

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et populaire

وزارة البحث العلمي والتعليم العالي

Ministère de l'Enseignement Supérieur Et de la Recherche Scientifique

جامعة 20 أوت 1955 - سكيكدة -

UNIVERSITÉ 20 Août 1955 SKIKDA



Faculté des Sciences

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire Présenté en Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Filière: Sciences Biologiques

Option: Biochimie Appliquée

Intitulé:

Etude *in silico* des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques des principes actifs de *Salvia transsylvanica* et *Salvia glutinosa*

Présenté Par:

Bouchelik Khaoula
Khouder Nor El Houda
Lamradji Nassima
Sassane Nousseiba

Membre de Jury:

Boulechfar S (MCB)	Promotrice	Univ. du 20 Août 1955 – Skikda
Zadri F (MCB)	Présidente	Univ. du 20 Août 1955 – Skikda
Boushaba S (MCB)	Examinatrice	Univ. du 20 Août 1955 – Skikda

Année universitaire: 2024/2025

Remerciements

Tout d'abord nos plus grands remerciements seront pour Allah, le tout puissant, le tout Miséricordieux pour la chance qu'il nous a donnée, pour la volonté, la patience, et la persévérance afin de poursuivre nos études supérieures et de bien mener ce modeste travail de recherche.

En toute sincérité, nous adressons indistinctement nos remerciements à tous les enseignants et responsables du département de biologie pour l'apprentissage, les services et les conseils qu'ils ont toujours accepté de nous donner pour nous permettre de mener à bien nos études, du début à la fin de notre cursus universitaire, et d'atteindre un niveau appréciable de savoir-faire dans le domaine de la science en général, et celui de notre spécialité en particulier.

*Nous remercions particulièrement **Docteur BOULECHFAR Safia** pour avoir accepté de nous encadrer et nous guider dans toutes les étapes d'élaboration de notre mémoire de fin d'études et veiller à ce que les différentes expériences effectuées dans le cadre de notre travail soient soigneusement accomplies.*

*Merci également à tous les membres du jury **Docteur ZADRI Fethia** en qualité de présidente et **Docteur BOUSHABA Sara** en qualité d'examinatrice, qui nous ont honoré de faire lecture de notre mémoire, d'apprécier sa consistance et de juger équitablement son contenu, pour nous indiquer sincèrement les points faibles et les points forts de notre travail de recherche collectif, afin de nous encourager à aborder avec conviction notre carrière dans le domaine scientifique.*

Nous exprimons aussi notre gratitude envers toutes les personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette tâche.

Dédicace

Je dédie ce travail à celui qui m'a tout donné pour que je réalise mes rêves, à celui qui m'a toujours poussé en avant pour atteindre mes objectifs, à cet homme qui a veillé sur mon éducation avec d'immenses sacrifices traduits par son dévouement au savoir, à ma première école de la vie et la raison principale de ma réussite : mon cher père, que Dieu lui accorde une longue vie.

À celle qui m'a donné tout son amour et sa tendresse, à celle qui a tout enduré avec patience, qui m'a entouré de tous ses soins et a été mon soutien dans les épreuves, dont les prières m'accompagnaient à chaque étape de mon parcours, à celle dont le sourire me reconforte à chaque souvenir, source infinie de tendresse : ma mère, l'ange le plus précieux à mon cœur et à mes yeux. Que dieu la récompense dans cette vie et dans au-delà.

À mes deux parents, je dédie ce modeste travail, dans l'espoir de leur apporter un peu de bonheur.

Je dédie cette graduation à mes frères et à ma sœur qui m'ont souhaité réussite et l'atteinte des plus hauts sommets.

Je dédie ce travail à mes amies avec qui j'ai partagé les efforts pour le réaliser, en vous souhaitant réussite dans cette vie et dans l'au-delà.

khaoula

Dédicace

Avant tout, je rends grâce à dieu, le tout-Puissant, pour sa lumière qui m'a guidée. Sa miséricorde qui m'a accompagnée, et son soutien qui m'a permis de franchir chaque étape.

À ma chère mère, source infinie d'amour et de tendresse, celle dont les prières silencieuses m'ont protégée et dont le courage m'a inspirée chaque jour. Tu es mon pilier, ma force. Merci pour tout.

À mon père adoré, pour son soutien constant, sa patience et ses sacrifices silencieux... Ta présence m'a toujours donné la force d'avancer.

À mes sœurs bien-aimées. Madjeda, mon âme sœur et ma confidente.

Souhir, douce et lumineuse, ton sourire a égayé mes journées.

Ouisssem, ma petite étoile, toujours là dans les moments importants.

À mon frère Midou, mon complice, celui dont le soutien ne m'a jamais fait défaut. À mes fidèles amies

Nari et Meriem, mes sœurs de cœur, vos mots, votre présence et votre affection m'ont portée dans les moments les plus difficiles.

Et à mes précieuses amies.

Ikram, Rekia, Oumaima, Ines et Amel. Merci d'avoir été là, tout simplement, avec votre bienveillance et vos sourires.

À vous tous, je dédie ce mémoire. Il est le fruit de votre amour, de votre patience et de votre présence dans ma vie.

Nor El Houda

Dédicace

En premier lieu, louanges à Allah de m'avoir donnée le courage et la force tout au long de mon parcours universitaire.

Je dédie ce modeste travail.

À toute ma famille.

À ma mère, que dieu ait pitié d'elle et lui accorde le repos éternel.

À mon père, que dieu le protège et prolonge sa vie.

À mon frère et mes sœurs, pour m'avoir supportée tout au long de mes études.

Je salue tous mes amis, en particulier ceux qui ont partagé ce travail avec moi, ainsi que tous ceux qui m'ont aidée de près ou de loin. Que Dieu vous protège.

Je présente mes remerciements à tous ceux qui m'ont aidée de près ou de loin tout au long de mon cursus.

Nousseiba

Dédicace

Avant tout, je rends grâce à Allah, Le Tout-Puissant, pour m'avoir accordé la force, la patience et la lumière tout au long de ce chemin.

À moi-même, cette âme qui a tant donné, tant combattu, tant pleuré parfois en silence, mais qui n'a jamais abandonné.

À mon père Rabah et à ma mère Rachida, mes fondations, mes repères, mes prières exaucées. Votre amour m'a portée là où mes pas faiblissaient.

À mon frère Bilel, qui a su être cette présence rassurante, un reflet discret de la tendresse paternelle.

À mes sœurs Ferial, Aya et Amani, mes complices de toujours, dont la voix et le regard ont été un refuge.

À mes oncles, et à toute ma famille, pour leur affection, leurs mots d'encouragement, et leur chaleur inestimable.

À mes amies, mes sœurs de cœur, mes camarades fidèles, celles avec qui j'ai partagé les doutes, les éclats de rire, et les heures sans sommeil.

Une pensée toute particulière à Ferial, dont l'amitié m'a toujours été un phare dans les moments d'ombre.

Et enfin à celui dont la présence discrète éclaire mes journées, dont la bienveillance m'apaise sans bruit, à celui dont le regard dit plus que mille mots... Cette dédicace te touche, sans que ton nom soit écrit. Mais ton empreinte, elle, est là, entre chaque ligne.

Nassima

TABLE DES MATIÈRES

Remerciement

Dédicace

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Abstract

Résumé

ملخص

Introduction générale 1

Partie bibliographique

Chapitre 1. Généralités

1 Généralités

1.1 Généralités sur les plantes du genre *Salvia* 3

1.2 Intérêt *médicinal* du genre *Salvia* 3

1.3	Présentation des deux espèces étudiées	3
1.3.1	<i>Salvia transsylvanica</i>	3
1.3.2	<i>Salvia glutinosa</i> Linnaeus	5
1.4	Composition chimique de <i>S. transsylvanica</i> et <i>S. glutinosa</i>	6
1.5	Les activités biologiques de <i>S. transsylvanica</i> et <i>S. glutinosa</i>	7

Partie expérimentale

Chapitre 2. Matériel et méthode

2 Matériel et méthode

2.1	Principaux composés de <i>Salvia transsylvanica</i> et <i>Salvia glutinosa</i>	8
2.2	La structure canonique des molécules (SMILES)	8
2.3	Les bases de données utilisées pour l'étude <i>in silico</i>	11
2.3.1	SwissADME	11
2.3.2	PkCSM	11
2.4	Evaluation <i>in silico</i> des propriétés physico-chimiques	11
2.4.1	Poids moléculaire (PM)	11
2.4.2	Nombre d'atomes lourds	12
2.4.3	Nombre d'atomes aromatiques lourds	12
2.4.4	Fraction Csp ³	12
2.4.5	Nombre de liaisons rotatives (n. LF)	12
2.4.6	Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogènes (n.Hacc)	12
2.4.7	Nombre de donneurs de liaisons hydrogènes (n.Hdon)	12
2.4.8	Réfractivité Molaire (MR)	13
2.4.9	Surface Polaire Topologique (TPSA)	13
2.4.10	Solubilité dans l'eau (Log S)	13
2.5	Lipophilie	13
2.6	Evaluation <i>in silico</i> des propriétés pharmacocinétiques	14
2.6.1	Absorption gastro-intestinal (GI absorption)	14
2.6.2	Pénétration BBB (blood-brain barrier)	15
2.6.3	P-gp substrat	15
2.6.4	Les cytochromes P450	15
2.6.5	Perméabilité cutanée (Log Kp)	15
2.6.6	La Clairance (CL)	16

2.7	Toxicité	16
2.7.1	Toxicité AMES	16
2.7.2	Dose maximale tolérée chez l'humain (Max. Tolerated Dose - MRTD)	16
2.7.3	Toxicité aiguë orale chez le rat (DL_{50})	16
2.7.4	Toxicité chronique orale chez le rat (LOAEL)	16
2.7.5	Test d'hépatotoxicité	16
2.7.6	Sensibilisation cutanée	17
2.7.7	Toxicité sur <i>T. pyriformis</i>	17
2.7.8	Toxicité pour le poisson Minnow	17
2.8	Chimie médicinale	17
2.8.1	Alerte structurelle PAINS (Pan-Assay Interference Structures)	17
2.8.2	Filtres de Brenk	17
2.8.3	Lead likeness	17
2.8.4	Accessibilité synthétique (Synthetic Accessibility)	18
2.9	La similarité médicamenteuse (Drug Likeness)	18
2.9.1	Règle de Lipinski	18
2.9.2	Règle de Veber	18
2.9.3	Règle d'Egan	19
2.9.4	Règle de Muegge	19
2.9.5	Règle de Ghose	19
2.9.6	Score de biodisponibilité	19

Chapitre 3. Résultat et discussion

3 Résultat et discussion

3.1	Propriétés physico-chimiques	20
3.2	Propriétés pharmacocinétiques	26
3.3	Toxicité	28
3.4	Chimie médicinale et accessibilité synthétique	31
3.5	La similarité médicamenteuse et biodisponibilité	33

Conclusion générale 37

Références bibliographiques

Références	38
------------	----

[Annexe](#) 44

LISTE DES TABLEAUX

1.1	Principaux composés de <i>S.transsylvanica</i> et <i>S.glutinosa</i>	6
1.2	Les principales activités biologiques de <i>S. transsylvanica</i> et <i>S. glutinosa</i>	7
2.1	Principaux composés de <i>S. transsylvanica</i> et <i>S. glutinosa</i> (en $\mu\text{g/g}$)	8
2.2	Les structures canoniques (SMILES)	10
3.1	Les propriétés physico-chimiques des principes actifs de <i>S. transsylvanica</i> et <i>S.glutinosa</i>	21
3.2	Lipophilie des principes actifs de <i>S. transsylvanica</i> et <i>S. glutinosa</i>	23
3.3	Solubilité dans l'eau des principes actifs de <i>S. transsylvanica</i> et <i>S. glutinosa</i>	25
3.4	Les propriétés pharmacocinétiques des principes actifs de <i>S. transsylvanica</i> et <i>S. glutinosa</i>	27
3.5	Toxicité	29
3.6	Chimie médicinale	32
3.7	.Similarité médicamenteuse et biodisponibilité des principes actifs de <i>S. transsylvanica</i> et <i>S. glutinosa</i>	35

TABLE DES FIGURES

1.1	L'espèce <i>Salvia transsylvanica</i>	4
1.2	L'espèce <i>Salvia glutinosa</i>	5
3.1	Structure chimique du catéchol	33
3.2	Radar de catéchine ,carvacrol, acide chlorogénique et épicatechine.	44
3.3	Radar de naringinine ,naringine ,acide p-coumarique ,acide-OHbenzoïque ,quercetine et rutine	45
3.4	Oeuf dur des principes actifs des deux plantes généré par swiss ADME. La zone jaune représente la perméabilité à travers BBB et la pénétration dans CNS. La zone blanche représente la perméabilité passive intestinale (HIA). Le gris correspond aux composés en dehors des zones de prédiction. Les points rouges indiquent les molécules non substrats de P-gp. Les points bleus les substrats de P-gp.	46

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADME :	Absorption, distribution, métabolismes, excrétion
Å² :	Angström carré
BBB :	Blood -brain barrier
BHE :	Barrière hémato-encéphalique
CL :	Clairance
CYP :	Cytochrome P450
Csp³ :	Atomes de carbone dans la molécule ayant une hybridation sp ³
DL₅₀ :	Dose létale médiane
HIA :	Human Intestinal Absorption
H :	Hydrogène
GI :	Gastro-intestinal
Log P :	Logarithme décimal du coefficient de partage eau / 1-octanol
Log S :	Logarithme décimal du coefficient de solubilité dans l'eau
Log Kp :	Perméabilité cutanée
LOAEL :	Lowest Observed Adverse Effect Level
MR :	Réfractivité Molaire
MRTD :	Dose maximale tolérée chez l'humain (Max. Tolerated Dose)
n. LF :	Nombre de liaisons flexibles
P-gp :	<i>p</i> -glycoprotéine

PM :	Poids moléculaire
PAINS :	Pan-Assay Interference Structures
<i>S.transsylvanica</i> :	<i>Salvia transsylvanica</i>
<i>S.glutinosa</i> :	<i>Salvia glutinosa</i>
SMILES :	Système simplifié de saisie linéaire des structures moléculaires
SNC :	Système nerveux centrale
SA :	Synthetic Accessibility (Accessibilité synthétique)
T. pyriformis :	Tetrahymena pyriformis
TPSA :	Topological polar surface area

Abstract

Plants of *Salvia* genus are among the most important medicinal plants due to their diverse therapeutic properties. This study focused on analyzing the physicochemical and pharmacokinetic properties (ADME) of the active compounds present in *Salvia transsylvanica* and *Salvia glutinosa*, via computer modeling (*in silico*), using Pkcsim and SwissADME. The results showed that catechin, epicatechin, *p*-coumaric acid, quercetin, and naringenin met the drug criteria (Lipinski, Ghose, Veber, Egan, and Muegge rules), with excellent oral absorption and high bioavailability. In addition, *p*-OHbenzoic acid and carvacrol showed good permeability to the blood-brain barrier. The results also indicated that chlorogenic acid, *p*-OHbenzoic acid, *p*-coumaric acid, quercetin, and carvacrol are not substrates of *P*-glycoprotein (P-gp). Furthermore, none of the studied molecules were identified as substrates of the main cytochrome P450 enzymes. Toxicity analyses revealed no genotoxicity (Ames test), although potential hepatotoxicity was noted for carvacrol. In general, catechin, epicatechin, *p*-coumaric acid, quercetin, and naringenin were identified as promising candidates for the development of new drugs.

