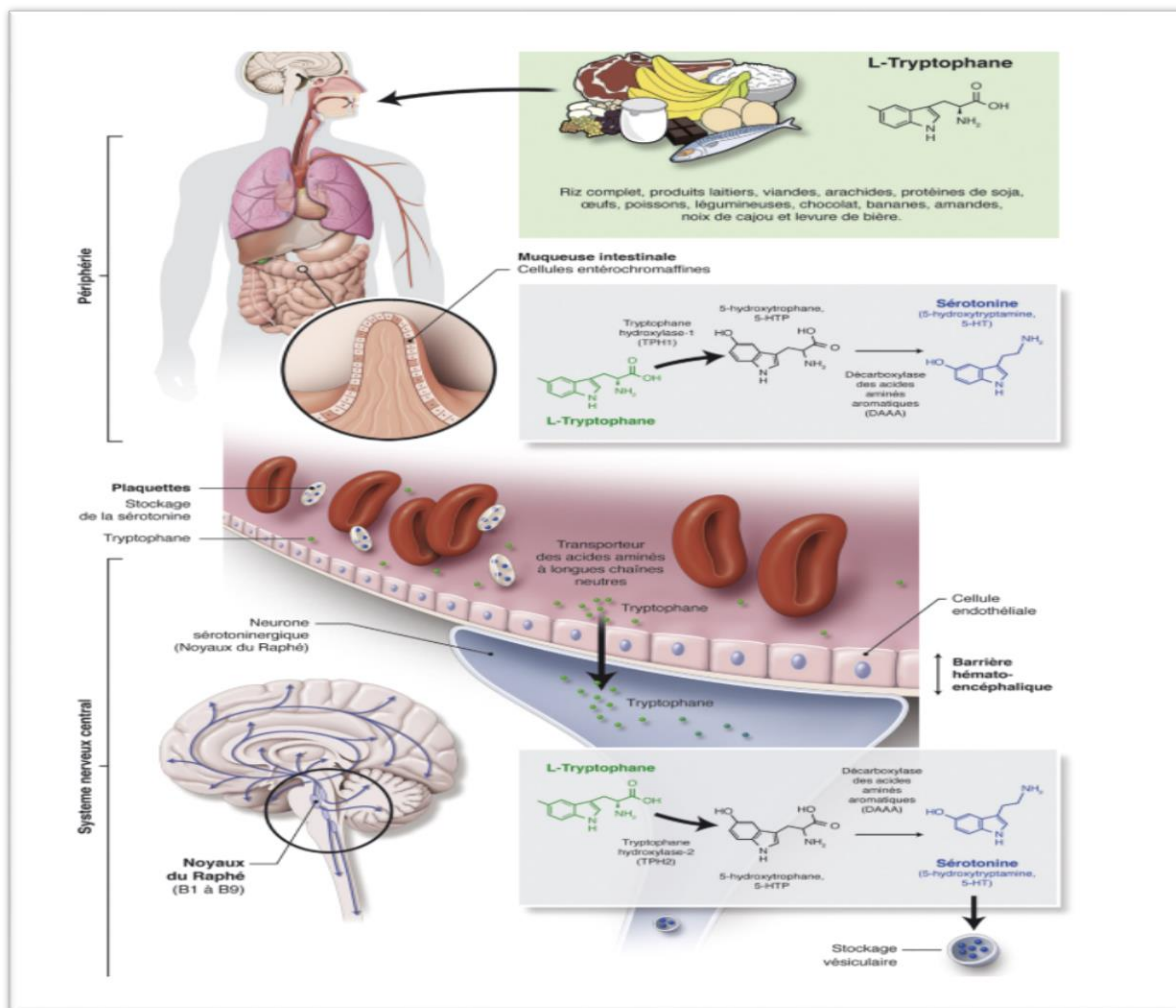


Figure 16. Représentation schématique des différents lieux de synthèse de la sérotonine chez l'homme [83].

Le TRP traverse d'abord la BHE grâce à un transporteur actif non sélectif après son assimilation dans le sang vers les neurones, un des lieux de synthèse de la 5-HT. Cette dernière se fait grâce à deux réactions enzymatiques sous l'action de 2 enzymes : la tryptophane/phénylalanine hydroxylase (TPH) et la 5-hydroxy tryptophane-décarboxylase. Les deux réactions sont schématisées dans la figure 16.

La sérotonine est ensuite transportée par le VMAT (vesicular monoamine transporter), dans les vésicules synaptiques, le lieu de son stockage [83].

1.2 Stockage

Dans le cerveau, les corps cellulaires sérotoninergiques possèdent des projections ascendantes et descendantes situés dans les noyaux du raphé, un ensemble de 9 noyaux (de B1 à B9) du tronc cérébral. Les neurones sérotoninergiques sont estimés chez l'humain à 1 neurone pour environ 1 000 000 des neurones totaux dans le SNC chez l'être humain [84].

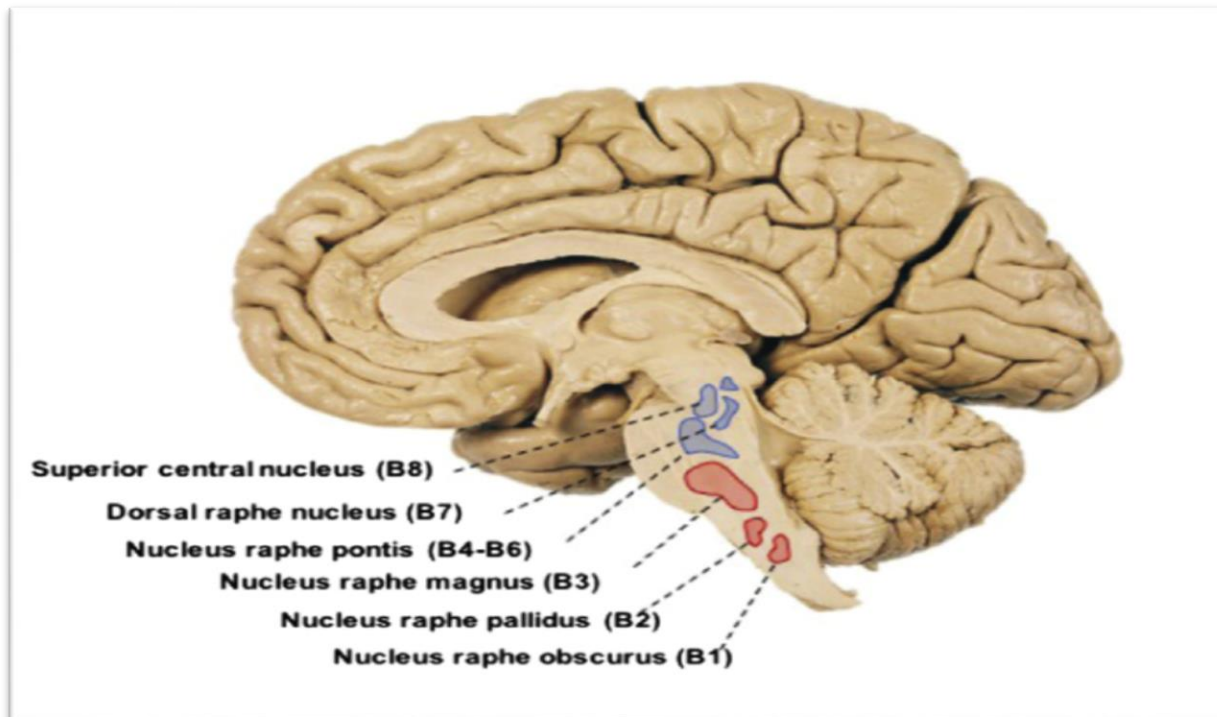


Figure 17. Schéma de la localisation des noyaux du raphé au niveau du système nerveux central chez l'être humain [85].

1.3 Dégradation

La sérotonine est dégradée par une enzyme appelée la monoamine oxydase de type A (MAO-A), une enzyme liée aux mitochondries. Cette dernière catalyse la désamination oxydative de la 5-HT en la transformant en 5-hydroxy-3-indolacétaldéhyde puis transformée en son principal métabolite, l'acide 5-hydroxy-3-indolacétique, par l'aldéhyde déshydrogénase, le 5-HIAA est excrété dans le LCR, et qu'on retrouvera ensuite dans le sang et enfin dans les urines [84].

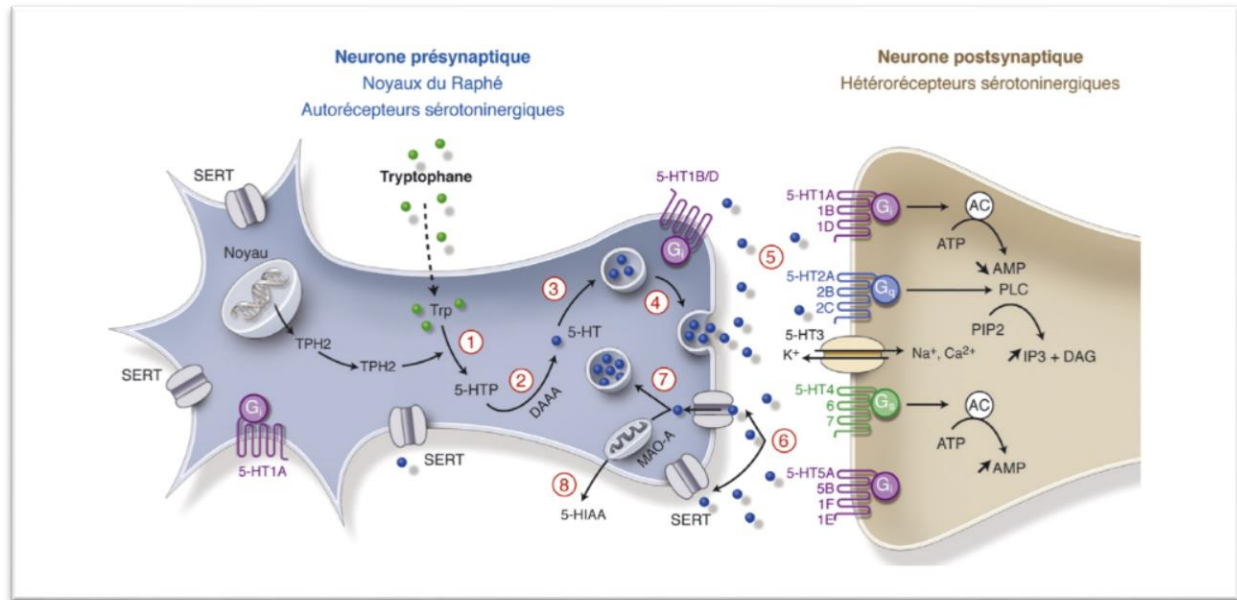


Figure 18. Représentation schématique de la synthèse de sérotonine au niveau central dans un neurone des noyaux du raphé. 1 et 2) Synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane. 3) Encapsulage de la sérotonine dans les vésicules présynaptiques. 4) Libération sérotoninergique. 5) Transmission du signal au neurone postsynaptique. 6) Recapture de la sérotonine par le transporteur de recapture sérotoninergique (SERT). 7) Recyclage de la sérotonine. 8) Dégradation par la monoamine oxydase. [83].

2. Transporteur de la sérotonine

La quantité synaptique de la 5-HT est régulée principalement par son transporteur membranaire sélectif, le SERT, une protéine membranaire du neurone présynaptique qui transporte la sérotonine de la fente synaptique vers le neurone présynaptique, processus actif faisant intervenir une pompe Na^+/K^+ ATPase. Ce transport de la sérotonine par la protéine SERT met fin à l'action de la sérotonine dans la synapse [86].

Le SERT permet également un recyclage de la sérotonine, cela évite au neurone de devoir produire à nouveau une quantité équivalente à celle libérée dans l'espace synaptique pour assurer une nouvelle transmission de signal et donc lui permet d'économiser de l'énergie [87,88] .

3. Récepteurs sérotoninergiques

Les récepteurs de la sérotonine exprimés dans le cerveau humain sont divisés en sept familles regroupant une quinzaine de sous-familles selon leurs localisations et leurs fonctions particulières [88], cette liste est résumée dans le tableau suivant :

Tableau I. Résumé non exhaustif des récepteurs de la sérotonine, de leurs principales localisations et de leurs implications fonctionnelles [87,89].

Récepteur	Localisation	Fonctions
5-HT1A	Corps cellulaires des neurones sérotoninergiques du raphé. Cortex cérébral, Hippocampe, Amygdale et le noyau du raphé	Agressivité, anxiété, dépendance, appétit, Émèse, impulsivité, mémoire, humeur, nausée, nociception, respiration, sommeil, sociabilité, thermorégulation, comportement sexuel, Pression sanguine, rythme cardiaque, fonction cardiovasculaire, vasoconstriction, Érection du pénis, Dilatation de la pupille.
5-HT1B	Substance nigra et ganglions basales (Pallidum, Putamen, Caudate)	Agressivité, anxiété, apprentissage, addiction, locomotion, mémoire, humeur, comportement sexuel, vasoconstriction pulmonaire, érection pénienne
5-HT1D	Partie distale des neurones sérotoninergiques du raphé. Cortex frontal, Hippocampe et ganglions basales (Pallidum, Putamen, Caudate)	Locomotion, anxiété, vasoconstriction cérébrale

5-HT1E	Cortex frontal, Hippocampe et bulbe olfactif	Mémoire
5-HT1F	Hippocampe, cortex	Vasoconstriction, humeur
5-HT2A	Thalamus, Complexe vagale dorsal, Noyau de l'hypoglosse, Cortex	Humeur, attention, mémoire et contrôle respiratoire
5-HT2B	Cortex	Sensation tactile, effets hallucinogènes des amphétamines
5-HT2C	Le noyau du raphé, amygdale, noyaux sous-thalamiques, Habenula	Humeur, Impulsivité, nutrition, interaction sociale, locomotion, modulation dopaminergique
5-HT3A-E	Hippocampe, Amygdale, Striatum, nerf vague	Humeur, réflexe vomitif
5-HT4	Hypothalamus, hippocampe, Striatum et substance noire	Récompense, nutrition, cognition
5-HT5A	Hypothalamus, Thalamus, Hippocampe, Striatum, Cortex	Humeur, émotions, rythme circadien
5-HT6	Hippocampe, Striatum, Cortex, tubercle olfactif	Apprentissage, émotions, mémoire, nutrition
5-HT7	Raphé, Hypothalamus, Thalamus, Hippocampe, Amygdale, Cx	Humeur, sommeil, apprentissage, émotions, mémoire

4. Rôle de la sérotonine

La 5-HT est un neuromédiateur majeur du système nerveux central (SNC) qui est admis depuis longtemps [82]. La 5-HT centrale est connue pour son rôle très important dans la dépression, l'anxiété, la conduite suicidaire, le trouble obsessionnel compulsif et l'alcoolisme. Elle est étroitement liée aussi aux fonctions cérébrales essentielles comme la régulation de l'appétit et les désordres alimentaires, l'humeur et le sommeil qui était l'un des premiers neuromédiateurs à avoir un lien avec la physiologie du cycle veille-sommeil [82,90].

La sérotonine est également reconnue pour son implication dans la vasoconstriction et l'agrégation plaquettaire comme elle a été découverte il y'a plus de 70 ans. Des preuves tangibles démontrent

un rôle endocrinien primordial de la 5-HT dérivée des EC périphériques en plus des fonctions traditionnellement attribuées à la 5-HT dans la régulation de la motilité de l'intestin et les mécanismes du système nerveux central et entérique. La 5-HT provenant de l'intestin est un modulateur du métabolisme, grâce à ses effets sur des cibles métaboliquement significatives à savoir le tissu adipeux et le foie avec une hausse de la 5-HT périphérique liée au déclenchement des maladies métaboliques et à l'obésité [82].

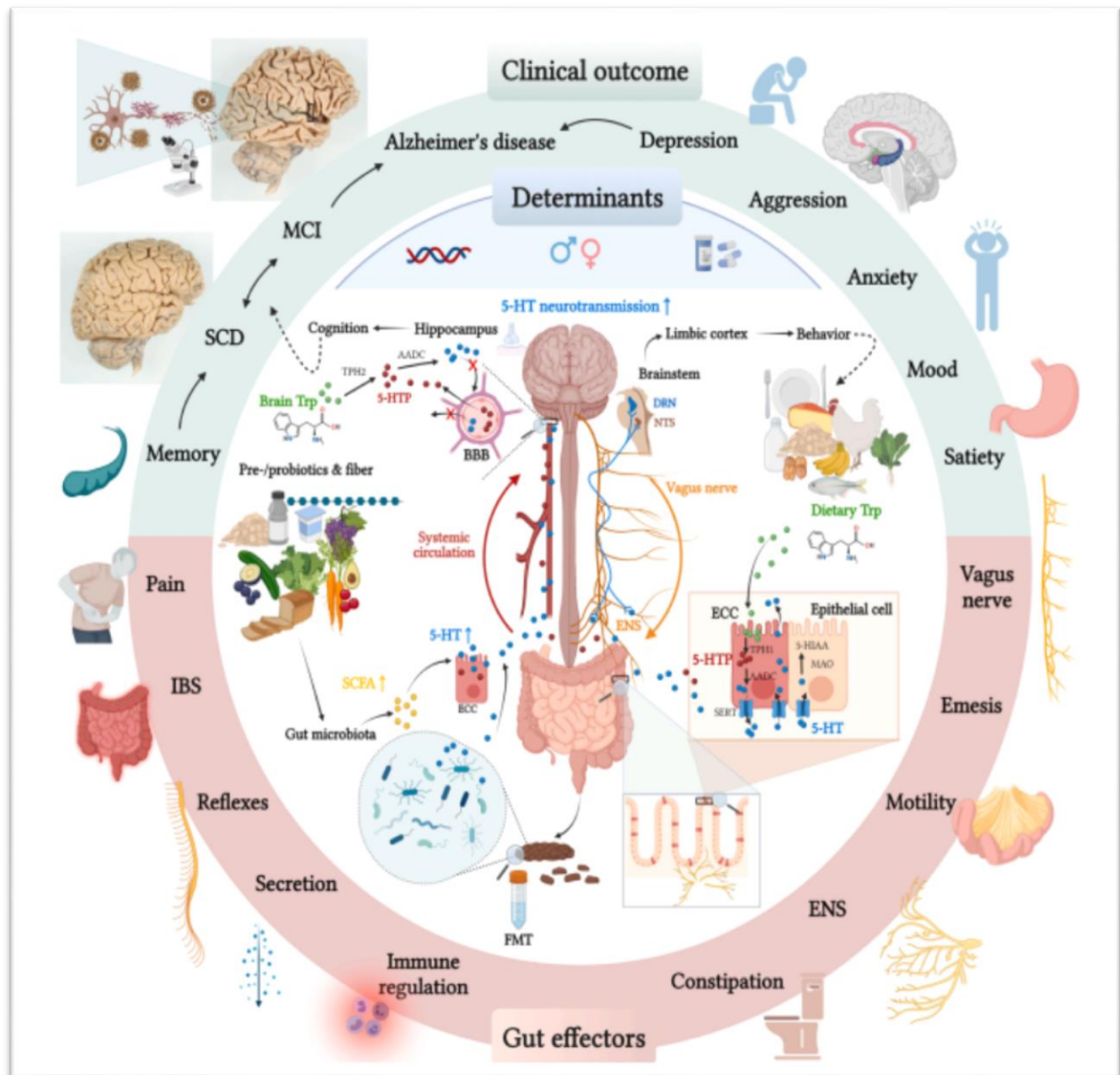


Figure 19. Fonctions sérotoninergiques induites par la diaphonie entre l'intestin et le cerveau, en relation avec les amplificateurs potentiels [91].

Chapitre III : Migraine et antimigraineux

1. Migraine

1.1 Définition de la migraine

Le mot migraine dérive du mot grec « Hemicrania » qui signifie « moitié du Crâne » [92]. Il s'agit d'un trouble neurologique fréquent caractérisé par des épisodes récurrents de céphalées, plus ou moins sévères, souvent unilatérales qui durent de 4 à 72 h, associées à d'autres symptômes qui diffèrent d'un individu à un autre et d'une crise à une autre chez un même individu [93,94].

Selon l'OMS la migraine est classée comme l'affection neurologique la plus répandue et la plus invalidante car elle altère la qualité de vie du patient et lui cause une souffrance importante [95].

1.2 Epidémiologie

La migraine est une pathologie très fréquente qui touche 12% de la population. Elle est à prédominance féminine affectant jusqu'à 17% des femmes et 6% des hommes chaque année. Elle est classée comme la deuxième cause d'invalidité dans le monde. Sa prévalence augmente à la puberté et continue d'augmenter jusqu'à l'âge de 35 à 39 ans, pour diminuer plus tard dans la vie, en particulier après la ménopause. La prévalence ajustée de la migraine est la plus importante en Amérique du Nord, suivie par l'Amérique du sud, l'Amérique centrale, l'Europe, l'Asie et l'Afrique [96].

1.3 Facteurs influençant

Les facteurs déclencheurs de la migraine sont spécifiques à chaque individu, les plus courants sont les menstruations, le stress, l'alcool, les changements météorologiques, certaines odeurs, certains aliments comme le fromage, le chocolat et le vin rouge, les édulcorants artificiels, les additifs, la caféine qui peut être utile pour soulager les maux de tête mais l'arrêt de sa consommation quotidienne peut être un facteur déclenchant [97].

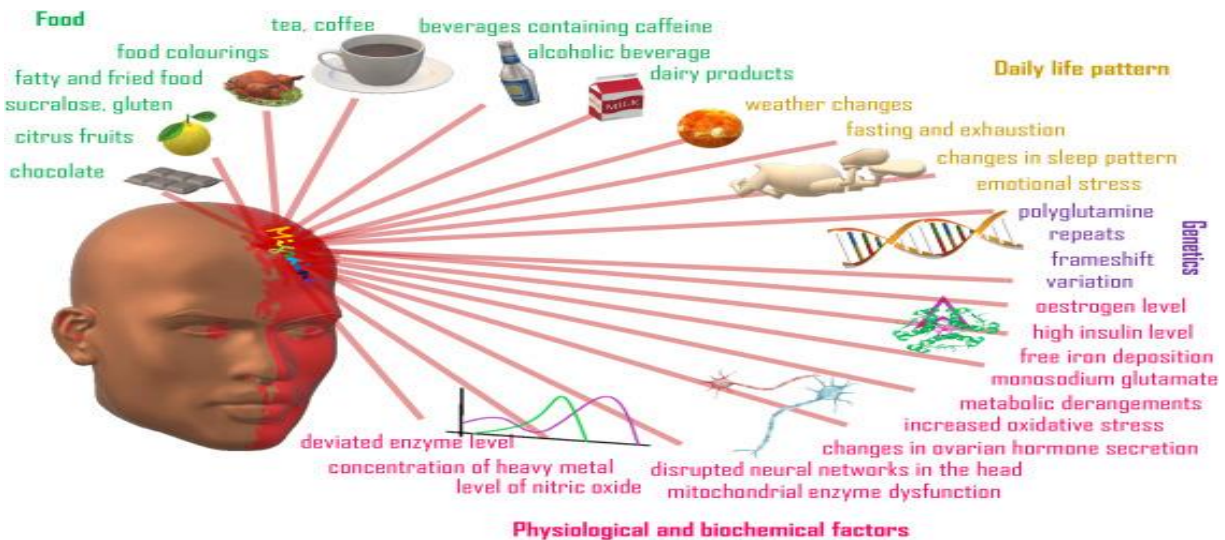


Figure 20. Facteurs déclenchant de la migraine [92].

1.4 Formes de migraine

1.4.1 Migraine sans aura

Les migraines sans aura représentent 70 à 80% des épisodes migraineux. Ce type de migraine est caractérisé par la présence de signes annonciateurs ou « prodromes » qui précèdent la crise de migraine. Il s'agit principalement de somnolence, bâillements, sensation de faim, difficultés de concentration, asthénie et troubles de l'humeur. Ces signes diffèrent d'un sujet à l'autre mais sont constants chez un même individu [98].

D'après l'ICHD-3 les critères de diagnostic de la migraine sans aura sont [99] :

A - Au moins cinq crises répondant aux critères B-D.

B - Crises de céphalées qui durent de 4 à 72h dans le cas d'absence ou d'échec de traitement.

C - Céphalée présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : Unilatérale, pulsatile, aggravée par les activités physiques de routine et douleur d'intensité modérée ou sévère.

D - Céphalée associé à l'un des deux symptômes suivant : nausées et /ou vomissements, photophobie et phonophobie.

E - Examen clinique normal entre les crises.

1.4.2 Migraine avec aura

Les migraines avec aura sont moins fréquentes, elles représentent 25% des épisodes migraineux. La crise de migraine débute par une phase d'aura qui consiste en un dysfonctionnement neurologique transitoire et réversible [98].

Les symptômes constituant l'aura migraineuse sont par ordre de fréquence décroissante :

- **Troubles visuels** : (scotome, scotome scintillant) 99% ;
- **Troubles sensitifs** : de type paresthésie avec fourmillements et engourdissement 30% ;
- **Troubles du langage** : (aphasie) 18% ;
- **Troubles moteurs** : rares (suppression de la motricité de la moitié du corps ou faiblesse musculaire) 6%.

Selon l'ICHD-3 les critères de diagnostic de la migraine avec aura sont [99] :

A - Au moins deux crises répondent aux critères B et C.

B - Présence d'un ou plusieurs symptômes d'aura entièrement réversibles (visuels, sensoriels, moteurs).

C – Au moins trois des caractéristiques suivantes :

- Au moins un symptôme d'aura qui dure plus de 5 minutes ;
- Succession de deux ou plusieurs symptômes d'aura ;
- La durée de chaque symptôme est de 5 à 60 minutes ;
- Au moins un symptôme d'aura unilatérale ;
- Au moins un symptôme d'aura positif ;
- La céphalée fait suite à l'aura après un intervalle de 60 minutes.

D - Examen clinique normal entre les crises.

1.4.3 Autres formes cliniques

➤ Migraine rétinienne

C'est une affection ophtalmologique qui se définit comme un scotome monoculaire transitoire ou une perte de vision, accompagnée ou suivie d'un mal de tête [100].

➤ **Migraine hémiplégique**

Elle représente un sous type rare de la migraine avec aura motrice réversible, comprenant rarement une encéphalopathie et un coma [101].

➤ **Migraine chronique**

La migraine chronique se définit par des maux de tête présents au moins 15 jours par mois pendant au moins 3 mois successifs et qui répondent aux critères de la migraine pendant au moins 8 jours par mois [102].

➤ **Migraine cataméniale**

Selon l'annexe de l'ICHD, il y a deux sous types de migraine menstruelle [103] :

- **Migraine menstruelle pure** : Caractérisée par des crises de migraine avec ou sans aura, qui surviennent dans les 2 jours avant le début de menstruations et les trois premiers jours de règles pendant au moins 2 des 3 cycles menstruels successifs sans aucune migraine à un autre moment du cycle.
- **Migraine liée aux menstruations** : Crises prémenstruelles similaires à celles de la migraine menstruelle pure avec présence de crises supplémentaire à d'autres moments du cycle.

1.5 Physiopathologie de la migraine

La migraine a une physiopathologie complexe à ce jour mal élucidé, impliquant à la fois le système nerveux central et périphérique. Il existe une physiologie pour chaque phase de la crise migraineuse y compris le prodrome, l'aura aiguë et/ou la céphalée, et la postdrome [104].

❖ **Prodrome**

Il s'agit des symptômes qui se produisent 24 à 48 heures avant l'apparition du mal de tête. Les plus courants sont l'irritabilité, la dépression, l'augmentation des bâillements, la raideur de la nuque et l'envie d'aliments spécifiques [105].

❖ Aura

L'aura peut précéder le mal de tête ou survient en même temps que les céphalées, elle se manifeste par des symptômes positifs ou négatifs réversibles. Elle peut être visuelle, auditive, somatosensorielle ou motrice [105].

❖ Céphalée

Une céphalée migraineuse peut être unilatérale ou bilatérale, avec une douleur caractérisée par des élancements ou des pulsations, elle peut être suivie de nausées ou de vomissements [105].

❖ Postdrome

Dans cette phase, les patients peuvent signaler des maux de tête passagers lors de mouvements brusques de la tête ainsi qu'une éventuelle fatigue [105].

Les patients souffrant de migraine représentent un terrain migraineux, à l'origine d'une hypersensibilité vis-à-vis des stimuli endogènes ou exogènes. Dans le cas de migraine avec aura, une hyperactivité neuronale des structures corticales dite « dépression corticale propagée » initiatrice de la crise migraineuse conduit à une hypo-perfusion et dysfonctionnement neurologique transitoire de l'aura. Dans la migraine sans aura l'hyperréactivité concerne les structures limbiques sous-corticales [99].

Trois théories principales ont été proposées pour expliquer la physiopathologie de la migraine :

Tout d'abord, la théorie vasculaire, selon laquelle les crises de douleur migraineuse sont induites par la vasodilatation.

Deuxièmement, la théorie neurologique considère que les crises migraineuses sont induites par une altération du système de neurotransmission.

La troisième la théorie la plus retenue dite théorie trigéminovasculaire c'est une combinaison des deux dernières théories, vasculaire et neuronale [106,107].

Dans une crise de migraine aiguë, le système vasculaire trijumeau est activé, les nerfs du trijumeau Trigéminés libèrent des neuropeptides, tel que le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), la substance P et le polypeptide activateur de l'adénylate cyclase-activating polypeptide-38 (PACAP-38) responsable d'une inflammation neurogène associée à une vasodilatation des vaisseaux

méningés et une activation des neurones nociceptifs au niveau bulbaire à l'origine de céphalées migraineuses [99]

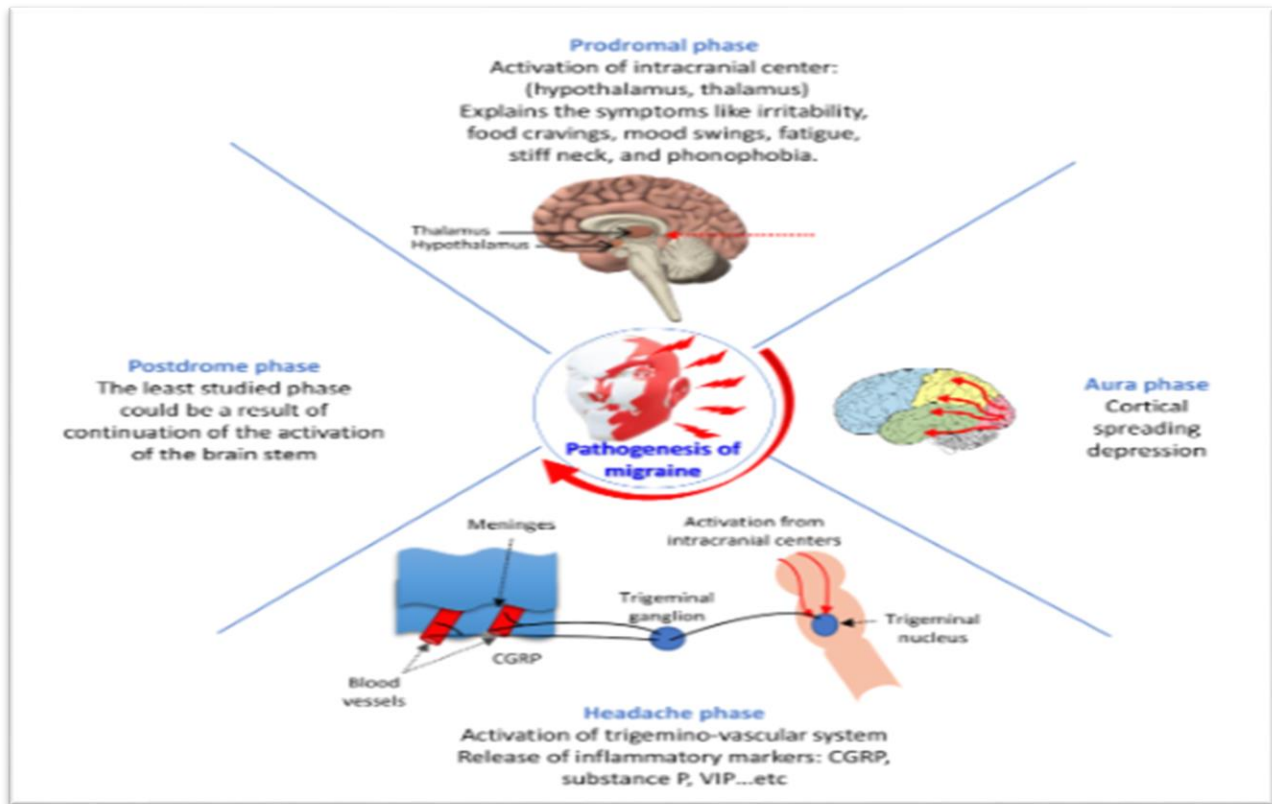


Figure 21. Mécanismes des différentes phases de la migraine [92].

2. Traitement de la migraine

La migraine est une pathologie récurrente et épisodique, à ce jour incurable, qui généralement procure une qualité de vie satisfaisante lorsqu'elle est identifiée et soignée. Un traitement inadéquat de la crise migraineuse a un grand impact socio-économique, et accroît le risque de développement de la migraine dans ses formes chroniques. Le traitement de la migraine consiste en un traitement non pharmacologique et un traitement pharmacologique [108].

