



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie
Département des sciences de la nature et de la vie

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : Biochimie appliquée

Réf. :

Présenté et soutenu par :
Fatiha HASSAINE ET Hanine RAHMANI

Le : jeudi 8 octobre 2020

Activité biologique des extraits de *Retama raetam.*

Jury :

Mme. Soulef KRIKER	MAA	Université de Biskra	Président
Mme. Lamia BOUDJEDJOU	MAA	Université de Biskra	Rapporteur
Mme. Laila BELLEBCIR	MAA	Université de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2019 - 2020

Remerciements

Avant tout, nous remercions Dieu tout-puissant, qui nous a aidés et nous a donné la force pour terminer ce travail et son succès.

Nous tenons à remercier :

Madame Boudjedjou. L, Enseignante au département de Biologie, Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie, Université Mohamed Kheider-Biskra, pour avoir accepté de nous encadrer et pour nous avoir guidé tout le temps.

Nous adressons nos remerciements aux membres de jury pour avoir accepté d'examiner notre mémoire.

Et merci infiniment à nos chers parents.

Nous remercions également toute personne qui a participé à la réalisation de ce travail que ce soit de loin ou de près et tous les professeurs qui ont contribué à notre éducation et à notre formation.

Dédicace

À mon cher père (Que Dieu ait pitié de lui), j'ai souhaité qu'il soit à côté de moi en ce moment.

À ma mère, Mon paradis dans ce monde.

À ma grande mère Zohra.

À ma seule chère, Sœur "Hafida" et mes frères" Adel, Mostapha, Mohammed, Tarik, Akram, Dodo".

À mon ami" Housseem".

À mes amies intimes,

Fathia, Marwa, Zinouba, Aziza, Hanine, Aya, Amira, Selma, Hayziya, Fatima, Sawsan.

Dédicace

A mes chères parents (Houssain et Khadidja), aucun hommage ne pourrait être à la hauteur, de le leur amour inestimable, leur confiance leur soutien, leur sacrifices et toute les valeurs qu'ils ont su m'inculquer .c'est grâce à eux que je suis arrivée la aujourd'hui. Que dieu les protège et leur procure bonne santé et longue vie.

Mes grands-parents Taibani Zohra, Rahmani Missoud

Et bien sur mes supers Frères Madjed, Choukri

A mes chères sœurs Rania, Ahlame, Rayane

*A mes tontons Choukri, Lazhar, babi, Maurade, Salim, Zoubire, Slaimane,
Mohammed, Said*

Et mes chères tantes Aicha, Khadra, Karima, Maissa, Aicha.

Et les familles Rahmani, Sayad, Hatal, Shel, Zikri, Djelali

*A mes amies intimes Khaoula, Fatiha, Marwa, Aziza, Sawsane, Zaineb, Amira,
Hayziya, Ahlame.*

Hanine

Sommaire

Remerciements

Dédicace

Liste des Tableaux

Liste des Figures

Liste des abréviations

Introduction 1

Premier partie : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1. SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1. Présentation de l'espèce étudiée	3
1.1.1. La famille des Fabaceae (Les légumineuses).....	3
1.1.2. Le Genre <i>retama</i>	3
1.1.3. L'espèce <i>Retama raetam</i>	3
1.1.3.1. Description botanique	3
1.1.3.2. Position systématique.....	4
1.1.3.3. Répartition géographique de <i>Retama raetam</i>	5
1.1.3.4. Les composés chimiques de <i>Retama raetam</i>	5
1.1.3.5. Utilisation en médecine traditionnelle.....	6
1.1.3.6. Intérêts écologique et économique	6
1.1.3.7. Les études antérieures	6
1.2. Les polyphénols	7
1.2.1. Définition	7
1.2.2. Classes des polyphénols.....	7
1.2.2.1. Flavonoïdes	8
1.2.2.1.1. Structure des flavonoïdes.....	8
1.2.2.1.2. Propriétés des flavonoïdes	8
1.2.2.1.3. Classes des Flavonoïdes	9
A. Flavonols.....	9