Keywords : *Salvia glutinosa*, *Salvia transsylvanica*, ADME, SwissADME, *in silico* modeling, blood-brain barrier, *P*-glycoprotein, CYP450 enzymes, toxicity.

Résumé

Les plantes du genre *Salvia* comptent parmi les plantes médicinales les plus importantes en raison de leurs diverses propriétés thérapeutiques. Cette étude s'est concentrée sur l'analyse des propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques (ADME) des composés actifs présents dans *Salvia transsylvanica* et *Salvia glutinosa*, via une modélisation informatique (*in silico*), en utilisant PkcsM et SwissADME. Les résultats ont montré que la catéchine, epicatéchine, acide *p*-coumarique, quercétine et naringénine ont respecté les critères médicamenteux (règles de Lipinski, Ghose, Veber, Egan et Muegge), avec une excellente absorption orale et une biodisponibilité élevée. En outre, l'acide *p*-OHbenzoïque et le carvacrol ont montré une bonne perméabilité à la barrière hémato-encéphalique. Ainsi, les résultats ont montré que l'acide chlorogénique, acide *p*,OHbenzoïque- acide *p*-coumarique, la quercétine et le carvacrol ne sont pas des substrats de la P-glycoprotéine (P-gp). De plus, aucune des molécules étudiées n'a été identifiée comme substrat des principales enzymes du cytochrome P450. Les analyses de toxicité n'ont révélé aucune génotoxicité (test d'Ames), bien qu'une hépatotoxicité potentielle ait été notée pour le carvacrol. En générale, la catéchine, epicatéchine, acide *p*-coumarique, quercétine et naringénine ont été identifiés comme des candidats prometteurs pour le développement de nouveaux médicaments.

Mots-clés : *Salvia glutinosa*, *Salvia transsylvanica*, *in silico*, SwissADME, barrière hémato-encéphalique, P-glycoprotéine, CYP450, toxicité.

ملخص

تعد نباتات جنس *Salvia* من أهم النباتات الطبية بسبب خصائصها العلاجية المتنوعة. ركزت هذه الدراسة على تحليل الخصائص الفيزيائية والكيميائية والدوائية (ADME) للمركبات النشطة الموجودة في *transsylvanica* و *Salvia glutinosa*، من خلال النمذجة الحاسوبية (*in silico*)، باستخدام PkcsM و SwissADME. أظهرت النتائج أن الكاتشين والإبيكاتشين وحمض *p-coumarique* والكيرسيتين والنارينجينين تستوفي معايير الأدوية (قواعد Lipinski و Ghose و Veber و Egan و Muegge)، مع امتصاص فوي ممتاز وتوافر بيولوجي عالٍ. بالإضافة إلى ذلك، أظهر حمض *p-OHbenzoïque* والكارفاكول نفاذية جيدة عبر الحاجز الدموي الدماغي. أشارت النتائج كذلك إلى أن حمض الكلوروجينيك وحمض *p-OHbenzoïque* وحمض *p-coumarique* و *p-*الكيرسيتين والكارفاكول ليست ركائز لبروتين *p-gp* (*p-gp*). علاوة على ذلك، لم يتم تحديد أي من الجزيئات المدروسة كركيزة للإنزيمات الرئيسية للسيتوكروم P450 لم تكشف تحليلات السمية عن أي سمية جينية (اختبار أميس)، على الرغم من ملاحظة سمية كبدية محتملة للكارفاكول. في العموم، تم تحديد الكاتشين والإبيكاتشين وحمض كوماريك-*p* والكيرسيتين والنارينجينين كمرشحين واعدين لتطوير أدوية جديدة.

الكلمات المفتاحية: *Salvia glutinosa* *Salvia transsylvanica*، الامتصاص والتوزيع والتمثيل والإخراج (ADME)، SwissADME، النمذجة الحاسوبية، الحاجز الدموي الدماغي، بروتين *p-gp*، إنزيمات CYP450، السمية.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les plantes médicinales sont des végétaux dont un ou plusieurs de leurs organes possèdent des molécules bioactives permettant leur emploi en thérapie (Perrot, 1944). L'utilisation des végétaux en phytothérapie est très ancienne et a pris naissance dans la médecine traditionnelle grecque, romaine, indienne, chinoise et arabo-musulmane (Wichtl, 2009). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 65 à 80 % de la population mondiale a recours à la médecine traditionnelle pour satisfaire ses besoins en soins de santé primaires (Francois, 2010).

Actuellement, les plantes médicinales revêtent une grande importance pour la recherche pharmacologique et l'élaboration de différents médicaments, non seulement en raison de leur teneur en principes actifs utilisés directement comme agents thérapeutiques, mais aussi parce qu'elles peuvent être utilisées comme matière première pour la synthèse des médicaments ou comme modèles pour les composés pharmacologiques actifs. Cependant, le développement de médicaments à partir de sources naturelles, notamment les plantes médicinales, demeure un processus long, coûteux et complexe. Il nécessite l'isolement des composés actifs, leur caractérisation, puis une série d'études biologiques, toxicologiques et cliniques. De plus, les essais *in vitro* et *in vivo* impliquent souvent l'utilisation d'animaux de laboratoire, ce qui soulève des préoccupations éthiques et pratiques. (Newman et al., 2020)

De nos jours, l'industrie pharmaceutique fait appel à des technologies *in silico* pour la recherche en amont, afin d'accélérer le développement et la découverte de molécules thérapeutiques candidates. Grâce à ces méthodes *in silico*, il est possible de prédire la toxicité et l'efficacité d'une molécule avant de passer aux essais expérimentaux *in vivo*, ce qui permet d'éliminer en amont les molécules à toxicité élevée, contribuant ainsi à la diminution du nombre d'animaux utilisés et à une économie de temps (Bardy, 2017) (Nancy et al., 2009).

Les méthodes *in silico* ont connu une application majeure dans l'étude des propriétés pharmacocinétiques d'un médicament (étapes ADME : absorption, distribution, métabolisme, excrétion, et l'étape toxicologique). Elles sont utilisées dans la phase d'évaluation préclinique, et même pour les molécules commercialisées, afin d'évaluer une éventuelle interaction médicamenteuse ou l'apparition d'un effet secondaire tardif (Chrysanthi, 2021).

Le genre *Salvia* (famille des Lamiaceae) regroupe plus de 1000 espèces réparties dans les zones tempérées du globe. Ces plantes sont reconnues pour leurs propriétés médicinales, notamment grâce à leur richesse en composés bioactifs tels que les polyphénols, les flavonoïdes et les huiles essentielles (Lu et al., 2002).

Cependant, malgré l'intérêt croissant pour les plantes du genre *Salvia*, certaines espèces restent encore très peu étudiées sur le plan scientifique. C'est le cas de *Salvia glutinosa* et *Salvia transsylvanica*, dont les données disponibles dans la littérature sont rares, en particulier concernant leur composition chimique détaillée et leurs propriétés pharmacologiques. Ce manque d'informations a motivé le choix de ces deux

espèces dans le cadre de notre étude.

L'objectif principal de cette étude est donc d'effectuer une analyse *in silico* des propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques de dix composés phénoliques identifiés dans *Salvia glutinosa* et *Salvia transsylvanica*, en utilisant les plateformes bioinformatiques SwissADME et PkCSM. L'analyse inclut également l'estimation de leur similarité médicamenteuse selon plusieurs filtres reconnus dans l'industrie pharmaceutique.

Notre travail est divisé en deux parties :

- **Première partie** : consacrée à une revue bibliographique sur le genre *Salvia*. Elle comprend un chapitre unique présentant la botanique, la chimie et la pharmacologie des deux espèces étudiées.
- **Deuxième partie** : c'est la partie expérimentale de notre mémoire qui est composée de deux chapitres :
 - Le chapitre 2 décrit le matériel utilisé et les méthodes d'analyse *in silico* adoptées.
 - Le chapitre 3 présente les résultats obtenus et leurs discussions.

Enfin, ce manuscrit est clôturé par une conclusion et quelques perspectives futures.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE

1

GÉNÉRALITÉS

1.1. Généralités sur les plantes du genre *Salvia*

Salvia vient du mot latin "Salvare", qui veut dire : Guérir, sauver. C'est une *plante médicinale* qui sauve des vies humaines (Fellah et al., 2006). Le genre *Salvia* (Sauge) (المريمية) fait partir des genres les plus importants de la famille des Lamiaceae, comprenant près de 900 espèces réparties dans le monde entier. L'Algérie compte vingt-trois espèces du genre *Salvia* (Quezel et al., 1963). Le genre *Salvia* comprend des espèces annuelles, bisannuelles ou vivaces. Les tiges sont généralement quadrangulaires inclinées comme les autres membres de la famille des lamiacées. Les feuilles sont généralement entières, mais parfois dentées ou pennées. Les hampes florales portent de petites bractées inégales. La sauge se présente comme un arbrisseau vivace très rameux, de couleur gris bleuté, due aux poils la couvrant entièrement (Scully, 2008).

1.2. Intérêt *médicinal* du genre *Salvia*

Les espèces de sauge (*Salvia*) ont été utilisées en médecine traditionnelle pour diverses propriétés thérapeutiques telles que la réduction de la douleur, la protection contre le stress oxydatif, les infections bactériennes et virales, et plus encore. Des études indiquent que les plantes de sauge pourraient être prometteuses pour le développement de médicaments en raison de leurs activités pharmacologiques et thérapeutiques, en particulier en Chine et en Inde. En plus de traiter des affections mineures, ces espèces pourraient offrir de nouveaux traitements naturels pour des maladies graves comme la dépression, la démence, l'obésité, le diabète, les maladies cardiaques et le cancer (Hamidpour et al., 2014).

1.3. Présentation des deux espèces étudiées

1.3.1. *Salvia transsylvanica*

Description botanique

Salvia transsylvanica est une plante herbacée vivace appartenant à la famille des Lamiacées. Elle présente des tiges dressées, glabres ou finement pubescentes à la base, et garnies de poils glanduleux dans la partie supérieure. Les feuilles basales sont ovales à lancéolées, à base cordée et à marge crénelée, avec une face inférieure densément recouverte de poils appliqués blanchâtres (indument blanc-appressé). Les feuilles caulinaires sont disposées en 3 à 5 paires, généralement pétiolées ou subsessiles vers le sommet.

L'inflorescence est formée de verticilles floraux portant de 3 à 6 fleurs, dressés avant l'anthèse. La

corolle, de couleur bleu à bleu violacé, mesure de 16 à 21 mm de long, tandis que le calice mesure environ 8 à 9 mm (Nachychko et al., 2020).



Figure 1.1 – L'espèce *Salvia transsylvanica*

([wikipedia](#), 2)

Position systématique

La classification taxonomique de *Salvia transsylvanica* est présentée selon les données de la base scientifique plants of the world online (Kew Gardens, n.d.) :

- **Règne** : Plante.
- **Phylum** : Streptophyta.
- **Classe** : Equisetopsida.
- **Sous-classe** : Magnoliidae.
- **Ordre** : Lamiales.
- **Famille** : Lamiaceae.
- **Genre** : *Salvia*.
- **Espèce** : *Salvia transsylvanica* (Schur ex Grieb. & Schenk) Schur.

Répartition géographique

Salvia transsylvanica est une espèce endémique de la Roumanie, plus précisément du bassin transylvanien ainsi que des Carpates orientales et méridionales. Elle pousse de manière préférentielle dans des prairies calcaires. Cette espèce est considérée comme spécialiste d'habitat, montrant une affinité marquée pour les substrats calcaires en région montagneuse (Nachychko et al., 2020).

1.3.2. *Salvia glutinosa* Linnaeus

Description botanique

Salvia glutinosa Linnaeus, également connue sous le nom de « Jupiter'sdistall », est une plante vivace à feuilles caduques, ramifiée, atteignant souvent une hauteur d'un mètre. Ses feuilles sont poilues, précoces et mesurent environ 13 cm de long, espacées sur les tiges ascendantes. De couleur vert persil, elles possèdent des pétioles presque aussi longs que les feuilles elles-mêmes. Les fleurs, disposées en verticilles de deux à six, sont jaune pâle, avec la lèvre supérieure fortement tachetée de brun. Les fleurs ainsi que les petits calices vert tilleul sont collants, ce qui explique l'épithète spécifique *glutinosa*. La floraison débute au début de l'été et dure environ deux mois. Les inflorescences puissent atteindre jusqu'à 10 cm de long, la couleur discrète des fleurs les rend peu visibles. *Salvia glutinosa* ressemble fortement à une espèce chinoise appelée *Salvia mola*. Dans les climats doux, la floraison peut se poursuivre jusqu'à la fin de l'automne. La reproduction se fait par semis ou bouturage (Clebsch, 2003).



Figure 1.2 – L'espèce *Salvia glutinosa*

([wikipedia](#), 1)

Position systématique

La classification taxonomique de *Salvia glutinosa* est présentée selon les données de la base scientifique Plants of the World Online ([Kew Gardens](#), n.d.) :

- **Règne** : Plante.
- **Phylum** : Streptophyta.
- **Classe** : Equisetopsida.
- **Sous-classe** : Magnoliidae.
- **Ordre** : Lamiales.
- **Famille** : Lamiaceae.

- Genre : *Salvia*.
- Espèce : *Salvia glutinosa* L.

Répartition géographique

Présente à travers l'Europe et l'Asie occidentale, *Salvia glutinosa* possède un habitat indigène qui s'étend du centre de la France jusqu'à la Russie continentale, en passant par l'Espagne, l'Italie et la Grèce. On la trouve généralement dans les zones montagneuses, notamment dans les forêts et les environnements protégés et ombragés. Elle a été décrite scientifiquement pour la première fois par Linné en 1753. Elle était déjà bien connue en Europe centrale pour ses fleurs et ses feuilles utilisées dans l'aromatisation des vins faits maison (Clebsch, 2003).