2.1 Traitement non-pharmacologique

- Activité physique ;
- Acupuncture ;
- Yoga ;
- Hypnose ;

- Hygiène de vie ;
- Compléments alimentaires [109] ;

2.2 Traitement pharmacologique

2.2.1 Traitement de la crise

Le traitement de la crise fait appel à deux types de médicaments : médicaments spécifiques et médicaments non spécifiques [110].

2.2.1.1 Traitement non spécifique

Les analgésiques représentent les médicaments de première ligne dans le traitement des crises de migraine légères ou modérées. Ceux qui se sont révélés efficaces dans le traitement de la migraine sont : l'acide acétylsalicylique (AAS) (500-1000 mg), l'ibuprofène (200-800mg), le diclofénac (50-100mg), le paracétamol (1000 mg), le métamizol (1000mg), l'acide tofénamique (200 mg), l'étodolac (400-800 mg), le fénazone (1000mg).

Il a été constaté que les associations de paracétamol, d'AAS et de caféine étaient plus bénéfiques que la prise de ces substances seules ou sans caféine. Cependant, le risque de céphalées de surconsommation des analgésiques est plus élevé avec ces combinaisons.

L'utilisation des analgésiques simples devrait être réduite à 15 jours par mois et celle des analgésiques en association devrait être limitée à 10 jours par mois afin d'éviter les céphalées de surconsommation [111].

2.2.1.2 Traitement spécifique

➤ Triptans

Les triptans représentent aujourd'hui les médicaments de base dans le traitement des épisodes de migraine aiguë avec ou sans aura. Sept triptans sont commercialisés aux États-Unis sous différentes formes pharmaceutiques : naratriptan, sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan, almotriptan, frovatriptan, élétriptan [112].

Ce sont des agonistes des récepteurs de la 5- hydroxy-tryptamine de type 1 (5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}), ils peuvent être utilisés à des doses adéquates avec un minimum d'effets indésirables majeurs. Ces médicaments possèdent un mécanisme d'action commun mais ils diffèrent par leur

pharmacocinétique, leur mode d'administration et leur cout ce qui permet une adaptation du choix du médicament au profil migraineux du patient [113].

✓ Mécanisme d'action

Trois mécanismes d'action différents des triptans ont été élucidés dans le traitement de la migraine :

- **Mécanisme vasculaire** : Vasoconstriction des artères extra cérébrales dilatées par action directe sur le muscle lisse vasculaire.
- **Mécanisme trigémino-vasculaire** : Blocage de la neurotransmission nociceptive dans le nerf trijumeau du tronc cérébral et la partie supérieure de la moelle épinière.
- **Mécanisme centrale** : Inhibition de la libération de neuropeptides vasoactifs par le nerf trijumeau qui innerve la dure-mère et les vaisseaux intracrâniens.

Les triptans se lient de façon sélective aux récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} de la sérotonine. Une fois liés au récepteur 5HT_{1B} ils entraînent une vasoconstriction des artères crâniennes qui se dilatent lors d'une crise de migraine. Lorsqu'ils se fixent au récepteurs 5-HT_{1D} centraux et neurogènes ils freinent la libération de neuropeptides vasoactifs suite à une inhibition de l'activation des nerfs trégininaux et en empêchant la transmission de signaux de douleurs au cerveau [112].

✓ Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment liés au triptans comme les picotements, les bouffées de chaleur, la paresthésie, l'oppression thoracique et les douleurs au cou, sont connus sous le nom de « sensations liées aux triptans ». Ces effets secondaires sont plus importants avec les injections sous-cutanées de triptans et peuvent être moins prononcés avec les autres formulations. Les effets indésirables cardiovasculaires comme les infarctus du myocarde, les arythmies, les accidents vasculaires cérébraux sont peu fréquents et touchent moins de 1% de patients sous triptans [112].

✓ Contre-indications

Les triptans peuvent entrainer une vasoconstriction des artères coronaires et des membres, c'est pour cela qu'ils sont contre indiqués chez les patients ayant des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux, d'infarctus du myocarde, de coronaropathies, de migraine hémiplégique, d'hypertension

non contrôlée ou de pathologie vasculaire périphérique. Ils sont notamment contre indiqués chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique ou rénale grave.

Tous les triptans sont contre indiqués pendant la grossesse et l'allaitement à l'exception du sumatriptan qui est sans danger [112].

➤ **Gépans**

Il y a un manque de données sur l'efficacité des gépans par rapport aux autres médicaments antimigraineux chez les patients dont la tolérance et /ou l'efficacité aux triptans sont insuffisantes. Ce sont des antagonistes du récepteur de peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), ils semblent engendrer moins d'effets indésirables que les triptans, mais peuvent présenter un risque cardiovasculaire bien que les données ne sont pas disponibles pour le moment. Des études démontrent que l'ubrogepan et le rimegepan par voie orale sont efficaces dans le soulagement de la douleur associée à la migraine aiguë [114].

➤ **Dipans**

Il existe un manque de données sur l'efficacité du lasmiditan par rapport aux autres médicaments antimigraineux et chez les patients ayant une tolérance et /ou une efficacité insuffisante au triptans. Il s'agit d'un agoniste très sélectif des récepteurs 5HT1F, il ne provoque pas une constriction des artères coronaires et paraît pas avoir le même risque cardiovasculaire que les triptans [114].

➤ **Les dérivés ergotés**

Les dérivés ergotés représentent les premiers traitements antimigraineux spécifiques disponibles, mais leur usage a diminué depuis l'apparition des triptans [115].

Les alcaloïdes de l'ergot de seigle furent les premiers inhibiteurs adrénergiques découverts. Ils exercent des effets multiples sur les neurones, les vaisseaux sanguins, les muscles lisses. Ils agissent comme agonistes ou antagonistes partiels des récepteurs adrénergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques [116].

Ce sont des agonistes des récepteurs dopaminergiques et alpha-adrénergiques, agonistes partiels des récepteurs 5-HT1, 5-HT2 et 5-HT7 sérotoninergiques. Leur effet antimigraineux est dû à la vasoconstriction des artères cérébrales qu'ils provoquent. La dihydroergotamine à un effet vasoconstricteur moins important que celui de l'ergotamine [110].

Ces dérivés ont un effet stimulant sur le centre de vomissements et l'area postrema ce qui peut aggraver les symptômes digestifs qui accompagnent la crise migraineuse chez certains patients. [110].

❖ Ergotamine

L'ergotamine est un alcaloïde peptidique extrait de l'ergot, un produit d'un champignon parasite « *Claviceps purpurea* » qui infecte le seigle et d'autres types de céréales, et qui a provoqué au moyen âge et au XXe siècle des épidémies d'ergotisme. Cette molécule est employée depuis plusieurs années comme vasoconstricteur pour faire cesser les migraines avec ou sans aura [116].

L'ergotamine peut entraîner des troubles épigastriques, des nausées, des vomissements et de l'agitation. Les effets indésirables les plus importants sont : crampes, myalgies, paresthésies des extrémités, tachycardie et bradycardie sinusales transitoires, douleur thoracique de type angineux, et, chez les personnes hypersensibles, prurit, vasoconstriction périphérique, œdème localisé. Des cas d'infarctus de myocarde et d'occlusions vasculaires ont été signalés également. La dépendance due à l'ergotamine peut entraîner des maux de tête rebond [116].

✓ Contre-indications

L'ergotamine est contre indiquée chez les patients qui souffrent d'hypertension sévère ou non contrôlée, de cardiopathie ischémique, de pathologie vasculaire périphérique (thrombophlébite, syndrome de Raynaud), ulcère gastroduodénale, septicémie, pathologie rénale ou hépatique, porphyrie, hypersensibilité aux préparations d'ergot de seigle. En raison de son effet ocytotique l'ergotamine ne doit pas être administrée chez les femmes enceintes ou susceptibles de l'être [116].

❖ Dihydroergotamine

Cette molécule agit sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1D} présents sur la membrane neuronale et les 5-HT_{1B} des vaisseaux cérébraux. Elle est indiquée dans le traitement de la crise sous forme de spray ou par voie parentérale en raison de sa faible biodisponibilité par voie orale [117]).

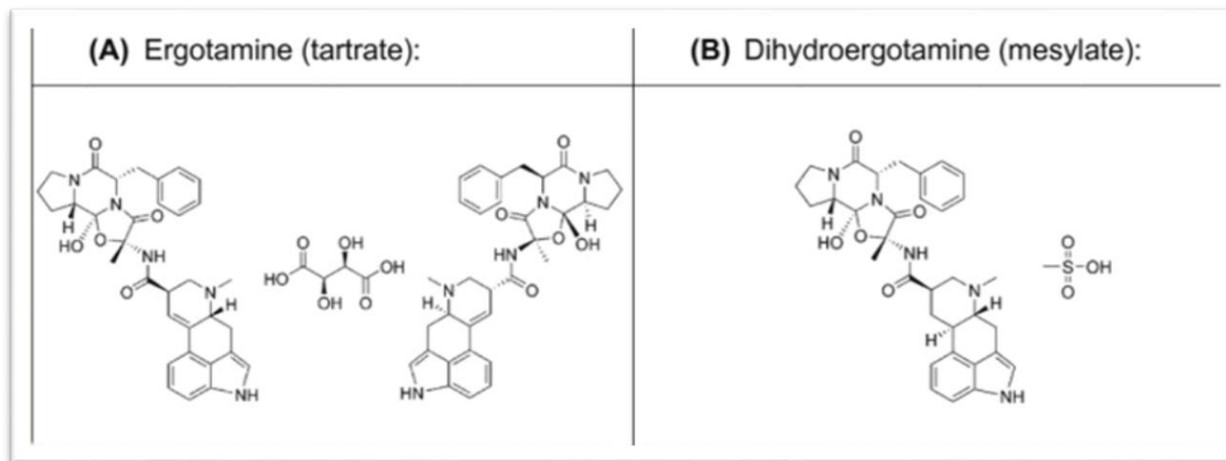


Figure 22. Structures chimique de l'ergotamine et de la dihydroergotamine [118].

2.2.2 Traitement de fond

Ce traitement est envisagé chez les patients qui souffrent de plus de deux ou trois crises par mois. Il doit être pris quotidiennement et au long cours. La flunarazine, le pizotifène et les bêtabloquants ont une même efficacité. Les bêtabloquants représentent le traitement de première intention en absence de contre-indications, le pizotifène arrive en deuxième position chez les patients qui présentent pas de problème urétrorprostatique et non glaucomateux et enfin l'oxétorone qui représente une alternative [119].

➤ Bêtabloquants

Les bêtabloquants dépourvus d'activité sympathomimétique intrinsèque ont démontré une efficacité dans le traitement de fond de la migraine. Leur sélectivité pour les récepteurs adrénergiques beta-1 et beta-2 ne semble pas avoir un impact sur l'activité antimigraineuse.

Le mécanisme d'action reste mal élucidé, ils entraînent une vasoconstriction par blocage des récepteurs beta adrénergiques et une action anxiolytique. Le propranolol présente également un effet anti sérotoninergique et il peut bloquer la dépression corticale [110].

➤ Antagonistes calciques

Dans cette classe, seule la flunarizine possède des propriétés antimigraineuses. Elle agit également comme antagoniste des récepteurs dopaminergiques ce qui explique les dyskinésies tardives qu'elle peut induire [110].

➤ **Antagonistes 5-HT₂**

L'oxétorone et le pizotifène sont des molécules qui dérivent des antidépresseurs tricycliques présentant des propriétés vasodilatatrices qui résultent de leur effet antagoniste des récepteurs 5-HT₂. Ce sont aussi des antagonistes des récepteurs histaminiques H₁ et muscariniques d'où leurs effets secondaires orexigènes et sédatifs [110].

➤ **Antiépileptiques**

Le topiramate est le seul antiépileptique possédant une AMM pour le traitement de fond de la migraine mais d'autres molécules comme de la valproate de sodium ont prouvé leur efficacité. Leur mécanisme d'action dans la migraine est toujours mal connu. Leur effet pourrait être le résultat d'une modulation de la libération de dopamine et de sérotonine par blocage des canaux sodiques voltages dépendants, potentialisation des effets du Gaba ou effet antagoniste des récepteurs de glutamate [110].

➤ **Antidépresseurs tricycliques**

❖ **Amitriptyline**

Leur effet dans la pathologie migraineuse est observé pour des posologies plus faibles, et il semble indépendant de leur effet antidépresseur [110].

PARTIE PRATIQUE

Matériel et méthodes

1. Matériel et méthodes

1.1 Matériel

1.1.1 Micro-ordinateur

Dans notre étude, nous avons utilisé un ordinateur portable exécutant le Windows 7 Professionnel qui intègre un processeur Intel(R) Core™ i3-5005U CPU @2.00 GHz 2.00 GHz avec une mémoire (RAM) de 4.00 Go et un système d'exploitation 64 bits.

1.1.2 Logiciels

1.1.2.1 Logiciel de criblage virtuel

Nous avons utilisé un logiciel dédié au criblage virtuel connu sous le nom de PyRx 0.8 téléchargeable sur le site web : <https://pyrx.sourceforge.io/>.

PyRx est un logiciel de criblage virtuel basé sur la structure conçu pour la recherche numérique des médicaments qui permet de cribler une chimiothèque de molécules vis-à-vis des cibles pharmacologiques éventuelles. Ce logiciel est un outil de choix pour la conception des médicaments assistée par ordinateur car il intègre un programme de docking grâce à la fonction AutoDock Vina avec une interface utilisateur à usage plus facile [120,121].

Dans notre étude, l'algorithme de docking utilisé est le Vina présenté en Kcal/mol avec une fonction de score empirique [122,123]. PyRx est fondé sur une fonction de score basée sur l'algorithme de recherche génétique lamarckien qui est utilisé également au niveau d'AutoDock et d'AutoDock Vina [124,125]. L'algorithme génétique Lamarckien (AGL) associe un algorithme génétique (AG) et un algorithme d'optimisation qui assure l'optimisation locale des configurations du ligand à la surface du récepteur. A la différence de l'algorithme génétique classique, cette stratégie est une méthode de recherche mixte globale-locale et permet de sélectionner des individus plus performants lors de la phase de sélection [126].

Les résultats sont exprimés en fonction de l'énergie libre de liaison (ΔG) et calculés par l'équation suivante [127,128] :

$$\Delta G_{\text{bind}} = \Delta G_{\text{complex}} - (\Delta G_{\text{protein}} + \Delta G_{\text{ligand}})$$

ΔG_{bind} : L'énergie totale de liaison du complexe.

$\Delta G_{\text{protein}}$: L'énergie de liaison de la protéine à l'état naturel.

ΔG_{ligand} : L'énergie du ligand non fixé.

$\Delta G_{\text{Complex}}$: L'énergie de liaison du complexe Protéine-Ligand

PyRx fait appel à une large gamme de logiciels open source reconnus, dont les principaux sont les suivants [120] :

- AutoDock Vina et AutoDock 4 sont employés comme logiciels de docking ;
- AutoDockTools permet de créer des fichiers d'entrée ;
- Open Babel est destiné à importer des fichiers SDF, à minimiser l'énergie et à éliminer les résidus.

La figure ci-dessous représente l'interface du logiciel PyRx 0.8.

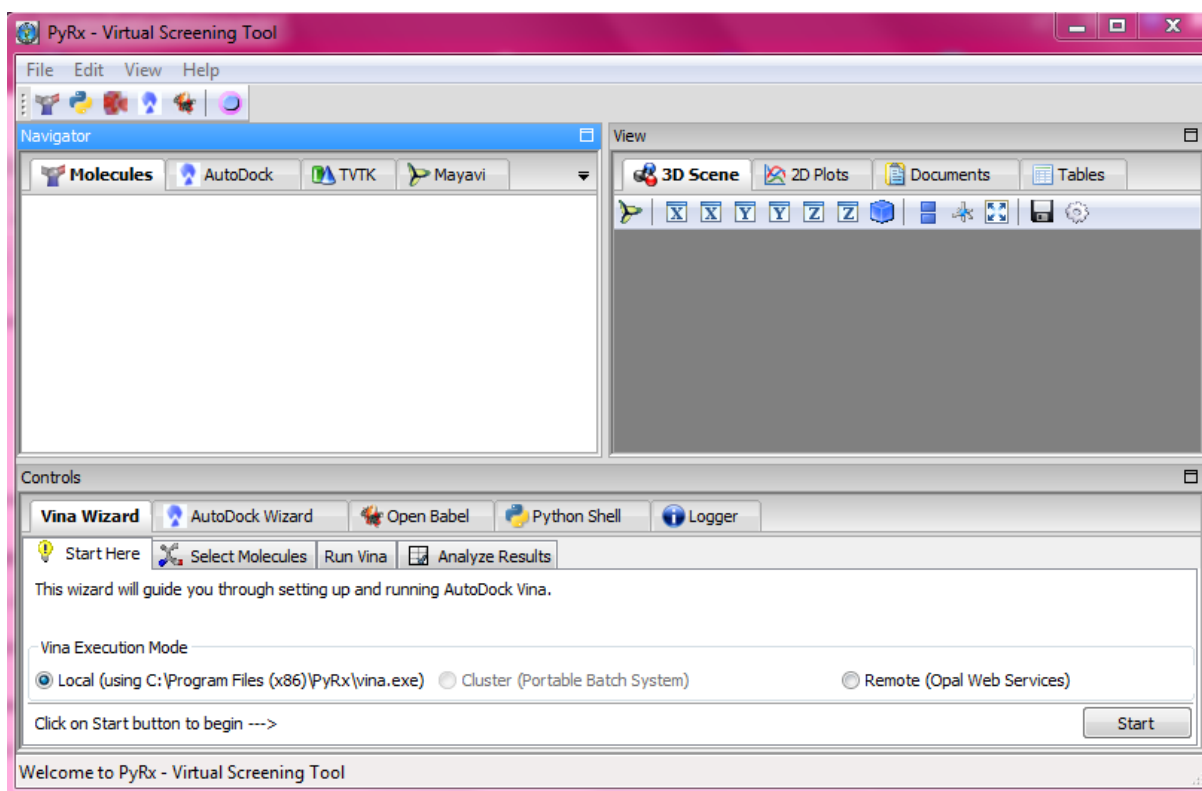


Figure 23. Interface du logiciel PyRx 0.8.

1.1.2.2 Logiciel de visualisation des résultats

Pour la visualisation de nos résultats, nous avons employé le logiciel Biovia Discovery Studio Visualizer version 4.0.100.13345 pour visualiser les différentes interactions intermoléculaires

telles que les liaisons hydrogènes, hydrophobes, Van der Waals et électrostatiques. Discovery Studio se base sur des algorithmes d'apprentissage automatique [129].

L'interface du logiciel Discovery Studio 4.0 est représentée dans la figure ci-dessous.

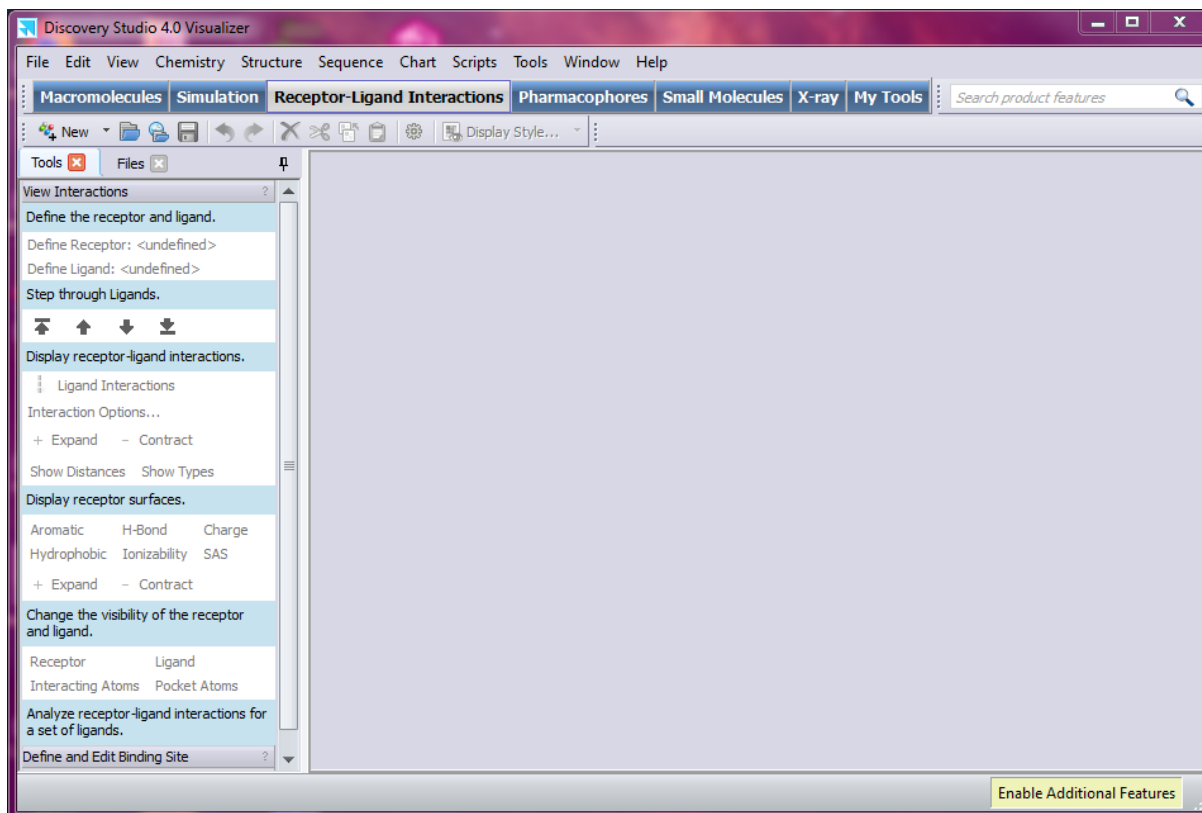


Figure 24. Interface du logiciel BIOVIA Discovery Studio 4.0 Visualizer.

1.1.3 Serveurs de prédiction ADMET

1.1.3.1 SwissADME

SwissADME est un logiciel en ligne validé et accessible via l'Institut Suisse de Bio-informatique (SIB) qui sert à prédire et étudier les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques ainsi que d'autres paramètres impliqués dans la conception de médicaments assistée par ordinateur [130,131]. Les structures des molécules sont transmises au serveur en ligne pour le lancement des calculs après avoir effectué une conversion en format SMILES (simplified molecular-input line-entry system) [131, 132]. Les SMILES des molécules sont insérées au niveau de la page de saisie de SwissADME qui est affichée automatiquement grâce au site web : <http://www.swissadme.ch> [131].

La page d'accueil du serveur SwissADME est représentée dans la figure ci-dessous.

Figure 25. Page d'accueil du logiciel SwissADME [133].

❖ Propriétés physicochimiques

Les propriétés « druglike » ont un rôle important qui permet d'assurer une concentration plasmatique adéquate et le taux souhaité au niveau du site d'action [134]. Un scientifique de Pfizer nommé Cristopher Lipinski a développé cette notion de « Druggability » ou « drug-likeness » en établissant une règle empirique reposant sur les propriétés physicochimiques des médicaments administrés par voie orale [135]. Cette règle est appelée « La règle des cinq de Lipinski » ou « RO5 » (Rule Of Five) qui est un paramètre standardisé permettant de détecter

les médicaments oraux et d'estimer le potentiel de conception des médicaments à partir des molécules bioactives [135,136,137]. Le terme « règle des cinq » correspond au fait que chaque seuil est un multiple de 5 [138]. Cette règle est basée sur quatre paramètres physicochimiques pour que la molécule ait des propriétés pharmacocinétiques adéquates [139,140] :

- Poids moléculaire $PM \leq 500$ Daltons (Da) ;
- Lipophilie ; coefficient de partage eau/octanol $\log P \leq 5$;
- Nombre de donneurs de liaisons hydrogène $HBD \leq 5$;
- Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène $HBA \leq 10$;

Il existe deux autres paramètres définis par Veber (10) :

- Nombre de liaisons rotatoires $N_{rot} \leq 10$;
- Polarité $TPSA \leq 140 \text{ \AA}^2$.

❖ Radar de biodisponibilité

Le radar de biodisponibilité permet d'avoir une idée précoce sur le « drug-likeness » des structures étudiées en prenant en compte six propriétés physicochimiques respectivement : LIPO (lipophilie), SIZE (taille qui est le poids moléculaire), POLAR (polarité), INSOLU (insolubilité), INSATU (insaturation) et FLEX (flexibilité) qui sont comprises entre les valeurs suivantes [130,141] :

- LIPO : $-7 < XLOGP3 < +5$;
- SIZE : $150 \text{ g/mol} < \text{Poids moléculaire} < 500 \text{ g/mol}$;
- POLAR : $20 \text{ \AA} < TPSA < 130 \text{ \AA}$;
- INSOLU : $0 < \text{Log } S < 6$;
- INSATU : $0.25 < \text{Fraction } C_{sp3} < 1$;
- FLEX : $0 < \text{nombre de liaisons rotatoires} < 9$.

Cette schématisation de « drug-likeness » entoure une zone colorée représentative du profil physico-chimique optimal et précise graphiquement les propriétés qui se placent en dehors de cette zone [142].

❖ **Lipophilie**

Nous avons utilisé dans notre étude les deux paramètres iLOGP et le XLOGP3 pour l'évaluation de la lipophilie. Le marqueur typique de la lipophilie est le coefficient de partage entre le n-octanol et l'eau ($\log P_{o/w}$). Le XLOGP3 est une approche atomistique qui repose sur des mesures correctives et une banque de données basée sur la connaissance. L'iLOGP se base sur les énergies libres de dissolution dans le n-octanol et l'eau [143].

❖ **Solubilité**

Le paramètre de solubilité utilisé dans notre étude est le logS (ESOL). Les catégories de solubilité logS sont [141] :

- Insoluble < -10 ;
- Peu soluble < -6 ;
- Modérément soluble < -4 ;
- Soluble < -2 ;
- Très soluble < 0 ;
- Fortement soluble > 0 .

❖ **Propriétés pharmacocinétiques**

▪ **Substrat de p-gp (p-glycoprotéine)**

L'évaluation de la diffusion active à travers les membranes biologiques, notamment de la paroi gastro-intestinale vers la lumière ou vers le cerveau est faite grâce à la détermination des composés qui sont des substrats ou des non-substrats de la glycoprotéine de perméabilité (p-gp). La P-gp joue un rôle capital dans la protection du système nerveux central (SNC) contre les xénobiotiques [143].

▪ **Les cytochromes P450 (CYP)**

C'est une superfamille d'isoenzymes, considérée comme un acteur principal de l'élimination des médicaments par biotransformation métabolique et qui sont responsables du métabolisme d'environ 75% des médicaments commercialisés [143,144]. Les CYP 3A4, 2C9 et 1A2 sont les plus abondants dans le foie tandis que le 2D6 et le 2C19 sont moins abondants [145]. L'une des principales causes d'interactions médicamenteuses liée à la pharmacocinétique est l'inhibition de ces isoenzymes qui va se traduire par une toxicité et d'autres effets indésirables

en raison de l'accumulation du médicament ou de ses métabolites et de la diminution de la clairance [143].

- **Le modèle BOILED-Egg (Brain or Intestina L Estimate D permeation predictive model)**

Il permet de prédire la perméabilité à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) et l'absorption gastro-intestinale passive (HIA) ou Human Intestinal Absorption [141,143,146]. La zone jaune (jaune d'œuf) constitue le compartiment physicochimique des substances avec la plus forte probabilité de traverser le cerveau tandis que la zone blanche représente le compartiment physicochimique des molécules ayant la plus forte probabilité d'être absorbées par le tractus gastro-intestinal [131].

La valeur de la perméabilité cutanée Log Kp en cm/s reflète l'absorption des molécules par la peau [147]. De ce fait, plus le log Kp est négatif, plus la perméabilité cutanée est faible [148].

Le Diclofenac, par exemple, est un bon anti-inflammatoire par voie topique présentant un log Kp prédit de -4.96 (cm/s) par contre la Ouabaine possède une perméabilité cutanée diminuée avec un log Kp qui est prédit de -10,94 (cm/s) [133].

1.1.3.2 ADMETlab

Ce serveur est une plateforme intégrée en ligne qui permet de prédire des caractéristiques ADMET [149]. Actuellement, deux méthodes de calcul sont prises en compte par ADMETlab 2.0 : l'analyse d'une seule molécule et le criblage en groupe, ce qui rend possible le calcul de 88 propriétés ADMET, y compris 17 paramètres physicochimiques, 13 propriétés de chimie médicinale, 23 paramètres pharmacocinétiques, 27 propriétés toxicologiques ainsi que 8 critères de toxicophore. La transmission des molécules se fait par deux modes, soit en dessinant la structure chimique de la molécule grâce au JMSE éditeur de molécules ou bien par l'insertion de la séquence SMILES. Il existe six symboles qui reflètent les résultats de probabilité de prédiction [150] :

Tableau II. Les valeurs des symboles exprimant les résultats de prédiction ADMETlab [150].

Valeur	0-0.1	0,1-0,3	0,3-0,5	0,5-0,7	0,7-0,9	0,9-1
Symbole	- - -	- -	-	+	++	+++

ADMETlab dispose d'une interface à usage facile et simple pour les personnes désirant utiliser le serveur. Il est accessible gratuitement sur le lien : <https://admetmesh.scbdd.com/> [151].

L'interface du serveur ADMETlab est représentée dans la figure ci-dessous.

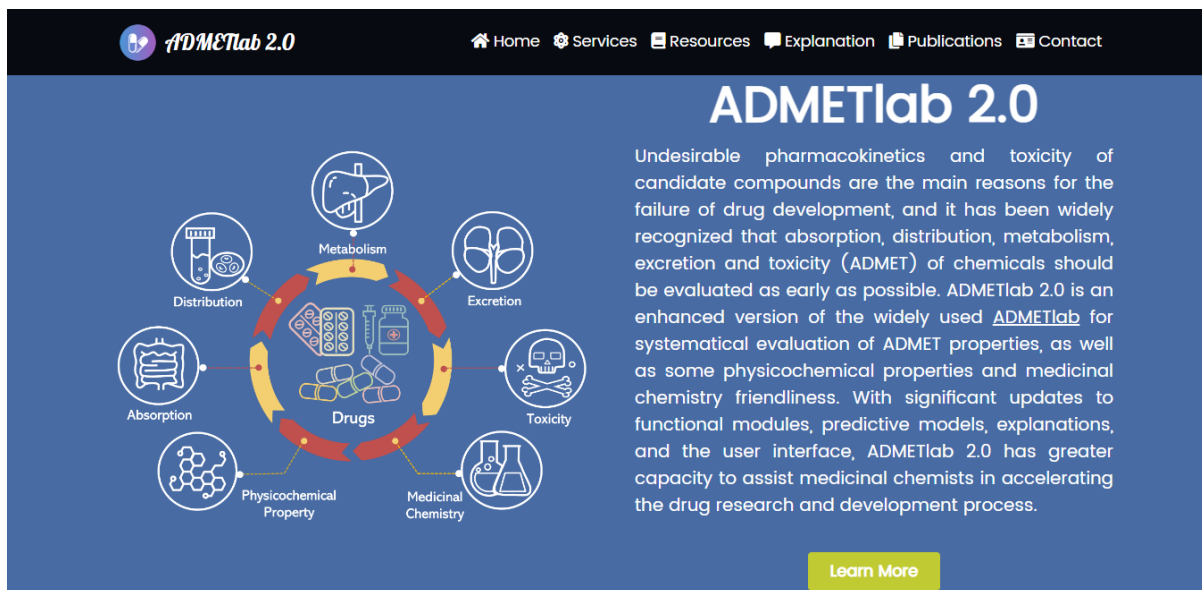


Figure 26. Interface du serveur ADMETlab [152].

La majorité des paramètres prédits par l'ADMETlab dans notre étude sont la distribution et l'élimination essentiellement. Parmi ces paramètres, on cite :

❖ Volume de distribution (VD)

Le volume de distribution est une propriété pharmacocinétique essentielle qui permet la traduction du lien entre la teneur du médicament dans l'organisme en phase d'équilibre avec la concentration systémique mesurée dans le sang ou le plasma [153,154].

L'unité du volume de distribution prédit est en « L/Kg ». Si le volume de distribution prédit est compris entre 0.04 L/Kg et 20 L/Kg, le médicament possède donc un bon volume de distribution [152].

❖ Temps de demi-vie ($t_{1/2}$)

Le $t_{1/2}$ est le temps requis par l'organisme afin d'éliminer la moitié du médicament lorsque sa concentration plasmatique sanguine est égale à 50% de sa quantité initiale après avoir atteint l'état d'équilibre [155,156]. Le temps de demi-vie peut être [152] :

- Court : $t_{1/2} < 3h$
- Long : $t_{1/2} > 3h$
- ❖ **La clairance (CL)**

La clairance est considérée comme un facteur de proportionnalité qui permet d'établir le lien entre la quantité totale du médicament dans le sang et le taux d'élimination [155].