B. Flavones	9
C. Flavanones.....	9
D. Isoflavone.....	9
E. Chalcones, et aurones	9
F. Les anthocyanes	10
1.2.2.2. Anthocyanosides	10
1.2.2.3. Tanins	10
1.2.2.4. Phénols simples et les acides phénoliques	10
1.2.3. Activité biologique des polyphénols	10

Deuxième partie : PARTIE EXPÉRIMENTALE

Chapitre 2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1. Matériel.....	12
2.1.1. Les bases de données PubChem :	12
2.1.2. Principaux composés phénoliques de l'espèce <i>Retama retam</i>	12
2.1.3. Programmes utilisés	16
2.1.3.1. SwissADME.....	16
2.1.3.2. AdmetSAR	16
2.2. Méthodes d'évaluation <i>in silico</i> des propriétés ADMET.....	17
2.2.1. Propriétés physico-chimiques	18
2.2.1.1. La règle de Lipinski (règle des 5).....	18
2.2.1.2. La règle de Veber	18
2.2.1.3. Solubilité dans l'eau	19
2.2.2. Propriétés pharmacocinétiques	19
2.2.2.1. Absorption gastro-intestinale (GI).....	19
2.2.2.2. La perméabilité BBB.....	19
2.2.2.3. Inhibition de CYP 450.....	19
2.2.3. Toxicité	20
2.2.3.1. Mutagénicité par test d'Ames.....	20
2.2.3.2. Cancérogénicité.....	20
2.2.3.3. Inhibition de HERG	20

Chapitre 3. RÉULTATS ET DISCUSSION

3.1. Propriétés physico-chimiques	22
3.2. Propriétés pharmacocinétiques	25
3.3. Toxicité	28
Conclusion	30
Références bibliographiques	31

Annexes

Résumés

Liste des Tableaux

Tableau 1. Les principaux composés phénoliques de différentes parties de <i>Retama raetam</i> ...	13
Tableau 2. Les formes Smiles et les identifiants des molécules testées.....	14
Tableau 3. Le profil ADME des polyphénols de <i>R. raetam</i> à partir du serveur SwissADME.....	23
Tableau 4. Le profil ADME des polyphénols de <i>R. raetam</i> à partir du serveur SwissADME (suite).....	24
Tableau 5. Propriétés pharmacocinétiques des composés phénoliques de <i>R. raetam</i> à partir du serveur SwissADME.	26
Tableau 6. Profil de la toxicité des composés phénoliques de <i>R. raetam</i> à partir du serveur admetSAR.	29

Liste des Figures

Figure 1. a. Photographie de la fleur de <i>R. raetam</i> ; b. Photographie de fruit de <i>R. raetam</i> (Bokhari, 2016).	4
Figure 2. Photo de <i>Retama raetam</i> (Saada <i>et al.</i> , 2018).....	4
Figure 3. Structure de base des flavonoïdes (Ghedira, 2005).....	8
Figure 4. Page d'accueil de la base des donnes PubChem.....	12
Figure 5. Page d'accueil du serveur SwissADME.....	16
Figure 6. Page d'accueil du serveur admetSAR.	17

Liste des abréviations

Å : Angström.

ADMET : Absorption, distribution, métabolismes, excrétion et de toxicité.

AdmetSAR: Absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity structure activity relationship server.

ATP: Adénosine-tri-phosphate.

BBB: Blood-brain barrier.

CASRN: CAS Registry Number.

Cellules Hep-2: human epithelial cell line type 2.

CYP450: Cytochrome P450.

CYP1A2: Cytochrome P450 1A2.

CYP3A4: Cytochrome P450 3A4.

CYP2C19: Cytochrome P450 2C19.

CYP2C9: Cytochrome P450 2C9.

CYP2D6: Cytochrome P450 2D6.

2D: Deux dimensions.

EOR : Espèces oxygénées réactives.

GI: Gastrointestinal.

H bond A: Number Hydrogen bonds acceptors.

H bond D: Number Hydrogen bonds donors.

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

Log P : Logarithme décimal du coefficient de partage eau / 1-octanol.

PM : Poids moléculaire.

R Lipinski : Règle de Lipinski.

R : *Retama*.

R Veber : Règle de Veber.

TPSA: Topological polar surface area.