1.4. Composition chimique de *S. transsylvanica* et *S. glutinosa*

Tableau 1.1 – Principaux composés de *S.transsylvanica* et *S.glutinosa*

Composé	<i>S. transsylvanica</i>	<i>S. glutinosa</i>	Références
Catéchine	++	++	(Mocan et al., 2020)
Acide chlorogénique	++	++	(Mocan et al., 2020)
Acide <i>p</i> -OHbenzoïque	++	++	(Mocan et al., 2020)
Epicatéchine	++	ND	(Mocan et al., 2020)
Acide <i>p</i> -coumarique	++	++	(Mocan et al., 2020)
Rutine	++	++	(Mocan et al., 2020)
Naringine	++	++	(Mocan et al., 2020)
Quercétine	++	++	(Mocan et al., 2020)
Naringénine	ND	++	(Mocan et al., 2020)
Carvacrol	++	++	(Mocan et al., 2020)

ND : Non détecté.

1.5. Les activités biologiques de *S. transsylvanica* et *S. glutinosa*

L'espèce de *Salvia transsylvanica* et *Salvia glutinosa* possèdent plusieurs activités pharmacologiques qui sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 1.2 – Les principales activités biologiques de *S. transsylvanica* et *S. glutinosa*

Espèce de <i>Salvia</i>	Effet biologique	Partie de plante	Type d'extrait	Référence
<i>Salvia transsylvanica</i>	Antioxydante	Feuilles	Méthanol 50%	(Janicsak et al., 2010)
	Antibactérienne (Gram+ / Gram-)	Parties aériennes	Éthanol 70%	(Mocan et al., 2020)
	Antifongique	Parties aériennes	Éthanol 70%	(Mocan et al., 2020)
	Cytotoxique sur cellules tumoraux	Parties aériennes	Éthanol 70%	(Mocan et al., 2020)
	Anti- inflammatoire	Parties aériennes	Éthanol 70%	(Maklad et al., 1999)
<i>Salvia glutinosa</i>	Antioxydante	Feuilles	Éthanolique (70%)	(Merviç et al., 2022)
	Anti- inflammatoire (<i>in vivo</i>)	Feuilles, tiges	Hydroalcooli- -que et infusion	(Mocan et al., 2020)
	Cytotoxique	Feuilles, tiges	Hydroalcooli- -que	(Mocan et al., 2020)
	Antifongique/ antibactérienne	Feuilles	Hydroalcooli- -que	(Mocan et al., 2020)

PARTIE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE

2

MATÉRIEL ET MÉTHODE

2.1. Principaux composés de *Salvia transsylvanica* et *Salvia glutinosa*

Dix composés phénoliques parmi les principaux composés des extraits des deux espèces du genre *Salvia* (*Salvia transsylvanica* et *Salvia glutinosa*), font l'objet de notre étude de la prédiction in-silico des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques de ces molécules. Ces composés sont présentés dans le Tableau 2.1.

Tableau 2.1 – Principaux composés de *S. transsylvanica* et *S. glutinosa* (en $\mu\text{g/g}$)

Composé	<i>S. transsylvanica</i>	<i>S. glutinosa</i>	Référence
Catéchine	1911, 1 \pm 11, 2	1292, 1 \pm 207, 4	(Mocan et al., 2020)
Acide chlorogénique	149, 5 \pm 19	106, 3 \pm 32, 1	(Mocan et al., 2020)
Acide <i>p</i> -OHbenzoïque	113, 9 \pm 21, 7	182, 3 \pm 36, 9	(Mocan et al., 2020)
Epicatéchine	569, 2 \pm 25	ND	(Mocan et al., 2020)
Acide <i>p</i> -coumarique	284, 3 \pm 40, 8	998, 9 \pm 239, 5	(Mocan et al., 2020)
Rutine	3034, 9 \pm 31, 8	4070, 2 \pm 636, 5	(Mocan et al., 2020)
Naringine	304, 9 \pm 13, 1	668, 9 \pm 55, 9	(Mocan et al., 2020)
Quercétine	156, 6 \pm 11, 3	130, 5 \pm 13, 7	(Mocan et al., 2020)
Naringénine	ND	828, 5 \pm 253, 9	(Mocan et al., 2020)
Carvacrol	239, 3 \pm 50, 7	183, 3 \pm 0, 3	(Mocan et al., 2020)

Les résultats sont exprimés en moyenne+SD (n=3).

2.2. La structure canonique des molécules (SMILES)

La structure canonique (SMILES) de chacune de ces molécules (Tableau 2.2) a été copiée à partir de la base des données PubChem via le site <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. PubChem est une base de données regroupe des données chimiques provenant de centaines de sources et les classe en différentes collections de données, telles que la substance, le composé, la protéine, le gène, la voie et le brevet. Ces collections sont reliées les unes aux autres, ce qui permet aux utilisateurs de trouver des enregistrements

liés dans les différentes collections (par exemple, des médicaments qui ciblent une protéine ou des gènes modulés par un produit chimique). On peut rechercher PubChem en utilisant un mot-clé (comme un nom de produit chimique, de protéine ou de gène) ou en utilisant une structure chimique ([Kim, 2021](#)).

Tableau 2.2 – Les structures canoniques (SMILES)

Molécules	Canoniques SMILES
Catéchine	<chem>C1[C@@H]([C@H](OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>
Acide chlorogénique	<chem>C1[C@H]([C@H]([C@@H](C[C@@]1(C(=O)O)O)OC(=O)/C=C/C2=CC(=C(C=C2)O)O)O)O</chem>
Acide <i>p</i> -OHbenzoïque	<chem>C1=CC(=CC=C1C(=O)O)O</chem>
Epicatéchine	<chem>C1[C@H]([C@H](OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>
Acide <i>p</i> -coumarique	<chem>C1=CC(=CC=C1/C=C/C(=O)O)OS(=O)(=O)O</chem>
Rutine	<chem>C[C@H]1[C@@H]([C@H]([C@H]([C@@H](O1)OC[C@@H]2[C@H]([C@@H]([C@H]([C@@H](O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O</chem>
Naringine	<chem>C[C@H]1[C@@H]([C@H]([C@H]([C@@H](O1)O[C@@H]2[C@H]([C@@H]([C@H](O[C@H]2OC3=CC(=C4C(=O)C[C@H](OC4=C3)C5=CC=C(C=C5)O)O)CO)O)O)O)O)O</chem>
Quercétine	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O</chem>
Naringénine	<chem>C1[C@H](OC2=CC(=CC(=C2C1=O)O)O)C3=CC=C(C=C3)O</chem>
Carvacrol	<chem>CC1=C(C=C(C=C1)C(C)C)O</chem>

Méthodes

2.3. Les bases de données utilisées pour l'étude *in silico*

2.3.1. SwissADME

SwissADME est une plateforme d'accès libre qui permet l'estimation des propriétés physicochimiques, ADME, la similarité médicamenteuse et la chimie médicale via le site Web <http://www.swissadme.ch>. A la différence des autres plateformes de prédictions, SwissADME est caractérisé par des points forts exemple : différentes méthodes de saisie, il y aura apparition du nom de la molécule saisie ou son identité avec le résultat d'évaluation, calcul et évaluation pour plusieurs molécules, la possibilité d'enregistrer, partager les résultats par molécule individuelle ou sous forme de graphe, en plus SwissADME est intégré directement dans la plateforme Swiss Drug Design (Daina et al., 2017).

2.3.2. PkCSM

PkCSM est une plateforme d'analyse et d'optimisation automatique pour prédire les propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques des petites molécules, qui s'appuie sur des modèles de distance/pharmacophore, codés sous forme de signatures basées sur des graphes. (Douglas et al., 2015). La prédiction des caractéristiques pharmacocinétiques et toxicologiques par PkCSM est réalisée via le site Web <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>.

2.4. Evaluation *in silico* des propriétés physico-chimiques

Les propriétés physicochimiques des médicaments ont un impact considérable sur leur pharmacocinétique. La mesure et le calcul de ces propriétés peuvent être utilisés pour prédire les propriétés ADME, ce qui permet de classer les composés à sélectionner (Barret, 2018).

2.4.1. Poids moléculaire (PM)

Le poids moléculaire d'un médicament ou d'une substance chimique est par la suite la somme totale de l'addition des poids atomiques de tous les atomes élémentaires qui composent le médicament ou la substance. Le poids moléculaire est généralement enregistré en unité de grammes par mole (g/mol) (Biganska, 2010).

2.4.2. Nombre d'atomes lourds

Le nombre d'atomes lourds dans une molécule correspond au nombre total d'atomes autres que l'hydrogène. Cela inclut généralement les atomes de carbone, d'oxygène, d'azote, de soufre, de phosphore, etc. Ce paramètre est utilisé en chimie médicinale pour estimer la taille globale d'une molécule ([Lipinski et al., 1997](#)).

2.4.3. Nombre d'atomes aromatiques lourds

Il s'agit du nombre d'atomes lourds (non-hydrogène) qui font partie d'un système aromatique, c'est-à-dire un cycle conjugué présentant une délocalisation électronique, comme dans le benzène. Ce paramètre est important pour comprendre la planéité et la stabilité électronique de la molécule ([Wildman et al., 1999](#)).

2.4.4. Fraction Csp³

Fraction des atomes de carbone dans la molécule ayant une hybridation sp³. Cela donne une indication de la complexité tridimensionnelle de la molécule ([Lovering et al., 2009](#)).

2.4.5. Nombre de liaisons rotatives (n. LF)

Le nombre de liaisons flexibles ou nombre de liaisons rotatives permettent un déplacement relatif limité. La position relative des atomes est fonction de l'intensité des agitations extérieures. Ce type de liaison permet d'amortir les chocs et de réduire les vibrations provoquées par des agitations variables dans le temps ([Boucharga, 2018](#)).

2.4.6. Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogènes (n.Hacc)

Un atome accepteur a toujours une ou plusieurs paires d'électrons solitaires capables d'établir une liaison hydrogène ([Ouilia, 2010](#)).

2.4.7. Nombre de donneurs de liaisons hydrogènes (n.Hdon)

La somme des atomes de la molécule qui ont les caractéristiques nécessaires d'être donneur d'hydrogène ([Ouilia, 2010](#)).

2.4.8. Réfractivité Molaire (MR)

La réfractivité molaire est une mesure de la polarisabilité totale d'une mole d'une substance et dépend de la température, de l'indice de réfraction et de la pression ([Site 1](#)).

2.4.9. Surface Polaire Topologique (TPSA)

La surface polaire (PSA) ou surface polaire topologique (TPSA) d'une molécule est définie comme la somme de la surface de tous les atomes ou molécules polaires, principalement l'oxygène et l'azote, y compris également leurs atomes d'hydrogène attachés ([Site 2](#)).

2.4.10. Solubilité dans l'eau (Log S)

La solubilité dans l'eau fait référence à la capacité d'une substance (ou d'un soluté) à se dissoudre dans l'eau. La solubilité dans l'eau d'une substance est décrite avec le coefficient de solubilité « Log S » ([Site 3](#)). Un composé possède une :

- Faible solubilité quand $\text{Log S} < 10$.
- Solubilité Moyenne quand $10 < \text{Log S} < 60$.
- Forte solubilité quand $\text{Log S} > 60$.

([Site 4](#)) ([She et al., 2000](#)) ([Lipinski, 2000](#)).

2.5. Lipophilie

La lipophilie est une propriété physico-chimique importante pour les médicaments potentiels, car elle joue un rôle dans la solubilité, l'absorption, la pénétration dans la membrane, la liaison aux protéines plasmatique, la distribution, la pénétration dans le SNC (système nerveux centrale) et la diffusion dans d'autres tissus ou organes tels que le foie. Elle est une propriété physicochimique la plus couramment utilisée pour prédire la pénétration des médicaments dans les systèmes biologiques ([Azzouz et al., 2024](#)).

Log P est défini comme un logarithme de coefficient de partage dans un système octanol/eau mesuré par la distribution du composé neutre (non ionisé) entre la phase non aqueuse (octanol) et la phase aqueuse (eau) ([Azzouz et al., 2024](#)). Cinq modèles prédictifs librement disponibles, à savoir XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT et iLOGP, ont été utilisés pour déterminer le coefficient de partage. La moyenne arithmétique des valeurs prédites par ces cinq modèles a été calculée et mentionnée comme consensus ($\log P_{o/w}$).

À cet égard, SwissADME donne accès à cinq modèles prédictifs :

- **iLOGP (Pour log P implicite)** : méthode interne basée sur la physique s'appuyant sur les énergies libres de solvation dans le n-octanol et l'eau calculées par le modèle de Born généralisé et la surface accessible au solvant (GB/SA) (Daina et al., 2014).
- **XLOGP3** : Modèle basé sur des règles empiriques et des contributions atomiques pour estimer la lipophilie d'un composé. Il est une version améliorée de XLOGP, prenant en compte des corrections supplémentaires pour une meilleure précision (Cheng, 2007).
- **WLOGP** : Modèle dérivé de l'analyse des contributions atomiques et développé par Wildman et Crippen. Il est largement utilisé pour estimer la lipophilie de molécules en fonction de leur structure chimique (Wildman et al., 1999).
- **MLOGP (modèle de Moriguchi sur les paramètres structurels)** : Méthode utilisant une régression multiple pour prédire le log P en se basant sur les caractéristiques structurelles de la molécule (Moriguchi et al., 1992).
- **SILICOSE-IT** : Modèle hybride combinant des contributions atomiques et des règles empiriques pour estimer la lipophilie. Il est conçu pour être plus robuste et applicable à un large éventail de composé (Daina et al., 2017).

2.6. Evaluation *in silico* des propriétés pharmacocinétiques

Le filtre par ADME (Absorption. Distribution. Métabolisme et Elimination) repose sur plusieurs critères déterminant les propriétés pharmacocinétiques des molécules et sont actuellement largement utilisés pour sélectionner les molécules les plus aptes à devenir des candidats médicamenteux (Li, 2001). Les ADME sont des paramètres cruciaux pour la découverte et l'optimisation de nouveaux médicaments, l'objectif principal de ces modèles n'est pas de réduire le nombre total de tests *in vitro* ou *in vivo* ADME, mais pour permettre aux scientifiques de mieux focaliser leurs expériences sur les composés les plus prometteux (BenAbdallah et al., 2017).

2.6.1. Absorption gastro-intestinal (GI absorption)

La propriété HIA fait référence au processus par lequel les médicaments administrés par voie orale sont absorbés par le système gastro-intestinal dans la circulation sanguine du corps humain (Chedik, 2017).

2.6.2. Pénétration BBB (blood-brain barrier)

C'est l'une des barrières les plus sélectives qui sépare le sang circulant du système nerveux central. Les médicaments qui agissent dans le système nerveux central (SNC) doivent traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) pour atteindre leur cible biologique. L'avantage de prédire les médicaments perméables de BBB est d'identifier les substances toxiques pour le cerveau et connaître les drogues ayant une cible au niveau central (Halgren, 1996).