La clairance est exprimée en « ml/min/kg » et peut être classée comme suit [152] :

- Clairance diminuée : $CL < 5 \text{ ml/min/kg}$
- Clairance modérée : $5 \text{ ml/min/kg} < CL < 15 \text{ ml/min/kg}$
- Clairance élevée : $CL > 15 \text{ ml/min/kg}$

1.1.3.3 AdmetSAR (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity Structure-Activity Relationship)

Le serveur admetSAR est considéré comme une référence exhaustive et reconnu pour sa fiabilité lors de la prédiction des paramètres ADMET qui englobent les paramètres pharmacocinétiques et toxicologiques [157]. Ce serveur web a été créé en 2012 et doté de plus de 210 000 données expérimentales impliquant 96 000 molécules et 27 modèles de simulation [158]. L'admetSAR est un logiciel qui repose sur les relations quantitatives structure-activité (QSAR), utilisant le format de fichier SMILES en tant qu'entrée et saisi dans la boîte de recherche [159,160]. Les résultats sont obtenus en quelques minutes via le lien de l'admetSAR2.0 (<http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar2/>) [161,162].

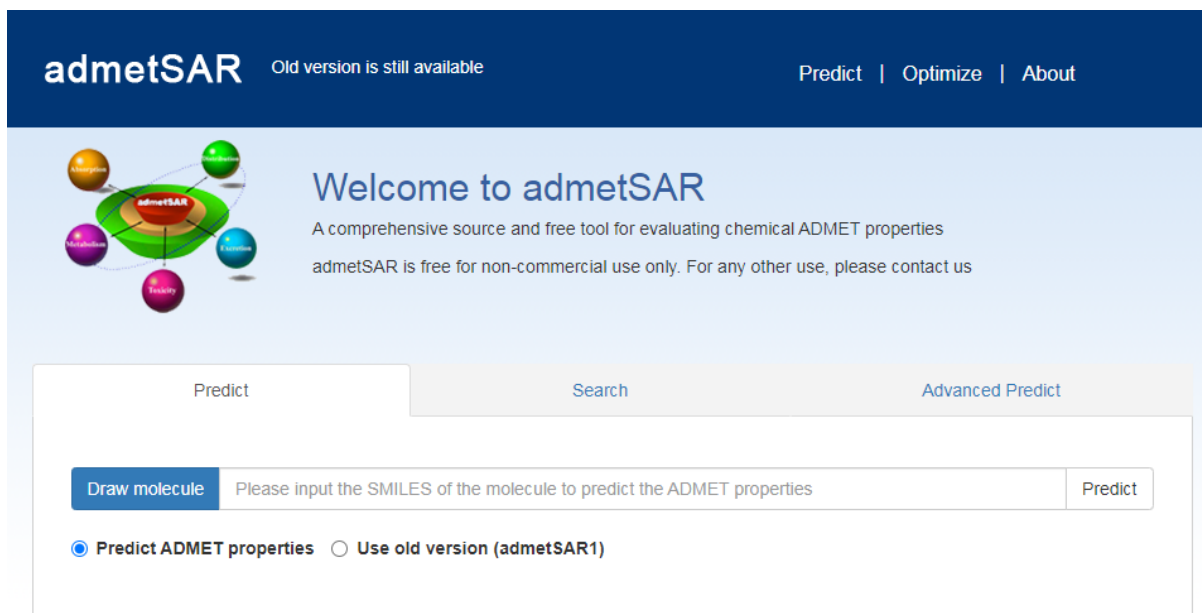


Figure 27. Interface du serveur admetSAR [163].

Les principaux paramètres toxicologiques prédits par l'admetSAR dans notre étude sont :

❖ **Dose létale 50 (DL50)**

La DL50 est une valeur statistiquement déterminée d'une substance susceptible de tuer 50 % des animaux qui sont surveillés pour une durée de temps déterminée, après son administration en dose unique [164].

La détermination de la DL50 est primordiale afin d'évaluer la toxicité des médicaments. Plus la DL50 est élevée et moins le médicament est toxique [165,166] :

- Classe 1 : $DL50 \leq 50 \text{ mg/kg}$
- Classe 2 : $50 \text{ mg/kg} < DL50 \leq 500 \text{ mg/kg}$;
- Classe 3 : $500 \text{ mg/kg} < DL50 \leq 5000 \text{ mg/kg}$;
- Classe 4 : $DL50 > 5000 \text{ mg/kg}$.

❖ **Protéine hERG (Human Ether-à-go-go Related Gene)**

C'est un canal d'ion potassique qui possède une expression majoritaire au niveau des cardiomyocytes, permettant la repolarisation lors du potentiel d'action (PA) afin d'initier la contraction cardiaque [167, 168 ,169]. Le blocage des canaux hERG peut être responsable de

syndromes du QT long (LQTS), de torsades de pointes, de crises d'épilepsie voire de mort subite [167,169].

❖ Test d'Ames

Il s'agit d'un essai in vitro développé par le docteur Bruce Nathan Ames, qui permet l'analyse et la caractérisation partielle des substances chimiques ayant la probabilité d'être génétiquement mutagènes. Ce test est un outil fréquemment utilisé lors du protocole de criblage en déterminant la mutagénicité et la cancérogénicité [170].

1.1.4 Protéine

Dans notre étude, nous nous sommes focalisées principalement sur le récepteur 5-HT1B qui est un récepteur couplé à la protéine G et largement distribué au niveau du cerveau humain [171,172].

Les agonistes de ce récepteur permettent l'inhibition de la vasodilatation cérébrale et peuvent être ainsi efficaces pour traiter la migraine [173].

La figure suivante représente la surface de la protéine 5-HT1B visualisée par le logiciel PyRx.

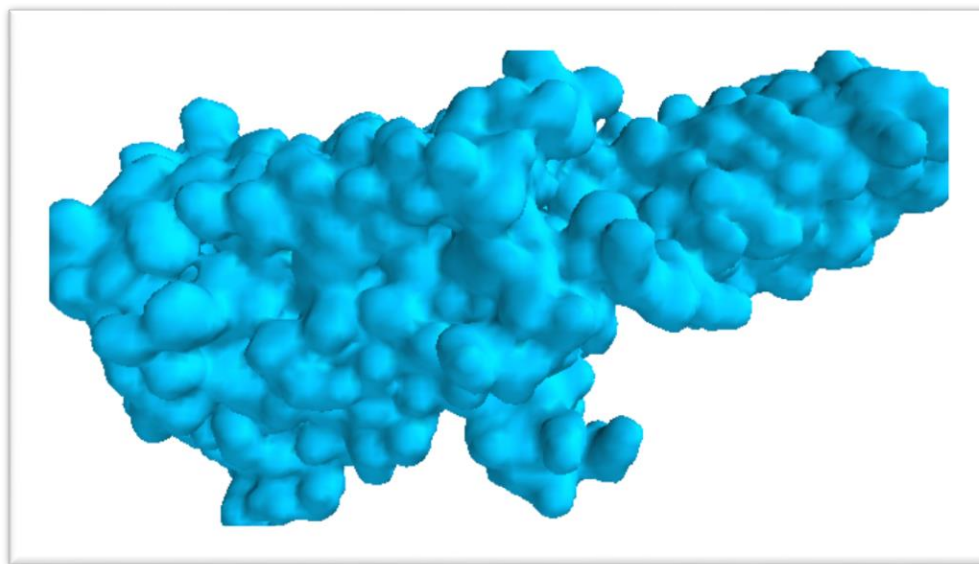


Figure 28. Surface du récepteur 5-HT1B représentée par le logiciel PyRx.

Nous avons extrait la structure tridimensionnelle du récepteur 5-HT1B co-cristallisé avec l'ergotamine ayant le code « 4IAR » à partir de la base de données PDB.

❖ Protein Data Bank (PDB)

La banque de données PDB est un centre de données en accès libre et gratuit à l'échelle internationale, qui est considérée comme une collection de référence de structures macromoléculaires 3D notamment les protéines et les acides nucléiques obtenues par des méthodes expérimentales [174,175]. Cette base de données a été créée depuis le début des années 70, englobant plus de 182 600 molécules biologiques. Elle est disponible sur le site web : <https://www.rcsb.org/> [174].

La figure ci-dessous représente la structure tridimensionnelle du récepteur « 4IAR » extraite à partir du PDB.

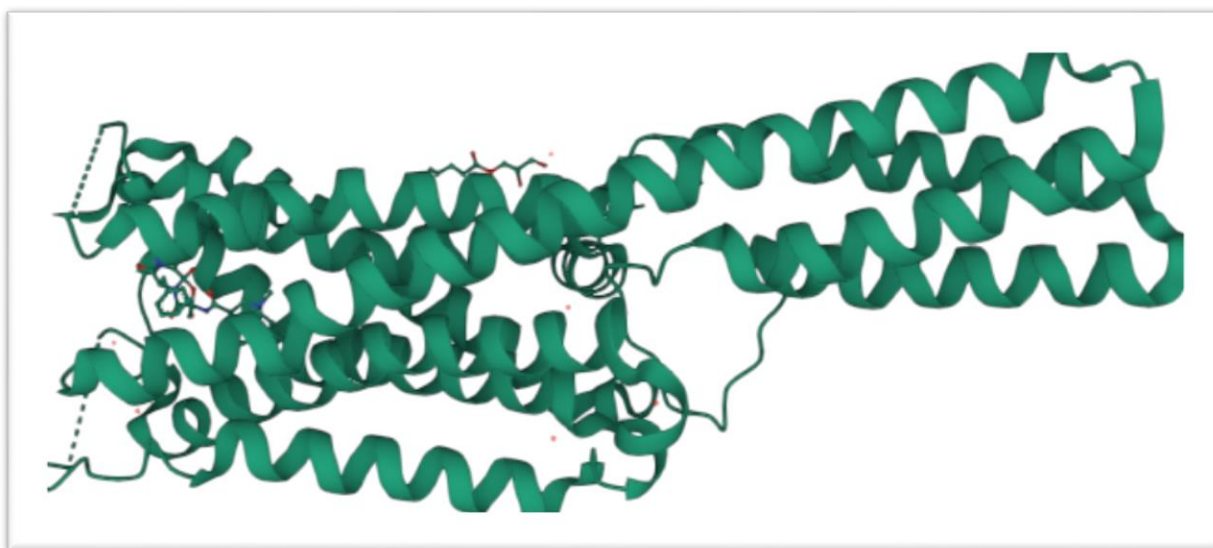


Figure 29. Représentation 3D de la protéine 4IAR [176].

La protéine « 4iar » est obtenue par cristallographie aux rayons X à partir d'*Escherichia coli* et *Homo sapiens* avec *Spodoptera frugiperda* comme organisme d'expression. Cette macromolécule est dotée d'une seule chaîne monomérique dite la chaîne A avec 2999 atomes ayant une résolution de 2.70Å et un poids moléculaire total de 46.21 kDa. C'est une protéine de signalisation et transporteuse d'électrons co-cristallisée avec deux ligands qui sont : l'ergotamine sous le code pdb « ERM » et (2S) -2,3-dihydroxypropyl (9Z) -octadec-9-enoate sous le code pdb « OLB » [176].

Les structures des ligands qui sont complexés naturellement avec la protéine « 4IAR » sont représentées dans les figures ci-dessous.

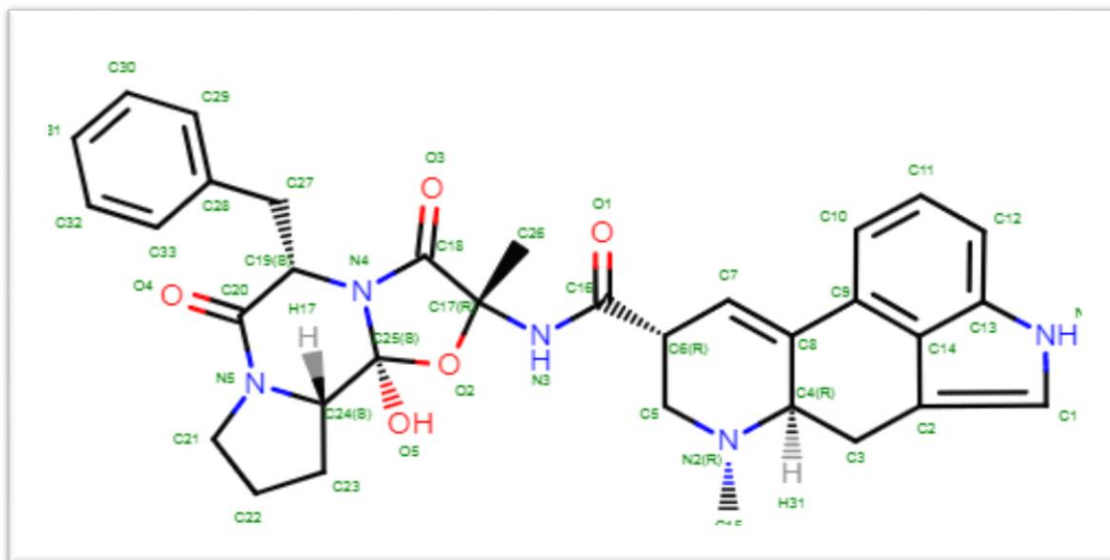


Figure 30. Structure chimique du ligand « ERM » co-cristallisé au niveau du site actif 1 [176].

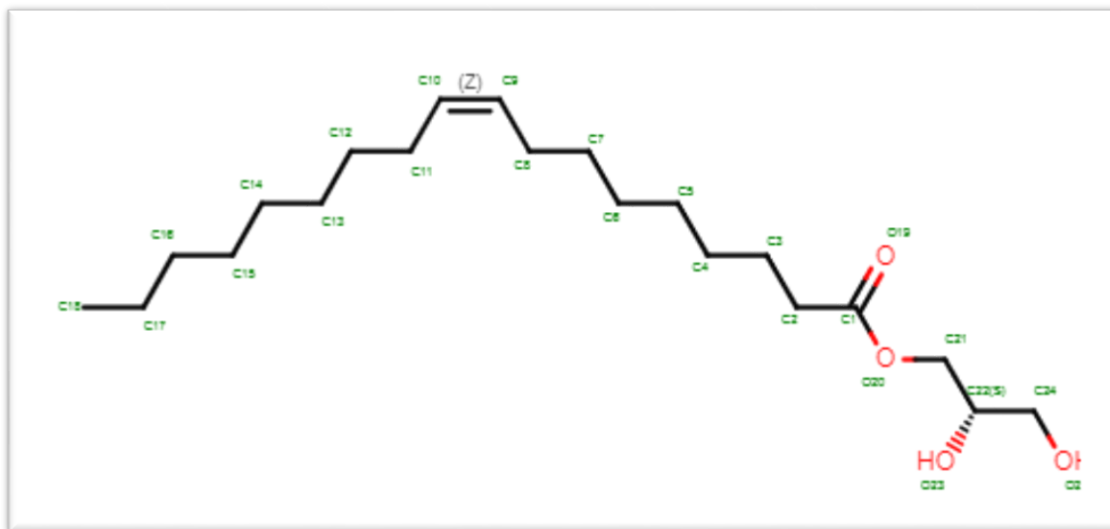


Figure 31. Structure chimique du ligand « OLB » co-cristallisé au niveau du site actif 2 [176].

1.1.5 Ligands

Dans notre étude, nous avons eu recours aux bases de données PubChem et ZINC15 Database pour l'extraction du ligand de référence et les analogues structuraux.

❖ PubChem

PubChem est une banque de données publique de biologie chimique qui est élaborée et gérée par National Center for Biotechnology Information (NCBI) appartenant à Bibliothèque nationale de médecine (NLM) au sein des U.S. National Institutes of Health (NIH) [177].

Elle regroupe 247.3 millions de descriptifs de molécules provenant de plusieurs dizaines de bases de données avec un accès gratuit au public qui est disponible sur le site web : (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) [178,179].

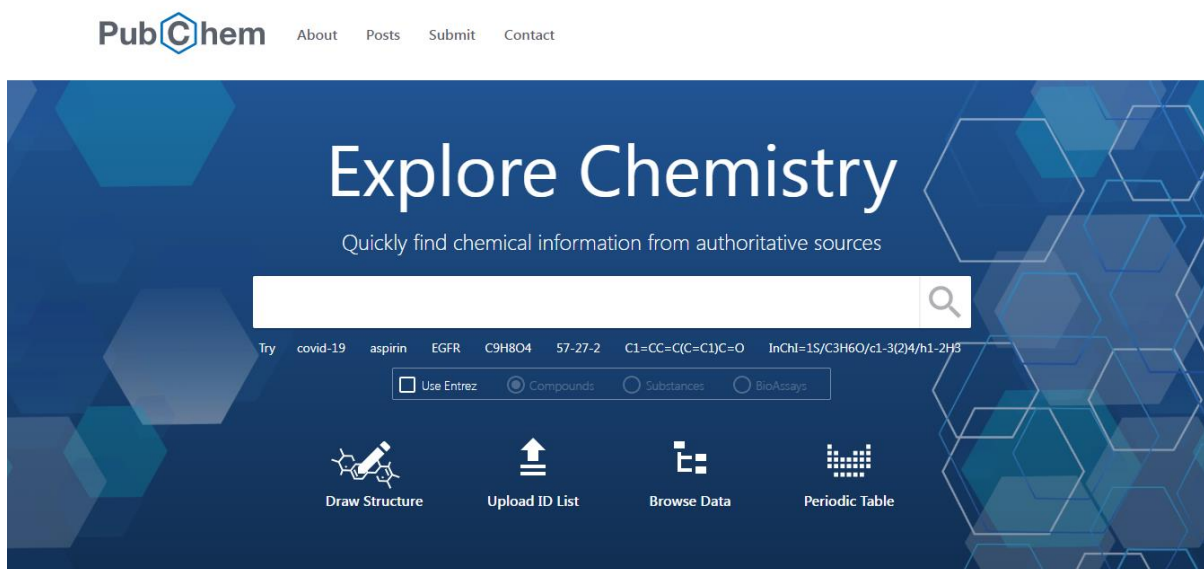


Figure 32. Interface de la base de données PubChem [180].

❖ ZINC15 Database

ZINC15 Database est une banque de données de molécules accessibles gratuitement et disponibles pour le criblage virtuel, permettant la recherche de nouvelles substances actives. Elle comprend plus de 230 millions de composés disponibles sous format 3D [181].

En plus de son rôle principal dans l'amarrage moléculaire, une application importante de ZINC15 est le concept d'analogie par catalogue (ABC), une approche basée sur le principe de la similarité moléculaire pour l'identification des composés similaires avec lesquels les relations structure-activité peuvent être explorées pour la recherche des analogues en temps réel [182]. La banque de données ZINC15 est disponible sur le site web : <http://zinc15.docking.org> [183].

The screenshot displays the ZINC15 website interface. At the top, a navigation bar includes 'ZINC', 'Substances', 'Catalogues', 'Tranches', 'Biologique', 'Plus', and 'Environ'. Below this, a search bar is labeled 'Recherche de substances' with a 'Rechercher' button. A secondary bar contains links: 'Aide', 'Exemples', 'Parcourir', 'Table', 'Sous-ensembles', and a 'Liste de courses' button. The main content area is divided into two panels. The left panel, 'Rechercher à l'aide d'un', features a text input for 'ZINC ID, SMILES, SMARTS ou InChI' and a JSME Molecular Editor with various chemical building blocks and a toolbar. The right panel, 'Recherche à l'aide de plusieurs', includes a section for 'Un identificateur par ligne' with a text input for 'ZINC ID, SMILES, SMARTS, InChI ou Code fournisseur'. Below this is a section for 'OU Télécharger un fichier' with a 'Choisir un fichier' button and the text 'Aucun fichier n'a été sélectionné'. The 'Autoriser les recherches' section has checkboxes for 'ZINC ID', 'Structure', 'Prénoms', 'Fournisseurs', and 'Analogues Lenti'. The 'Tolérance de correspondance' section has checkboxes for 'Identifiants retirés', 'Charger', 'Échafaud', 'Texte intégral', and 'Accepter plusieurs résultats'.

Figure 33. Interface du site Zinc15 [181].

1.2 Méthodes

1.2.1 Détermination de la cavité cible

La détection des cavités cibles est une technique permettant la détection des zones de vide qui sont souvent des « poches » encerclant la macromolécule en ayant la capacité à contenir un ligand de manière à établir une interaction non-covalente [184].

Les étapes suivies dans notre étude pour la détermination de la cavité cible sont :

- La sélection du ligand co-cristallisé « ERM » au niveau du logiciel BIOVIA Discovery Studio 4.0 ;
- Définition du site actif 1 en sélectionnant « From Current Selection » qui se trouve au niveau de la barre d'outils « Define Site » ;
- Sélection de « SBD_Site_Sphere » puis sur « attributes of SBD_Site_Sphere » pour obtenir à la fin les valeurs du centre X, Y et Z de notre site actif.

1.2.2 Validation du protocole de criblage virtuel

La validation du protocole de docking, étape critique qui permet de déterminer l'exactitude des résultats obtenus, est réalisée par deux méthodes :

1.2.2.1 Re-docking

Le re-docking du ligand de référence dans une cavité protéique adaptée permet la validation de la technique [185]. Le ligand qui se trouve dans la structure cristalline a été retiré et réinséré au niveau de la cavité de fixation initiale du ligand sur le récepteur afin d'évaluer les résultats du re-docking [186].

L'évaluation de la stabilité de la structure est faite grâce au calcul de la déviation quadratique moyenne (RMSD) qui permet de mesurer la déviation géométrique (en Å) d'une pose obtenue en comparaison avec une pose de référence [187,188]. La meilleure compatibilité géométrique tend à favoriser un RMSD plus faible [187]. Le protocole est validé lorsque la valeur du RMSD est inférieure à 2 Å [189].

Dans notre étude, nous avons effectué le calcul de la valeur du RMSD grâce au BIOVIA Discovery Studio Visualizer version 4.0 après avoir subi un re-docking par le PyRx 0.8. Nous avons sélectionné l'ergotamine co-cristallisée sous le code « ERM » à partir du PDB comme ligand de référence du récepteur 5HT1-B dont le code est « 4IAR ».

1.2.2.2 Classification de l'exactitude basée sur les interactions « Interactions-Based Accuracy Classification » (IBAC)

La méthode IBAC a été développée par Kroemer et al. Le résultat est obtenu en comparant les interactions principales (déterminées manuellement) du complexe protéine-ligand de référence co-cristallisé et celles de la pose générée. Il a été démontré que la stratégie IBAC permet une évaluation plus précise de la justesse du docking par rapport au RMSD dans l'ensemble des tests analysés [190]. Après avoir calculé le RMSD, nous avons visualisé les interactions entre les complexes récepteur-ligand de référence puis entre le récepteur et la meilleure pose générée dans le but d'effectuer une étude IBAC.

1.2.3 Protocole de criblage

Nous avons réalisé dans notre travail un criblage virtuel par docking moléculaire semi-flexible en utilisant une protéine rigide et des ligands flexibles. Le protocole suivi englobe 3 étapes principales

à savoir la préparation de la protéine et des ligands, le criblage proprement dit ainsi que la visualisation des résultats.

Les principales étapes du protocole de criblage virtuel suivies dans notre étude sont représentées dans la figure ci-dessous.

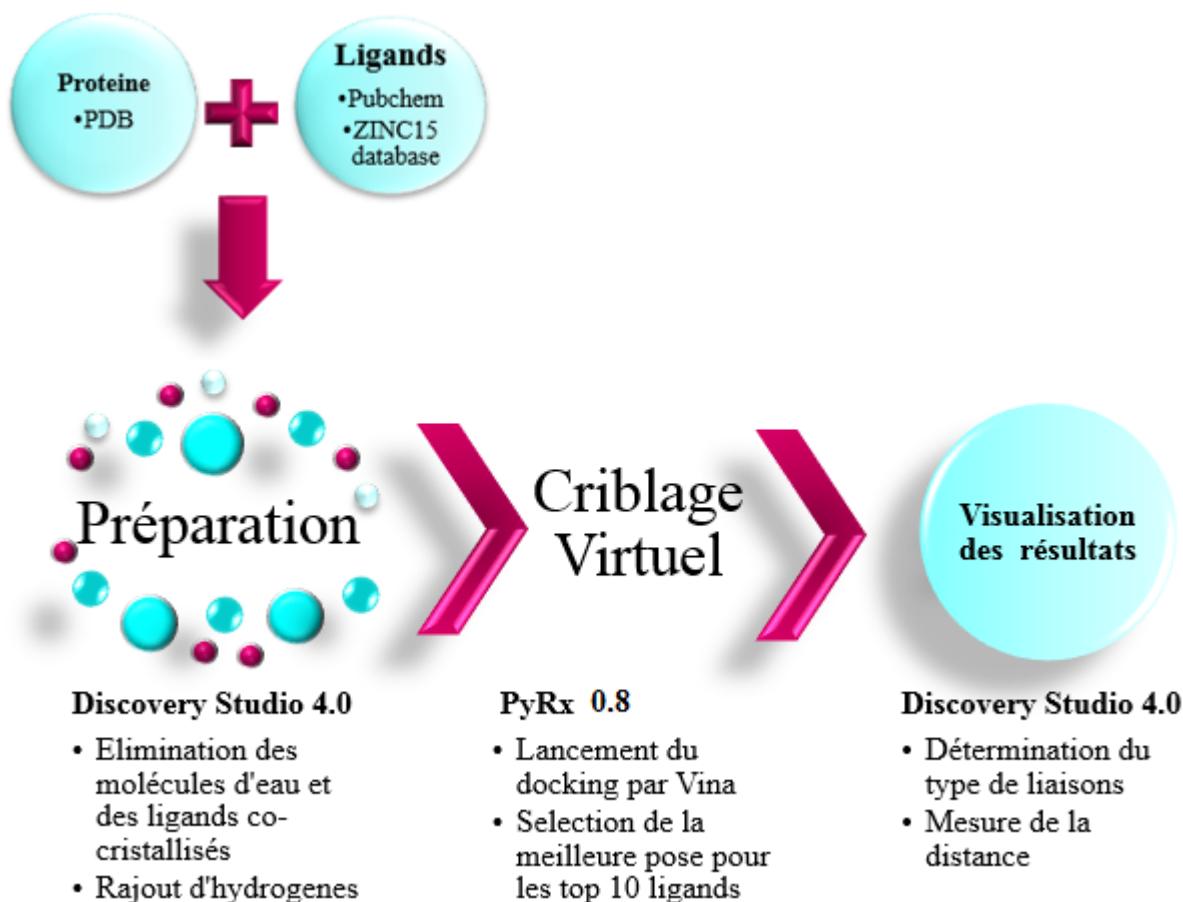


Figure 34. Principales étapes du protocole de criblage virtuel par docking moléculaire.

1.2.3.1 Préparation de la protéine et des ligands

✓ Les ligands

- Accès au PubChem via le lien suivant : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- On recherche le SMILES de l'ergotamine (tartrates d'ergotamine).

La figure suivante représente la recherche du SMILES de la molécule de référence (ergotamine) au niveau de la base de données PubChem.

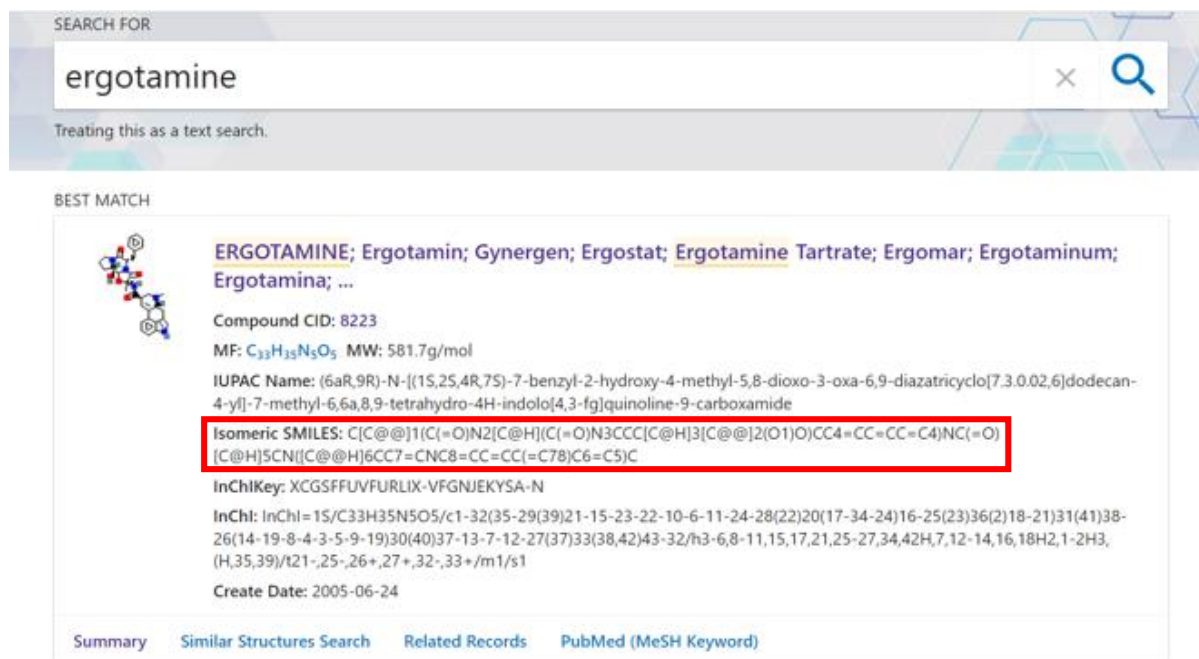


Figure 35. Recherche du SMILES de l'ergotamine dans la base de données PubChem.

- Nous avons introduit le SMILES dans le site du Zinc Data Base disponible sur le lien : <https://zinc.docking.org/>. Et ceci pour la recherche et l'importation des ligands qui présentent une analogie structurale de 30% avec l'ergotamine.
- Nous avons obtenu un total de 126 molécules analogues de l'ergotamine que nous avons ensuite importé sous format SDF.

✓ La protéine

Via le site officiel de la base de données PDB (Protein Database) : <https://www.rcsb.org/>, on télécharge la protéine 5-HT1B, connue sous le code « 4IAR » sous format PDB.

Nous avons obtenu des informations détaillées sur cette protéine qui sont représentées dans la figure suivante.

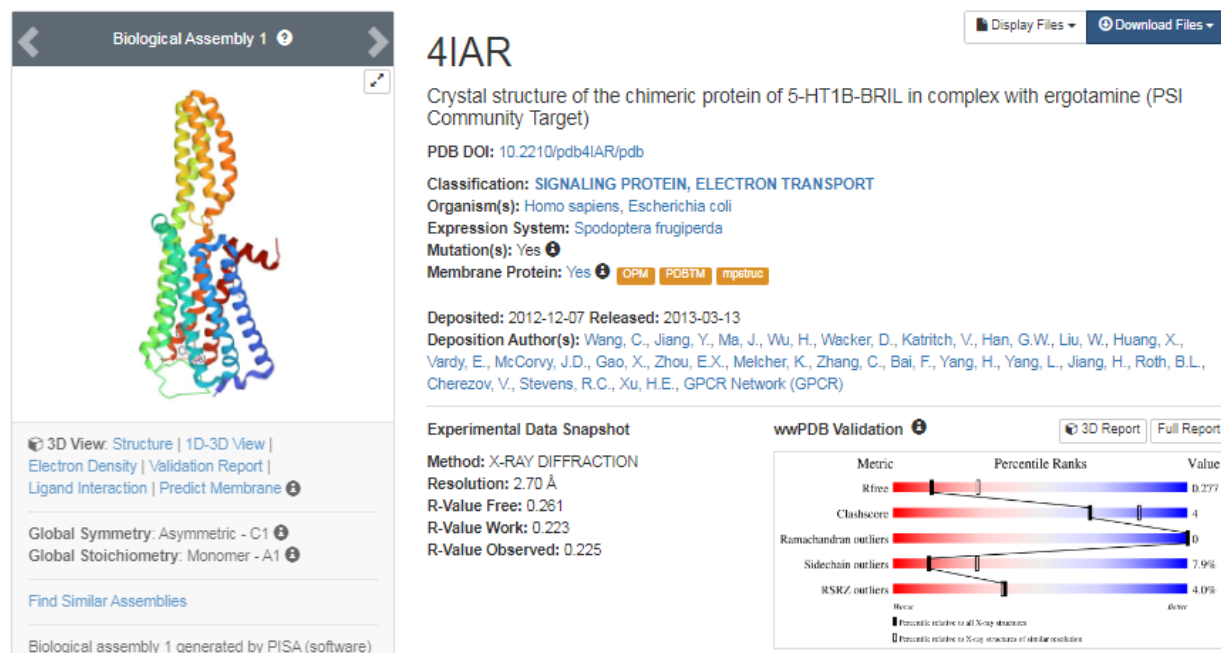


Figure 36. Informations relatives à la protéine « 4IAR ».

Nous avons introduit le format PDB de la protéine dans le logiciel BIOVIA Discovery Studio 4.0 afin d'éliminer ses ligands co-cristallisés ainsi que les molécules d'eau et puis nous avons rajouté les atomes d'hydrogène.