UV : Ultra violet.

Introduction

Introduction

Depuis des milliers d'années, l'homme utilise les plantes trouvées dans la nature, pour traiter et soigner des maladies (Sanago, 2006). Les plantes médicinales forment une source riche d'une ou des substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont précurseurs dans la synthèse de drogues utiles (Abayomi, 2010).

Les extraits de la plantes ont de nombreux effets bénéfiques sur la santé grâce à leur richesse en composés bioactifs (Saada *et al.*, 2018 ; Benabderrahim *et al.*, 2019)

L'Algérie abrite plus de 3000 espèces végétales dont 15% sont endémiques, auxquelles la population a recours à la médecine traditionnelle (Benguerba, 2008), Parmi lesquelles l'espèce *Rétama raetam* qui est connue pour avoir des propriétés hypoglycémiques, antioxydantes, antihypertensives et antibactériennes (Eddouks *et al.*, 2007 ; Xu *et al.*, 2015).

Les métabolites secondaires dont les polyphénols ont fait l'objet de nombreuses recherches *n vivo* et *in vitro*. C'est un groupe complexe de substances qui ont attiré une attention considérable en raison de leur rôle en thérapeutique comme vasculo-protecteurs, anti-inflammatoires, inhibiteurs enzymatiques, antioxydants et anti-radicalaires, en particulier les flavonoïdes et les proanthocyanidines (Bahorun, 1997 ; Simić *et al.*, 2012 ; León-González *et al.*, 2018).

L'industrie pharmaceutique moderne s'appuie encore largement sur la diversité des métabolites secondaires végétaux (Benguerba, 2008). Alors, La fabrication de nouveaux médicaments, qu'il soit à partir de ces métabolites secondaires ou d'autres composés est basée sur les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolismes, d'excrétion et de toxicité (AMET) des médicaments candidat ou des produits chimiques environnementaux.

Dans ce contexte s'inscrit le présent travail de recherche qui a pour objectif la prédiction *in silico* des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et de la toxicité des principaux composés phénoliques isolés de l'espèce *Retama raetam* à l'aide des serveurs SwissADME et admetSAR.

Ce manuscrit comprend trois chapitres, le premier chapitre est une synthèse bibliographique qui commence par un aperçu sur l'espèce *Retama raetam* (leur description, situation géographique, compositions chimique, intérêt et utilisation traditionnelle et les

études précédents sur notre plante), en plus de quelques notions indispensables sur les polyphénols et leurs activités biologiques,

Le deuxième chapitre décrit le matériel et les méthodes utilisées dans cette étude alors que le troisième chapitre sera consacré aux différents résultats obtenus et leur discussion.

Notre manuscrit sera clôturé par une conclusion et les perspectives.

Chapitre 1

Synthèse bibliographique

1.1. Présentation de l'espèce étudiée

1.1.1. La famille des Fabaceae (Les légumineuses)

Cette famille doit son nom à son fruit (De faba, la fève), appelé gousse ou légume, d'où le nom de légumineuses sous lequel cette famille est plus connue. C'est une grande famille constituée de plantes ligneuses (zones tropicales) et herbacées (zones tempérées) avec quelques arbres et arbustes.

En Algérie, les fabacées ligneuses occupent une place importante et jouent un rôle important dans l'équilibre du milieu naturel et la lutte contre la désertification (Boussahel, 2011).

1.1.2. Le Genre *retama*

Les *retames* sont des Légumineuses arbustives, qualifiées de plantes fixatrices de dunes. Leur nom dérive du nom biblique (Rotem) qui fut changé par les arabes en (R'tem) ou (retam). Elle sont des plantes pérennes, des arbustes monoïques, pouvant atteindre jusqu'à 3 mètres de long. En Algérie Le genre *Rétama* compte trois espèces : *Rétama monosperma*, *Rétama sphaerocarpa* et *Rétama raetam* (Mahnane, 2010).