2.6.3. P-gp substrat

La p-glycoprotéine (P-gp) est un transporteur membranaire qui est impliqué dans l'efflux des composés hors des cellules et peut limiter leur absorption et leur biodisponibilité. Les inhibiteurs de la P-gp peuvent augmenter la biodisponibilité de certains médicaments (Mannaert, 2005).

2.6.4. Les cytochromes P450

Le cytochrome P450 est une famille d'isozymes responsables de la biotransformation de plusieurs médicaments. Le métabolisme des médicaments via le système du cytochrome P450 est devenu un déterminant important de la survenue de plusieurs interactions médicamenteuses pouvant entraîner des toxicités médicamenteuses, une réduction de l'effet pharmacologique et des réactions indésirables aux médicaments (Ogu et al., 2009) (Guengerich, 2008).

- **CYP450 Substrat** : il fait référence à un médicament qui subira une réaction chimique ou métabolique avec l'enzyme CYP450 pour produire des produits ou des métabolites différents du substrat d'origine qui peuvent être toxiques (Ogu et al., 2009).
- **CYP450 Inhibiteur** : il fait référence à un médicament ou à un produit chimique capable de se lier à l'enzyme CYP450 et agit pour stopper ou diminuer l'activité de l'enzyme (Guengerich, 2008).

2.6.5. Perméabilité cutanée (Log Kp)

La perméabilité cutanée (log Kp) représente le logarithme du coefficient de perméabilité (Kp) d'une molécule à travers la peau. Ce paramètre permet d'estimer la capacité d'un composé à traverser la barrière cutanée, notamment la couche cornée. Plus la valeur de log Kp est élevée (en valeur absolue négative faible), plus la molécule pénètre facilement la peau. Elle dépend principalement des propriétés physico-chimiques de la molécule (poids moléculaire, lipophilie, polarité) et des caractéristiques de la peau (Potts et al., 1992).

2.6.6. La Clairance (CL)

Ce paramètre est important pour les chercheurs scientifiques. Il indique la rapidité avec laquelle le composé est extrait de la circulation systémique et éliminé. La clairance se produit dans le foie et les reins (Kerns et al., 2008).

2.7. Toxicité

En ce qui concerne l'étude de toxicité PkCSM a été adopté pour le recueil des paramètres correspondants.

2.7.1. Toxicité AMES

Le test d'Ames évalue le potentiel mutagène d'une substance chimique en mesurant sa capacité à induire des mutations dans l'ADN de souches de *Salmonella typhimurium* modifiées (Ames et al., 1975).

2.7.2. Dose maximale tolérée chez l'humain (Max. Tolerated Dose - MRTD)

La MRTD est la dose quotidienne maximale d'un composé que l'on peut administrer à un humain sans provoquer d'effets indésirables significatifs. Elle est exprimée en log(mg/kg/jour) (Gadaleta et al., 2024).

2.7.3. Toxicité aiguë orale chez le rat (DL_{50})

La DL_{50} (dose létale médiane) représente la dose d'une substance qui entraîne la mort de 50 % d'une population de rats après administration orale. Elle est utilisée pour évaluer la toxicité aiguë (OECD, 2000).

2.7.4. Toxicité chronique orale chez le rat (LOAEL)

Le LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) est la plus faible dose d'une substance provoquant un effet toxique observable lors d'une exposition chronique (long terme) (OECD, s. d.).

2.7.5. Test d'hépatotoxicité

Le test d'hépatotoxicité est une procédure utilisée pour évaluer le potentiel d'une substance ou d'un médicament à causer des dommages au foie. Ce test est crucial dans le développement de médicaments et l'évaluation de leur sécurité avant leur mise sur le marché. Comme le foie joue un rôle central dans

le métabolisme des médicaments et des toxines, il est donc important d'identifier et de comprendre les effets secondaires liés au foie de toute nouvelle substance (Chang et al., 2007)

2.7.6. Sensibilisation cutanée

Capacité d'une substance à induire une réaction allergique cutanée après une ou plusieurs expositions. Ce phénomène est médié par le système immunitaire (OECD, 2001).

2.7.7. Toxicité sur *T. pyriformis*

Mesure de la toxicité environnementale d'une substance en observant son effet inhibiteur sur la croissance de l'organisme unicellulaire *Tetrahymena pyriformis* (Schultz, 1997).

2.7.8. Toxicité pour le poisson Minnow

Évaluation de la concentration d'une substance entraînant des effets toxiques chez le poisson d'eau douce *Pimephales Promelas* (Minnow), souvent utilisée pour estimer l'impact aquatique (OECD, 2019).

2.8. Chimie médicinale

2.8.1. Alerte structurelle PAINS (Pan-Assay Interference Structures)

Les composés PAINS sont des molécules qui donnent de faux positifs dans les ciblage biologiques à cause de mécanismes d'interférence non spécifiques (ex agrégation, réactivité chimique). Introduits par (Baell et al., 2010), ces composés doivent être filtrés pour éviter des pistes médicamenteuses trompeuses. Le serveur SwissADME a été utilisé pour acquérir les propriétés des fragments PAINS.

2.8.2. Filtres de Brenk

Ce sont des sous-structures chimiques identifiées comme potentiellement problématiques (réactives, toxiques ou peu spécifiques) dans les petites molécules. Les filtres de Brenk visent à éliminer ces groupements indésirables en phase de sélection de composés candidats (Brenk et al., 2008).

2.8.3. Lead likeness

La lead likeness désigne un ensemble de critères physicochimiques définissant les composés prometteurs comme point de départ pour l'optimisation en candidats médicaments. Elle est plus stricte que la

"drug-likeness", privilégiant des structures plus petites et moins complexes (Teague et al., 1999).

2.8.4. Accessibilité synthétique (Synthetic Accessibility)

L'accessibilité synthétique est une mesure de la difficulté à synthétiser une molécule. Elle combine des critères tels que la complexité moléculaire, la rareté des motifs structuraux, la présence de cycles inhabituels, et la fréquence d'apparition de fragments dans des bases de données chimiques. Elle est souvent quantifiée par un score, comme le SA, Score développé par Ertl et Schuffenhauer, allant de 1 (facile à synthétiser) à 10 (difficile) (Ertl et al., 2009).

2.9. La similarité médicamenteuse (Drug Likeness)

2.9.1. Règle de Lipinski

La règle de Lipinski, aussi connue sous le nom de « Règle de 5 » est une la méthode rapide pour évaluer la biodisponibilité par voie orale d'une molécule donnée. Un composé est capable d'être administré par voie orale s'il respecte au moins trois de ces cinq critères :

1. Le poids moléculaire ne doit pas être supérieur à 500 daltons (Da).
2. Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 5.
3. Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10.
4. Le nombre de liaisons rotatives inférieur à 15.
5. Le logarithme décimal du coefficient de partage eau / 1-octanol, noté $\text{Log } P \leq 5$. (Lipinski et al., 1997).

2.9.2. Règle de Veber

C'est une règle complémentaire de celle de Lipinski. Elle suggère que la faible surface polaire (PSA) et la réduction de flexibilité qui est mesuré par le nombre des liaisons rotatives sont des déterminants importants de la bonne biodisponibilité orale. Selon (Veber et al., 2002), un composé possède une bonne biodisponibilité par voie orale s'il remplit les 4 critères suivants :

1. L'aire de surface polaire (PSA, polar surface area) doit être inférieure ou égal à 140 \AA^2 .
2. Le nombre de liaisons flexibles doit être inférieur ou égal à 15.
3. Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogènes doit être inférieur ou égal à 10.
4. Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur ou égal à 5 (Veber et al., 2000).

2.9.3. Règle d'Egan

Le filtre Egan anticipe l'absorption des médicaments en fonction des processus impliqués dans la perméabilité membranaire d'une petite molécule. Ces modèles symbolisent la molécule en tant que médicament comme s'ils avaient respectivement $WLOGP \leq 5,88$ et $TPSA \leq 131,6$ (Egan et al., 2000). Le modèle informatique d'Egan pour l'absorption intestinale passive humaine (HIA) de petites molécules tient compte des mécanismes de transport actif et il est donc robuste pour prédire l'absorption des médicaments (Egan et al., 2000).

2.9.4. Règle de Muegge

Le filtre Muegge est un filtre ponctuel pharmacophore autonome qui sépare les molécules médicamenteuses et non médicamenteuses (Villar, 2002). Ces modèles symbolisent la molécule en tant que médicament comme s'ils avaient un poids moléculaire compris entre 200 et 600 Da, XLOGP entre -2 et 5, $TPSA \leq 150$, nombre d'anneaux ≤ 7 , nombre d'atomes de carbone > 4 , nombre d'hétéroatomes > 1 , nombre de liaisons rotatives ≤ 15 , accepteur de liaison $H \leq 10$, donneur de liaison $H \leq 5$ (Villar, 2002).

2.9.5. Règle de Ghose

Règle de Ghose Le filtre de Ghose décrit de petites molécules basées sur la présence de groupes fonctionnels et les sous-structures. La plage de qualification comprend un poids moléculaire compris entre 160 et 480 Da, WlogP compris entre -0,4 et 5,6, la réfractivité molaire (MR) comprise entre 40 et 130 et le nombre total d'atomes se situe entre 20 et 70 atomes. (Ghose et al., 1998) (Ghose et al., 1999). Ainsi qu'une caractérisation qualitative basée sur l'occurrence de groupes fonctionnels et de sous-structures importantes (Arup et al., 1999).

2.9.6. Score de biodisponibilité

C'est le paramètre pharmacocinétique qui permet de quantifier la phase d'absorption et représente la fraction de la dose qui parvient à la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint (Sedrati et al., 2020).

CHAPITRE

3

RÉSULTAT ET DISCUSSION

3.1. Propriétés physico-chimiques

Afin d'étudier *in silico* les propriétés physico-chimiques des dix molécules identifiées dans *Salvia transsylvanica* et *Salvia glutinosa*, nous avons utilisé le serveur SwissADME qui joue un rôle important dans la filtration des molécules médicamenteuses. Il aide à prédire leur absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité (ADMET), facilitant ainsi la sélection des composés ayant un potentiel thérapeutique (BenSahal et al., 2021).

Les résultats des paramètres physico-chimiques (poids moléculaire, nombre d'atomes lourds, nombre d'atomes aromatiques lourds, fraction Csp³, nombre de liaisons rotatives, nombre d'accepteurs de liaisons hydrogènes, nombre de donneurs de liaisons hydrogènes, réfractivité molaire, surface polaire topologique, solubilité dans l'eau et lipophilie) sont rapportés dans le Tableau 2.1.

Les résultats indiquent que la majorité des molécules ont un poids inférieur à 500 g/mol, à l'exception de la rutine (610,52 g/mol) et de la naringine (580,53 g/mol), ce qui suggère que ces molécules pourraient avoir une biodisponibilité réduite, car les composés avec des poids élevés sont moins susceptibles d'être absorbés et donc n'atteignant jamais la destination de l'action (Kumar et al., 2017).

Concernant le nombre d'atomes lourds, les composés acide *p*-OHbenzoïque, acide *p*-coumarique et naringénine ont une valeur inférieure à 20 (<20), tandis que la catéchine, l'acide chlorogénique, epicatéchine, rutine, naringine et quercétine ont une valeur supérieure à 20, ce qui peut suggérer une complexité structurelle qui influence la solubilité et la perméabilité (Veber et al., 2002).

En ce qui concerne le nombre d'atomes aromatiques lourds, les flavonoïdes comme la catéchine, l'epicatéchine et la quercétine possèdent un nombre élevé d'atomes aromatiques lourds (12 à 16), reflétant leur structure polycyclique (Harborne et al., 2000). En revanche, les acides phénoliques comme l'acide chlorogénique et l'acide *p*-coumarique ont moins (6), indiquant ainsi une structure plus simple (Balasundram et al., 2006).

De plus, une valeur élevée (>0,25) de la fraction Csp³ comme c'est le cas pour l'acide chlorogénique, la rutine, la naringine et la carvacrol, est souvent associée à une meilleure flexibilité moléculaire et à une plus grande diversité structurale (Lovering et al., 2009). Alors que les molécules catéchine, acide *p*-OHbenzoïque, epicatéchine, acide *p*-coumarique, quercétine et naringénine ils ont une valeur inférieure à 0.25.

Tableau 3.1 – Les propriétés physico-chimiques des principes actifs de *S. transsylvanica* et *S.glutinosa*

	Catéchine	Acide chlorogénique	Acide p – OHbenzoïque	Epicatéchine	Acide p – Coumarique	Rutine	Naringine	Quercétine	Naringénine	Carvacrol
Formule	$C_{15}H_{14}O_6$	$C_{16}H_{18}O_9$	$C_7H_6O_3$	$C_{15}H_{14}O_6$	$C_9H_8O_6S$	$C_{27}H_{30}O_{16}$	$C_{27}H_{32}O_{14}$	$C_{15}H_{10}O_7$	$C_{15}H_{12}O_5$	$C_{10}H_{14}O$
PM g/mol	290.27 g/mol	354.31 g/mol	138.12 g/mol	290.27g/mol	244.22 g/mol	610.52 g/mol	580.53 g/mol	302.24 g/mol	272.25 g/mol	150.22 g/mol
Nombre d'atomes lourds	21	25	10	21	16	43	41	22	20	11
Nombre d'atomes aromatiques lourds	12	6	6	12	6	16	12	16	12	6
Fraction Csp3	0.20	0.38	0.00	0.2	0.00	0.44	0.52	0.00	0.13	0.40
Nombre de liaisons rotatives	1	5	1	1	4	6	6	1	1	1
Nombre d'accepteurs de liaisons H	6	9	3	6	6	16	14	7	5	1
Nombre de donneurs liaisons H	5	6	2	5	2	10	8	5	3	1
Réfractivité molaire	74.33	83.50	35.42	74.33	55.33	141.38	134.91	78.03	71.57	48.01
TPSA (Å^2)	110.38	164.75	57.53	110.38	109.28	269.43	225.06	131.36	86.99	20.23

A partir des résultats du Tableau 3.1, on remarque que les valeurs de nombre de liaison rotative (NBR) des composés de la série étudiée sont toutes inférieures à 10. Le faible nombre de liaisons rotatives (flexibilité réduite) dans les composés étudiés indique que ces molécules lors de la liaison à une protéine ne changent que légèrement leur conformation (Hafied, 2022).

Ainsi, la plupart des composés ont des nombres accepteurs de liaisons hydrogène (HBA) inférieurs à 10 (sauf rutine et naringine) et nombre donneurs de liaisons hydrogène inférieurs à 5 (sauf acide chlorogénique, rutine et naringine). Les HBA qui sont d'un grand nombre conduit à une faible perméabilité à travers une membrane bicouche. Le plus petit nombre conduit à une meilleure perméabilité (Lipinski et al., 1997).