1.2.3.2 Criblage virtuel par docking moléculaire

Après la préparation des ligands et de la protéine, nous avons procédé au criblage proprement dit grâce au PyRx 0.8 ;

Pour cela, nous avons suivi les étapes suivantes :

- Importation de la protéine sous format PDB et la définir comme macromolécule ;
- Conversion de la macromolécule en format PDBQT ;
- Importation des 126 ligands et leur conversion en format PDBQT grâce à OpenBabel intégré dans le PyRx et qui permet aussi la minimisation de l'énergie des ligands ;
- Définition des dimensions du GridBox après la détermination du centre X, Y, Z de la cavité cible (détaillé dans le titre détermination de la cavité cible) de manière à cibler la région du site actif visé qui est le site actif 1.

Nous avons ainsi utilisé les valeurs suivantes :

- Pour le centre : center_X= -12.0184, center_Y= -17.6093, center_Z= 20.8521

- Pour les dimensions (Angstrom) du GridBox : size_X=35.6795, size_Y=24.1429, size_Z=31.99.

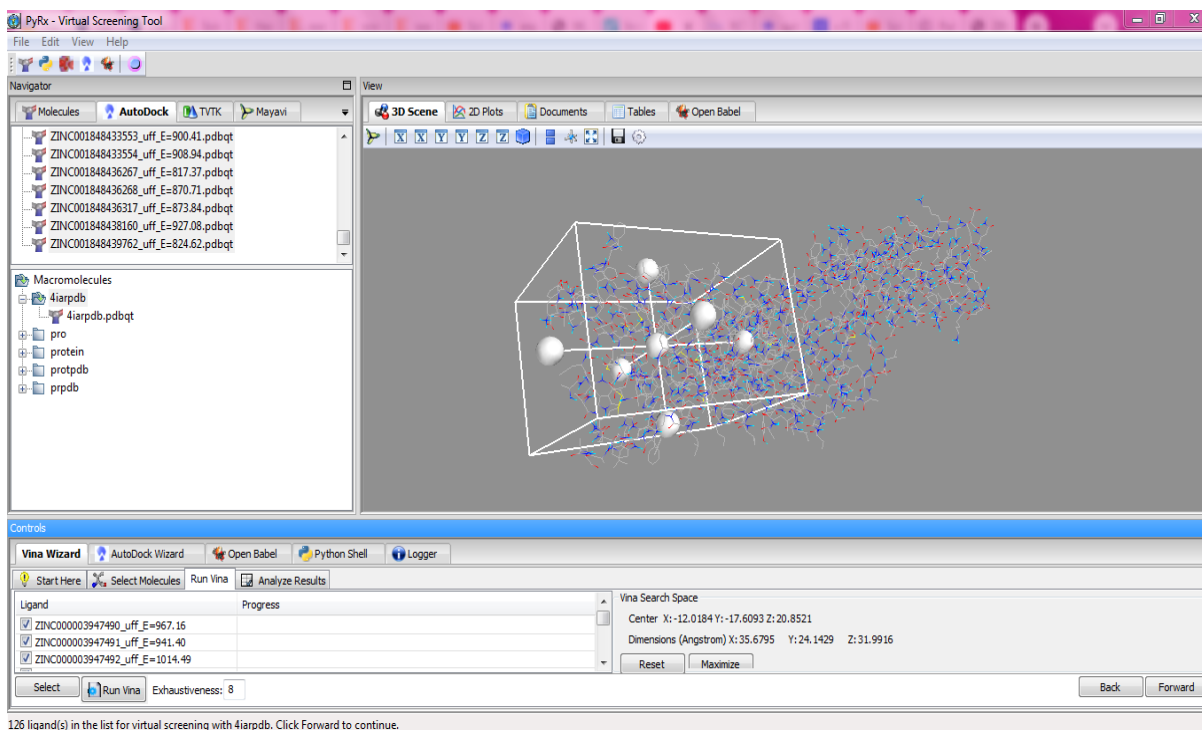


Figure 37. Insertion des dimensions de la cavité cible.

- Nous avons lancé le processus du criblage virtuel par docking moléculaire proprement dit grâce au Vina Wizard en cliquant sur la touche « Run ». Le calcul est représenté dans la figure 38.

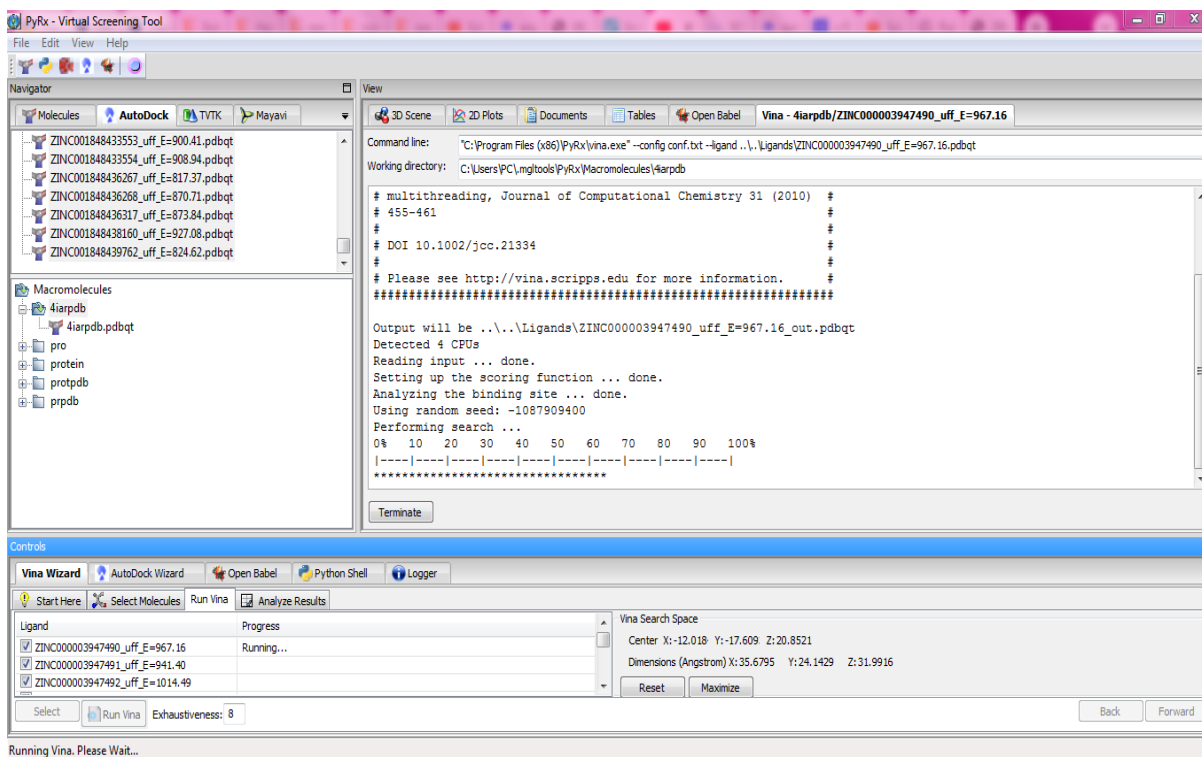


Figure 38. Lancement du calcul par Vina Wizard.

- A la fin du calcul des 126 ligands, nous avons obtenu les valeurs de l'énergie libre ΔG avec un ordre décroissant ;
- Nous avons enregistré les résultats sous forme CSV (Comma-Separated Values) voir la figure39. Ceci est utile pour une analyse plus poussée, un classement des résultats des énergies libres obtenues lors du criblage virtuel.

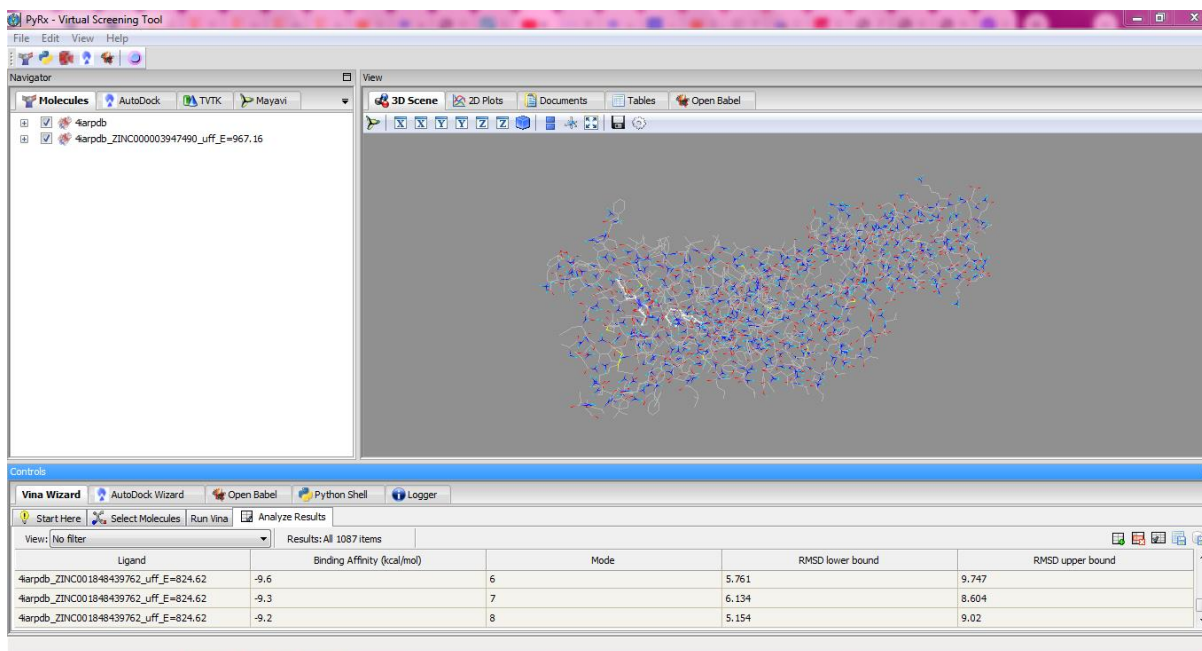


Figure 39. Résultats obtenus lors du processus de criblage virtuel par le logiciel PyRx.

- Nous avons sélectionné la meilleure pose de chaque ligand pour maintenir à la fin les tops 10 énergies les plus basses.

1.2.3.3 Visualisation des résultats

Nous avons visualisé nos résultats grâce au BIOVIA Discovery Studio 4.0 des tops 10 ligands puis nous avons noté toutes les liaisons ayant été établies ainsi que leurs distances (Voir Tableau III).

La figure ci-dessous est un schéma représentatif de notre protocole de criblage virtuel par docking moléculaire.

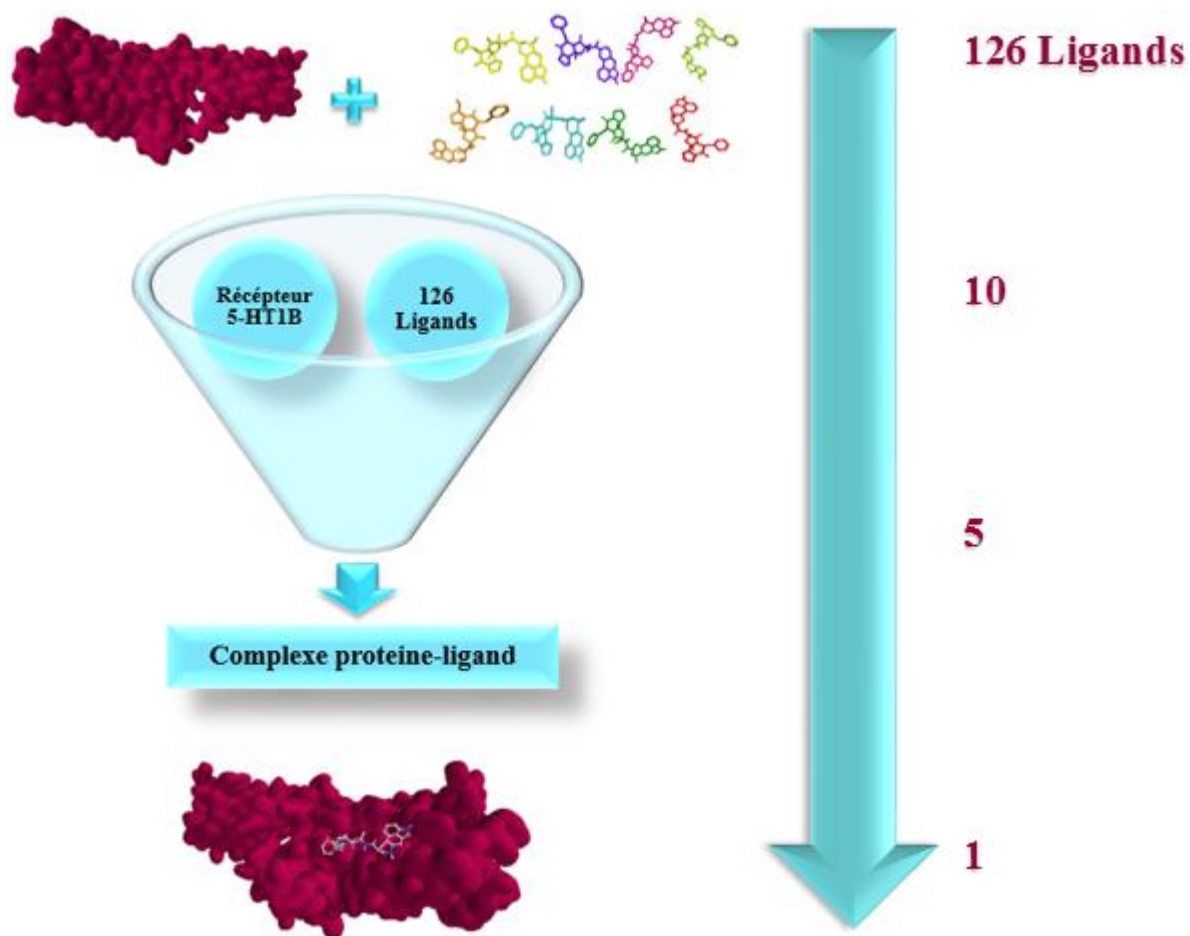


Figure 40. Schéma représentatif du protocole de criblage virtuel par docking moléculaire.

Résultats et discussion

2. Résultats et discussion

2.1 Résultats

2.1.1 Détermination de la cavité cible

Dans notre étude, nous avons constaté que le ligand de référence « ERM » co-cristallisé se situe au niveau de la cavité 1, ce qui justifie notre choix de ce site actif pour la détermination des valeurs correspondantes aux centres X, Y et Z.

Nous avons obtenu les résultats suivants à l'aide du BIOVIA Discovery Studio 4.0 :

X = -12,007, Y = -17,608, Z = 20,855 avec un rayon de 9.44 Å.

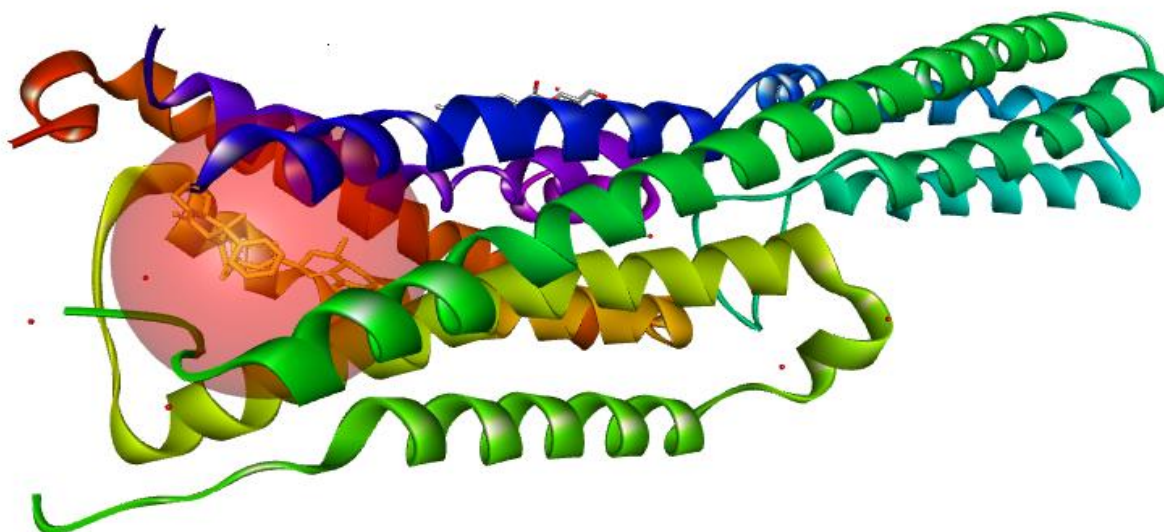


Figure 41. Représentation de la cavité de la cible 1 par BIOVIA Discovery Studio.

2.1.2 Validation du protocole de criblage virtuel

- **Re-docking**

Après avoir sélectionné la meilleure pose, nous avons obtenu une valeur de RMSD égale à 0.442893 Å qui est nettement inférieure à la limite, avec une affinité de - 13.8 Kcal/mol.

La figure suivante représente les résultats du RMSD obtenus par Discovery Studio 4.0 Visualizer après re-docking.

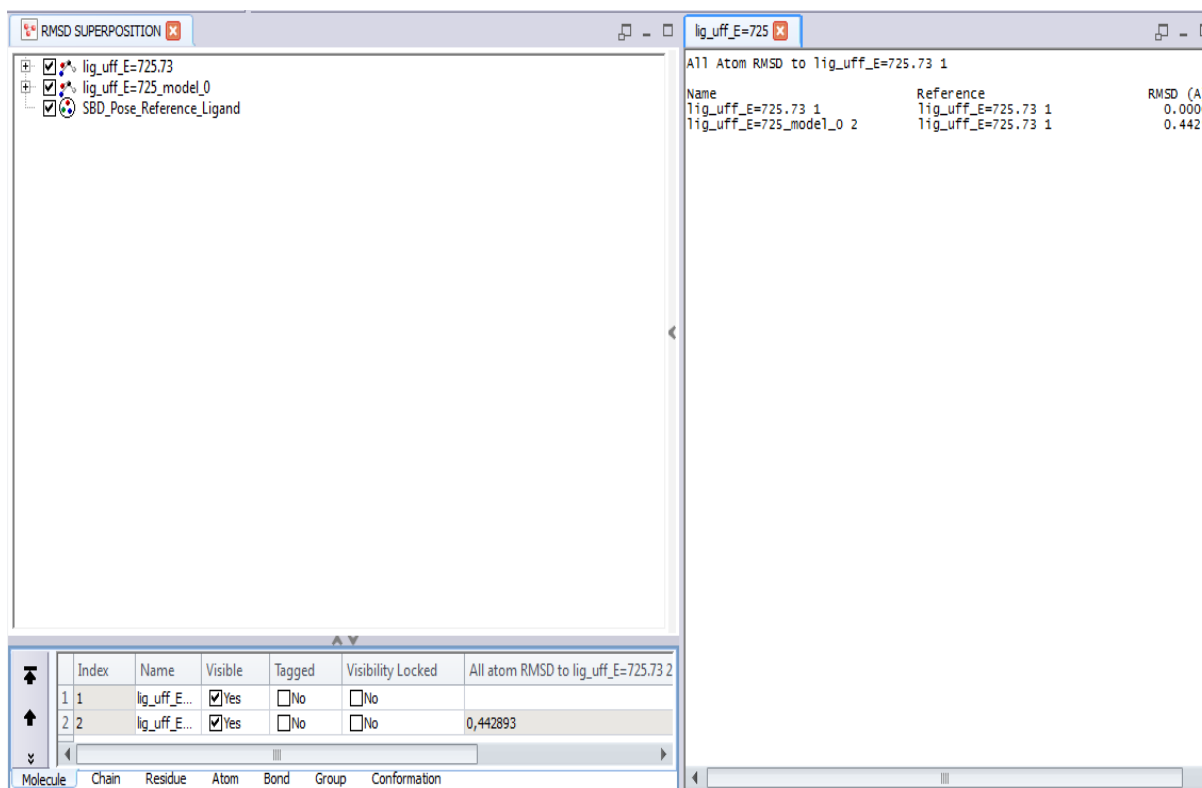


Figure 42. Résultat du RMSD par Discovery Studio 4.0 Visualizer après re-docking.

La figure 43 ci-dessous représente la superposition entre le ligand de référence co-cristallisé « ERM » (en rose) avec la meilleure pose générée (en bleu) visualisée par BIOVIA Discovery Studio 4.0.

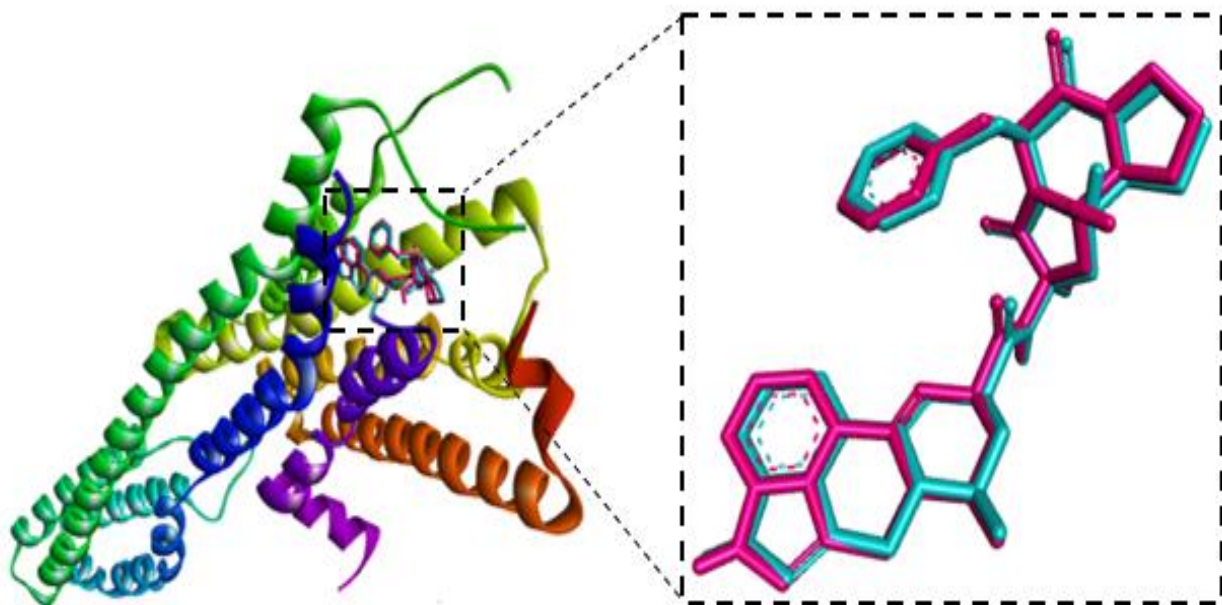


Figure 43. Superposition de l'ERM avec sa meilleure pose obtenue par re-docking et visualisé par BIOVIA Discovery Studio 4.0 (ligand de référence « ERM » en rose et la meilleure pose en bleu).

- **Classification de l'exactitude basée sur les interactions « Interactions-Based Accuracy Classification » (IBAC)**

La figure 44 ci-dessous représente les différents types d'interactions visualisées par BIOVIA Discovery Studio 4.0 en 3D entre le récepteur « 4IAR » et le ligand de référence (a) et entre le même récepteur avec la meilleure pose générée (b).

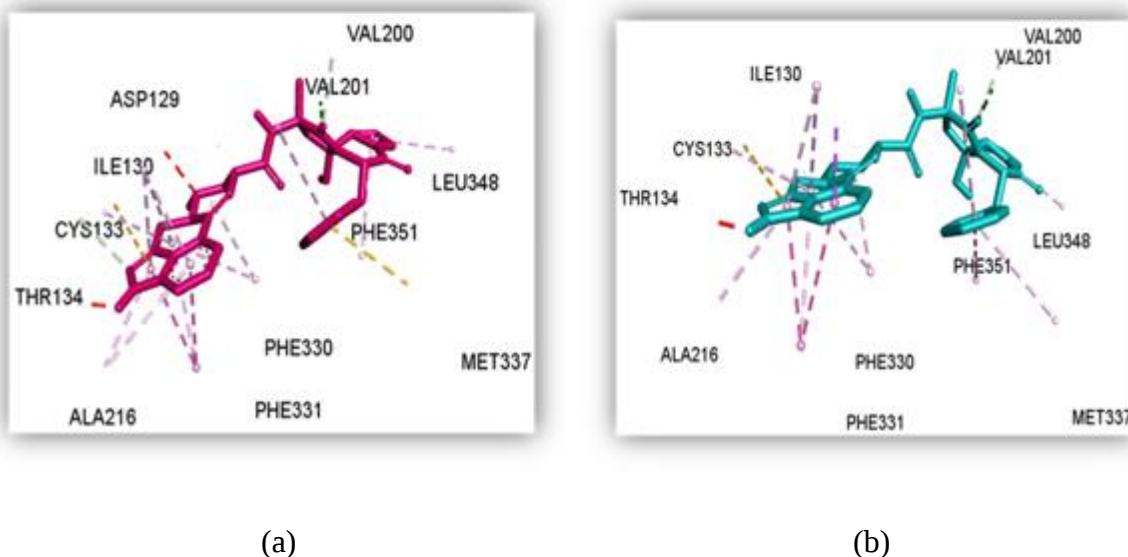


Figure 44. Représentation 3D des principales interactions visualisées par BIOVIA Discovery Studio (a) Structure co-cristallisée d'ergotamine « ERM » (b) Structure de la meilleure pose générée.

Nous avons constaté la formation de plusieurs liaisons entre le récepteur 5 HT1B et le ligand co-cristallisé « ERM ». Les principales liaisons formées sont : les liaisons hydrogènes avec les résidus ILE130, VAL200 et VAL201, les liaisons hydrophobes avec les résidus ALA216, CYS133, ILE130, LEU348, PHE330, PHE331, PHE351 et VAL201, une liaison donneur-donneur avec le résidu THR134, une liaison accepteur-accepteur avec le résidu ASP129 et deux liaisons Pi-sulfure avec les résidus CYS133 et MET337.

En visualisant en parallèle les résidus interagissant avec la meilleure pose obtenue, nous observons une similitude d'interaction avec le ligand co-cristallisé « ERM ». Les principales liaisons établies sont : les liaisons hydrogènes avec les résidus VAL200 et VAL201, les liaisons hydrophobes avec les résidus ALA216, CYS133, ILE130, LEU348, MET337, PHE330, PHE331, PHE351 et VAL201, une liaison donneur-donneur avec le résidu THR134 ainsi qu'une seule liaison Pi-sulfure avec le résidu CYS133.

Les interactions clés du ligand co-cristallisé « ERM » sont donc pratiquement similaires avec celle de la meilleure pose générée.

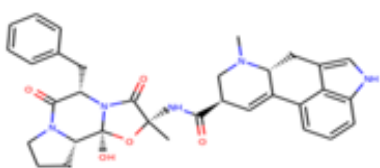
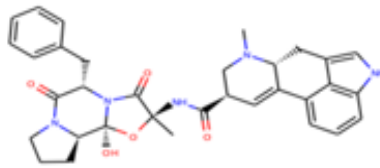
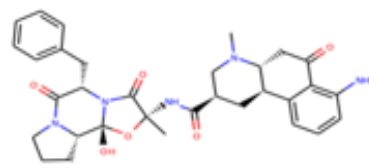
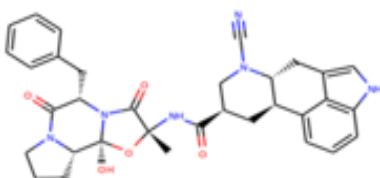
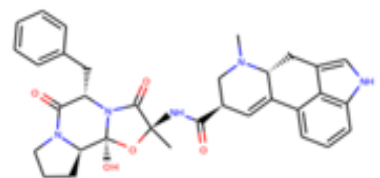
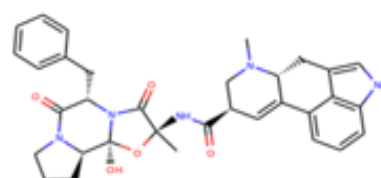
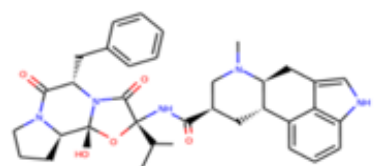
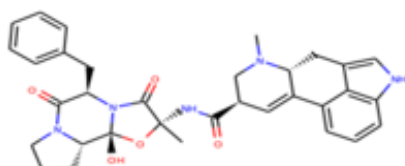
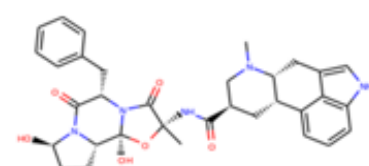
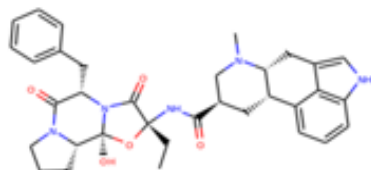
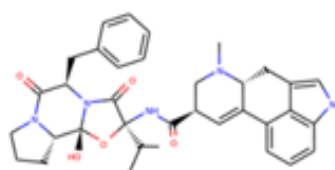
Notre protocole de criblage virtuel par docking moléculaire a ainsi été validé par les deux méthodes : le re-docking a donné un RMSD de 0.442893 qui est inférieur à 2Å, la méthode de référence et la meilleure pose générée.

2.1.3 Résultats du criblage virtuel

Tableau III. Energies de liaison des 10 meilleurs ligands obtenues par PyRx.

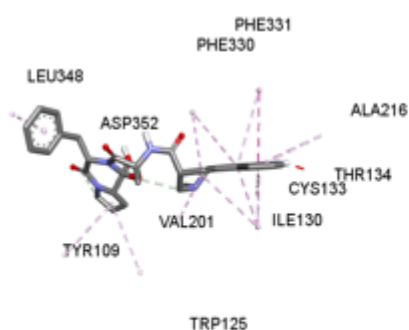
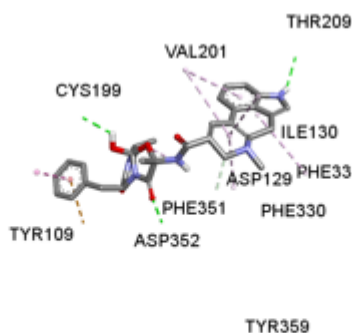
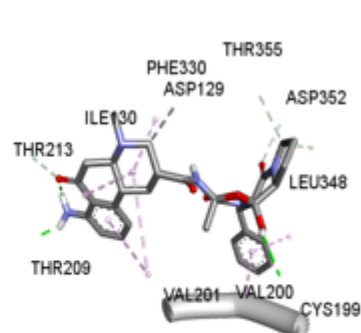
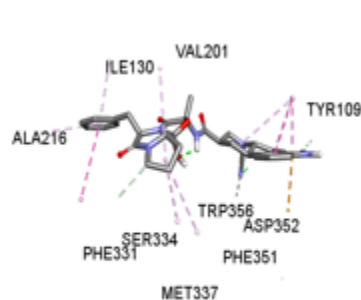
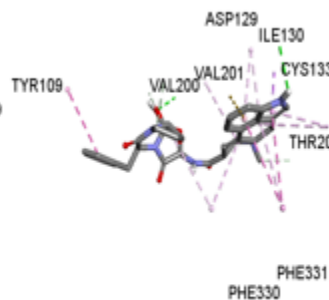
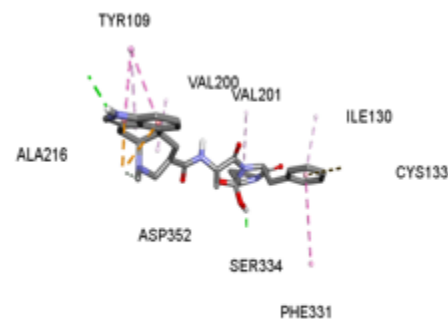
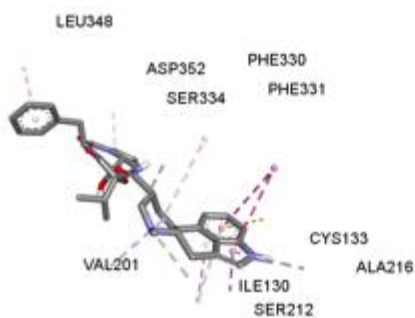
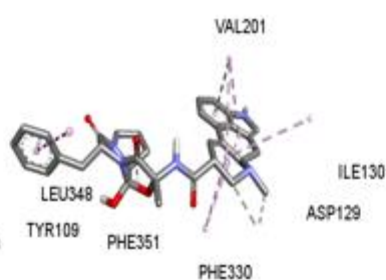
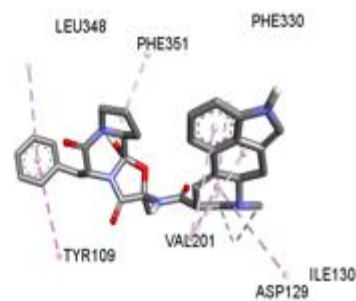
Ligand	Zinc ID	Formule chimique	Energie libre (kcal/mol)
Ergotamine	ZINC000052955754	C ₃₃ H ₃₅ N ₅ O ₅	-12.4
Molécule 1	ZINC000095635896	C ₃₃ H ₃₅ N ₅ O ₅	-14.2
Molécule 2	ZINC000504156889	C ₃₂ H ₃₇ N ₅ O	-13.8
Molécule 3	ZINC001848432619	C ₃₃ H ₃₄ N ₆ O	-13.7
Molécule 4	ZINC000248066695	C ₃₃ H ₃₅ N ₅ O	-13.5
Molécule 5	ZINC000003947493	C ₃₃ H ₃₇ N ₅ O	-13.4
Molécule 6	ZINC000008035444	C ₃₅ H ₄₁ N ₅ O	-13.4
Molécule 7	ZINC000114583264	C ₃₃ H ₃₅ N ₅ O ₅	-13.3
Molécule 8	ZINC000072131393	C ₃₃ H ₃₇ N ₅ O ₆	-13.3
Molécule 9	ZINC001569992308	C ₃₄ H ₃₉ N ₅ O ₅	-13.2
Molécule 10	ZINC000575418296	C ₃₅ H ₃₉ N ₅ O ₅	-13.2

Les structures des 10 meilleurs ligands sont représentées dans la figure suivante. Les atomes de carbone sont représentés en noir, l'oxygène en rouge et l'azote en bleu.