1.1.3. L'espèce *Retama raetam*

1.1.3.1. Description botanique

Retama raetam Forssk Webb est un halophyte de la famille des Fabacées (Ghani *et al.*, 2019). C'est une Arbuste saharien de 1 à 3,5 m de hauteur à rameaux veloutés, avec fleurs blanches de 8-10 mm (Mahnane, 2010). Ses rameaux sont dressés dès la base, verts, fortement sillonnés, effilés, souvent arqués et retombant aux extrémités. Le tronc peut atteindre 20 cm de diamètre. Les feuilles sont unifoliées à foliole très caduque. Stipules ordinairement rudimentaires. Les grappes sont latérales, solitaires ou géminées, lâches (Bokhari, 2016) (**Figure 1 et 2**). La floraison s'étend du mois d'Avril jusqu'à Mai (Kassem *et al.*, 2000 ; Maghrania *et al.*, 2003 ; Edziri *et al.*, 2008 ; Kacem *et al.*, 2008 ; Edziri *et al.*, 2012 ; Xu *et al.*, 2015).



Figure 1. a. Photographie de la fleur de *R. raetam* ; b. Photographie du fruit de *R. raetam* (Bokhari, 2016).



Figure 2. Photo de *Retama raetam* (Saada *et al.*, 2018).

1.1.3.2. Position systématique

D'après Mahnane (2010), *Retama raetam* est classée comme suit :

Règne :	Végétal
Embranchement :	Spermaphytes
Sous embranchement :	Angiospermes

Classe :	Dicotylédones
Ordre :	Fabales
Super famille :	Légumineuses
Famille :	Fabacées
Genre :	<i>Retama</i>
Espèce :	<i>Retama raetam</i>
Noms vernaculaires :	R'tem
En Anglais :	White broom ou white weeping broom (Leo'n-Gonza'lez <i>et al.</i> , 2018).

1.1.3.3. Répartition géographique de *Retama raetam*

Retama raetam est une plante indigène commune dans le nord et l'est de la méditerranée et de la péninsule du Sinaï (Kassem *et al.*, 2000 ; Maghrania *et al.*, 2003 ; Maghrani *et al.*, 2005 ; Xu *et al.*, 2015). Elle pousse dans des pays de nord de l'Afrique comme le Maroc, L'Algérie, la Tunisie, la Libye et l'Égypte, et dans certains pays du Moyen-Orient comme le Liban et la Palestine (Leo'n-Gonza'lez *et al.*, 2018).

En Algérie, *R. raetam* est localisée dans les régions du Sahara et de l'Atlas (Djeddi *et al.*, 2013), et dans le sud oranais, sud de Djelfa, Ain Safra, Touggourt, au centre de la Kabylie, à l'est de Biskra et également à Ouargla (Benmiloud-Mahieddine *et al.*, 2011).

1.1.3.4. Les composés chimiques de *Retama raetam*

Les espèces du genre *Retama* contiennent des composés phénoliques, Polysaccharides, Alcools et aldéhydes (Saadaoui *et al.*, 2006 ; Leo'n-Gonza'lez *et al.*, 2018), et aussi des alcaloïdes et des flavonoïdes (Edziri *et al.*, 2008 ; Nur-e-Alam *et al.*, 2019).

Les flavonoïdes tels que la vicénine-2, naringénine, apigénine, kaempférol, quercétine et kaempférol-7-O-glucoside sont présents dans les graines, et daidzéine, daidzéine 7,4 0-diméthyléther, chrysoeriol 7-O-glucoside et orientine se trouvent dans les feuilles (Edziri *et al.*, 2010 ; Xu *et al.*, 2015).

Deux nouveaux flavonoïdes ont été isolé de la partie aérienne, à savoir la lutéoline 4'-O-néohesperidoside et 5,4'-dihydroxy- (3 ", 4 " - dihydroxy 3 ", 4 " - dihydroxy) -2 ", 2 " - diméthylpyrano- (5 ", 6 ": 7, 8) -flavone (Kassem *et al.*, 2000 ; Edziri *et al.*, 2012 ; Xu *et al.*, 2015).

1.1.3.5. Utilisation en médecine traditionnelle

Retama raetam est une espèce très utilisée au Nord d'Afrique, en Algérie, elle est prescrite pour soulager les yeux enflammés, la fièvre, les maux d'estomac, les maux de dos et la diarrhée (Leo'n-Gonza'lez *et al.*, 2018). Les décoctions ou infusions des fruits, des graines et des racines de *R. raetam* sont utilisées pour le traitement du diabète (Leo'n-Gonza'lez *et al.*, 2018 ; Idm'hand *et al.*, 2020).