Les résultats ont montré aussi que la réfractivité molaire est plus élevée pour les grosses molécules comme la rutine (141.38) et la naringine (134.91), et ceci en raison de leur complexité structurale (Manach et al. 2005). Une réfractivité élevée peut améliorer l'absorption et les interactions moléculaires (Havsteen, 2002). À l'inverse, le carvacrol a une valeur plus faible (48.01), ce qui correspond à sa petite taille (Burt, 2004).

En plus, on remarque que les composés catéchine, acide *p*-OHbenzoïque, epicatéchine, acide *p*-coumarique, quercétine, naringénine et carvacrol ont des valeurs inférieures à 140 Å² pour le paramètre TPSA, ce qui montre la bonne prédiction de la biodisponibilité orale et le transport à travers les membranes biologiques (Hafied, 2022). Alors que les composés acide chlorogénique, rutine et naringine ont des valeurs supérieures à 140 Å².

Le Tableau 3.2 présente la lipophilie, les résultats ont révélé que tous les composés ont des valeurs moins de 5, allant de -1.51 à 2.82, ce qui suggère que ces composés sont moins solubilisés dans des solutions lipidiques (Hafied, 2022). La valeur consensus de Log P indique que la rutine est le composé le plus hydrophile et le carvacrol est le plus lipophile. Ce résultat s'explique par le fait que plus la valeur du log P est petite, le composé est moins soluble parce qu'il devient lipophile (Abdelatif et al., 2021).

Tableau 3.2 – Lipophilie des principes actifs de *S. transsylvanica* et *S. glutinosa*

	Catéchine	Acide chlorogénique	Acide <i>p</i> -OHbenzoïque	Epicatéchine	Acide <i>p</i> -Coumarique	Rutine	Naringine	Quercétine	Naringénine	Carvacrol
Log Po/w (iLOGP)	1.33	0.87	0.85	1.47	-0.06	0.46	1.96	1.63	1.75	2.24
Log Po/w (XLOGP3)	0.36	-0.42	1.58	0.36	1.76	-0.33	-0.44	1.54	2.52	3.49
Log Po/w (WLOGP)	1.22	-0.75	1.09	1.22	1.94	-1.69	-1.49	1.99	2.19	2.82
Log Po/w (MLOGP)	0.24	-1.05	0.99	0.24	0.66	-3.89	-2.77	-0.56	0.71	2.76
Log Po/w (SILICOS-IT)	0.98	-0.61	0.74	0.98	-0.31	-2.11	-1.64	1.54	2.05	2.79
Consensus Log Po/w	0.83	-0.39	1.05	0.85	0.80	-1.51	-0.87	1.23	1.84	2.82

Le Tableau 3.3 présente les prévisions de la solubilité des composés étudiés en utilisant trois méthodes différentes : ESOL (Delaney, 2004), Ali (Ali et al., 2012) et SILICOS-IT (Dascălu et al., 2020). Les résultats des trois méthodes sont globalement cohérents, bien que SILICOS-IT a prévu des solubilités plus élevées pour certains composés. En général, tous les composés étudiés sont solubles dans l'eau.

L'acide chlorogénique a montré la solubilité la plus élevée avec un Log S (ESOL) de -1.62, indiquant une très bonne solubilité avec 8.50e+00 mg/ml. Tandis que la rutine et la quercétine ont exprimé une solubilité plus faible avec un Log S de (-3.30 et -3.16) et solubilité de (3.08e-01 mg/ml et 2.11e-01 mg/ml, respectivement), suggérant que cette faible solubilité de ces derniers peut affecter de manière significative ses caractéristiques d'absorption et de distribution (Site 5). Les autres composés montrent une solubilité modérée, avec des valeurs de Log S (ESOL) comprises entre -2.22 et -3.49.

D'autre part, les valeurs de Log S (Ali) confirment que l'acide chlorogénique est le plus soluble (Log S = -2.58), tandis que la rutine présente la solubilité la plus faible avec Log S = -4.87. Globalement, les valeurs sont similaires à celles d'ESOL, avec une légère tendance à une solubilité plus faible.

Contrairement aux autres modèles, SILICOS-IT a prédit une meilleure solubilité pour certains composés, notamment la quercétine et la rutine (-0.29 et -3.24, respectivement). Et l'acide chlorogénique reste bien classé avec 0.40, indiquant une solubilité élevée. En effet, plus la solubilité augmente, plus les propriétés d'absorption et de distribution sont augmentées (Abdelatif et al., 2021).

Il est important de noter que chaque méthode utilise un modèle différent pour prédire la solubilité, ce qui peut conduire à des résultats légèrement différents. Cependant, en général, ces prévisions de solubilité peuvent être utiles pour évaluer le potentiel d'absorption et de distribution des composés dans le corps (Savjani et al., 2012), ce qui est crucial pour les applications pharmaceutiques et alimentaires.

Tableau 3.3 – Solubilité dans l'eau des principes actifs de *S. transsylvanica* et *S. glutinosa*

	Catéchine	Acide chlorogénique	Acide <i>p</i> -OHbenzoïque	Epicatéchine	Acide <i>p</i> -coumarique	Rutine	Naringine	Quercétine	Naringénine	Carvacrol
Log S (ESOL)	-2.22	-1.62	-2.07	-2.22	-2.48	-3.30	-2.98	-3.16	-3.49	-3.31
Solubilité	1.74e+00 mg/ml; 5.98e-03 mol/l	8.50e+00 mg/ml; 2.40e-02 mol/l	1.18e+00 mg/ml; 8.52e-03 mol/l	1.74e+00 mg/ml; 5.98e-03 mol/l	8.15e-01 mg/ml; 3.34e-03 mol/l	3.08e-01 mg/ml; 5.05e-04 mol/l	6.04e-01 mg/ml; 1.04e-03 mol/l	2.11e-01 mg/ml; 6.98e-04 mol/l	8.74e-02 mg/ml; 3.21e-04 mol/l	7.40e-02 mg/ml; 4.92e-04 mol/l
Classe	Soluble	Très soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
Log S (Ali)	-2.24	-2.58	-2.40	-2.24	-3.67	-4.87	-3.82	-3.91	-3.99	-3.60
Solubilité	1.66e+00 mg/ml; 5.72e-03 mol/l	9.42e-01 mg/ml; 2.66e-03 mol/l	5.51e-01 mg/ml; 3.99e-03 mol/l	1.66e+00 mg/ml; 5.72e-03 mol/l	5.19e-02 mg/ml; 2.13e-04 mol/l	8.30e-03 mg/ml; 1.36e-05 mol/l	8.77e-02 mg/ml; 1.51e-04 mol/l	3.74e-02 mg/ml; 1.24e-04 mol/l	2.77e-02 mg/ml; 1.02e-04 mol/l	3.79e-02 mg/ml; 2.53e-04 mol/l
Classe	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Modérément soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
Log S (SILICOS-IT)	-2.14	0.40	-1.17	-2.14	-0.96	-0.29	-0.49	-3.24	-3.42	-3.01
Solubilité	2.09e+00 mg/ml; 7.19e-03 mol/l	8.94e+02 mg/ml; 2.52e+00 mol/l	9.40e+00 mg/ml; 6.81e-02 mol/l	2.09e+00 mg/ml; 7.19e-03 mol/l	2.69e+01 mg/ml; 1.10e-01 mol/l	3.15e+02 mg/ml; 5.15e-01 mol/l	1.87e+02 mg/ml; 3.21e-01 mol/l	1.73e-01 mg/ml; 5.73e-04 mol/l	1.04e-01 mg/ml; 3.82e-04 mol/l	1.46e-01 mg/ml; 9.71e-04 mol/l
Classe	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble

3.2. Propriétés pharmacocinétiques

En ce qui concerne les caractéristiques pharmacocinétiques des composés étudiés, les résultats de l'absorption intestinale ; la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ; l'interaction avec la P-gp et l'effet des enzymes du cytochrome P450 sont présentés dans le Tableau 3.4.

La majorité des composés ont présenté une absorption gastro-intestinale élevée (ex. catéchine, acide *p*-OHbenzoïque, epicatéchine, quercétine, naringénine, carvacrol). Cette absorption élevée garantit des concentrations plasmatiques efficaces, indépendamment de la prise alimentaire, ce qui en fait un candidat pratique pour l'administration orale (Aissaoui et al., 2024), tandis que l'acide chlorogénique, acide *p*-coumarique, la rutine et la naringine montrent une absorption faible.

Concernant la perméabilité, seulement l'acide *p*-OHbenzoïque et le carvacrol ont franchi la barrière hémato-encéphalique ($\log BB > -0.3$), ce qui suggère un potentiel neuroactif de ces molécules (Pajouhesh et al., 2005).

Cependant, les autres molécules ont présenté des valeurs de $\log BB$ négatives, indiquant une absence de perméabilité cérébrale, ce qui est un avantage pour éviter d'éventuels effets secondaires neurologiques indésirables dans des applications thérapeutiques systémiques (Pajouhesh et al., 2005).

Les résultats montrent que certaines molécules telles que l'acide chlorogénique, l'acide *p*-OHbenzoïque, l'acide *p*-coumarique, la quercétine et le carvacrol ne sont pas des substrats de la *p*-glycoprotéine (P-gp), ce qui pourrait leur permettre d'éviter l'efflux cellulaire et ainsi améliorer leur biodisponibilité orale (Giacomini et al., 2010), alors que la catéchine, epicatéchine, la rutine, la naringine et naringénine sont des substrats de la *p*-glycoprotéine (P-gp), ce qui signifie qu'elles pourraient être rapidement éliminées par les mécanismes d'efflux cellulaire (Kitagawa et al., 2005).

Les résultats du Tableau 3.3 ont indiqué également qu'aucune des molécules n'est avérée un substrat du CYP3A4 ou du CYP2D6, ce qui signifie qu'elles ne sont pas susceptibles d'être métabolisées par ces enzymes. En outre, la quercétine, naringénine et carvacrol sont capables d'inhiber l'enzyme CYP1A2. Ces données confirment le concept selon lequel en présence d'un inhibiteur enzymatique, les médicaments fortement métabolisés par le système enzymatique inhibé, ont un métabolisme diminué, et leur demi-vie d'élimination plasmatique augmente (LaBella, 1991).

Tableau 3.4 – Les propriétés pharmacocinétiques des principes actifs de *S. transsylvanica* et *S. glutinosa*

	Catéchine	Acide chlorogénique	Acide <i>p</i> -OHbenzoïque	Epicatéchine	Acide <i>p</i> -coumarique	Rutine	Naringine	Quercétine	Naringénine	Carvacrol
Absorption GI	Élevé (68.829%)	Faible (36.377%)	Élevé (83.961%)	Élevé (68.829%)	Faible (21.424 %)	Faible (23.446 %)	Faible (25.796 %)	Élevé (77.207 %)	Élevé (91.31 %)	Élevé (90.843%)
Perméabilité BBB	Non (-1.054 log BB)	Non (-1.407 log BB)	Oui (-0.334 log BB)	Non (-1.054 log BB)	Non (-0.472 log BB)	Non (-1.899 log BB)	Non (-1.6 log BB)	Non (-1.098 log BB)	Non (-0.578 log BB)	Oui (0.407 log BB)
Substrat de P-gp	Oui	Non	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Non
CYP1A2 inhibiteur	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui
CYP2C19 inhibiteur	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
CYP2C9 inhibiteur	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
CYP2D6 inhibiteur	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
CYP3A4 inhibiteur	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
CYP2D6 substrat	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
CYP3A4 substrat	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Log Kp (perméabilité cutanée)	-7.82 cm/s	-8.76 cm/s	-6.02 cm/s	-7.82 cm/s	-6.54 cm/s	-10.26 cm/s	-10.15 cm/s	-7.05 cm/s	-6.17 cm/s	-4.74 cm/s
Clairance (logml/-min/kg)	0.183	0.307	0.593	0.183	0.612	-0.369	0.318	0.407	0.06	0.207

Parmi les composés étudiés, plusieurs ont montré une perméabilité cutanée favorable selon le modèle de Potts et Guy (1992), ce qui représente un atout majeur pour leur utilisation par voie topique. Le carvacrol, avec une valeur de Log Kp de -4.47 cm/s, présente la meilleure perméabilité, ce qui indique une capacité élevée à traverser la peau sans nécessiter de formulation spécifique (Potts et al., 1992) (Daina et al., 2017). L'acide *p*-OHbenzoïque (-6.02 cm/s), la naringénine (-6.17 cm/s) et l'acide *p*-coumarique (-6.54 cm/s) affichent également une perméabilité moyenne, considérée comme suffisante pour une application cutanée efficace, notamment si ces molécules sont incorporées dans des systèmes de formulation simples comme les gels ou les crèmes (Abraham et al., 1995), tandis que catéchine (-7.82), epicatéchine (-7.82) et quercétine (-7.05) rutine (-10.26), naringine (-10.15) et acide chlorogénique (-8.76) présentant une faible à très faible perméabilité cutanée indique une diffusion transdermique limitée (Potts et al., 1992). Ces résultats s'inscrivent dans l'intervalle prédictif du modèle, où les valeurs de log Kp varient généralement entre -3 et -10 cm/s, reflétant la diversité des profils de perméabilité selon les propriétés physico-chimiques des molécules.

Enfin, les résultats indiquent que l'acide *p*-coumarique (0.612 log ml/min/kg) et l'acide *p*-OHbenzoïque (0.593 log ml/min/kg) possèdent les clairances les plus élevées parmi les composés étudiés, suggérant une élimination rapide nécessitant potentiellement des administrations plus fréquentes pour maintenir un effet thérapeutique (Obach, 1999). En revanche, la rutine présente une valeur de clairance négative (-0.369 log ml/min/kg), indiquant une accumulation possible dans l'organisme, favorable à une action prolongée mais pouvant augmenter le risque de toxicité cumulative (Halliwell, 2007). La clairance modérée observée pour d'autres composés comme la catéchine (0.183 log ml/min/kg), la quercétine (0.407 log ml/min/kg) et le carvacrol (0.207 log ml/min/kg) reflète un équilibre entre élimination et persistance, propice à un profil pharmacocinétique stable (Kerns et al., 2008).

3.3. Toxicité

Le Tableau 3.5 fournit des informations toxicologiques des composés phénoliques de *Salvia trans-sylvanica* et *Salvia glutinosa*. Les données indiquent que toutes les molécules étudiées ne présentent pas de génotoxique selon le test d'Ames, ce qui est un critère favorable pour leur utilisation potentielle en pharmacologie (Mortelmans et al., 2000).