**Ergotamine****Molécule 1****Molécule 2****Molécule 3****Molécule 4****Molécule 5****Molécule 6****Molécule 7****Molécule 8****Molécule 9****Molécule 10****Figure 45.** Structures chimiques de l'ergotamine et des meilleurs ligands (top 10).

- **Principales interactions**

Les principales interactions formées entre le récepteur « 5-HT_{1B} » et les ligands (top 10) ainsi que leurs nombres sont représentées dans les tableaux et figures ci-dessous avec leurs distances en Å visualisées par Discovery Studio version 4.0.

**Ergotamine****Molécule 1****Molécule 2****Molécule 3****Molécule 4****Molécule 5****Molécule 6****Molécule 7****Molécule 8**

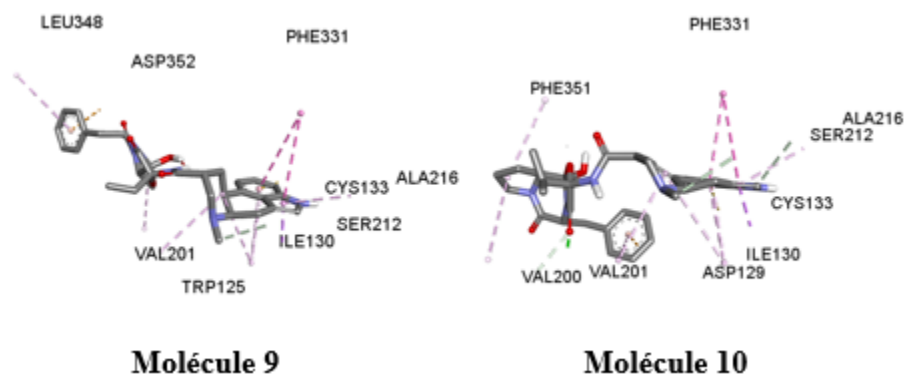


Figure 46. Principales interactions formées avec les ligands (top 10) et la molécule de référence (Ergotamine).

Les distances (en Angström) ainsi que les principales interactions établies entre les ligands (top 10) avec la cible « 5-HT1B » sont représentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau IV. Types de liaisons formées entre la protéine « 5-HT1B » et les ligands (top 10) visualisées par BIOVIA Discovery Studio version 4.0.

Molécules	Liaisons hydrogènes	Liaisons hydrophobes	Liaisons électrostatiques
Ergotamine	ASP352 (3.56)	PHE331 (4.99) ; CYS133 (5.24) TRP125 (5.45) ; ALA216 (4.80) ALA216 (4.84) ; TYR109 (5.08) ILE130 (4.54) ; ILE130 (3.52) LEU348 (3.82)	
Molécule 1	CYS199 (2.49) THR209 (2.60) ASP129 (3.33) TYR359 (2.37)	TYR109 (3.91) ; PHE331 (5.49) VAL201 (5.16) ; PHE351 (3.99) PHE330 (5.20) ; ILE130 (4.62) VAL201 (4.96)	ASP352 (4.50)
Molécule 2	THR209 (1.93) CYS199 (2.44) THR355 (3.37) ASP352 (3.06)	VAL201 (5.13) ; VAL200 (5.00) LEU348 (4.45) ; PHE330 (5.00) VAL201 (5.13) ; ILE130 (4.78)	

	ASP129 (3.51) THR213 (2.82)		
Molécule 3	TRP356 (3.03) SER334 (3.06) TYR109 (3.07) TRP356 (2.65)	TYR109 (4.98) ; TYR109 (3.90) PHE331 (5.24) ; PHE351 (5.15) ALA216 (4.91) ; TYR109 (5.08) TYR109 (3.99) ; MET337 (4.63) ILE130 (3.91) ; VAL201 (5.08)	ASP352 (4.40)
Molécule 4	ILE130 (2.73) VAL201 (2.69) ASP129 (3.31) THR209 (3.62) VAL200 (2.39)	TYR109 (5.00) ; PHE331 (5.35) PHE331 (5.50) ; ILE130 (4.40) PHE331 (5.21) ; ALA216 (4.20) ALA216 (5.14) ; ILE130 (4.30) VAL201 (5.10) ; ILE130 (3.55)	
Molécule 5	TYR109 (2.15) SER334 (1.77) ASP352 (3.72)	PHE331 (5.53) ; TYR109 (4.26) TYR109 (3.80) ; ILE130 (4.22) TYR109 (4.27) ; VAL201 (4.91) VAL200 (4.83)	CYS133 (5.83) ASP352 (3.61) ASP352 (3.10)
Molécule 6	ASP352 (3.34) SER334 (3.42) SER212 (3.52)	PHE331 (5.47) ; ILE130 (4.46) ALA216 (4.42) ; PHE331 (5.33) PHE330 (5.44) ; LEU348 (3.74) ILE130 (3.63) ; VAL201 (4.47) ILE130 (3.92)	CYS133 (5.65)
Molécule 7	ASP129 (3.58) ASP129 (3.36)	TYR109 (5.31) ; LEU348 (5.00) PHE351 (3.70) ; VAL201 (4.70) PHE330 (5.48) ; PHE330 (5.04) VAL201 (4.70) ; VAL201 (4.86) ILE130 (5.45)	
Molécule 8	ASP129 (2.97) TYR109 (3.22) THR35 (3.21) ASP352 (3.52)	TYR109 (4.04) ; TYR109 (5.03) TYR109 (4.01) ; TYR109 (5.44) TRP125 (5.36) ; ALA216 (5.29) VAL200 (4.47) ; VAL201 (4.08)	ASP352 (3.47)

		ILE130 (3.90)	
Molécule 9	SER212 (3.46)	PHE331 (5.42) ; PHE331 (5.31) ALA216 (4.15) ; LEU348 (4.77) TRP125 (4.90) ; ILE130 (4.47) VAL201 (4.79) ; ILE130 (3.89) ILE130 (5.11) ; ILE130 3.57	ASP352 (4.35) CYS133 (5.53)
Molécule 10	VAL201 (1.88) SER212 (3.45) SER212 (3.70)	PHE331 (5.02) ; PHE331 (5.40) PHE351 (4.80) ; VAL201 (5.08) ALA216 (4.03) ; ILE130 (4.66) VAL200 (5.45) ; VAL201 (4.85) ILE130 (4.06); ILE130 (5.42) ILE130 (3.48)	ASP129 (3.37) CYS133 (5.78)

Le tableau suivant est un récapitulatif du nombre de chaque type de liaison formée.

Tableau V. Nombre de chaque type de liaison des top 10 ligands

Molécule	Nombre de liaisons hydrogènes	Nombre de liaisons hydrophiles	Nombre d'autres liaisons
Ergotamine	1	9	1
Molécule 1	4	7	1
Molécule 2	6	6	0
Molécule 3	4	10	1
Molécule 4	5	10	0
Molécule 5	3	7	3
Molécule 6	3	9	1
Molécule 7	2	9	0
Molécule 8	4	9	2
Molécule 9	1	10	2
Molécule 10	3	11	3

2.1.4 Résultats de la prédiction ADMET

- Propriétés physico-chimiques

Les résultats des propriétés physico-chimiques des ligands (top10) prédites par SwissADME sont représentés dans le tableau suivant.

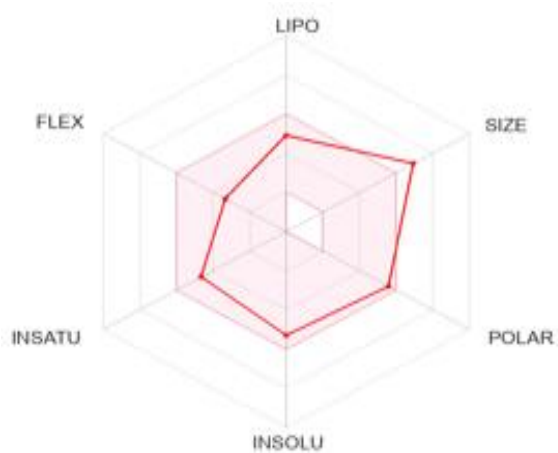
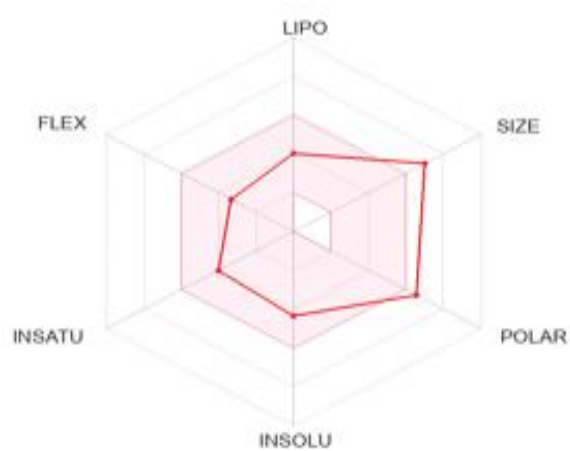
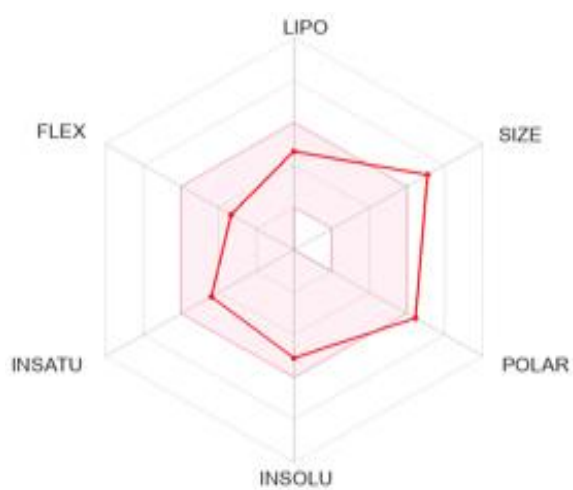
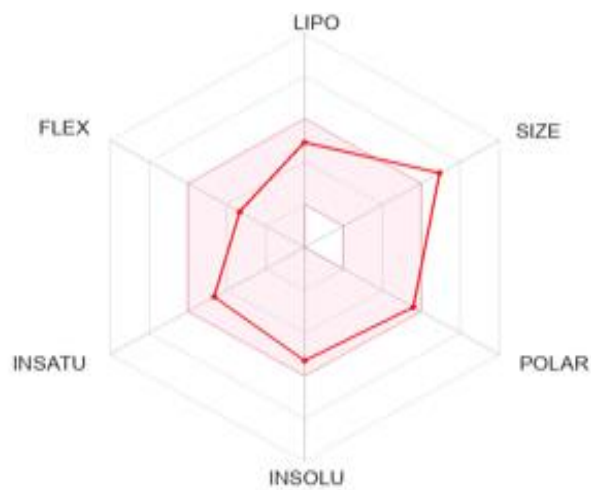
Tableau VI. Propriétés physico-chimiques des 10 meilleurs ligands prédites par SwissADME.

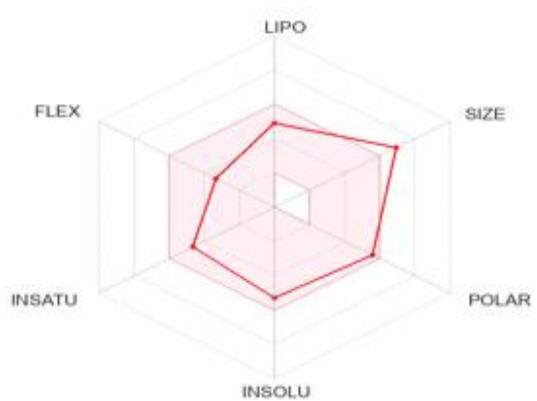
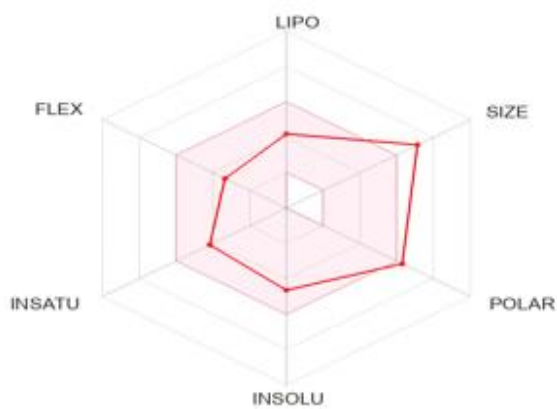
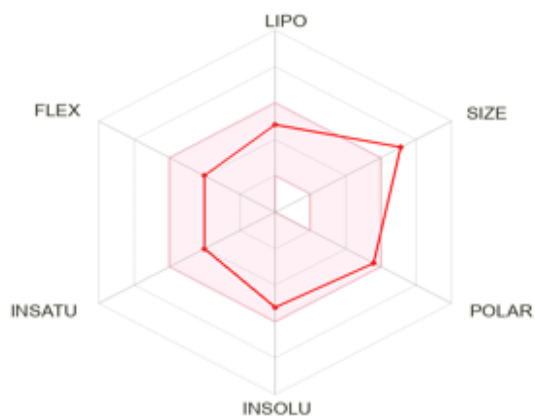
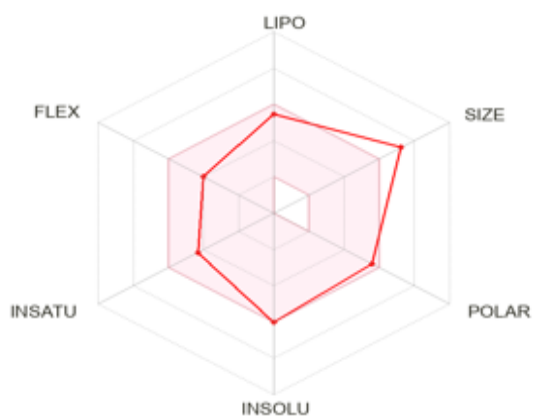
Molécule Paramètre	1	2	3	4	5
PM (g/mol)	581,66	587,67	594,66	581,66	583,66
Nha	6	7	6	6	6
Nhd	3	3	3	3	3
NRot	5	5	5	5	5
tPSA (Å²)	118,21	145,51	142	118,21	118,21
Log Po/w (iLOGP)	3,05	3,41	3,14	3,01	3,04
Lipinski	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Veber	Oui	Non	Non	Oui	Oui
Fraction Csp3	0,42	0,5	0,45	0,42	0,48
XLOGP3	3,06	1,56	1,56	3,06	2,37
Log S (ESOL)	-4,34	-5,30	-4,34	-5,30	-4,88
SA	6,10	5,93	5,88	6,10	5,91
Molécule Paramètre	6	7	8	9	10
PM (g/mol)	611,73	581,66	599,68	597,70	609,71
nHA	6	6	11	6	6
nHD	3	3	4	3	3

nRot	6	5	5	6	6
tPSA (Å²)	118,21	118,21	138,44	118,21	118,21
Log Po/w (iLOGP)	3,68	3,69	2,55	3,91	3,96
Lipinski	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Veber	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Fraction Csp3	0,51	0,42	0,48	0,50	0,46
XLOGP3	3,33	3,06	1,85	2,90	4,02
Log S (ESOL)	-5,58	-5,30	-4,65	-5,23	-6
SA	6,18	6,10	6,07	6,05	6,36

- **PM** : Poids moléculaire
- **nHA** : Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène.
- **nHD** : Nombre de donneurs de liaisons hydrogène.
- **nRot** : Nombre de liaisons rotatives.
- **AS**: Accéssibilité de synthèse
- **TPSA (Topological Polar Surface Area)**: Polarité

❖ Radar de biodisponibilité

**Molécule 1****Molécule 2****Molécule 3****Molécule 4**

**Molécule 5****Molécule 6****Molécule 7****Molécule 8****Molécule 9****Molécule 10****Figure 47.** Radars de biodisponibilités des tops 5 des ligands.

- **Propriétés pharmacocinétiques**

Les résultats des propriétés pharmacocinétiques des ligands (top 5) ayant été acceptés par la règle de Lipinski Veber prédits par les serveurs SwissADME et ADMETlab sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau VII. Propriétés pharmacocinétiques des ligands (top 5 ayant été acceptés par la règle de Lipinski et Veber) prédites par les serveurs SwissADME et ADMETlab.

Paramètre pharmacocinétique	Molécule	1	4	5	6	7
	Propriété					
Absorption	Absorption GI	Elevée	Elevée	Elevée	Elevée	Elevée
	Substrat de g-gp	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Distribution	VD	2.659	3.004	2.663	2.672	3.385
	Perméabilité BHE	-	+	-	++	-
	Log kp (perméabilité cutanée : cm/s)	-7.68	-7.68	-8.18	-7.67	-7.68
Métabolisme	CYP 1A2 inhibition	Non	Non	Non	Non	Non
	CYP 2C19 inhibition	Non	Non	Non	Non	Non
	CYP 2C9 inhibition	Oui	Oui	Non	Non	Oui
	CYP2D6 inhibition	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	CYP3A4 inhibition	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Elimination	CL (ml/min/kg)	15.386	13.973	14.79	15.297	13.758
	T1/2	0.514	0.615	0.639	0.761	0.635

- **Propriétés toxicologiques**

Les résultats des propriétés toxicologiques des ligands (top 5) prédites par le serveur admetSAR sont représentés dans le tableau suivant.

Tableau VIII. Propriétés toxicologiques des ligands (top 5) prédites par le serveur admetSAR.

Molécule Paramètre	1	4	5	6	7
Toxicité aiguë chez le rat LD50 (mol/kg)	3.281	3.281	3.15	3.317	3.281
Toxicité orale aiguë	III	III	III	III	III
Hépatotoxicité	+	+	+	+	+
Cancérogénicité (binaire)	-	-	-	-	-
Mutagénicité d'Ames	-	-	-	-	-
Inhibition de HERG	+	+	+	+	+
Néphrotoxicité	-	-	-	-	-

2.2 Discussion

2.2.1 Discussion des résultats du criblage virtuel

Dans notre étude, nous avons obtenu les résultats du criblage virtuel par docking moléculaire semi-flexible des dix molécules, traduisant les interactions entre les ligands et la protéine exprimées par le type et le nombre de liaisons.

D'après le tableau IV cité dans la partie résultats, nous avons constaté la formation de différentes liaisons non-covalentes qui sont présentées ci-dessous :

- **Ergotamine (Molécule de référence)**

Nous avons constaté une énergie libre de -12,4 Kcal/mol pour l'Ergotamine sous le code ZINC000052955754.

D'après les interactions que nous avons obtenues, nous avons observé la formation d'une liaison hydrogène avec ASP352 disposant d'une distance de 3.56 Å°, neuf liaisons hydrophobes avec les résidus PHE331, ALA216, CYS133, TRP125, ALA216, TYR109, ILE130 et LEU348, avec des liaisons comprises entre 3.52 et 5.45 Å°.

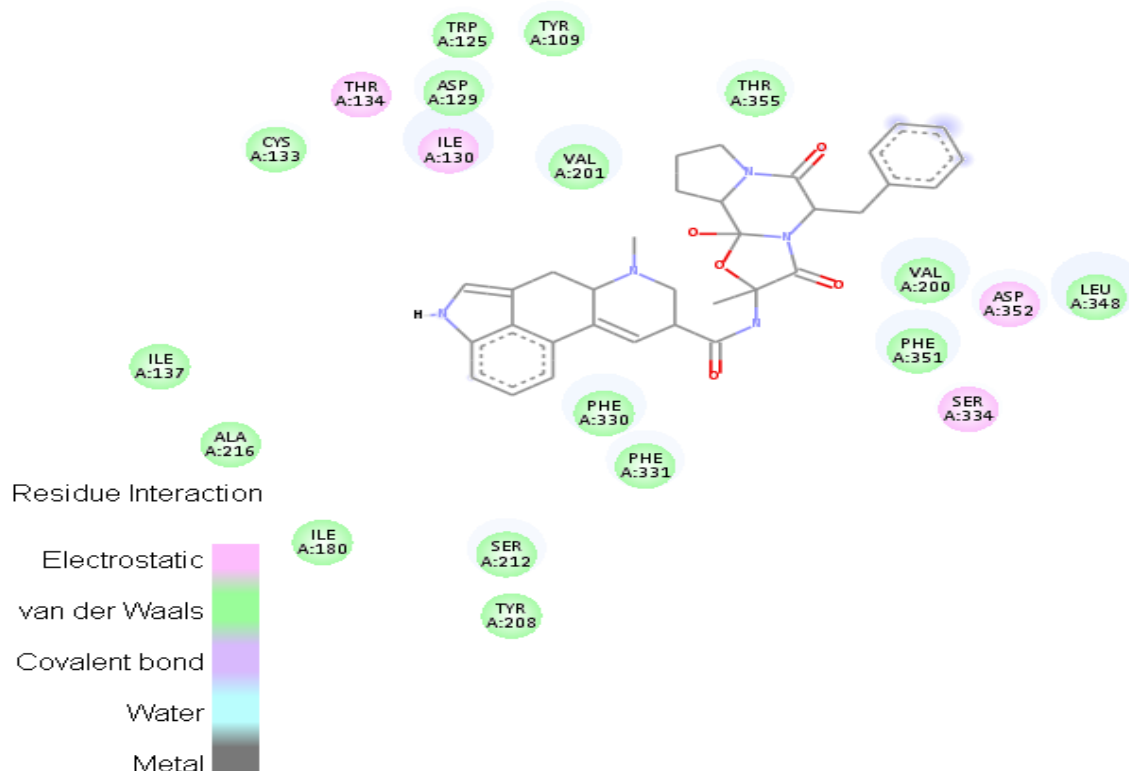


Figure 48. Autres types d'interactions formées par l'ergotamine en 2D visualisé par Discovery Studio 4.0.

• Composé 1

Le composé 01 sous le code ZINC000095635896, présente l'énergie libre la plus basse qui est de -14,2 Kcal /mol.

Les interactions entre le ligand et la protéine se traduisent par la formation de :

- ✓ **Hydrogènes** : Six liaisons avec CYSS199, THR209, ASP129 et TYR359 avec une distance comprise entre 2,49 et 3,33 Å°.
- ✓ **Hydrophobes** : Sept liaisons avec TYR109, PHE331, PHE351, VAL201, PHE330, ILE130 et VAL 201 avec une distance comprise entre 3,91 et 5,49 Å°.
- ✓ **Electrostatiques** : Une liaison avec ASP 352 avec une distance de 4,50 Å°.

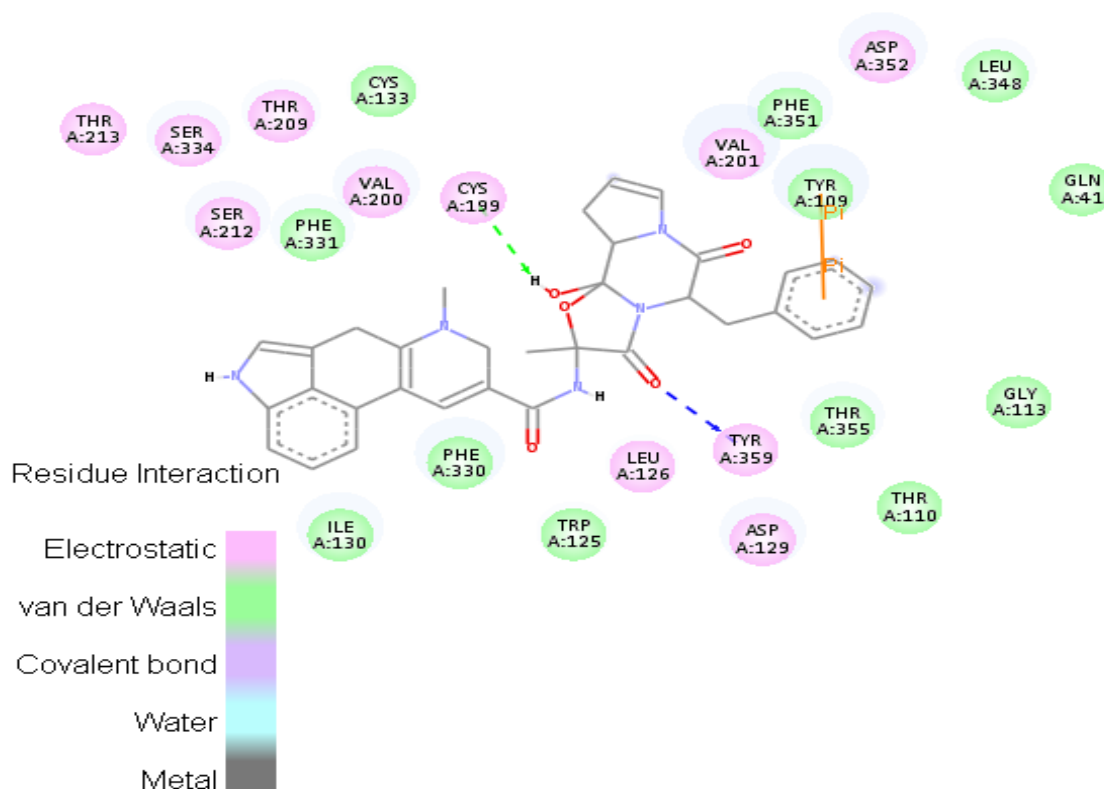


Figure 49. Autres types d'interactions formées par le composé 1 en 2D visualisé par Discovery Studio 4.0.

• Composé 2

Le composé 2 sous le code 000504156889, avec une énergie libre de -13,8 Kcal/mol et des liaisons de types :

- ✓ **Hydrogènes** : Six liaisons avec THR209, CYS199, THR355, ASP352, ASP129 et THR213 avec une distance comprise entre 1,93 et 3,51 Å°.
- ✓ **Hydrophobes** : Six liaisons avec VAL201, LEU348, VAL200, PHE330, ILE130 et VAL200 avec une distance comprise entre 3,91 et 5,13 Å°.

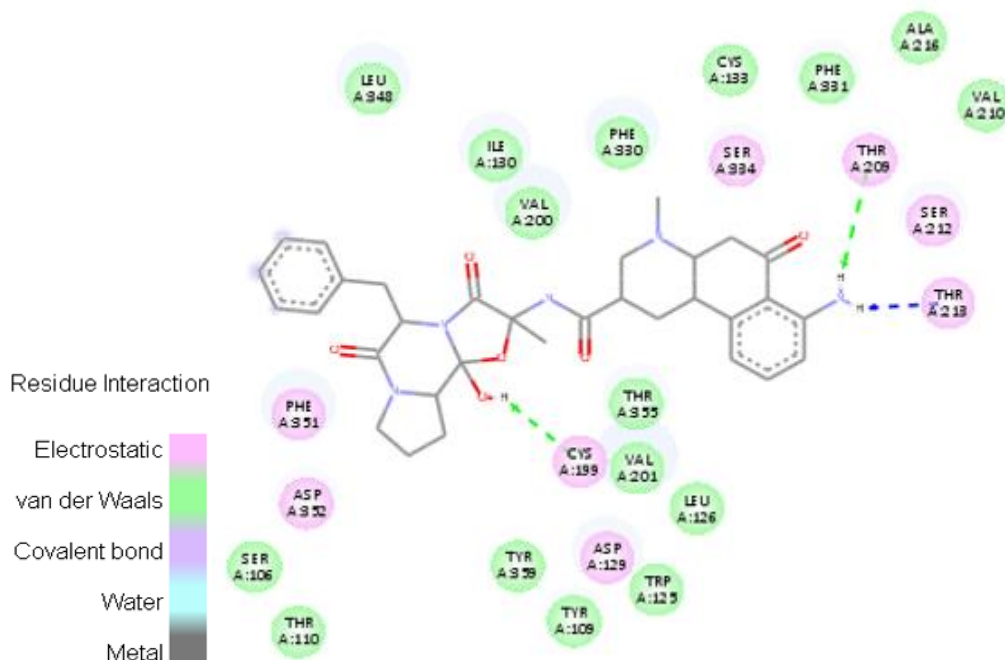


Figure 50. Autres types d'interactions formées par le composé 2 en 2D visualisé par Discovery Studio 4.0.

• Composé 3

Le Composé 3 sous le code ZINC001848432619, présente une énergie libre de -13,7 kcal /mol avec des liaisons de types :

- ✓ **Hydrogènes** : Quatre liaisons hydrogènes avec TRP356, SER334, TYR109 et TRP356 avec une distance comprise entre 2,65 et 3,06 Å°.
- ✓ **Hydrophobes** : Dix liaisons hydrophobes avec TYR109, PHE331, PHE351, ALA216, ILE130 et VAL201 avec une distance comprise entre 3.90 et 5.24 Å°.

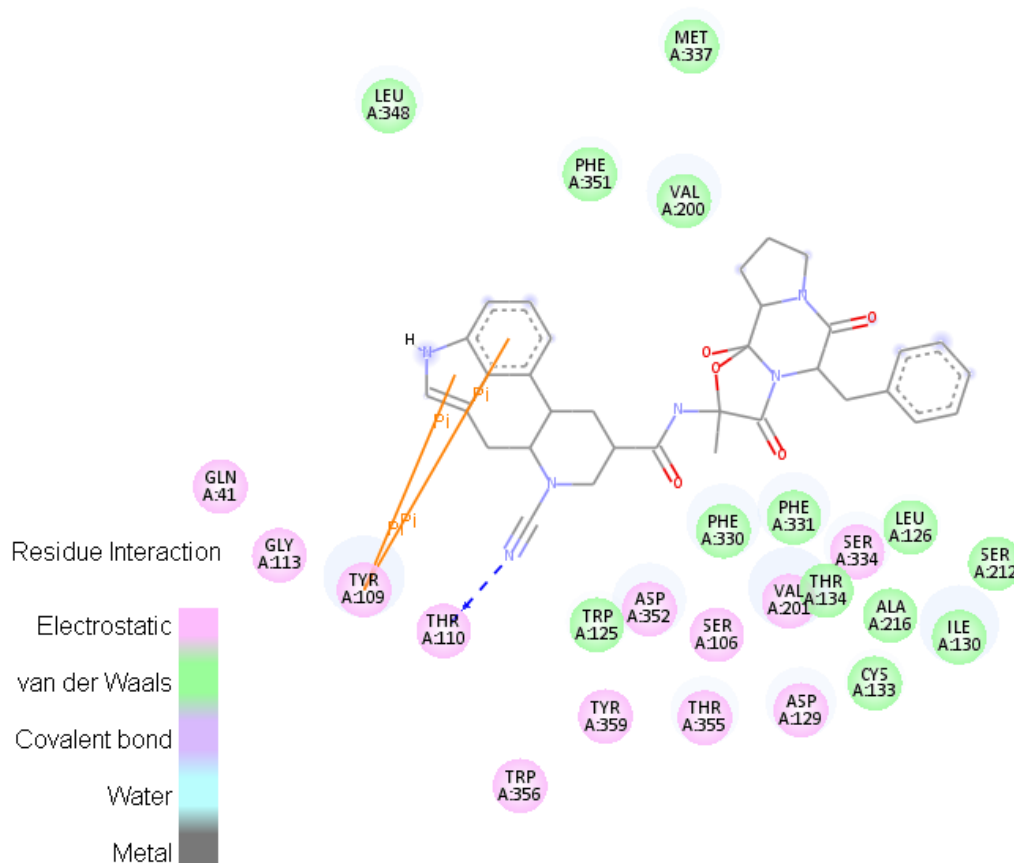


Figure 51. Autres types d'interactions formées par le composé 3 en 2D visualisé par Discovery Studio 4.0.

• Composé 4

Le composé 4 sous le code ZINC000248066695, présente une énergie libre de -13,5 Kcal /mol avec des liaisons de types :

- ✓ **Hydrogènes** : Cinq liaisons hydrogène avec ILE130, VAL201, ASP129, THR209 et VAL200 avec une distance comprise entre 2.30 et 3.62 Å°.
- ✓ **Hydrophobes** : Dix liaisons hydrophobes avec TYR109, PHE331, ILE130, ALA216 et VAL201 avec une distance comprise entre 3.55 et 5.50 Å°.