Au Liban, elle est utilisée contre les douleurs articulaires (Djeddi *et al.*, 2013). Et elle a été également décrit pour le traitement d'hypertension en l'Arabie Saoudite et au Maroc (Maghrani *et al.*, 2003 ; Ghani *et al.*, 2019).

En plus *Retama raetam* est utilisée pour le traitement de l'hépatite, l'ictère, le mal de gorge, les rhumatismes, fièvre, inflammation, eczéma et infections microbiennes (Saada *et al.*, 2018).

1.1.3.6. Intérêts écologique et économique

Retama raetam possède un extrême tolérance à la sécheresse et une acclimatation à l'écosystème du désert (Pnueli *et al.*, 2002) par l'adoption d'une stratégie d'acclimatation de «dormance partielle des plantes» afin de survivre à la saison sèche (Mittler *et al.*, 2001). Elle forme des barrières naturelles qui empêchent l'affaiblissement des écosystèmes et la désertification (Benmiloud-Mahieddine *et al.*, 2011).

1.1.3.7. Les études antérieures

Des études pharmacologiques antérieures sur *R. raetam* ont révélé ses différentes propriétés médicinales : antibactérienne, antifongique, antihypertenseur, antioxydant, effets néphroprotecteurs et Activité hypoglycémique (Edziri *et al.*, 2008 ; Djeddi *et al.*, 2013) (Hammouche-Mokrane *et al.*, 2017 ; Leo'n-Gonza'lez *et al.*, 2018).

Eddouks *et al.*(2007), ont rapporté que L'administration orale de l'extrait aqueux des fleurs de *Retama raetam* à une dose de 20 mg /kg a entraîné une augmentation significative de l'excrétion urinaire de sodium, de potassium et des chlorures chez les rats.

D'après Edziri *et al.* (2012) ; les deux Flavonoïdes isolés des fleurs de *Retama raetam* à savoir: licoflavone C et derrone ont une forte cytotoxicité contre Cellules Hep-2 et ont une activité antibactériennes, antifongiques importants.

Nur-e-Alam *et al.* (2019) ont isolées dix nouveaux Flavonoïdes à partir des parties aériennes de *Retama raetam* saoudienne, Cinq d'entre eux ont montré une forte stimulation de la libération d'insuline déclenchée par le glucose à partir des îlots pancréatiques, et une isoflavone était un puissant inhibiteur de l' α -glucosidase.

Saada *et al.* (2014) ont montré que la fraction d'acétate d'éthyle présente l'activité antioxydant et la teneur de polyphénols total et en Flavonoïdes la plus élevée par rapport aux autres quatre fractions (éther de pétrole, acétone 60%, acétate d'éthyle et eau) pour l'activité antioxydant de *Retama raetam* tunisien.

1.2. Les polyphénols

1.2.1. Définition

Les polyphénols sont des métabolites secondaires des plantes (Chira *et al.*, 2008 ; Tsao, 2010). Les métabolites secondaires sont des molécules ayant une répartition limitée dans l'organisme de la plante, elles sont nécessaires à sa défense contre les agressions extérieures (Muanda, 2010), et contre des facteurs liés à leur environnement direct : UV, température (Bouque, 1997).

Les composés phénoliques sont présents chez tous les végétaux supérieurs (Macheix, 1996) et dans différentes parties des plantes selon l'espèce végétale et le groupe polyphénolique considéré (Hadri, 2015). Ils se caractérisent par la présence d'un noyau benzénique, portant un ou plusieurs groupes hydroxyles libres ou engagés dans une fonction ester, éther ou hétéroside (Krief, 2003 ; Vermerris et Nicholson, 2009), les noyaux aromatiques peuvent être synthétisés soit par la voie du shikimates, soit par celle de l'acétate (Dahmani, 2019). En effet, ces composés sont antioxydants très forts contre le stress oxydatif causé par excès d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Tsao, 2010).