Tableau 3.5 – Toxicité

	Catéchine	Acide chloro-génique	Acide <i>p</i> -OHbenzoïque	Epicatéchine	Acide <i>p</i> -coumarique	Rutine	Naringine	Quercétine	Naringénine	Carvacrol
Toxicité AMES	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Dose maximale tolérée (chez l'humain) log mg/kg/jour	0.438	-0.134	0.846	0.438	0.697	0.452	0.43	0.499	-0.176	1.007
Toxicité aiguë orale chez le rat (<i>DL</i> ₅₀) mol/kg	2.428	1.973	2.255	2.428	1.8	2.491	2.495	2.471	1.791	2.074
Toxicité chronique orale chez le rat (LOAEL) log mg/Kg/jour	2.5	2.982	2.483	2.5	2.639	3.673	4.202	2.612	1.944	2.212
Hépatotoxicité	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui
Sensibilité cutanée	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui
Toxicité sur <i>T.pyrifomis</i> log ug/L	0.347	0.285	0.268	0.347	0.284	0.285	0.285	0.288	0.369	0.387
Toxicité pour poissons Minnow log Mm	3.585	5.741	1.812	3.585	2.003	7.677	6.042	3.721	2.136	1.213

Les valeurs de la dose maximale tolérée montrent une variabilité importante entre les composés. Le carvacrol (1.007 log mg/kg/jour) et l'acide *p*-OHbenzoïque (0.846 log mg/kg/jour) présentent des doses plus élevées, indiquant une meilleure tolérance chez l'humain (Brown et al., 2018). À l'inverse, la naringénine (-0.176 log mg/kg/jour) et l'acide chlorogénique (-0.134 log mg/kg/jour) affichent des valeurs négatives, suggérant une faible tolérance à ces substances.

L'analyse de la toxicité aiguë orale chez le rat (DL_{50}) des composés individuels montre des valeurs comprises entre 1,791 et 2,495 mol/kg, suggérant que ces molécules sont relativement sûres à des doses courantes (OECD, 2001). En comparaison, les extraits de *Salvia transsylvanica* et *Salvia glutinosa* contiennent des concentrations élevées de ces composés phénoliques, notamment la catéchine, la rutine et l'epicatéchine, dont les DL_{50} respectifs se situent également dans cette fourchette de sécurité. Cette similitude indique que l'exposition aux extraits de ces plantes est peu susceptible de provoquer une toxicité aiguë orale, sous réserve que les doses administrées restent dans les limites recommandées par les normes toxicologiques internationales (OECD, 2001).

La dose minimale de la toxicité chronique orale (LOAEL) présente des valeurs variables, ce qui signifie que certaines substances peuvent présenter un risque à long terme à des doses élevées (Greimer et al., 2006). Par exemple, des composés tels que la naringine et la rutine, identifiés en quantités importantes dans les extraits de *Salvia glutinosa* ($0,6689 \pm 0,0559$ mg/g et $4,0702 \pm 0,6365$ mg/g respectivement), possèdent des valeurs LOAEL relativement élevées (4,202 log mg/g/jour et 3,673 log mg/g/jour), suggérant une toxicité chronique potentielle uniquement à des doses très élevées. En revanche, des composés présents en plus faibles concentrations dans *Salvia transsylvanica*, comme le *p*-OHbenzoïque (0,1139 log mg/g; LOAEL $\simeq 2,483$ log mg/g/jour) ou le carvacrol ($0,2393 \pm 0,0507$ mg/g; LOAEL $\simeq 2,212$ log mg/g/jour), atteignent leur seuil toxique chronique à des doses plus faibles, ce qui pourrait indiquer une vigilance accrue vis-à-vis de ces composants, même à plus faibles doses d'exposition prolongée (Mocan et al., 2020)(Greimer et al., 2006).

En ce qui concerne l'hépatotoxicité, seul le carvacrol est identifié comme potentiellement hépatotoxique selon les prédictions *in silico* réalisées via PkCSM, ce qui est cohérent avec certaines études expérimentales ayant mis en évidence une altération du métabolisme hépatique (Karkabounas et al., 2006). Toutefois, les concentrations détectées dans les extraits de *S.transsylvanica* ($239,3 \pm 50,7$ mg/kg) et de *S.glutinosa* ($183,3 \pm 0,3$ mg/kg) (Mocan et al., 2020) restent très inférieures à la dose aiguë de toxicité rapportée chez le rat (DL_{50} orale $\simeq 810$ mg/kg) (Guimarães et al., 2010). Par conséquent, bien que le carvacrol présente un profil de toxicité hépatique potentiel, les niveaux présents dans ces extraits restent faibles et peu susceptibles d'induire une hépatotoxicité dans les conditions d'utilisation classiques.

En ce qui concerne la sensibilisation cutanée, il est important de noter que seul le carvacrol a été prédit comme composé potentiellement sensibilisant, selon les outils *in silico* (PkCSM) et des données

rapportées par le (SCCS, 2012). Bien que ce risque soit reconnu, les teneurs mesurées dans *S. transsylvanica* ($239,3 \pm 50,7 \mu\text{g/g}$) et *S. glutinosa* ($183,3 \pm 0,3 \mu\text{g/g}$) (Mocan et al., 2020) restent relativement faibles. Ces concentrations sont nettement inférieures aux seuils généralement associés à une réaction allergique significative, ce qui laisse supposer un risque limité lors d'une application topique modérée.

De plus, les valeurs de toxicité sur *Tetrahymena pyriformis* qui est un modèle écotoxique, varient entre $0.268 - 0.387 \log \mu\text{g/L}$. Ces valeurs indiquent une faible toxicité pour cette espèce. Cela suggère que ces composés ont un impact limité sur les micro-organismes aquatiques (Schultz, 2003).

Enfin, les valeurs de toxicité pour le vairon (Minnow toxicity) varient entre $1.213 - 7.677 \log \text{mM}$. La rutine et la naringine ont les valeurs les plus élevées, indiquant une faible toxicité pour les poissons. En revanche, le carvacrol montre une toxicité plus élevée, ce qui pourrait poser des risques pour les écosystèmes aquatiques à des concentrations élevées (EPA, 2002).

3.4. Chimie médicinale et accessibilité synthétique

La présence d'alertes PAINS et Brenk indiquent un risque de faux positifs dans les tests biologiques (Baell et al., 2010). Les molécules qui contiennent un motif catéchol, sont souvent associées à une réactivité élevée (J. B. Baell et al., 2017).

Les données du Tableau 3.6 montrent que les molécules catéchine, acide chlorogénique, epicatéchine, rutine et quercétine ont donné d'alerte concernant la présence de fragment de catéchol montré dans la figure 3; suggérant que ces composés sont très probablement instables ou susceptibles d'interférer avec les tests biologiques (Irwin et al., 2015). Par contre, l'alerte structurelle PAINS obtenu zéro violation pour les molécules acide *p*-OHbenzoïque, acide *p*-coumarique, naringine, naringénine et carvacrol; indiquant que ces molécules sont stables.

Tableau 3.6 – Chimie médicinale

	Catéchine	Acide chlorogénique	Acide <i>p</i> -OHbenzoïque	Epicatéchine	Acide <i>p</i> -coumarique	Rutine	Naringine	Quercétine	Naringénine	Carvacrol
PAINS	1 alerte : catéchol	1 alerte : catéchol	0 alerte	1 alerte : catéchol	0 alerte	1 alerte : catéchol	0 alerte	1 alerte : catéchol	0 alerte	0 alerte
Brenk	1 alerte : catéchol	2 alertes : catéchol, michael-acceptor ₁	0 alerte	1 alerte : catéchol	2 alertes : michael-acceptor–1, sulfonic-acid–2	1 alerte : catéchol	0 alerte	1 alerte : catéchol	0 alerte	0 alerte
Leadlikeness	Oui	Non ; 1 violation : PM>350	Non ; 1 violation : PM<250	Oui	Non ; 1 violation : PM<250	Non ; 1 violation : PM>350	Non ; 1 violation : PM>350	Oui	Oui	Non ; 1 violation : PM<250
Accessibilité synthétique	3.50	4.16	1	3.50	2.30	6.52	6.16	3.23	3.01	1.00

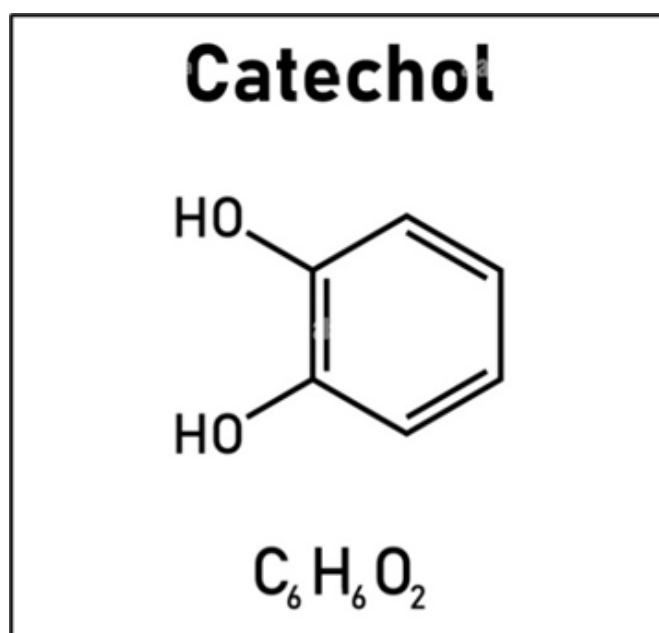


Figure 3.1 – Structure chimique du catéchol

En ce qui concerne le filtre de Brenk, les molécules catéchine, acide chlorogénique, epicatéchine, rutine et quercétine ont déclenché des alertes liées aux motifs catéchol, confirmant leur potentiel de réactivité élevé. De plus, l'acide chlorogénique et l'acide *p*-coumarique ont présenté une alerte supplémentaire liée à la présence d'un accepteur de Michael, ce qui pourrait augmenter leur risque de réactions non spécifiques dans un environnement biologique (Boucharga, 2018).

Par ailleurs, le critère de Leadlikeness permet d'évaluer si une molécule possède des propriétés favorables pour être un "point de départ" pour l'optimisation (Teague et al., 1999). Les résultats montrent que catéchine, epicatéchine, quercétine, naringénine respectent les critères de leadlikeness, tandis que acide chlorogénique, rutine, naringine, acide *p*-OHbenzoïque, acide *p*-coumarique et carvacrol présentent des violations, principalement en raison d'une masse moléculaire trop élevée ou trop faible.

La facilité de synthèse d'un médicament est donnée par le score d'accessibilité synthétique (SA). La molécule qui donne un score compris entre 1 et 10 est facile à synthétiser (Abdelli et al., 2020). Selon les résultats indiqués dans le Tableau 3.4, toutes nos molécules sont faciles à synthétiser.

3.5. La similarité médicamenteuse et biodisponibilité

La règle de Lipinski énonce que les médicaments doivent respecter certains critères physico-chimiques tels que le poids moléculaire, le nombre d'atomes d'hydrogène accepteurs et donneurs de liaisons hydrogène, le log P, pour être efficaces (Lipinski, 2004). Selon les résultats du tableau 3.7, on observe que la majorité des composés sont conformes à la règle de lipinski, ce qui suggère une bonne absorption poten-

tielle, alors que la rutine et naringine possèdent trois violations chacune ($PM > 500$, $NorO > 10$, $NHorOH > 5$), ce qui les rend peu propices à une bonne absorption orale selon ces règles (Lipinski, 2004).

Parallèlement, la règle de Ghose est similaire à la règle de Lipinski, mais elle utilise une plage de poids moléculaire différente (Ghose et al., 1998). D'après les résultats du tableau 3.7, on remarque que les composés (catéchine, epicatéchine, acide *p*-coumarique, quercétine, naringénine) sont respectés la règle de Ghose, tandis que, les autres composés ne respectent pas la règle de Ghose, où l'acide chlorogénique possède une violation ($WLOGP < -0.4$), alors que l'acide *p*-OH benzoïque a trois violations ($PM < 160$, $MR < 40$, nombre d'atomes < 20) et la rutine et naringine possèdent quatre violations chacune ($PM > 480$, $WLOGP < -0.4$, $MR > 130$, nombre d'atomes > 70), tandis que le carvacrol a une violation ($PM < 160$), ces violations ce qui les rend peu conformes aux critères de Ghose (Ghose et al., 1999).

En ce qui concerne la règle de Veber mesure la flexibilité moléculaire et évalue si une molécule est capable de se plier pour se lier à une enzyme cible (Veber et al., 2002). D'après les résultats obtenus, on observe que la plupart des composés sont respectés la règle de veber, indiquant une bonne perméabilité potentielle. Alors que l'acide chlorogénique, rutine et naringine ont une violation chacune ($TPSA > 140$), ce qui suggère une moins bonne perméabilité membranaire (Veber et al., 2002).

Par ailleurs, la règle d'Egan et la règle de Muegge sont également utilisées pour évaluer la biodisponibilité d'un médicament en mesurant sa capacité à franchir les barrières biologiques (Jia et al., 2020). Les résultats indiquant que la majorité des composés sont respectés la règle d'Egan, tandis que l'acide chlorogénique, rutine naringine possèdent une violation chacune ($TPSA > 131.6$). En ce qui concerne la règle de Muegge, catéchine, epicatéchine, acide *p*-coumarique, quercétine, naringénine sont respectés la règle de Muegge, alors que naringine, acide chlorogénique, acide *p*-OH benzoïque, rutine et carvacrol ne respectent pas la règle de Muegge (Acide chlorogénique possède deux violations ($TPSA > 150$, $H\text{-don} > 5$) et acide *p*-OH benzoïque a une violation ($PM < 200$), rutine possède quatre violations.