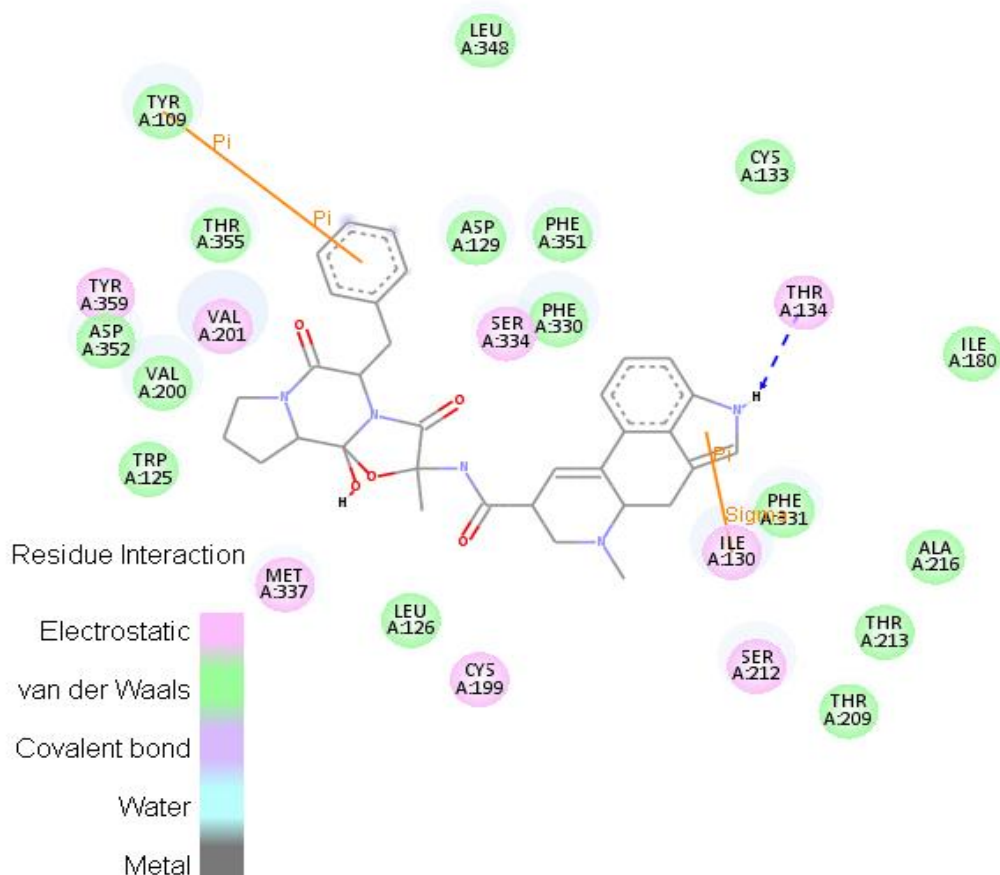


Figure 52. Autres types d'interactions formées par le composé 4 en 2D visualisé par Discovery Studio 4.0.

• Composé 5

Le composé 5 sous le code ZINC000003947493, présente une énergie libre de - 13.4 Kcal/mol avec des liaisons de types :

- ✓ **Hydrogènes** : Trois liaisons hydrogènes avec TYR109, SER334 et ASP352 avec une distance comprise entre 1.77 et 3.72 Å°.
- ✓ **Hydrophobes** : Sept liaisons hydrophobes avec PHE 331, TYR109, ILE130, VAL201 et VAL200 avec une distance comprise entre 4.26 et 5.53.
- ✓ **Electrostatiques** : Trois liaisons électrostatiques avec CYS133 ASP352 avec une distance comprise entre 3.10 et 5.83 Å°.

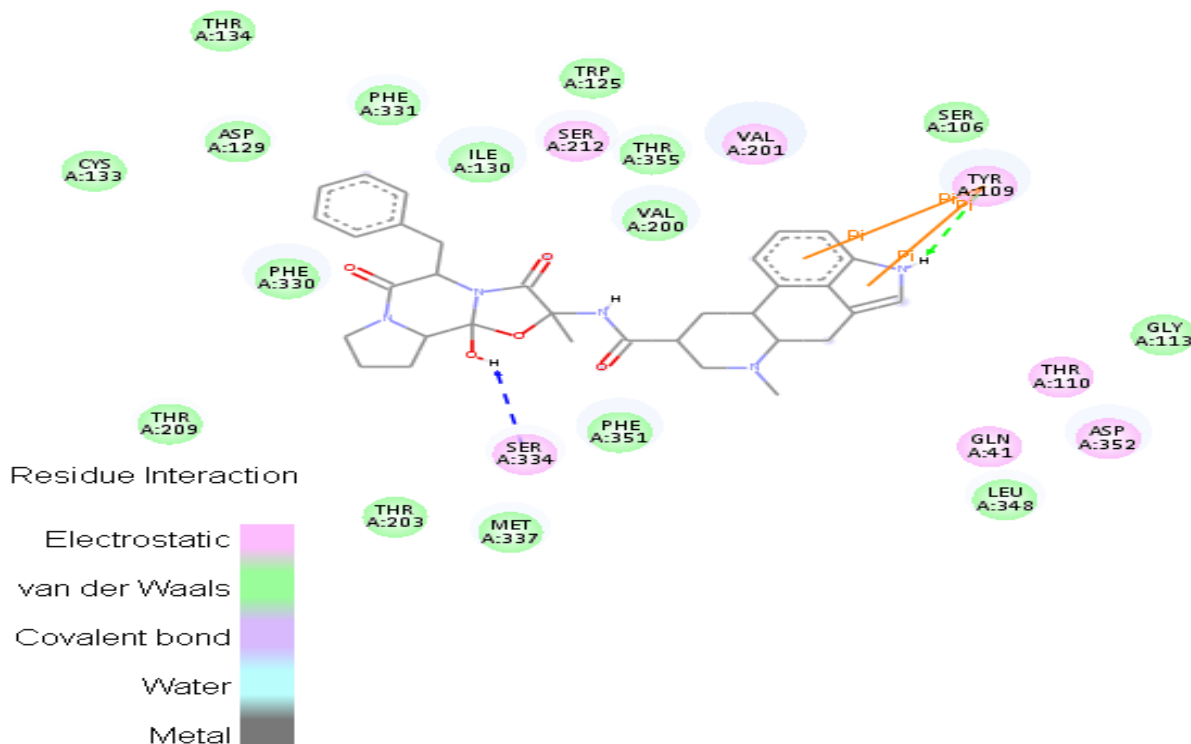


Figure 53. Autres types d'interactions formées par le composé 5 en 2D visualisées par Discovery Studio 4.0.

• Composé 6

Le composé 6 sous le code ZINC000008035444, présente une énergie libre de -13.3 Kcal/mol avec des liaisons de types :

- ✓ **Hydrogènes** : Trois liaisons hydrogènes avec ASP352, SER334 et SER212 avec une distance comprise entre 3.34 et 3.52 Å°.
- ✓ **Hydrophobes** : Neuf liaisons hydrophobes avec PHE331, ILE130, ALA216, PHE331, PHE330, LEU348, ILE130 et VAL201.
- ✓ **Electrostatique** : Une seule liaison électrostatique avec CYSS133 avec une distance de 5.65 Å°.

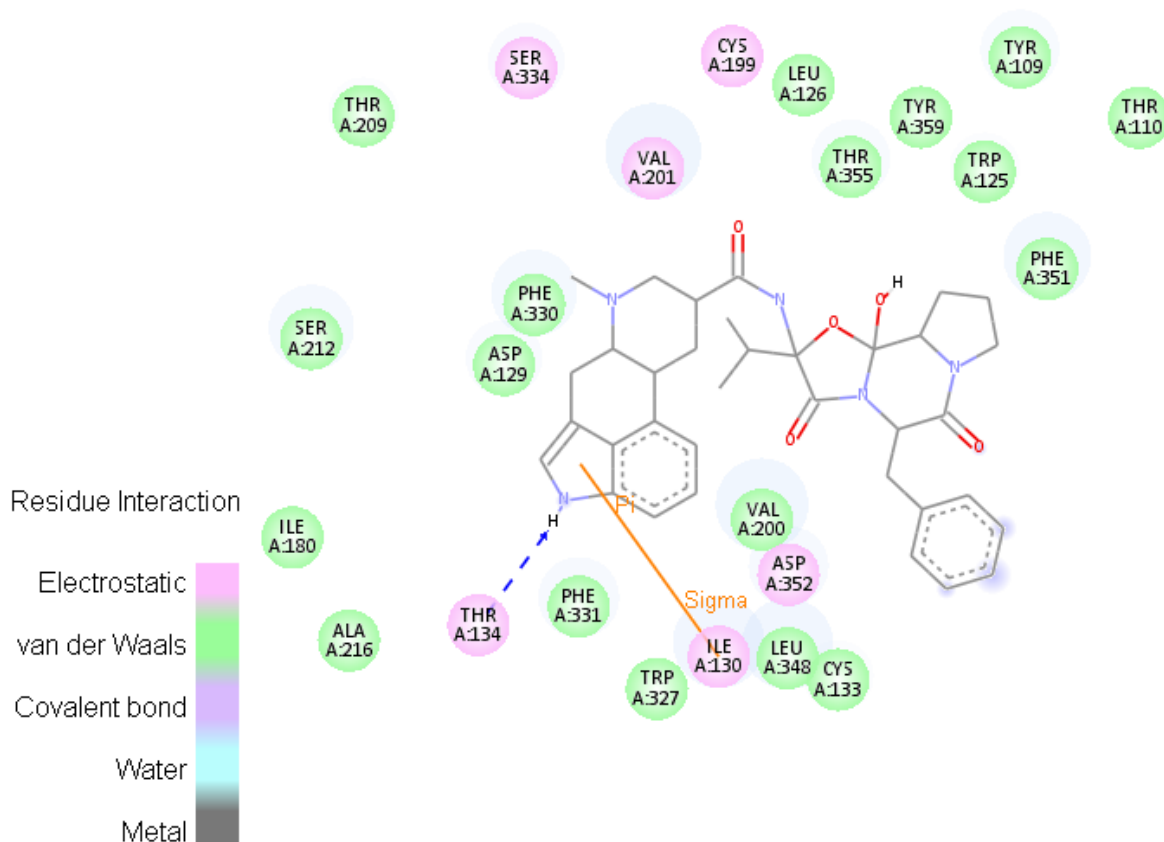


Figure 54. Autres types d'interactions formées par le composé 6 en 2D visualisé par Discovery Studio 4.0.

• Composé 7

Le composé 7 sous le code ZINC000114583264, présente une énergie libre de -13.3 Kcal/mol avec des liaisons de types :

- ✓ **Hydrogènes** : Deux liaisons hydrogènes avec ASP129 avec une distance de 3.36 et 3.58 Å°.
- ✓ **Hydrophobes** : Neuf liaisons hydrophobes avec TYR109, LEU348, PHE351, PHE330, VAL201 et ILE130.

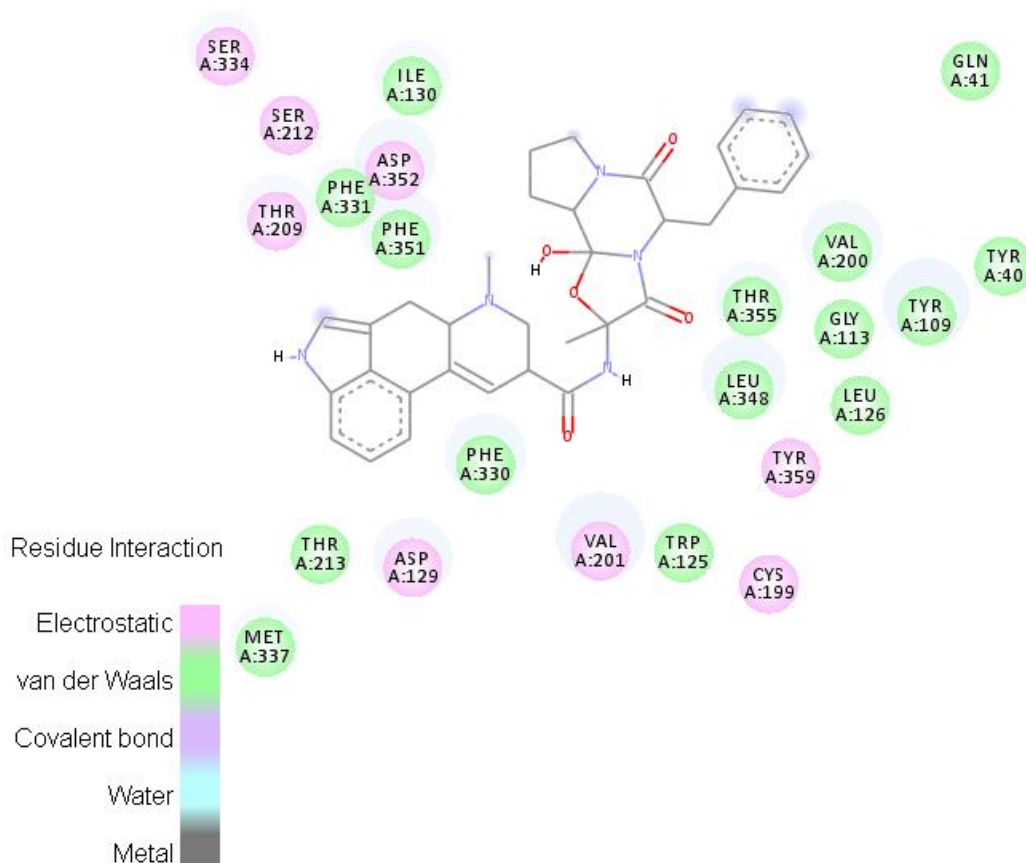


Figure 55. Autres types d'interactions formées par le composé 7 en 2D visualisé par Discovery Studio 4.0.

• Composé 8

Le composé 8 sous le code ZINC000072131393, présente une énergie libre de -13,2 Kcal/mol. Avec des liaisons de types :

- ✓ **Hydrogènes** : Quatre liaisons hydrogènes avec ASP129, TYR109, ASP 352 et THR355 avec une distance comprise entre 2.97 et 3.52 Å°.
- ✓ **Hydrophobes** : Neuf liaisons hydrophobes avec TYR109, TRP125, ALA216, VAL200, VAL201 et ILE130 avec une distance comprise entre 3.90 et 5.44 Å°.
- ✓ **Electrostatiques** : Une liaison électrostatique avec ASP352 avec une distance de 3.47 Å°.

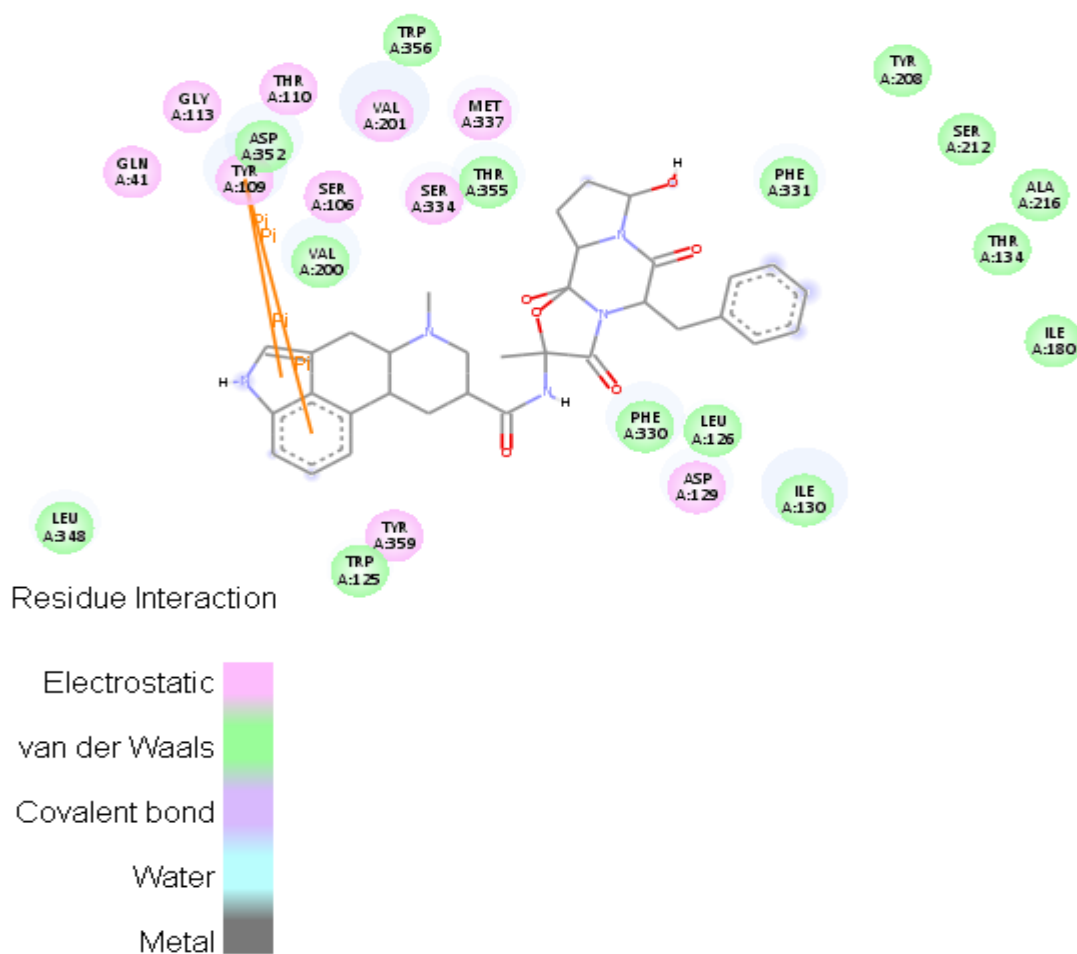


Figure 56. Autres types d'interactions formées par le composé 8 en 2D visualisé par Discovery Studio 4.0.

• Composé 9

Le composé 9 sous le code ZINC001569992308, présente une énergie libre de -13.2 Kcal/mol avec des liaisons de types :

- ✓ **Hydrogènes** : Une liaison hydrogène avec SER 212 à une distance de 3.46 Å°.
- ✓ **Hydrophobes** : Dix liaisons hydrophobes avec PHE331, ALA216, LEU348, TRP125, ILE130 et VAL201 à une distance comprise entre 3.57 et 5.42 Å°.
- ✓ **Electrostatiques** : Deux liaisons électrostatiques avec ASP352 et CYS133 à une distance de 4.35, 5.53 Å°.

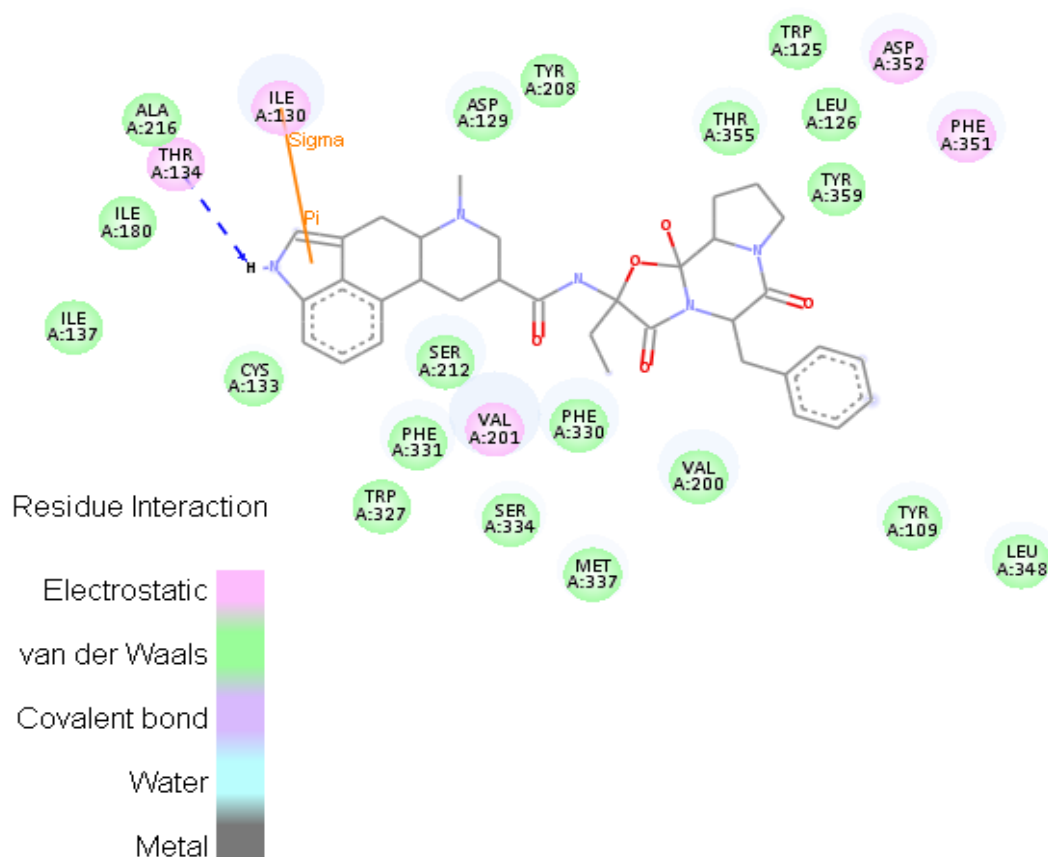


Figure 57. Autres types d'interactions formées par le composé 9 en 2D visualisé par Discovery Studio 4.0.

• Composé 10

Le composé 10 sous le code ZINC000575418296, présente une énergie libre de -13.2 Kcal/mol avec des liaisons de types :

- ✓ **Hydrogènes** : Trois liaisons hydrogènes avec SER212 et VAL201 avec une distance de 1.88, 3.45 et 3.70 Å°.
- ✓ **Hydrophobes** : Onze liaisons hydrophobes avec PHE331, PHE351, VAL201, ALA216, ILE130 et VAL200. Avec une distance comprise entre 3.48 et 5.45 Å°.
- ✓ **Electrostatiques** : Deux liaisons électrostatiques avec ASP129 et CYS133 avec une distance de 3.37 et 5.78 Å°.

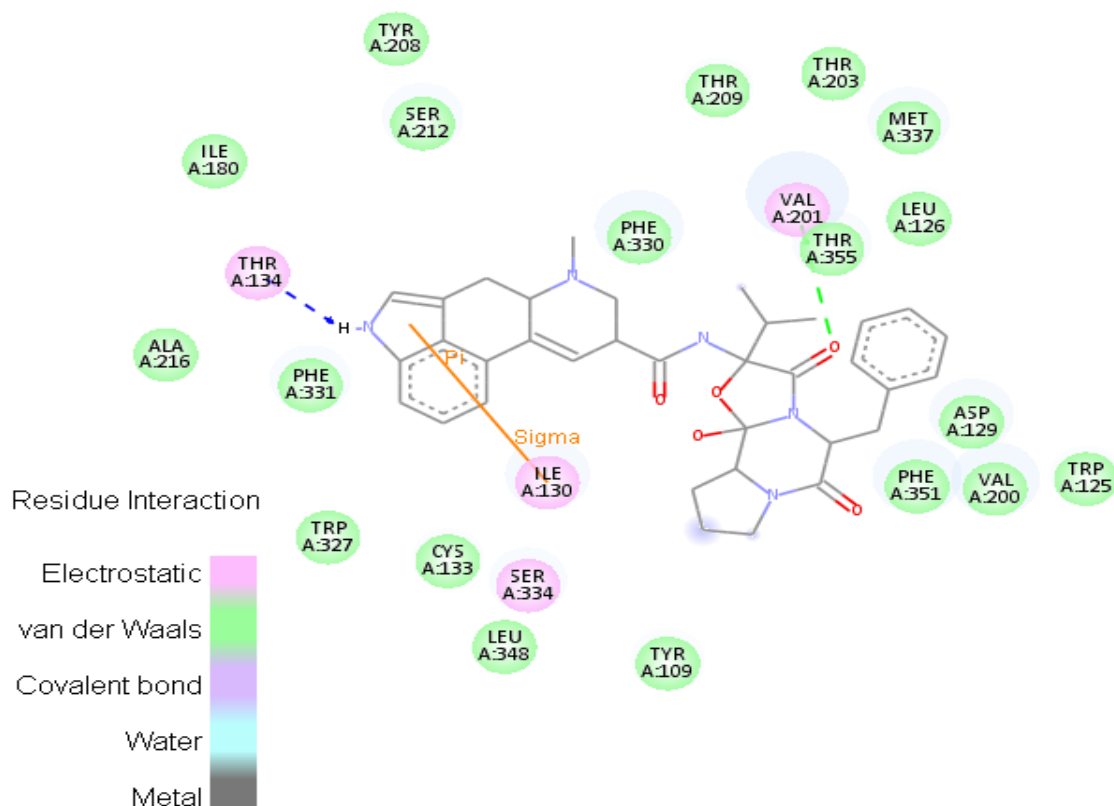


Figure 58. Autres types d'interactions formées par le composé 10 en 2D visualisées par Discovery Studio 4.0.

- D'après les résultats obtenus, nous avons constaté que la protéine « 4IAR » forme des complexes avec les dix meilleurs composés qui sont plus stables que celui formé avec la molécule de référence (ergotamine), avec des valeurs énergétiques libres plus basses comprises entre -14,2 Kcal/mol et -13,2 Kcal/mol.
- Nous avons constaté aussi que la quasi-totalité des ligands ont formé un nombre d'interactions supérieur à celui de l'ergotamine en interagissant majoritairement avec les résidus PHE331, ILE130 et VAL201.
- Les distances sont comprises entre 1.77 Å et 5.83 Å qui sont des interactions fortes, moyennes et faibles. La classification des liaisons peut être faite par le biais de la distance selon Imberty, c'est-à-dire la distance entre les résidus du groupement fonctionnel du ligand et la protéine qui a établi cette interaction. Selon Imberty, on distingue ainsi [191] :

- **Interactions fortes** : $2.5\text{\AA}^{\circ} > \text{Distance} > 3.1\text{\AA}^{\circ}$;
- **Interactions moyennes** : $3.1\text{\AA}^{\circ} > \text{Distance} > 3.55\text{\AA}^{\circ}$;
- **Interactions faibles** : $\text{Distance} > 3.55\text{\AA}^{\circ}$.

2.2.2 Discussion des résultats de la prédiction ADMET

❖ Propriétés physicochimiques

• Règle de Lipinski Veber

Toutes les molécules (top 10) possèdent un poids moléculaire supérieur à 500 g/mol ce qui constitue une infraction à la règle de Lipinski mais qui est acceptée : on tolère au plus une infraction à cette règle [192].

Les molécules 2 et 3 possèdent un TPSA supérieur à $140 \text{\AA}^2$ qui est une seconde infraction de la règle de Veber d'où le rejet systématique de ces molécules.

La molécule 8 possède un nombre d'accepteurs d'hydrogènes supérieur à 10 qui est la deuxième infraction de la règle de Lipinski d'où rejet systématique de cette molécule.

Nous avons remarqué que toutes les molécules sont conformes aux règles de Lipinski et Veber à l'exception des molécules 2, 3 et 8.

Nous avons donc maintenu les 5 meilleures molécules répondant à la règle de Lipinski et Veber qui sont les molécules : 1, 4, 5, 6 et 7 pour l'étude des propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques.

• Radar de biodisponibilité

D'après les résultats obtenus au niveau du radar de biodisponibilité, nous avons constaté une légère déviation de la ligne rouge en dehors de la zone rose pour le SIZE qui est expliqué par le fait que toutes les molécules possèdent un poids moléculaire légèrement supérieur aux normes (500 g/mol).

La majorité des molécules sont polaires avec une valeur de TPSA comprise entre 30 et $120 \text{\AA}^2$ à l'exception des molécules 2, 3 et 8 avec des valeurs dépassant $130 (\text{\AA}^2)$ ce qui explique la déviation de la ligne rouge en dehors du champ rose.

Toutes les molécules possèdent une bonne flexibilité avec un nombre de liaisons rotatives inférieures à 9, accompagnées d'une bonne solubilité qui est nettement inférieure à 6 et une bonne lipophilie d'après les valeurs de XLOGP3 obtenus.

Les valeurs données par les fractions Csp3 sont comprises entre 0.42 et 0.51, elles sont acceptables.

Nous avons observé que tous les paramètres sont conformes aux normes ce qui explique le fait que la ligne rouge est incluse à l'intérieur du champ rose du radar de biodisponibilité sauf pour le SIZE ainsi que le TPSA pour les molécules 2, 3 et 8.

- **Solubilité**

Toutes les molécules sont modérément solubles car les valeurs du log S des molécules sont comprises entre -4.34 et -5.30.

- **Accessibilité de synthèse**

Ertl et Schuffenhauer ont mis en place le score d'accessibilité de synthèse [193]. Les valeurs de SA des molécules sont comprises entre 5.88 et 6.10, on considère donc ces molécules comme étant difficile à synthétiser. En effet, sur une échelle de 1 à 10, une valeur de 1 correspond à une molécule très facile à synthétiser, une valeur de 10 à une molécule très difficile à synthétiser [194].

- ❖ **Propriétés pharmacocinétiques**

- **Absorption**

Toutes les molécules (top 5) sont des substrats de la p-glycoprotéine avec une absorption gastro-intestinale élevée.

- **Distribution**

Toutes les molécules possèdent des valeurs de VD comprises entre 2.659 et 3.385 qui est un bon volume de distribution car elles sont incluses dans l'intervalle 0.04 et 20 L/Kg.

Les molécules 1, 5 et 7 ne traversent pas la BHE par contre les molécules 4 et 6 la traversent avec un meilleur passage de la molécule 6.

Selon les valeurs du log Kp obtenues, on peut dire que les molécules sont moyennement perméables étant donné que leurs valeurs sont comprises entre -7.67 et -8.18.

- **Métabolisme**

Nous avons constaté que les cytochromes CYP2D6 et CYP3A4 sont inhibés par toutes les molécules. Par contre, nous avons remarqué l'absence d'inhibition des cytochromes CYP1A2 et CYP2C19 par ces dernières. Nous avons observé également qu'elles inhibent le cytochrome CYP2C9 à l'exception des molécules 5 et 6.

- **Elimination**

Les molécules 4, 5 et 7 possèdent une clairance modérée tandis que les molécules 1 et 6 ont une clairance élevée car leurs valeurs sont supérieures à 15 ml/min/kg.

D'après le tableau VII, toutes les molécules (top 5) possèdent un temps de demi-vie court car leurs valeurs sont inférieures à 3 h.

- ❖ **Propriétés toxicologiques**

En analysant les données de la toxicité orale aiguë, nous constatons que toutes les molécules obtenues font partie de la catégorie III, c'est-à-dire pratiquement non toxiques dont la DL50 est comprise entre 500 et 5000 mg/kg [195]. Toutefois, nous pouvons classer les meilleures 5 molécules selon les résultats de DL50 obtenus in silico chez le rat, de la moins toxique à la plus toxique, comme suit : 6 < 1 = 4 = 7 < 5.

Concernant la toxicité des organes, les 5 molécules semblent présenter une cardiotoxicité et une hépatotoxicité mais pas une néphrotoxicité.

Enfin, les 5 molécules obtenues ne sont pas mutagènes d'après le test d'AMES. De plus, elles sont toutes non cancérigènes.

En somme, selon les résultats de l'étude toxicologique, la molécule 6 est la moins toxique étant donné qu'elle possède la DL50 la plus élevée, les molécules top 5 étudiées présentent une similarité des autres paramètres toxicologiques.

C'est donc la molécule 6 que nous proposons de synthétiser au niveau du laboratoire de chimie thérapeutique d'après les résultats du criblage virtuel et des propriétés ADMET in silico.

Conclusion

Conclusion

L'objectif majeur de notre étude était la recherche *in silico* d'une nouvelle molécule antimigraineuse de la classe des ergotés, ayant pour cible le récepteur sérotoninergique de type « 5-HT_{1B} ». Pour ce faire, nous avons effectué un criblage virtuel par docking moléculaire, suivi d'une étude des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques.

En premier lieu, nous avons validé le logiciel de criblage virtuel PyRx pour s'assurer de la fiabilité des résultats par le re-docking et l'IBAC. Nous avons calculé par la suite, à l'aide de ce logiciel, les énergies libres des 126 molécules extraites à partir du ZINC15 Database et qui sont des analogues structuraux de l'ergotamine (molécule de référence). Nous avons retenu les 10 meilleurs ligands ayant l'énergie libre la plus basse, ce qui se traduit par une meilleure affinité et stabilité du complexe ligand-récepteur comparativement à l'ergotamine. Les différents types d'interactions établies ont été analysés à l'aide du logiciel Discovery Studio 4.0.

En second lieu, nous avons déterminé les paramètres physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques par les serveurs de prédiction SwissADME, ADMETlab et admetSAR. Les propriétés physicochimiques de toutes les molécules (top 10) ont été validées par la règle de Lipinski Veber, ce qui prouve une bonne biodisponibilité par voie orale sauf pour les molécules 2, 3 et 8. En ce qui concerne les propriétés pharmacocinétiques des 5 meilleures molécules ayant été en accord avec cette règle (molécules 1, 4, 5, 6 et 7), seules les molécules 4 et 6 traversent la barrière hémato-encéphalique avec un meilleur passage de la molécule 6. Les molécules 5 et 6 engendrent moins d'interactions médicamenteuses car elles inhibent moins de cytochromes P450.