Tableau 3.7 – .Similarité médicamenteuse et biodisponibilité des principes actifs de *S. transsylvanica* et *S. glutinosa*

	Catéchine	Acide chlorogénique	Acide <i>p</i> -OHbenzoïque	Epicatéchine	Acide <i>p</i> -coumarique	Rutine	Naringine	Quercétine	Naringénine	Carvacrol
Lipinski	Oui ; 0 violation	Oui ; 1 violation : NHorOH>5	Oui ; 0 violation	Oui ; 0 violation	Oui ; 0 violation	Non ; 3 violations : MW>500, NorO>10, NHorOH>5	Non ; 3 violations : MW>500, NorO>10, NHorOH>5	Oui ; 0 violation	Oui ; 0 violation	Oui ; 0 violation
Ghose	Oui	Non ; 1 violation : WLOGP<-0.4	Non ; 3 violations : MW<160, MR<40, #atoms<20	Oui	Oui	Non ; 4 violations : MW>480, WLOGP<-0.4, MR>130, #atoms>70	Non ; 4 violations : MW>480, WLOGP<-0.4, MR>130, #atoms>70	Oui	Oui	Non ; 1 violation : MW<160
Veber	Oui	Non ; 1 violation : TPSA>140	Oui	Oui	Oui	Non ; 1 violation : TPSA>140	Non ; 1 violation : TPSA>140	Oui	Oui	Oui
Egan	Oui	Non ; 1 violation : TPSA>131.6	Oui	Oui	Oui	Non ; 1 violation : TPSA>131.6	Non ; 1 violation : TPSA>131.6	Oui	Oui	Oui
Muegge	Oui	Non ; 2 violations : TPSA>150, H-don>5	Non ; 1 violation : MW<200	Oui	Oui	Non ; 4 violations : MW>600, TPSA>150, H-acc>10, H-don>5	Non ; 3 violations : TPSA>150, H-acc>10, H-don>5	Oui	Oui	Non ; 2 violations : MW<200, Heteroatoms<20
Score de biodisponibilité	0.55	0.11	0.85	0.55	0.56	0.17	0.17	0.55	0.55	0.55

(PM > 600, TPSA > 150, H-acc > 10, H-don > 5) et Naringine possède trois violations (TPSA > 150, H-acc > 10, H-don > 5), carvacrol a deux violations (PM < 200, Heteroatoms < 20).

Selon les résultats de tableau 3.7, les composés catéchine, epicatéchine, acide *p*-coumarique, quercétine, naringénine ont été respectés les cinq règles alors que acide chlorogénique, acide *p*-OHbenzoïque, carvacrol possèdent multiples violations de quelques filtres tandis que rutine, naringine ont enfreint toutes les règles. Donc les composés catéchine, epicatéchine, acide *p*-coumarique, quercétine, naringénine s'alignent à tous les paramètres de ressemblance aux médicaments tout comme aux règles de Lipinski et ses collaborateurs indiquant que ces cinq composés du cladode sont plus probable d'être proposés comme des médicaments oraux (Berrabeh et al., 2022).

Enfin, le score de biodisponibilité indique la probabilité qu'un composé atteigne sa cible thérapeutique en quantités suffisantes pour être efficace (Gensemer, 1999). D'après le tableau 3.7, on observe que l'acide *p*-OHbenzoïque a le score de biodisponibilité le plus élevé (0,85), indiquent une excellente biodisponibilité, cependant catéchine, epicatéchine, acide *p*-coumarique, quercétine, naringénine et carvacrol ont des scores intermédiaires (0.55-0.56), suggérant une biodisponibilité modérée alors que, rutine, naringine et acide chlorogénique ont le score le plus faible (≤ 0.17), ce qui est cohérent avec leurs multiples violations des règles pharmacocinétiques (Martin, 2005).

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les plantes médicinales représentent une source précieuse de composés naturels bioactifs. Utilisées depuis l'Antiquité pour leurs propriétés thérapeutiques, elles continuent aujourd'hui à occuper une place importante dans la recherche pharmaceutique. La tendance actuelle consiste à exploiter la richesse chimique des végétaux dans la découverte de nouveaux médicaments, en s'appuyant sur les méthodes de chimie computationnelle de plus en plus performantes.

Dans ce contexte, notre travail s'est focalisé sur l'évaluation *in silico* des propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques de dix composés phénoliques identifiés dans les deux espèces (*Salvia glutinosa* et *Salvia transsylvanica*). L'objectif principal était de prédire leur comportement pharmacologique, leur toxicité potentielle et leur capacité à traverser les barrières biologiques, à l'aide des plateformes SwissADME et PkCSM.

Les résultats obtenus montrent que la majorité des composés étudiés respectent les critères d'absorption, de biodisponibilité orale, de non-génotoxicité (test d'Ames), et présentent un bon profil pharmacocinétique selon les règles de Lipinski, Veber, Egan et Muegge. Certains d'entre eux, tels que la quercétine, la catéchine ou encore le carvacrol, montrent un potentiel prometteur en tant que candidats médicaments grâce à leur stabilité, leur faible toxicité et leur accessibilité synthétique.

Toutefois, ces observations *in silico* doivent être validées par des essais complémentaires *in vitro* et *in vivo* pour confirmer leur efficacité thérapeutique réelle et leur innocuité chez l'être humain. En perspective, il serait pertinent de :

- Réaliser une analyse plus approfondie de la composition chimique de ces deux espèces par des techniques chromatographiques et spectrométriques.
- Isoler et tester *in vitro* les composés identifiés sur des lignées cellulaires ciblées (cancer, inflammation, infection...).
- Étudier les interactions moléculaires des composés avec des cibles spécifiques par des simulations de docking moléculaire.
- Évaluer leur efficacité pharmacologique *in vivo*, notamment par des modèles animaux d'induction de pathologies.
- Développer des formulations galéniques (gels, crèmes ou comprimés) à base de ces extraits pour des applications cliniques futures.

En fin, ce travail constitue une étape préliminaire importante dans la valorisation pharmaceutique de *Salvia glutinosa* et *Salvia transsylvanica*, et ouvre la voie vers de nouvelles pistes de recherche en pharmacognosie et chimie médicinale.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références

- Abdelatif et al., S. H. (2021). Prédiction in silico des propriétés pharmacologiques de certains dérivés flavoniques.
- Abdelli et al., I. (2020). In silico study the inhibition of angiotensin converting enzyme 2 receptor of COVID-19 by *Ammoides verticillata* components harvested from Western Algeria. , 2-12.
- Abraham et al., M. H. (1995). The factors that influence skin penetration of solutes. (1), 8-16.
- Aissaoui et al., A. (2024). Conception d'une nouvelle série de triazolés et étude de leur activité antifongique in silico.
- Ali et al., J. (2012). Quantitative estimation of drug-likeness for solubility and permeability using molecular descriptors. (4), 920-928.
- Ames et al., B. N. (1975). Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. (6), 347-364.
- Azzouz et al. (2024). Evaluation in vitro et in silico de l'efficacité anticancéreuse, antidiabétique, anti-inflammatoire et antibactérienne de la naringine extraite du pamplemousse .
- Baell et al. (2010). New Substructure Filters for Removal of Pan Assay Interference Compounds (PAINS) from Screening Libraries and for Their Exclusion in Bioassays . (7), 2719-2740.
- Baell et al., J. B. (2017). Seven year itch : Pan-assay interference compounds (PAINS) in 2017—Utility and limitations. (1), 20-19.
- Bardy, T. (2017, Consulté le 25 avril 2022). La révolution des essais cliniques «in silico» . , <https://hemispheredroitinstitut.blogspot.com/2017/07/la-revolution-des-essais-cliniques-in.html>.
- Barret, R. (2018). Principes Fondamentaux de Chimie Thérapeutique : Médicaments, Propriétés Physico-Chimiques, Prodrogues, Pharmacophore.
- BenAbdallah et al., H. (2017). Effet du stress salin sur le comportement de quelques écotypes du figuier de barbarie (*Opuntia ficus indica* Mill) dans la région de Hodna.
- BenSahal et al., S. (2021). La prédiction in silico des propriétés ADME des molécules des huiles essentielles de *Myrtus communis* L.
- Berrabeh et al., A. (2022). *Opuntia ficus indica* : Évaluation du profil ADMET in silico, valorisation de l'espèce de la région de DJEBALLA Tlemcen par un essai de formulation, contrôle qualité et une évaluation de l'action sur la chevelure du suc du cladode .
- Biganska, O. (2010). Étude physico-chimique des solutions de cellulose dans la N-Méthylmorpholine-N-Oxyde. Thèse de Doctorat . , Français.
- Boucharga, S. (2018). Modélisation des interactions protéine-petites molécules : étude de la relation structure –fonction dans le cas des lipases . , Université badjimokhtar-annaba.

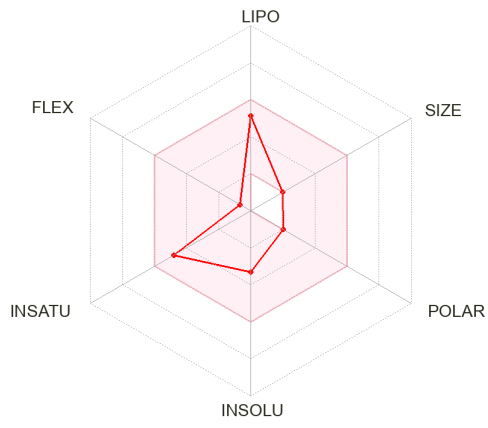
- Brenk et al., R. (2008). Lessons Learnt from Assembling Screening Libraries for Drug Discovery for Neglected Diseases. (3), 435-444.
- Chang et al., C. Y. (2007). Review article : Drug hepatotoxicity . (10), 1135-1151.
- Chedik, L. (2017). Prédiction in silico de l'absorption intestinale et de la pénétration cérébrale des pesticides chez l'homme . , Université de Rennes 1.
- Cheng, T. (2007). Calcul des coefficients de partage octanol-eau en guidant un modèle additif avec des connaissances. (47), 2140-2148.
- Chrysanthi, P. (2021). Les méthodes in silico dans la recherche pharmaceutique. , Thèse d'exercice.
- Clebsch, B. (2003). The new book of salvias : Sages for every garden (Rev. and expanded ed.).
- Daina et al., A. (2014). ILOGP : a simple, robust, and efficient description of n-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach. (7).
- Daina et al., A. (2017). SwissADME : a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. (7), Article number : 42717.
- Dascălu et al., A. M. (2020). In silico prediction of pharmacokinetic and toxicity profiles of some selective serotonin reuptake inhibitors. (4), 651-658.
- Delaney, S. J. (2004). ESOL : Estimating aqueous solubility directly from molecular structure. (3), 1000-1005.
- Douglas et al., E. (2015). pkCSM : Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. (9), 4066-4072.
- Egan et al., W. J. (2000). Prediction of drug absorption using multivariate statistics. (21), 3867-3877.
- EPA. (2002). (Environmental Protection Agency).
- Fellah et al., S. (2006). Extraction et étude des huiles essentielles de la *Salvia officinalis* cueillie dans deux régions différentes de la Tunisie. (2), 193-202.
- Francois, N. (2010). Identification de polyphénols.
- Gensemer. (1999). The Bioavailability and Toxicity of Aluminum in Aquatic Environments. (4), 315-450.
- Ghose et al., A. K. (1998). Prediction of Hydrophobic (Lipophilic) Properties of Small Organic Molecules Using Fragmental Methods : An Analysis of ALOGP and CLOGP Methods. (21), 3762-3772.
- Ghose et al., A. K. (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. a qualitative and quantitative characterization of known drug databases. (1), 55-68.
- Giacomini et al., K. M. (2010). Membrane transporters in drug development. (3), 215-236.
- Greimer et al., H. (2006). Toxicology and Risk Assessment : A Comprehensive Introduction.
- Guengerich, F. B. (2008). Cytochrome P450 and Chemical Toxicology. *J. Chem. Res. Toxicol.* , 70-80.

- Guimarães et al., A. G. (2010). Carvacrol attenuates mechanical hypernociception and inflammatory response. (3), 239-301.
- Hafied, A. (2022). Étude QSAR de dérivés de pyrimidine et leur activité biologique. Mémoire de master en Chimie pharmaceutique. , Université Mohamed Khider de Biskra.
- Halgren, T. A. (1996). Merck Molecular Force Field. I. Basis, Form, Scope, Parameterization and Performance of MMFF94. , 490-519.
- Halliwell, B. (2007). Biochemistry of oxidative stress. (5), 1147-1150.
- Hamidpour et al., M. (2014). «Chemistry, Pharmacology, and Medicinal Property of Sage (*Salvia*) to Prevent and Cure Illnesses such.
- Irwin et al. (2015). An aggregation advisor for ligand discovery. (17), 7076-7087.
- Janicsak et al., G. (2010). Comparative study of the antioxidant activities of eleven *Salvia* species. (2), 227-230.
- Jia, C., Yang, J., YLi, G., Fei, Hao, G., & Fu, Y. (2020). A Drug-Likeness Toolbox Facilitates ADMET Study in Drug Discovery. (1), 248-258.
- Karkabounas, O. K. K., T Daskalou, P. V. K., M Zelovitis, I. M., Evangelou, A. L. P., A M Kotsis, N., & I, S. (2006). Anticarcinogenic and antiplatelet effects of carvacrol.
- Kerns et al., E. H. (2008). Drug-like Properties : Concepts, Structure Design and Methods : From ADME to Toxicity Optimization. 1er édition.
- Kew Gardens. (n.d., 10 mai 2025). *Salvia transsylvanica*. , <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:457417-1>.
- Kim, S. (2021). Exploring chemical information in PubChem. (8), e217.
- Kitagawa et al. (2005). Structure–Activity Relationships of the Inhibitory Effects of Flavonoids on P-Glycoprotein-Mediated Transport in KB-C2 Cells. (12), 2274-2278.
- LaBella, F. S. (1991). Cytochrome P450 enzymes : ubiquitous" receptors" for drugs. (8), 1129-1132.
- Li, A. P. (2001). Screening for human ADME/Tox drug properties in drug discovery. (6), 357-366.
- Lipinski, C. A. (2000). Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. (1), 235-249.
- Lipinski, C. A. (2004). Lead-and Drug-like Compounds : The Rule-of-Five Revolution. (4), 337-341.
- Lipinski et al., C. A. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. , 3-25.
- Lovering et al., F. (2009). Escape from Flatland : Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success.
- Lu et al., Y. (2002). Polyphenolics of *Salvia* – A Review. (2), 117-140.

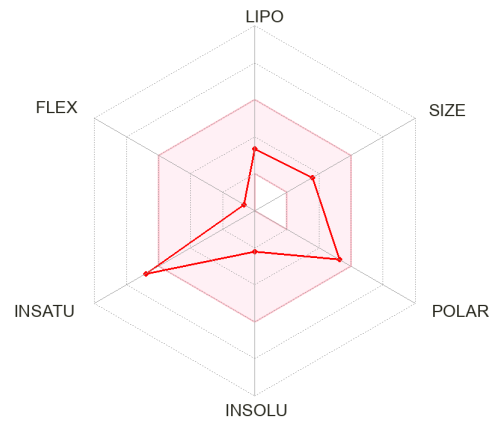
- Maklad et al., Y. A. (1999). Bioactivity studies of *Salvia transsylvanica* (Schur ex Griseb) grown in Egypt. (2), 147-150.
- Mannaert, E. (2005). Pharmacokinetic Profile of Long-Acting Injectable Risperidone at Steady-State : Comparison with Oral Administration. (5), 609-615.
- Martin, Y. C. (2005). A bioavailability score. (9), 3164-3170.
- MerviĆ et al. (2022). Comparative Antioxidant, Anti-Acetylcholinesterase and Anti- α -Glucosidase Activities of Mediterranean *Salvia* Species. (3), 625.
- Mocan, Fizesan, B. M. P. A., I Diuzheva A Locatelli, M. C. S. C. C. M. L. S., M, C. R. S., Zengin G Păltinean, R. B., & amp Crisan G, S. V. D. C. (2020). Chemical Constituents and Biologic Activities of Sage Species : A Comparison between *Salvia officinalis* L., *S. glutinosa* L. and *S. transsylvanica* (Schur ex Griseb. & amp; Schenk) Schur. (6), 488.
- Moriguchi et al. (1992). Méthode simple de calcul du coefficient de partage octanol/eau. , 127-130.
- Mortelmans et al. (2000). The Ames test : a review of its applications and limitations.
- Nachychko et al., V. (2020). On the Romanian endemic species of *Salvia* (Lamiaceae) and its natural hybrids : nomenclatural and taxonomic aspects. (3), 270-280.
- Nancy et al. (2009). La place des méthodes in silico, in vitro, in omic dans l'évaluation de la sécurité des médicaments. , 105-110.
- Newman et al. (2020). Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019 . (3), 770-803.
- Obach, R. S. (1999). Prediction of human clearance of twenty-nine drugs from hepatic microsomal intrinsic clearance data : an examination of in vitro half-life approach and nonspecific binding to microsomes. (11), 1350-1359.
- OECD. (s. d.). Guidelines for the Testing of Chemicals (2001).
- OECD. (2000). Test No. 423: Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method.
- OECD. (2001). Guidelines for the Testing of Chemicals. , Organisation for Economic Co-operation and Development.
- OECD. (2019). Test No. 203: Fish, Acute Toxicity Test.
- Ogu et al., C. (2009). Drug interactions due to cytochrome P450. (4), 421-430.
- Ouilia, S. (2010). Graphe de liaisons hydrogène dans les composés hybrides à matrice organique. (4), Université Mentouri-Constantine.
- Pajouhesh et al., H. (2005). Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. (4), 541-553.
- Perrot, E. (1944). Plantes médicinales du monde réalité.
- Potts et al., R. (1992). Predicting Skin Permeability. (5), 663-669.

- Quezel et al., P. (1963). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. , 793.
- SCCS. (2012). Opinion on fragrance allergens in cosmetic products.
- Schultz, T. (1997). Toxicity relationships of aromatic hydrocarbons in the Tetrahymena system. (1), 305-321.
- Schultz, T. (2003). Toxicity of Phenols to Tetrahymena pyriformis.
- Scully, R. (2008). Key to lamiaceae of Colorado (MintFamily). , USA Univ Colorado Press.
- Sedrati et al., A. (2020). Conception par modélisation et criblage virtuel d'inhibiteurs de récepteur LSD1. , Faculté des Sciences Exactes, des Sciences de La Nature et de La Vie, Département des Sciences de la Matière.
- She et al., B. (2000). («Drug design - from entry to the master (Chinese Edition)», Ed.). East China University of Science and Technology Press.
- Teague et al., S. (1999). The Design of Leadlike Combinatorial Libraries. (24), 3743–3748.
- Veber et al. (2000). Prediction of drug absorption using multivariate statistics. (21), 3867-3877.
- Veber et al. (2002). Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. (12), 2615–2623.
- Villar, H. O. (2002). Reviews in Computational Chemistry. , New York. 2001. xxxv+ 399 pp. 16× 24.5 cm. ISBN 0-471-39845-4. 150.00, ACS Publications.
- Wichtl, M. A. R. (2009). Plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. , 38-41.
- wikipedia. (1). https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/59/0_Salvia_glutinosa_-_Yvoire.JPG/800px-0_Salvia_glutinosa_-_Yvoire.JPG.
- wikipedia. (2). https://en.wikipedia.org/wiki/Salvia_transsylvanica/media/File:Lamiaceae_-_Salvia_transsylvanica.jpg.
- Wildman et al., S. A. (1999). Prediction of physicochemical parameters by atomic contributions. (5), 868–873.
- Site internet 1 : https://en.wikipedia.org/wiki/Polar_surface_area.
- Site internet 2 : https://fr.wikipedia.org/wiki/Réfractivité_molaire.
- Site internet 3 : <https://dev.drugbankplus.com/guides/terms/log-s>
- Site internet 4 : <http://admet.scbdd.com/home/interpretation/>.
- Site internet 5 : <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/logS.html>

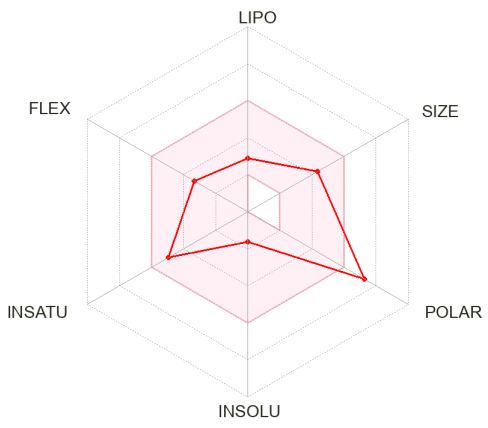
ANNEXE



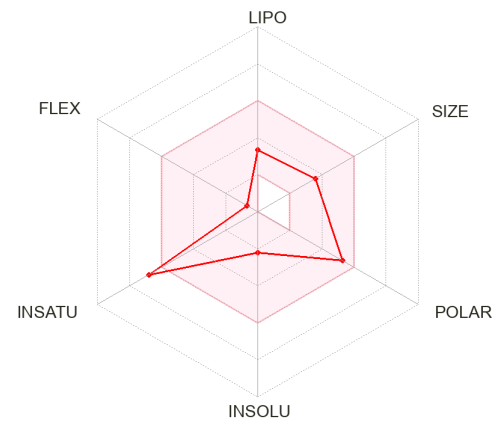
Catéchine



Carvacrol

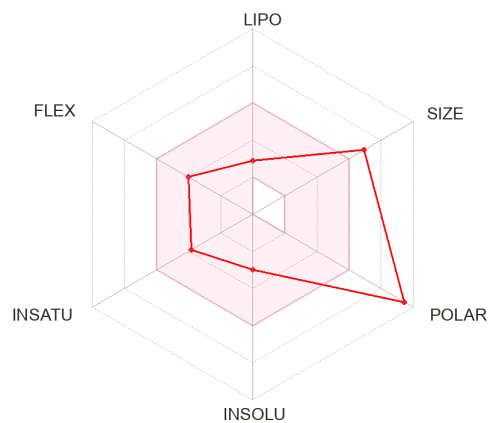
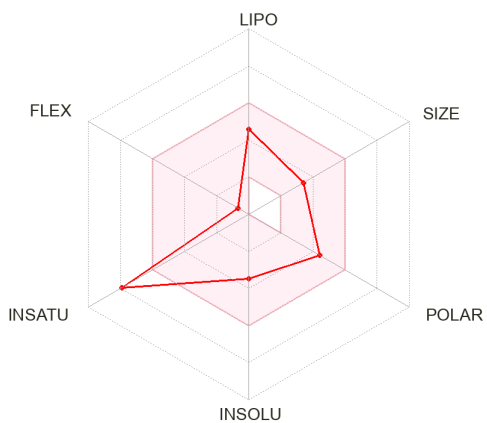


Acide chlorogénique



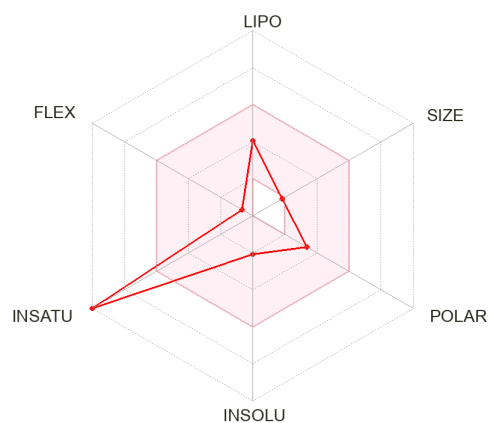
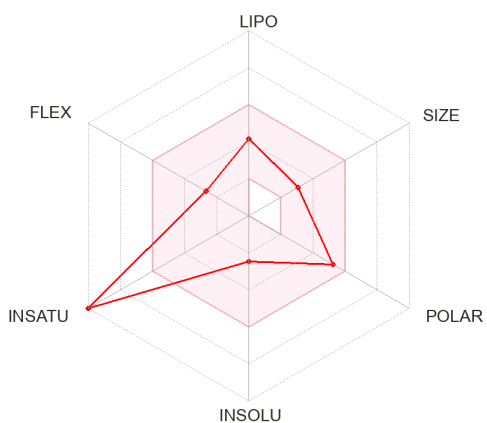
Epicatéchine

Figure 3.2 – Radar de catéchine ,carvacrol, acide chlorogénique et épicatechine.



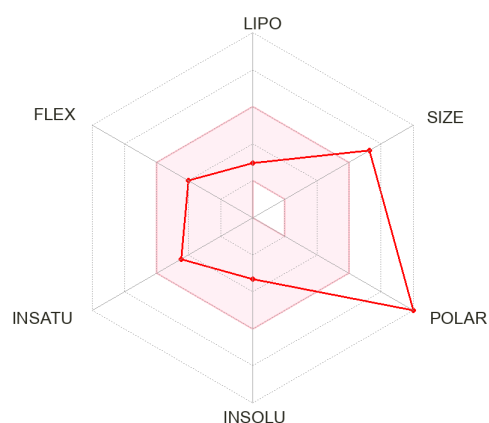
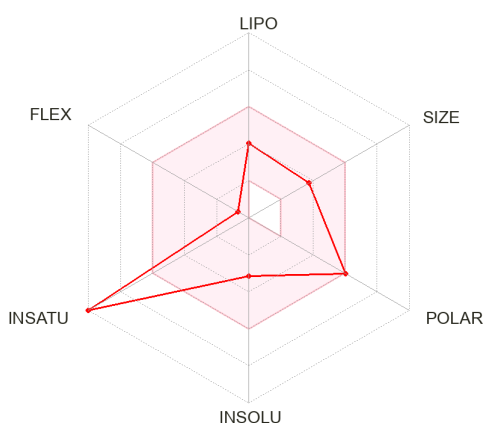
Naringénine

Naringine



Acide *p*-coumarique

Acide *p*-OHbenzoïque



Quercetine

Rutine

Figure 3.3 – Radar de naringinine ,naringine ,acide *p*-coumarique ,acide-OHbenzoïque ,quercetine et rutine

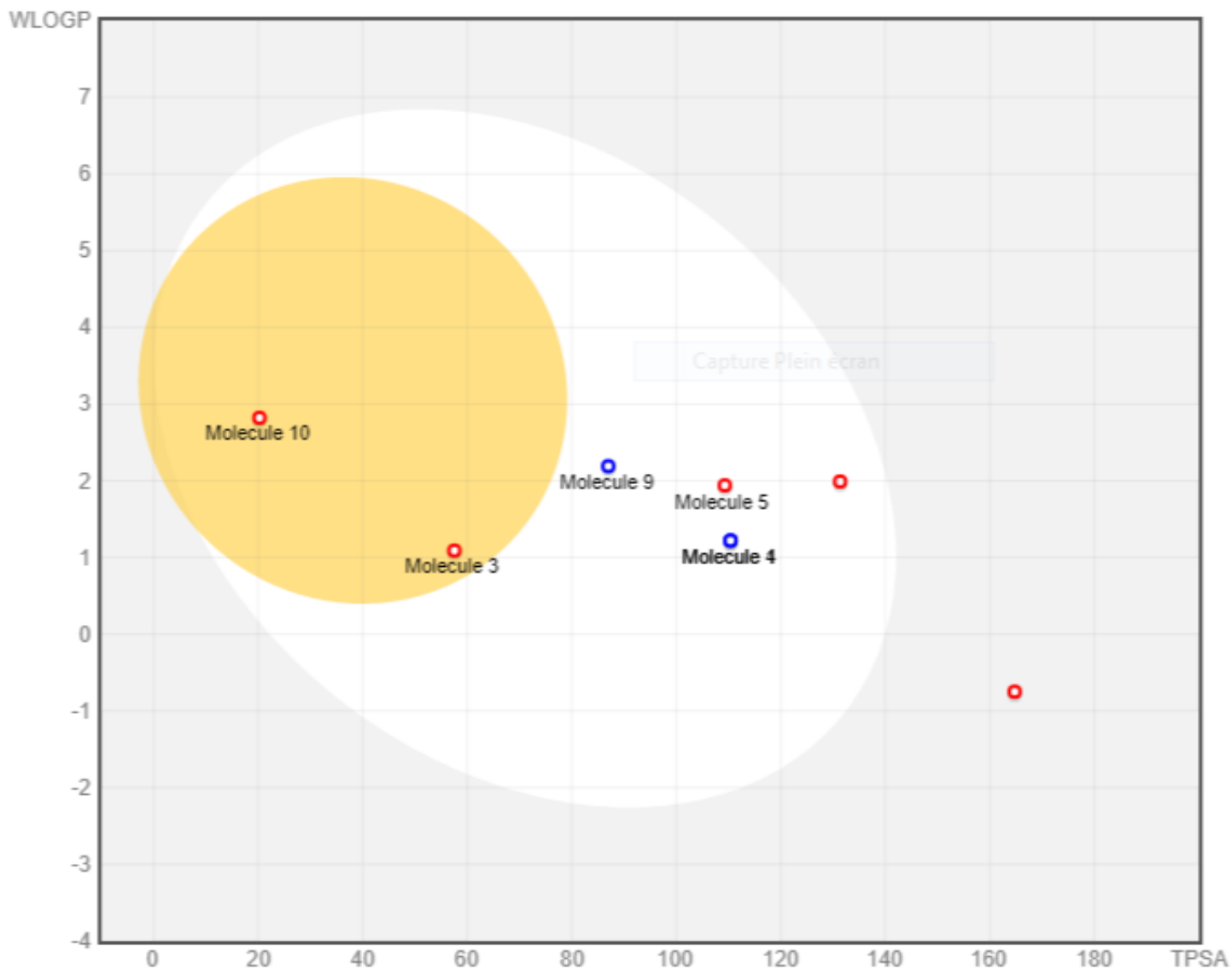


Figure 3.4 – Oeuf dur des principes actifs des deux plantes généré par swiss ADME. La zone jaune représente la perméabilité à travers BBB et la pénétration dans CNS. La zone blanche représente la perméabilité passive intestinale (HIA). Le gris correspond aux composés en dehors des zones de prédiction. Les points rouges indiquent les molécules non substrats de P-gp. Les points bleus les substrats de P-gp.