En dernier lieu, la prédiction du profil toxicologique de ces molécules (top 5) a révélé qu'elles ne présentaient pas de néphrotoxicité, de mutagénicité ou de cancérogénicité. En revanche, elles sont potentiellement cardiotoxiques et hépatotoxiques. Les molécules top 5 diffèrent uniquement par leur DL₅₀. La molécule 6 ayant la DL₅₀ la plus élevée est de ce fait, la moins toxique.

D'après les résultats de notre étude, nous proposons donc la molécule 6 comme molécule candidate à la synthèse. Ces résultats n'étant que préliminaires, ils doivent être complétés par des études expérimentales *in vivo* et *in vitro* afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de cette molécule.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Moreno-Ajona D, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ. New Generation Gepants: Migraine Acute and Preventive Medications. *J Clin Med.* 16 mars 2022;11(6):1656.
2. Wang YL, Wang FZ, Zhang Y, Jiang J, Jia Z, Liu X, et al. Association of migraine with patent foramen ovale closure: A systematic review and meta-analysis. *IJC Heart Vasc.* avr 2022;39:100992.
3. Del Moro L, Rota E, Pirovano E, Rainero I. Migraine, Brain Glucose Metabolism and the “Neuroenergetic” Hypothesis: A Scoping Review. *J Pain.* mars 2022;S1526590022000396.
4. Raoof M, Amanpour S, Roghani A, Abbasnejad M, Kooshki R, Askari-Zahabi K, et al. The effects of neonatal maternal deprivation and chronic unpredictable stresses on migraine-like behaviors in adult rats. *Neurosci Lett.* févr 2022;772:136444.
5. Zheng G, Gan L, Jia LY, Zhou DC, Bi S, Meng ZQ, et al. Screen of anti-migraine active compounds from Duijinsan by spectrum-effect relationship analysis and molecular docking. *J Ethnopharmacol.* oct 2021;279:114352.
6. Aguilar-Shea AL, Membrilla MD JA, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice. *Aten Primaria.* févr 2022;54(2):102208.
7. Mahmud S, Uddin MAR, Paul GK, Shimu MSS, Islam S, Rahman E, et al. Virtual screening and molecular dynamics simulation study of plant-derived compounds to identify potential inhibitors of main protease from SARS-CoV-2. *Brief Bioinform.* 22 mars 2021;22(2):1402-14.
8. Kulkarni AM, Kumar V, Parate S, Lee G, Yoon S, Lee KW. Identification of New KRAS G12D Inhibitors through Computer-Aided Drug Discovery Methods. *Int J Mol Sci.* 24 janv 2022;23(3):1309.
9. Shao J, Gong Q, Yin Z, Pan W, Pandiyan S, Wang L. S2DV: converting SMILES to a drug vector for predicting the activity of anti-HBV small molecules. *Brief Bioinform.* 10 mars 2022;23(2):bbab593.
10. Mangat HK, Rani M, Pathak RK, Yadav IS, Utreja D, Chhuneja PK, et al. Virtual screening, molecular dynamics and binding energy-MM-PBSA studies of natural compounds to identify potential EcR inhibitors against Bemisia tabaci Gennadius. Sharma H, éditeur. *PLOS ONE.* 21 janv 2022;17(1):e0261545.
11. Aureli S, Di Marino D, Raniolo S, Limongelli V. DDT - Drug Discovery Tool: a fast and intuitive graphics user interface for docking and molecular dynamics analysis. Ponty Y, éditeur. *Bioinformatics.* 15 juill 2019;btz543.
12. Kimber TB, Chen Y, Volkamer A. Deep Learning in Virtual Screening: Recent Applications and Developments. *Int J Mol Sci.* 23 avr 2021;22(9):4435.

13. Pina AS, Hussain A et Roque ACA. An Historical Overview of Drug Discovery, in *Ligand-Macromolecular Interactions in Drug Discovery*, vol. 572, A. C. A. Roque, Éd. Totowa, NJ : Humana Press, 2010, p. 3-12. doi: 10.1007/978-1-60761-244-5_1.
14. Van Der Gronde T, Uyl-de Groot CA et Pieters T. Addressing the challenge of high-priced prescription drugs in the era of precision medicine : A systematic review of drug life cycles, therapeutic drug markets and regulatory frameworks, *PLOS ONE*, 2017 ; 12(8) : e0182613, doi: 10.1371/journal.pone.0182613.
15. Juliano RL. Pharmaceutical innovation and public policy : The case for a new strategy for drug discovery and development, *Sci. Public Policy*, 2013 ; 40(3) : 393-405, doi: 10.1093/scipol/scs125.
16. Pillaiyar T, Meenakshisundaram S, Manickam M et Sankaranarayanan M. A medicinal chemistry perspective of drug repositioning : Recent advances and challenges in drug discovery , *Eur. J. Med. Chem.*, 2020, 195:112275, doi : 10.1016/j.ejmech.2020.112275.
17. Staszak M, Staszak K, Wieszczycka K, Bajek A, Roszkowski K, Tylkowski B. Machine learning in drug design: Use of artificial intelligence to explore the chemical structure–biological activity relationship. *WIREs Comput Mol Sci* [Internet]. mars 2022 [cité 15 avr 2022];12(2). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wcms.1568>
18. Wang Y, Zhang S, Fengcheng L, Zhou Y, Ying Z, Zhengwen W, Runyuan Z et al. Therapeutic Target Database 2020: Enriched Resource for Facilitating Research and Early Development of Targeted Therapeutics. *Nucleic Acids Research*, 6 novembre 2019, gkz981. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz981>
19. Hughes JP, Rees S, Kalindjian SB et Philpott KL. Principles of Early Drug Discovery: Principles of Early Drug Discovery. *British Journal of Pharmacology* 2011; 162(6) : 1239-49. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>.
20. Moll J et Carotta S. *Target Identification and Validation in Drug Discovery : Methods and Protocols*. Vol. 1953. Methods in Molecular Biology. New York, NY: Springer New York, 2019. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9145-7>.
21. Hoffer L, Muller C, Roche P et Morelli X. Chemistry-driven Hit-to-lead Optimization Guided by Structure-based Approaches, *Mol. Inform.*, vol. 37, no 9-10, p. 1800059, sept. 2018, doi : 10.1002/minf.201800059.
22. Hevener KE, Pesavento R, Ren J, Lee H, Ratia K et Johnson ME. Hit-to-Lead: Hit Validation and Assessment, in *Methods in Enzymology*, vol. 610, Elsevier, 2018, p. 265-309. doi : 10.1016/bs.mie.2018.09.022.
23. Heifetz A, Southey M, Morao I, Townsend-Nicholson A et Bodkin MJ. Computational Methods Used in Hit-to-Lead and Lead Optimization Stages of Structure-Based Drug Discovery, in *Computational Methods for GPCR Drug Discovery*, vol. 1705, A. Heifetz, Éd. New York, NY : Springer New York, 2018, p. 375-394. doi: 10.1007/978-1-4939-7465-8_19.

24. Ettmayer P, Schnitzer R, Bergner A et Nar H. Hit and Lead Generation Strategies, in *Comprehensive Medicinal Chemistry III*, Elsevier, 2017, p. 33-63. doi : 10.1016/B978-0-12-409547-2.12313-3.
25. Noe MC et Peakman MC. Drug Discovery Technologies : Current and Future Trends, in *Comprehensive Medicinal Chemistry III*, Elsevier, 2017, p. 1-32. doi: 10.1016/B978-0-12-409547-2.12312-1.
26. Nuthakki VK, Mudududdla R et Bharate SB. Role of basic aminoalkyl chains in the lead optimization of Indoloquinoline alkaloids, *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 227, p. 113938, janv. 2022, doi : 10.1016/j.ejmech.2021.113938.
27. Guillon J-M. Place et rôle de la pharmacologie de sécurité dans le développement des médicaments. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 68, n° 5 (septembre 2010) : 291 300. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2010.05.005>.
28. Olejniczak K, Günzel P et Bass R. Preclinical Testing Strategies. *Drug Information Journal* 35, n° 2 (avril 2001): 321-36. <https://doi.org/10.1177/009286150103500202>.
29. Toggenburger A, Trönnberg R, Galland A et Mathis GA. The Early Preclinical Development Program for Locally Administered Investigational Medicinal Products in Ophthalmology: Preclinical Data Required for Starting a First-in-Human Clinical Trial in Europe—Basic Considerations and 2 Case Studies. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 52, n° 3 (mai 2018) : 321-28. <https://doi.org/10.1177/2168479017725110>.
30. Aptel F, Cucherat M, Blumen-Ohana E et Denis P. L'interprétation des essais cliniques. *Journal Français d'Ophthalmologie* 34, n° 10 (décembre 2011) : 755-61. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2011.06.002>.
31. Demiot C. La protection des personnes participant aux essais cliniques. *Actualités Pharmaceutiques* 56, n° 565 (avril 2017): 34-36. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.02.009>.
32. Novartis Belgique. Les différentes phases d'un essai clinique. <https://www.novartis.be/fr/nos-activites/essais-cliniques/les-differentes-phases-d-un-essai-clinique>.
33. Chen XZ, Yu XY, Dai C, Huang QY, Shen Y, Wang J, et al. Identification of potent CypD inhibitors via pharmacophore based virtual screening, docking and molecular dynamics simulation. *J Mol Struct.* janv 2022;1247:131355.
34. Power H, Wu J, Turville S, Aggarwal A, Valtchev P, Schindeler A, et al. Virtual screening and in vitro validation of natural compound inhibitors against SARS-CoV-2 spike protein. *Bioorganic Chem.* févr 2022;119:105574.
35. Jawarkar RD, Bakal RL, Zaki MEA, Al-Hussain S, Ghosh A, Gandhi A, et al. QSAR based virtual screening derived identification of a novel hit as a SARS CoV-229E 3CLpro Inhibitor: GA-MLR QSAR modeling supported by molecular Docking, molecular dynamics simulation and MMGBSA calculation approaches. *Arab J Chem.* janv 2022;15(1):103499.

36. de Oliveira TA, Medaglia LR, Maia EHB, Assis LC, de Carvalho PB, da Silva AM, et al. Evaluation of Docking Machine Learning and Molecular Dynamics Methodologies for DNA-Ligand Systems. *Pharmaceuticals*. 22 janv 2022;15(2):132.
37. Ghislat G, Rahman T, Ballester PJ. Recent progress on the prospective application of machine learning to structure-based virtual screening. *Curr Opin Chem Biol*. déc 2021;65:28-34.
38. Glaab E. Building a virtual ligand screening pipeline using free software : a survey. *Brief Bioinform*. mars 2016 ; 17(2) :352-66.
39. Raval K, Ganatra T. Basics, types and applications of molecular docking: A review. *IP Int J Compr Adv Pharmacol*. 28 mars 2022; 7(1):12-6.
40. Banegas-Luna A-J, Cerón-Carrasco JP, Pérez-Sánchez H. A review of ligand-based virtual screening web tools and screening algorithms in large molecular databases in the age of big data. *Future Med Chem*. nov 2018 ; 10(22) :2641-58.
41. Vázquez J, López M, Gibert E, Herrero E, Luque FJ. Merging Ligand-Based and Structure-Based Methods in Drug Discovery: An Overview of Combined Virtual Screening Approaches. *Molecules*. 15 oct 2020;25(20):4723.
42. Lagarde N. Méthodes de criblage virtuel in silico: importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine 6. [thèse]. France : Bio-Informatique, Biologie Systémique [qbio.QM]. Conservatoire national des arts et metiers - CNAM,.2014;317.
43. Wermuth CG, Ganellin CR, Lindberg P, Mitscher LA. Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998). *Pure and Applied Chemistry*. 1 janv 1998;70(5):1129-43.
44. Othman Aljahdali M, Habibur Rahman Molla M, Ahammad F. Immunoinformatics and Computer-Aided Drug Design as New Approaches against Emerging and Re-Emerging Infectious Diseases. In: *Antiviral Drugs [Working Title] [Internet]*. IntechOpen; 2022 [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/online-first/80302>
45. Salman MM, Al-Obaidi Z, Kitchen P, Loreto A, Bill RM, Wade-Martins R. Advances in Applying Computer-Aided Drug Design for Neurodegenerative Diseases. *IJMS*. 28 avr 2021;22(9):4688
46. Gbeddy G. Application of quantitative structure-activity relationship (QSAR) model in comprehensive human health risk assessment of PAHs, and alkyl-, nitro-, carbonyl-, and hydroxyl-PAHs laden in urban road dust. *Journal of Hazardous Materials*. 2020;8.
47. Leelananda SP, Lindert S. Computational methods in drug discovery. *Beilstein J Org Chem*. 12 déc 2016;12:2694-718.
48. Li Y, Pei J, Lai L. Structure-based de novo drug design using 3D deep generative models. *Chem Sci*. 2021;12(41):13664-75.

49. Drwal MN. Combination of ligand- and structure-based methods in virtual screening. *Drug Discovery Today*. 2013;10(3):7.
50. Raval K, Ganatra T. Basics, types and applications of molecular docking: A review. *IP Int J Compr Adv Pharmacol*. 28 mars 2022;7(1):12-6.
51. Jha V, Devkar S, Gharat K, Kasbe S, Matharoo DK, Pendse S, et al. Screening of Phytochemicals as Potential Inhibitors of Breast Cancer using Structure Based Multitargeted Molecular Docking Analysis. *Phytomedicine Plus*. mai 2022;2(2):100227.
52. Esam Z, Akhavan M, lotfi M, Bekhradnia A. Molecular docking and dynamics studies of Nicotinamide Riboside as a potential multi-target nutraceutical against SARS-CoV-2 entry, replication, and transcription: A new insight. *J Mol Struct*. janv 2022;1247:131394.
53. Pinzi L, Rastelli G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *Int J Mol Sci*. 4 sept 2019;20(18):4331.
54. Kumar S, Kumar S. Molecular Docking: A Structure-Based Approach for Drug Repurposing. In: *In Silico Drug Design* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 28 mars 2022]. p. 161-89. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128161258000067>
55. Ahmad S, Singh S, Srivastava MR, Shukla S, Rai S, Shamsi AS. Molecular Docking Simplified: Literature Review. 2021;4(4):9.
56. Hajili M, Pour Khalili N, Moradi R, Abdullayev Y. Targeting interface HSA through anti-cancer drugs: Molecular modeling and docking. *Mater Today Proc*. 2021;42:A1-9.
57. Torres PHM, Sodero ACR, Jofily P, Silva-Jr FP. Key Topics in Molecular Docking for Drug Design. *Int J Mol Sci*. 15 sept 2019;20(18):4574.
58. Adelusi TI, Oyedele AQK, Boyenle ID, Ogunlana AT, Adeyemi RO, Ukachi CD, et al. Molecular modeling in drug discovery. *Inform Med Unlocked*. 2022;29:100880.
59. Crampon K, Giorkallos A, Deldossi M, Baud S, Steffanel LA. Machine-learning methods for ligand–protein molecular docking. *Drug Discov Today*. janv 2022;27(1):151-64.
60. Yadava U. Search algorithms and scoring methods in protein-ligand docking. *Endocrinol Int J* [Internet]. 13 nov 2018 [cité 4 avr 2022];6(6). Disponible sur: <https://medcraveonline.com/EMIJ/search-algorithms-and-scoring-methods-in-protein-ligand-docking.html>
61. Feng Y, Yan Y, He J, Tao H, Wu Q, Huang SY. Docking and scoring for nucleic acid–ligand interactions: Principles and current status. *Drug Discov Today*. mars 2022;27(3):838-47.
62. Stanzione F, Giangreco I, Cole JC. Use of molecular docking computational tools in drug discovery. In: *Progress in Medicinal Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2021 [cité 5 avr 2022]. p. 273-343. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079646821000047>

63. Poduri R, éditeur. Drug Discovery and Development: From Targets and Molecules to Medicines [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2021 [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-15-5534-3>
64. Hassina K, Sara K, Amel K, Chahinaz L. PLACE DE LA MODELISATION MOLECULAIRE DANS LE DOMAINE PHARMACEUTIQUE, ETUDE PAR DOCKING MOLECULAIRE DE DEUX NOUVELLES SERIES ANTIFONGIQUES. Université Mouloud Mammeri Faculté de médecine Tizi-Ouzou : Département de pharmacie; 2021;150.
65. Song S, Chen X, Zhang Y, Tang Z, Todo Y. Protein–ligand docking using differential evolution with an adaptive mechanism. Knowl-Based Syst. nov 2021;231:107433.
66. Gupta PP, Kasmi Y, Podlipnik Č. Introduction to Computational and Bioinformatics Tools in Virology. In: Emerging and Reemerging Viral Pathogens [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 9 avr 2022]. p. 121-45. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128149669000081>
67. Singh SK, éditeur. Innovations and Implementations of Computer Aided Drug Discovery Strategies in Rational Drug Design [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2021 [cité 9 avr 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/978-981-15-8936-2>
68. Evelyne CH , Nadège L, Jacques U. Chimie orga . 2e éd .Dunod Editions ;2021 .
69. Dehbia S. Modélisation de la structure d’une protéine impliquée dans le cancer et de ses interactions avec quelques ligands [Mémoire].Tizi Ouzou : Université Mouloud Mammeri; 2014 .
70. Kojić-Prodić B, Molcanov K. The Nature of Hydrogen Bond: New Insights Into Old Theories. Acta Chimica Slovenica. 1 janv 2008;55:692-708.
71. Castellano R. Special Issue: Intramolecular Hydrogen Bonding. Molecules. 29 sept 2014;19(10):15783-5.
72. Explications de l’effet lotus - TPE effet lotus [Internet]. [cité 30 avr 2022]. Disponible sur: <https://sites.google.com/site/etudeeffetlotus/explications-de-leffet-lotus>
73. Les interactions électrostatiques [Drug Design] [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/_reste_a_valider/drug_design/co/paragraphe2.html
74. Khadidja M et Ikram L .Conception in silico de nouveaux composés anticancéreux [Mémoire].Biskra:Université Med Khider ;2019
75. Jiménez-Grávalos F, Suárez D. A Quantum Chemical Topology Picture of Intermolecular Electrostatic Interactions and Charge Penetration Energy. J Chem Theory Comput. 10 août 2021;17(8):4981-95.

76. Xiao F, Chen Z, Wei Z, Tian L. Hydrophobic Interaction: A Promising Driving Force for the Biomedical Applications of Nucleic Acids. *Adv Sci (Weinh)*. 1 juill 2020;7(16):2001048.
77. Abdellah AMMI-SAID . *Ammi chimie*. 3e éd .Alger : Loumi Editions ;2021.
78. Fan J, Fu A, Zhang L. Progress in molecular docking. *Quant Biol*. juin 2019;7(2):83-9.
79. Li T, Guo R, Zong Q, Ling G. Application of molecular docking in elaborating molecular mechanisms and interactions of supramolecular cyclodextrin. *Carbohydr Polym*. janv 2022;276:118644.
80. Tao X, Huang Y, Wang C, Chen F, Yang L, Ling L, et al. Recent developments in molecular docking technology applied in food science: a review. *Int J Food Sci Technol*. janv 2020;55(1):33-45.
81. Xue Q, Liu X, Russell P, Li J, Pan W, Fu J, et al. Evaluation of the binding performance of flavonoids to estrogen receptor alpha by Autodock, Autodock Vina and Surflex-Dock. *Ecotoxicol Environ Saf*. mars 2022;233:113323.
82. Jones LA, Sun EW, Martin AM, Keating DJ. The ever-changing roles of serotonin. *Int J Biochem Cell Biol*. août 2020;125:105776.
83. David DJ, Gardier AM. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive. *L'Encéphale*. juin 2016;42(3):255-63.
84. Hensler JG. Serotonin. In: *Basic Neurochemistry* [Internet]. Elsevier; 2012 [cité 9 mai 2022]. p. 300-22. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123749475000158>
85. Tricklebank MD, éditeur. *The serotonin system: history, neuropharmacology, and pathology*. San Deigo: Elsevier; 2019.
86. Esendir E, Burtscher V, Coleman JA, Zhu R, Gouaux E, Freissmuth M, et al. Extracellular loops of the serotonin transporter act as a selectivity filter for drug binding. *J Biol Chem*. juill 2021;297(1):100863.
87. O'Reilly KC, Connor M, Pierson J, Shuffrey LC, Blakely RD, Ahmari SE, et al. Serotonin 5-HT1B receptor-mediated behavior and binding in mice with the overactive and dysregulated serotonin transporter Ala56 variant. *Psychopharmacology (Berl)*. avr 2021;238(4):1111-20.
88. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. avr 2002;71(4):533-54
89. Pytliak M, Vargová V, Mechírová V, Felšöci M. Serotonin Receptors – From Molecular Biology to Clinical Applications. *Physiol Res*. 28 févr 2011;15-25.

90. Vaseghi S, Arjmandi-Rad S, Nasehi M, Zarrindast MR. Cannabinoids and sleep-wake cycle: The potential role of serotonin. *Behav Brain Res.* août 2021;412:113440.
91. Aaldijk E, Vermeiren Y. The role of serotonin within the microbiota-gut-brain axis in the development of Alzheimer's disease: A narrative review. *Ageing Res Rev.* mars 2022;75:101556.
92. Khan J, Asoom LIA, Sunni AA, Rafique N, Latif R, Saif SA, et al. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 1 juill 2021;139:111557.
93. Lucas C. Migraine with aura. *Revue Neurologique.* sept 2021;177(7):779-84.
94. Martin VT, Feoktistov A, Solomon GD. A rational approach to migraine diagnosis and management in primary care. *Ann Med.* 53(1):1979-90.
95. Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *J Headache Pain.* 23 déc 2019;20(1):117.
96. Pescador Ruschel MA, De Jesus O. Migraine Headache. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560787/>
97. Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. *AFP.* 1 janv 2019;99(1):17-24.
98. Elsevier Masson SAS. Pharmacie clinique et thérapeutique. 5e Ed ; 10.2018 Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/pharmacie-clinique-et-therapeutique-9782294750779.html>
99. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 1 janv 2018;38(1):1-211.
100. Istrate BM, Vilciu C, Răgan C. Retinal migraine. *Rom J Ophthalmol.* 2020;64(2):96-9.
101. Ahrens S, Ostendorf A. First Episode of Hemiplegic Migraine. *Pediatric Neurology.* sept 2017;74:102-3.
102. May A. Hints on Diagnosing and Treating Headache. *Dtsch Arztebl Int.* avr 2018;115(17):299-308.
103. Vetvik KG, MacGregor EA. Menstrual migraine: a distinct disorder needing greater recognition. *The Lancet Neurology.* avr 2021;20(4):304-15.
104. Digre KB. What's New in the Treatment of Migraine? *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc.* sept 2019;39(3):352-9
105. Shankar Kikkeri N, Nagalli S. Migraine with Aura. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 14 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554611/>

106. Simonetta I, Riolo R, Todaro F, Tuttolomondo A. New Insights on Metabolic and Genetic Basis of Migraine: Novel Impact on Management and Therapeutical Approach. *Int J Mol Sci.* janv 2022;23(6):3018.
107. Hazazi AA, Alhakami Hetaf H, Alyami FH, Al Sharyah SMS, Almalki AA, Almutairi RO, et al. Migraine Preventive Therapy; Focus on β -blockers; Literature Review. *Pharmacophore.* 2021;12(2):104-7.
108. Membrilla MD. J, Anguilar -shea AN, Teran.J.D. Migraine review for general practice | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0212656721002420?token=8D40082CF6654FA5F26BE5E66B74E7F39CBF7545E033BD340BCFDE8FCC189CE4B7A94AA30DCA5EEC4644287C00641F96&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220520180019>.
109. Patel P, Minen MT. Complementary and Integrative Health Treatments for Migraine. *J Neuroophthalmol.* sept 2019;39(3):360-9.
110. Elsevier Masson SAS. Pharmacie clinique et thérapeutique. 5e Ed ; 10.2018 Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/pharmacie-clinique-et-therapeutique-9782294750779.html>
111. ÖZTÜRK V. Acute Treatment of Migraine. *Noro Psikiyatr Ars.* août 2013;50 (Suppl 1):S26-9.
112. Nicolas S, Nicolas D. Triptans. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554507/>
113. Mayans L, Walling A. Acute Migraine Headache: Treatment Strategies. *AFP.* 15 févr 2018;97(4):243-51.
114. Ducros A, de Gaalon S, Roos C, Donnet A, Giraud P, Guégan-Massardier E, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment. *Revue Neurologique.* sept 2021;177(7):734-52.
115. Sheikh HU, Mathew PG. Acute and preventive treatment of migraine headache. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management.* janv 2012;16(1):19-24.
116. Moore J. Ergotamine. In: xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference [Internet]. Elsevier; 2007 [cité 30 mai 2022]. p. 1-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780080552323617015>
117. Chavagnat D. Traitement médicamenteux de la crise migraineuse : l'ère des triptans. *Actualités Pharmaceutiques.* janv 2011;50(502):18-22.
118. Silberstein SD, Shrewsbury SB, Hoekman J. Dihydroergotamine (DHE) – Then and Now: A Narrative Review. *Headache.* janv 2020;60(1):40-5770. Mariscal A, Denardou D, Buxeraud J. Céphalées et migraines. *Actualités Pharmaceutiques.* mars 2019;58(584):20-2.

119. Mariscal A, Denardou D, Buxeraud J. Céphalées et migraines. *Actualités Pharmaceutiques*. mars 2019;58(584):20-2.
120. PyRx. <https://pyrx.sourceforge.io/>. [Consulté le 21 mai 2022].
121. Goyzueta-Mamani LD, Barazorda-Ccahuana HL, Chávez-Fumagalli MA, F. Alvarez KL, Aguilar-Pineda JA, Vera-Lopez KJ, et al. In Silico Analysis of Metabolites from Peruvian Native Plants as Potential Therapeutics against Alzheimer's Disease. *Molecules*. 28 janv 2022;27(3):918.
122. Santoso B. In silico Study of Selected Molecules of Sea Cucumber as Antimitotic Using PyRx-Vina Program. *Indones J Pharm Sci Technol J*. 30 avr 2019;6.
123. McNutt AT, Francoeur P, Aggarwal R, Masuda T, Meli R, Ragoza M, et al. GNINA 1.0: molecular docking with deep learning. *J Cheminformatics*. déc 2021;13(1):43.
124. Ravichandran V. Identification of Potential Semisynthetic Andrographolide Derivatives to Combat COVID-19 by Targeting the SARS-COV-2 Spike Protein and Human ACE2 Receptor—An In-silico Approach. *Biointerface Res Appl Chem*. 28 mars 2022;13(2):155.
125. Opo FADM, Rahman MM, Ahammad F, Ahmed I, Bhuiyan MA, Asiri AM. Structure based pharmacophore modeling, virtual screening, molecular docking and ADMET approaches for identification of natural anti-cancer agents targeting XIAP protein. *Sci Rep*. déc 2021;11(1):4049.
126. Rieux C. Etude des ADN glycosylases de la superfamille structurale Fpg/Nei par modélisation moléculaire, de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles dans les stratégies anti-cancer. 20 déc 2017;362.
127. Usha T, Goyal AK, Lubna S, Prashanth HP, Mohan TM, Pande V, et al. Identification of Anti-Cancer Targets of Eco-Friendly Waste Punica granatum Peel by Dual Reverse Virtual Screening and Binding Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 6 janv 2015;15(23):10345-50.
128. Mathpal S, Joshi T, Sharma P, Joshi T, Pundir H, Pande V, et al. A dynamic simulation study of FDA drug from zinc database against COVID-19 main protease receptor. *J Biomol Struct Dyn*. 11 févr 2022;40(3):1084-100.
129. Parida S, Nayak S, Suvadarshini S, Panigrahi GK, Swain S, Bhattacharyay D. Alpinia galanga Derived Phytochemicals against Shikimate Dehydrogenase Causing Peptic Ulcer. *J Pharm Res Int*. 15 mai 2020;117-9.
130. Silfi Ambarwati NS, Azminah A, Ahmad I. Molecular Docking, Physicochemical and Drug-likeness Properties of Isolated Compounds from *Garcinia latissima* Miq. on Elastase Enzyme: In Silico Analysis. *Pharmacogn J*. 4 mai 2022;14(2):282-8.
131. Dhingra N, Bhardwaj R, Bhardwaj U, Kapoor K. Design of hACE2-Based Small Peptide Inhibitors against Spike Protein of SARS-CoV-2: A Computational Approach [Internet]. In

Review; 2022 avr [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1498668/v1>

132. Sudhakaran G, Prathap P, Guru A, Haridevamuthu B, Murugan R, Almutairi BO, et al. Reverse pharmacology of Nimbin-N2 attenuates alcoholic liver injury and promotes the hepatoprotective dual role of improving lipid metabolism and downregulating the levels of inflammatory cytokines in zebrafish larval model. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 16 mai 2022 [cité 28 juin 2022]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s11010-022-04448-7>
133. SwissADME. <http://www.swissadme.ch/> [cité 30 mai 2022].
134. Nuthakki VK, Mudududdla R, Bharate SB. Role of basic aminoalkyl chains in the lead optimization of Indoloquinoline alkaloids. *Eur J Med Chem*. janv 2022;227:113938.
135. Chatterjee A. Computational methods and tools for sustainable and green approaches in drug discovery. In: *Green Approaches in Medicinal Chemistry for Sustainable Drug Design* [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 18 mai 2022]. p. 965-88. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128175927000277>
136. Zhou Y, Zhang Y, Lian X, Li F, Wang C, Zhu F, et al. Therapeutic target database update 2022: facilitating drug discovery with enriched comparative data of targeted agents. *Nucleic Acids Res*. 7 janv 2022;50(D1):D1398-407.
137. Swain SS, Singh SR, Sahoo A, Panda PK, Hussain T, Pati S. Integrated bioinformatics–cheminformatics approach toward locating pseudo-potential antiviral marine alkaloids against SARS-CoV-2-Mpro. *Proteins Struct Funct Bioinforma*. 13 avr 2022;prot.26341.
138. McKerrow JH, Lipinski CA. The rule of five should not impede anti-parasitic drug development. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. août 2017;7(2):248-9.
139. Alsulaimany FA, Almukadi H, Zabermawi NMO, Aljuhani TA, Rashidi OM, Albaqami WF, et al. Identification of novel mycobacterium tuberculosis leucyl-tRNA synthetase inhibitor using a knowledge-based computational screening approach. *J King Saud Univ - Sci*. juin 2022;34(4):102032.
140. da Rocha MN, Marinho ES, Marinho MM, dos Santos HS. Virtual Screening in Pharmacokinetics, Bioactivity, and Toxicity of the Amburana cearensis Secondary Metabolites. *Biointerface Res Appl Chem*. 12 déc 2021;12(6):8471-91.
141. Mahanthesh MT, Ranjith D, Raghavendra Yaligar, Jyothi R, Narappa G and Ravi MV. Swiss ADME prediction of phytochemicals present in *Butea monosperma* (Lam.) Taub. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 2020; 9(3): 1799-1809.
142. Ferreira LLG, Andricopulo AD. ADMET modeling approaches in drug discovery. *Drug Discov Today*. mai 2019;24(5):1157-65.

143. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep.* 12 mai 2017;7(1):42717.
144. Hassan SS ul, Abbas SQ, Ali F, Ishaq M, Bano I, Hassan M, et al. A Comprehensive In Silico Exploration of Pharmacological Properties, Bioactivities, Molecular Docking, and Anticancer Potential of Vieloplain F from *Xylopia vielana* Targeting B-Raf Kinase. *Molecules.* 28 janv 2022;27(3):917.
145. Rowaiye AB, Ogugua AJ, Ibeanu G, Bur D, Asala MT, Ogbeide OB, et al. Identifying potential natural inhibitors of *Brucella melitensis* Methionyl-tRNA synthetase through an in-silico approach. Lin T, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis.* 21 mars 2022;16(3):e0009799.
146. Ansari MHR, Saher S, Parveen R, Khan W, Khan IA, Ahmad S. Role of gut microbiota metabolism and biotransformation on dietary natural products to human health implications with special reference to biochemoinformatics approach. *J Tradit Complement Med.* avr 2022;S2225411022000323.
147. Deresa DA, Abdissa Z, Gurmesssa GTadesse, Abdissa N. Molecular docking analysis of chemical constituents from the stem barks of *podocarpus falcatus* and evaluation for antibacterial activity [Internet]. In Review; 2022 avr [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1505415/v1>
148. El-Nashar HAS, El-labbad EM, Al-Azzawi MA, Ashmawy NS. A New Xanthone Glycoside from *Mangifera indica* L.: Physicochemical Properties and In Vitro Anti-Skin Aging Activities. *Molecules.* 19 avr 2022;27(9):2609.
149. Aziz M, Ejaz SA, Tamam N, Siddique F, Riaz N, Qais FA, et al. Identification of potent inhibitors of NEK7 protein using a comprehensive computational approach. *Sci Rep.* déc 2022;12(1):6404.
150. Xiong G, Wu Z, Yi J, Fu L, Yang Z, Hsieh C, et al. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Res.* 2 juill 2021;49(W1):W5-14.
151. Dong J, Wang NN, Yao ZJ, Zhang L, Cheng Y, Ouyang D, et al. ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. *J Cheminformatics.* déc 2018;10(1):29.
152. ADMETlab. <https://admetmesh.scbdd.com/> . [cité 11 juin 2022].
153. Grover A, Benet LZ. Effects of Drug Transporters on Volume of Distribution. *AAPS J.* juin 2009;11(2):250-61.
154. Murad N, Pasikanti KK, Madej BD, Minnich A, McComas JM, Crouch S, et al. Predicting Volume of Distribution in Humans: Performance of In Silico Methods for a Large Set of Structurally Diverse Clinical Compounds. *Drug Metab Dispos.* févr 2021;49(2):169-78.

155. Alia JD, Karl S, Kelly TD. Quantum Chemical Lipophilicities of Antimalarial Drugs in Relation to Terminal Half-Life. *ACS Omega*. 31 mars 2020;5(12):6500-15.
156. Nagarajan D, Venkatesh P, Thakur C, Datey A, Chandra N, Chakravorty D. A simple method to determine the elimination half-life of drugs displaying noncumulative toxicity [Internet]. *Pharmacology and Toxicology*; 2019 sept [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/761585>
157. Hadhoum N. Synthèse de nouvelles molécules triazolées et évaluation de leur activité biologique [Thèse]. Algérie : Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, Faculté de médecine, département de pharmacie ; 2021.
158. Yang H, Lou C, Sun L, Li J, Cai Y, Wang Z, et al. admetSAR 2.0: web-service for prediction and optimization of chemical ADMET properties. Wren J, éditeur. *Bioinformatics*. 15 mars 2019;35(6):1067-9.
159. Shawan MMAK, Halder SK, Hasan MdA. Luteolin and abyssinone II as potential inhibitors of SARS-CoV-2: an in silico molecular modeling approach in battling the COVID-19 outbreak. *Bull Natl Res Cent*. déc 2021;45(1):27.
160. Luo D, Han L, Gao S, Xiao Z, Zhou Q, Cheng X, et al. LINCS Dataset-Based Repositioning of Dutasteride as an Anti-Neuroinflammation Agent. *Brain Sci*. 26 oct 2021;11(11):1411.
161. Khalid M, Alqarni MH, Alsayari A, Foudah AI, Aljarba TM, Mukim M, et al. Anti-Diabetic Activity of Bioactive Compound Extracted from *Spondias mangifera* Fruit: In-Vitro and Molecular Docking Approaches. *Plants*. 21 févr 2022;11(4):562.
162. Liu X, Wang J, Dou P, Zhang X, Ran X, Liu L, et al. The Ameliorative Effects of Arctiin and Arctigenin on the Oxidative Injury of Lung Induced by Silica via TLR-4/NLRP3/TGF- β Signaling Pathway. Ghose J, éditeur. *Oxid Med Cell Longev*. 17 juill 2021;2021:1-18.
163. admetSAR @ LMMD. <http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSAR2/>. [Consulté le 30 mai 2022].
164. Adamson RH. The acute lethal dose 50 (LD50) of caffeine in albino rats. *Regul Toxicol Pharmacol*. oct 2016;80:274-6.
165. Guan L, Yang H, Cai Y, Sun L, Di P, Li W, et al. ADMET-score – a comprehensive scoring function for evaluation of chemical drug-likeness. *MedChemComm*. 2019;10(1):148-57.
166. Munir A, Malik SI, Aslam S, Mehmood A, Malik KA, Younis M, et al. MEDICINAL PLANTS ARE EFFECTIVE INHIBITORS OF TYPE I AND II DIABETES. *Pharmacophore*. 2018;8.
167. Li X, Zhang R, Zhao B, Lossin C, Cao Z. Cardiotoxicity screening: a review of rapid-throughput in vitro approaches. *Arch Toxicol*. août 2016;90(8):1803-16.

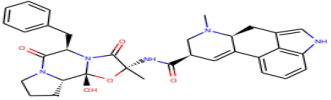
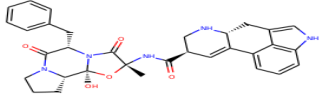
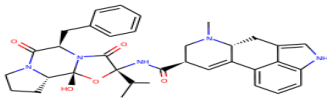
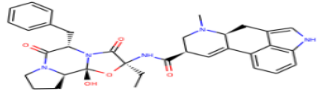
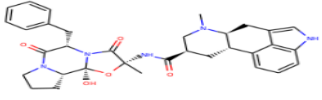
168. Radchenko EV, Rulev YuA, Safanyaev AYa, Palyulin VA, Zefirov NS. Computer-aided estimation of the hERG-mediated cardiotoxicity risk of potential drug components. *Dokl Biochem Biophys.* mars 2017;473(1):128-31.
169. Feng P, Zhao L, Guo F, Zhang B, Fang L, Zhan G, et al. The enhancement of cardiotoxicity that results from inhibition of CYP 3A4 activity and hERG channel by berberine in combination with statins. *Chem Biol Interact.* sept 2018;293:115-23.
170. Smith CJ, Perfetti TA, Berry SC, Brash DE, Bus J, Calabrese E, et al. Bruce Nathan Ames - Paradigm shifts inside the cancer research revolution. *Mutat Res Mutat Res.* janv 2021;787:108363.
171. Tiger M, Varnäs K, Okubo Y, Lundberg J. The 5-HT_{1B} receptor - a potential target for antidepressant treatment. *Psychopharmacology (Berl).* mai 2018;235(5):1317-34.
172. Deen M, Hougaard A, Hansen HD, Schain M, Dyssegaard A, Knudsen GM, et al. Association Between Sumatriptan Treatment During a Migraine Attack and Central 5-HT_{1B} Receptor Binding. *JAMA Neurol.* 1 juill 2019;76(7):834.
173. Pu ZH, Peng C, Xie XF, Luo M, Zhu H, Feng R, et al. Alkaloids from the rhizomes of *Ligusticum striatum* exert antimigraine effects through regulating 5-HT_{1B} receptor and c-Jun. *J Ethnopharmacol.* juin 2019;237:39-46.
174. Behzadi P, Gajdács M. Worldwide Protein Data Bank (wwPDB): A virtual treasure for research in biotechnology. *Eur J Microbiol Immunol.* 3 févr 2022;11(4):77-86.
175. Velankar S, Burley SK, Kurisu G, Hoch JC, Markley JL. The Protein Data Bank Archive. In: Owens RJ, éditeur. *Structural Proteomics* [Internet]. New York, NY: Springer US; 2021 [cité 17 juin 2022]. p. 3-21. (Methods in Molecular Biology; vol. 2305). Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/978-1-0716-1406-8_1
176. ProteinDataBank. PDB : <https://www.rcsb.org/>
177. Kim S, Cheng T, He S, Thiessen PA, Li Q, Gindulyte A, et al. PubChem Protein, Gene, Pathway, and Taxonomy Data Collections: Bridging Biology and Chemistry through Target-Centric Views of PubChem Data. *J Mol Biol.* juin 2022;434(11):167514.
178. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *Nucleic Acids Res.* 8 janv 2019;47(D1):D1102-9.
179. Gupta P, Naithani S, Preece J, Kim S, Cheng T, D'Eustachio P, et al. Plant Reactome and PubChem: The Plant Pathway and (Bio)Chemical Entity Knowledgebases. In: Edwards D, éditeur. *Plant Bioinformatics* [Internet]. New York, NY: Springer US; 2022 [cité 23 juin 2022]. p. 511-25. (Methods in Molecular Biology; vol. 2443). Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/978-1-0716-2067-0_27180. Pubchem .
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
181. ZincDatabase. <http://zinc15.docking.org>

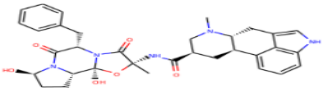
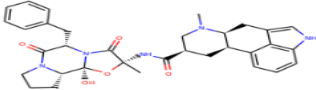
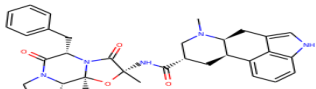
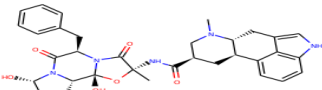
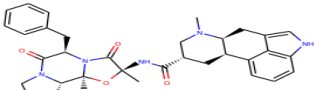
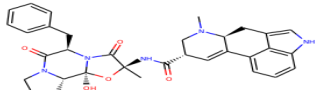
182. Irwin JJ, Tang KG, Young J, Dandarchuluun C, Wong BR, Khurelbaatar M, et al. ZINC20—A Free Ultralarge-Scale Chemical Database for Ligand Discovery. *J Chem Inf Model*. 28 déc 2020 ; 60(12) :6065-73.
183. Tsiaka T, Kritsi E, Tsiantas K, Christodoulou P, Sinanoglou VJ, Zoumpoulakis P. Design and Development of Novel Nutraceuticals: Current Trends and Methodologies. *Nutraceuticals*. 23 avr 2022;2(2):71-90.
184. Voland M. Algorithmes pour la prédiction *in silico* d'interactions par similarité entre macromolécules biologiques. [Thèse de doctorat]. France : Université Paris-Saclay. 03 avril 2017.
185. Ngbolua JPKTN, Kilembe JT, Matondo A, Ashande CM, Mukiza J, Nzanzu CM, et al. *In silico* studies on the interaction of four cytotoxic compounds with angiogenesis target protein HIF-1 α and human androgen receptor and their ADMET properties. *Bull Natl Res Cent*. déc 2022;46(1):101.
186. Zheng L, Meng J, Jiang K, Lan H, Wang Z, Lin M, et al. Improving protein–ligand docking and screening accuracies by incorporating a scoring function correction term. *Brief Bioinform*. 14 mars 2022;bbac051.
187. Singh G, Soni H, Tandon S, Kumar V, Babu G, Gupta V, et al. Identification of natural DHFR inhibitors in MRSA strains: Structure-based drug design study. *Results Chem*. janv 2022;4:100292.
188. Solis-Vasquez L, Tillack AF, Santos-Martins D, Koch A, LeGrand S, Forli S. Benchmarking the performance of irregular computations in AutoDock-GPU molecular docking. *Parallel Comput*. mars 2022;109:102861.
189. Majumder R, Mandal M. Screening of plant-based natural compounds as a potential COVID-19 main protease inhibitor: an *in silico* docking and molecular dynamics simulation approach. *J Biomol Struct Dyn*. 22 janv 2022;40(2):696-711.
190. Szulc NA, Mackiewicz Z, Bujnicki JM, Stefaniak F. fingeRNA^t - a novel tool for high-throughput analysis of nucleic acid-ligand interactions [Internet]. *Bioinformatics*; 2021 déc [cité 6 mai 2022]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.12.23.474073>
191. Q. Almeida-Neto FW, Castro Matos MG, Marinho EM, Marinho MM, Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes R, Sampaio TL, et al. *In silico* study of the potential interactions of 4'-acetamidedalcones with protein targets in SARS-CoV-2. *Biochem Biophys Res Commun*. janv 2021;537:71-7.
192. Mignani S, Rodrigues J, Tomas H, Jalal R, Singh PP, Majoral JP, et al. Present drug-likeness filters in medicinal chemistry during the hit and lead optimization process: how far can they be simplified? *Drug Discov Today*. mars 2018;23(3):605-15.

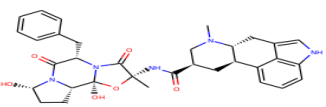
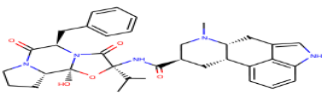
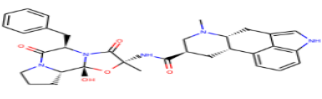
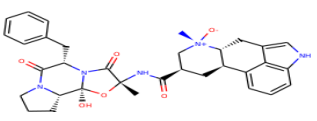
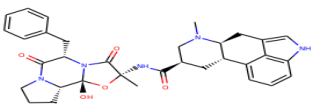
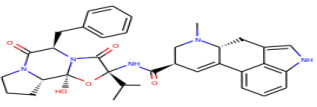
193. Elend L, Jacobsen L, Cofala T, Prellberg J, Teusch T, Kramer O, et al. Design of SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors Using Artificial Intelligence and Molecular Dynamic Simulations. *Molecules*. 22 juin 2022;27(13):4020.
194. Costa RA da, Rocha JAP da, Pinheiro AS, Costa A do SS da, Rocha ECM da, Silva RaiC, et al. A Computational Approach Applied to the Study of Potential Allosteric Inhibitors Protease NS2B/NS3 from Dengue Virus. *Molecules*. 27 juin 2022;27(13):4118.
195. Kharchoufa L, Bouhrim M, Bencheikh N, El Assri S, Amirou A, Yamani A, et al. Acute and Subacute Toxicity Studies of the Aqueous Extract from *Haloxylon scoparium* Pomel (*Hammada scoparia* (Pomel)) by Oral Administration in Rodents. Oliveira MS, éditeur. *BioMed Res Int*. 6 oct 2020;2020:1-11.

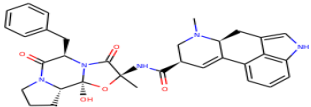
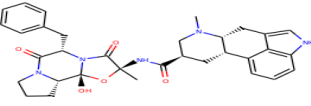
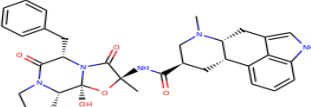
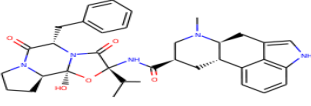
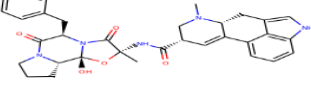
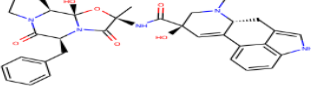
Annexes

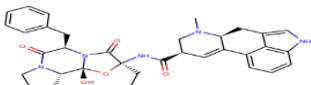
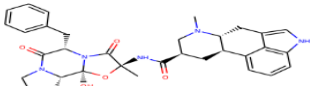
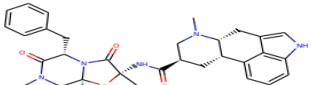
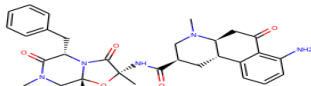
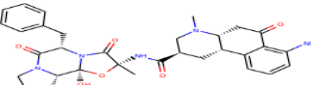
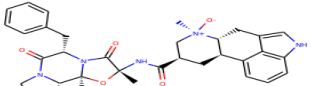
Annexe I. Formules et structures chimiques des 126 ligands extraits du Zinc Database et leurs énergies libres obtenues après criblage par le PyRx

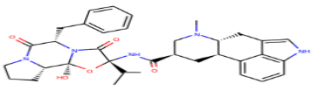
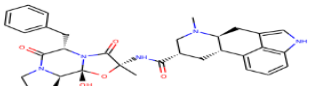
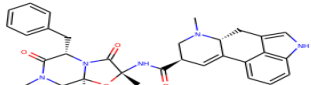
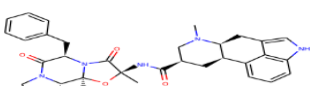
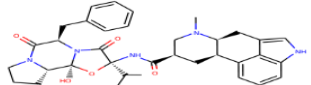
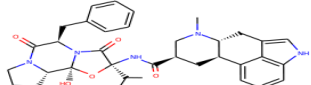
Molécule	Energie libre	Formule chimique	Structure chimique
ZINC248066686	-13,2	C ₃₃ H ₃₅ N ₅ O ₅	
ZINC1848436317	-13,1	C ₃₂ H ₃₃ N ₅ O ₅	
ZINC204387058	-13,1	C ₃₅ H ₃₉ N ₅ O ₅	
ZINC257388411	-13,1	C ₃₄ H ₃₇ N ₅ O ₅	
ZINC28220566	-13,1	C ₃₃ H ₃₇ N ₅ O ₅	

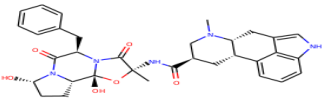
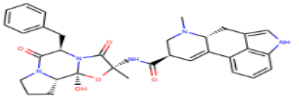
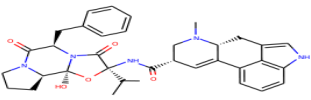
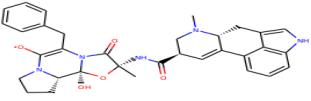
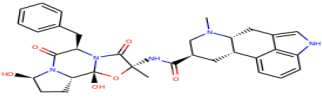
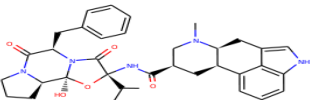
ZINC72131391	-13,0	$C_{33}H_{37}N_5O_6$	
ZINC44182227	-13,0	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC44182236	-12,9	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC1848433554	-12,8	$C_{33}H_{37}N_5O_6$	
ZINC169427520	-12,8	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC11615911	-12,8	$C_{33}H_{35}N_5O_5$	

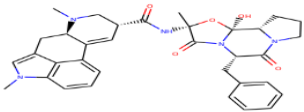
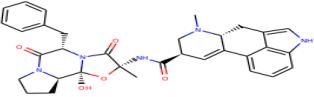
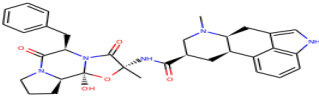
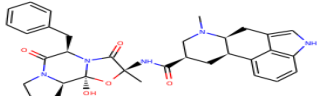
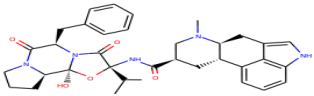
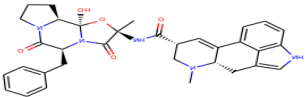
ZINC72131390	-12,8	$C_{33}H_{37}N_5O_6$	
ZINC14951994	-12,7	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC575346763	-12,7	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC1848436268	-12,7	$C_{33}H_{37}N_5O_6$	
ZINC248031188	-12,7	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC14952017	-12,6	$C_{35}H_{39}N_5O_5$	

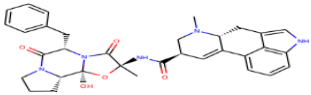
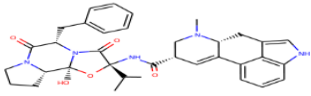
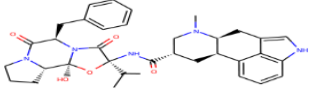
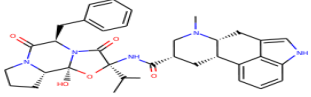
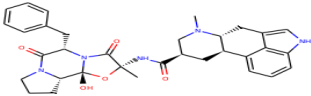
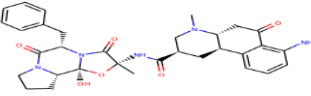
ZINC11615912	-12,6	$C_{33}H_{35}N_5O_5$	
ZINC103787378	-12,5	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC38145880	-12,5	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC8035998	-12,5	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC575417243	-12,4	$C_{33}H_{35}N_5O_5$	
ZINC238743714	-12,4	$C_{33}H_{35}N_5O_6$	

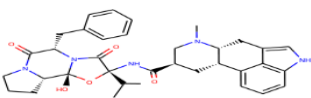
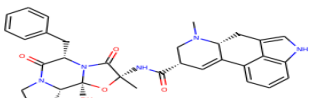
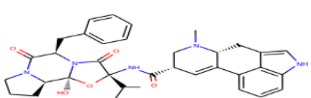
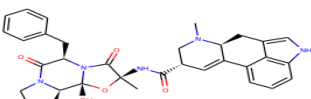
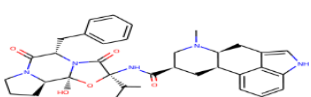
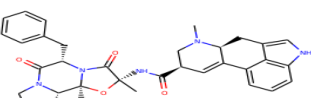
ZINC257388413	-12,4	$C_{34}H_{37}N_5O_5$	
ZINC4212950	-12,3	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC14880002	-12,3	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC504156887	-12,3	$C_{32}H_{37}N_5O_6$	
ZINC675083725	-12,3	$C_{32}H_{37}N_5O_6$	
ZINC1848436267	-12,3	$C_{33}H_{37}N_5O_6$	

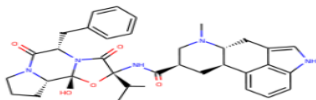
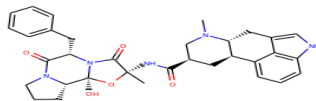
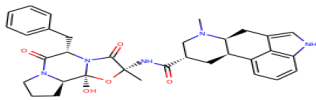
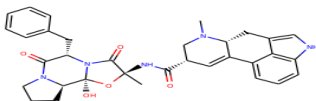
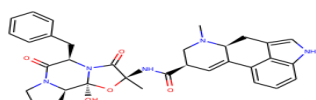
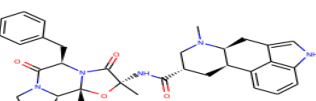
ZINC3995616	-12,2	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC8035129	-12,2	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC100141341	-12,2	$C_{34}H_{37}N_5O_5$	
ZINC169427531	-12,2	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC169573186	-12,2	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC1848432536	-12,2	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	

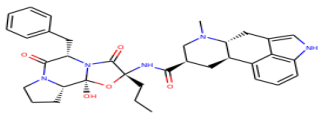
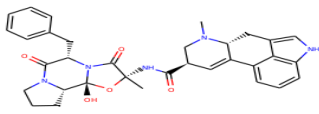
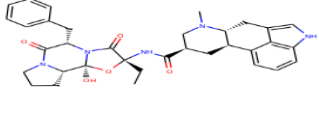
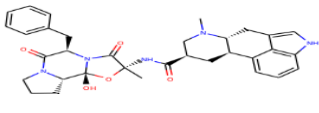
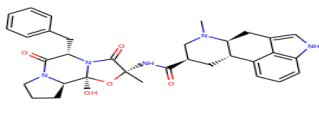
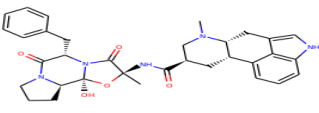
ZINC1848433551	-12,2	$C_{33}H_{37}N_5O_6$	
ZINC59106703	-12,1	$C_{33}H_{35}N_5O_5$	
ZINC60027351	-12,1	$C_{35}H_{39}N_5O_5$	
ZINC1560411836	-12,1	$C_{33}H_{34}N_5O_5$	
ZINC1848433552	-12,1	$C_{33}H_{37}N_5O_6$	
ZINC3947494	-12,0	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	

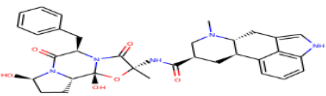
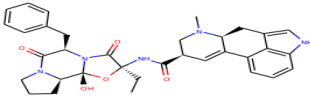
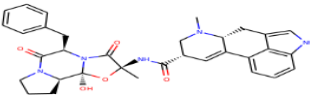
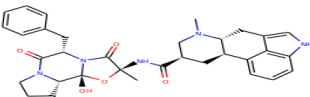
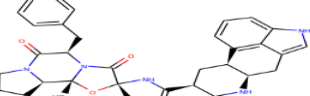
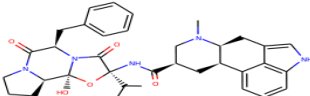
ZINC72266819	-12,0	$C_{34}H_{37}N_5O_5$	
ZINC95660920	-12,0	$C_{33}H_{35}N_5O_5$	
ZINC3947490	-11,9	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC3947491	-11,9	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC8035536	-11,9	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC57681181	-11,9	$C_{33}H_{35}N_5O_5$	

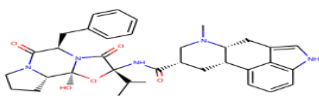
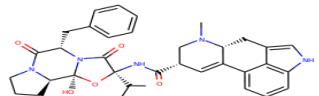
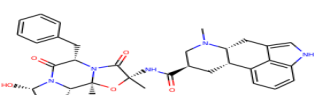
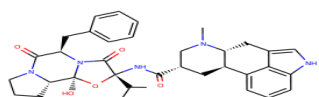
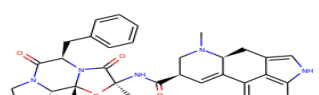
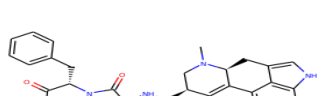
ZINC95635897	-11,9	$C_{33}H_{35}N_5O_5$	
ZINC111854202	-11,9	$C_{35}H_{39}N_5O_5$	
ZINC169573207	-11,9	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC14952003	-11,8	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC29747089	-11,8	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC575627213	-11,7	$C_{32}H_{37}N_5O_6$	

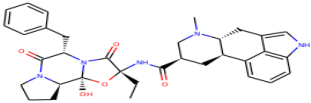
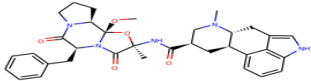
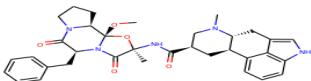
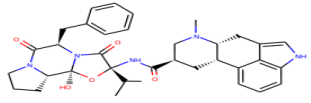
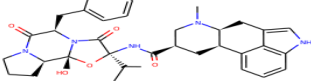
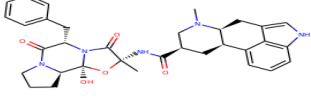
ZINC136737747	-11,7	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC43649083	-11,7	$C_{33}H_{35}N_5O_5$	
ZINC60027350	-11,7	$C_{35}H_{39}N_5O_5$	
ZINC64593886	-11,7	$C_{33}H_{35}N_5O_5$	
ZINC3947497	-11,7	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC28220740	-11,7	$C_{33}H_{35}N_5O_5$	

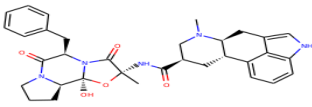
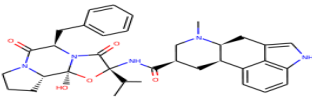
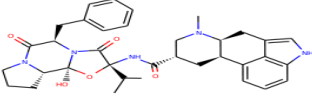
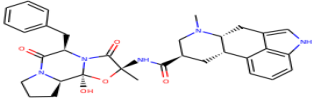
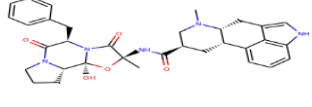
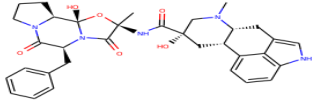
ZINC29747101	-11,7	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC3978005	-11,5	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC44182232	-11,5	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC57681183	-11,5	$C_{33}H_{35}N_5O_5$	
ZINC64502293	-11,5	$C_{33}H_{35}N_5O_5$	
ZINC18448439762	-11,5	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	

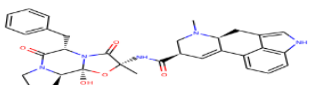
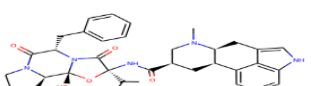
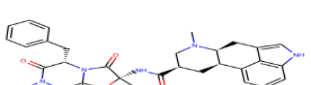
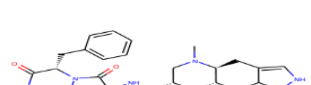
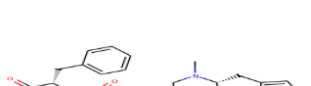
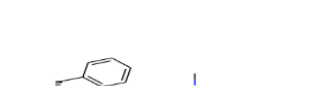
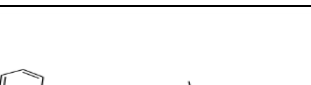
ZINC95810544	-11,5	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC140461690	-11,5	$C_{33}H_{35}N_5O_5$	
ZINC141303462	-11,5	$C_{34}H_{39}N_5O_5$	
ZINC199668309	-11,5	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC8036002	-11,4	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC38145878	-11,4	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	

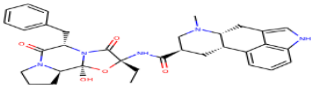
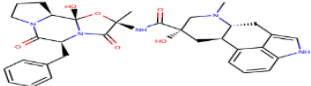
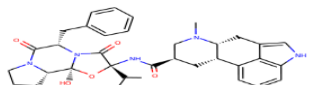
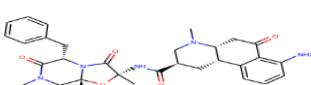
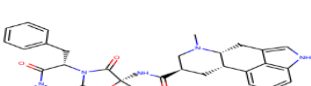
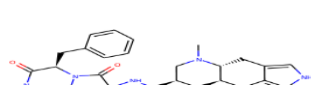
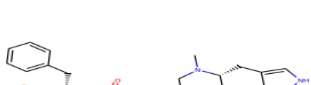
ZINC1848433553	-11,4	$C_{33}H_{37}N_5O_6$	
ZINC257388412	-11,4	$C_{34}H_{37}N_5O_5$	
ZINC57681180	-11,3	$C_{33}H_{35}N_5O_5$	
ZINC59796403	-11,3	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC1848432650	-11,2	$C_{32}H_{35}N_5O_5$	
ZINC3947495	-11,2	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	

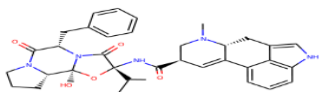
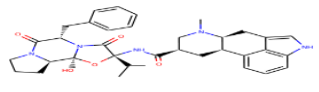
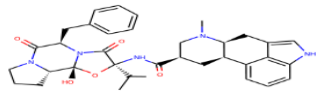
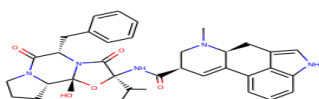
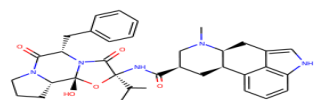
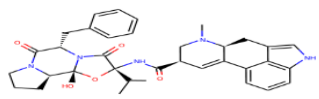
ZINC14951999	-11,2	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC60027353	-11,2	$C_{35}H_{39}N_5O_5$	
ZINC72131392	-11,2	$C_{35}H_{39}N_5O_5$	
ZINC17654517	-11,1	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC257433134	-11,1	$C_{35}H_{39}N_5O_5$	
ZINC257388410	-11,1	$C_{34}H_{37}N_5O_5$	

ZINC1569992309	-11,0	$C_{34}H_{39}N_5O_5$	
ZINC1848438160	-11,0	$C_{34}H_{39}N_5O_5$	
ZINC64622006	-11,0	$C_{34}H_{39}N_5O_5$	
ZINC14951987	-11,0	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC38139284	-10,9	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC3947492	-10,9	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	

ZINC8035534	-10,8	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC169573171	-10,7	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC169573195	-10,7	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC17611692	-10,7	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC17611690	-10,6	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC1848432570	-10,5	$C_{33}H_{37}N_5O_6$	

ZINC30726278	-10,5	$C_{33}H_{35}N_5O_5$	
ZINC38139285	-10,5	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC248031195	-10,4	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC8035127	-10,4	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC60027352	-10,4	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC381492227	-10,3	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC504156888	-10,3	$C_{32}H_{37}N_5O_6$	

ZINC1569992307	-10,3	$C_{34}H_{39}N_5O_5$	
ZINC1848432571	-10,3	$C_{33}H_{37}N_5O_6$	
ZINC95862766	-10,1	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC504156886	-10,1	$C_{32}H_{37}N_5O_6$	
ZINC103787373	-10,0	$C_{33}H_{37}N_5O_5$	
ZINC142079573	-9,9	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC53059288	-9,9	$C_{33}H_{35}N_5O_5$	

ZINC53282743	-9,8	$C_{35}H_{39}N_5O_5$	
ZINC3947496	-9,7	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC38139286	-9,4	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC257433136	-9,3	$C_{35}H_{39}N_5O_5$	
ZINC38139287	-8,8	$C_{35}H_{41}N_5O_5$	
ZINC64645675	-8,8	$C_{35}H_{39}N_5O_5$	

Résumé

La migraine est une affection neurologique chronique multifactorielle. Le traitement médicamenteux de cette maladie comprend plusieurs classes thérapeutiques. Notre travail a porté sur la conception d'un nouvel antimigraineux. Nous nous sommes intéressés aux analogues de l'ergotamine ayant pour cible le récepteur sérotoninergique 5-HT_{1B}. Un criblage virtuel par docking moléculaire de 126 molécules a été réalisé grâce au logiciel PyRx 0.8. La visualisation des affinités par Discovery Studio 4.0 a permis de retenir dix molécules ayant les énergies libres les plus basses. Une étude physicochimique, pharmacocinétique et toxicologique par les serveurs : SwissADME, ADMETlab 2.0 et ADMETSar pour les 5 meilleurs ligands a été effectuée. Le meilleur profil a été obtenu avec la molécule 6.

Mots clés : Migraine, antimigraineux, ergotamine, 5-HT_{1B}, criblage virtuel, docking moléculaire, PyRx 0.8, Discovery Studio 4.0, SwissADME, ADMETlab, admetSAR.

Abstract

Migraine is a multifactorial chronic neurological disease. Drug therapy of this disorder includes several therapeutic classes. Our work focused on the development of a new antimigraine drug. We were interested in ergotamine analogues targeting the 5-HT_{1B} serotonin receptor. A virtual screening by molecular docking of 126 molecules was performed using PyRx 0.8 software. Visualization of affinities by Discovery Studio 4.0 enabled the selection of ten molecules with the lowest free energies. A physicochemical, pharmacokinetic and toxicological study by the servers: SwissADME, ADMETlab 2.0 and ADMETSar for the 5 best ligands was performed. The best profile was obtained with molecule 6.

Key words: Migraine, antimigraine drugs, ergotamine, 5-HT_{1B}, virtual screening, molecular docking, PyRx 0.8, Discovery Studio 4.0, SwissADME, ADMETlab 2.0, admetSAR.