1.2.2. Classes des polyphénols

Les composés phénoliques peuvent être répartis en deux grands groupes: les flavonoïdes (les flavonoïdes, les isoflavones, les Flavonols, les anthocyanidines, les Flavanones) et les

non-flavonoïdes (Les phénols simples, les acides phénoliques, les acides hydroxycinnamiques et les stilbènes.) (Chira *et al.*, 2008).

1.2.2.1. Flavonoïdes

Sont des polyphénols complexes retrouvés dans plusieurs plantes médicinales (Ghedira, 2005; Benguerba, 2008), ils constituent le groupe le plus vaste et le plus distribué dans le règne végétal (Guillouty, 2016). Ils sont des pigments végétaux, simples ou glycosylés, responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles (Krief, 2003). Ces molécules sont localisés dans divers organe: fleurs, fruits, feuilles, tiges et racine (Saffidine, 2015).

1.2.2.1.1. Structure des flavonoïdes

Les flavonoïdes possèdent un squelette de base à 15 atomes de carbone constitués de deux cycles phényles, les cycles A et B, reliés par une chaîne à trois carbones (structure en C6-C3-C6). La chaîne en C3 entre les cycles A et B est communément cyclisé pour former le cycle C (**Figure. 3**) (Bougandoura, 2011 ; Boubekri, 2014).

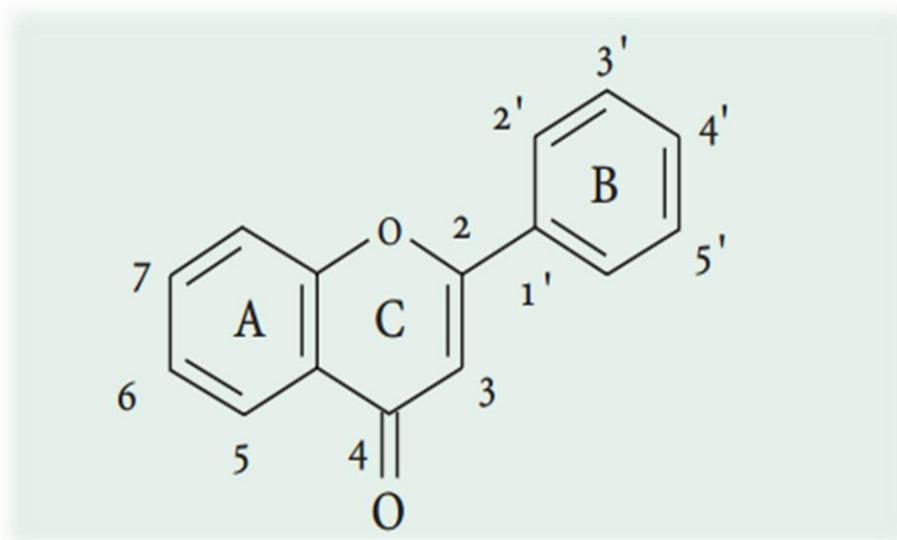


Figure 3. Structure de base des flavonoïdes (Ghedira, 2005).

1.2.2.1.2. Propriétés des flavonoïdes

* Les flavonoïdes sont de puissants antioxydants car ils permettent le piégeage direct des EOR (Espèces oxygénées réactives) (Ngene *et al.*, 2015).

* Leur principale activité est une propriété vitaminique (Belkhiri et Baghiani, 2017), et en plus des propriétés antioxydants, anti-inflammatoires, antiallergiques et antiulcérogènes (Ghedira, 2005 ; Malešve et Kuntić, 2007 ; Bougandoura, 2011).

1.2.2.1.3. Classes des Flavonoïdes

A. Flavonols

Les Flavonols sont les flavonoïdes les plus répandus dans les aliments végétaux. Ils varient en couleur du blanc au jaune (Fraga, 2009), se différencient par la présence d'un OH en C3 (Bellebcir, 2008). Les composés les plus représentatifs de cette famille sont le kaempférol et la quercétine (Saffidine, 2015).

B. Flavones

Sont structurellement très similaire aux Flavonols et ne diffèrent que par l'absence d'hydroxylation en position 3 sur le cycle C. Elles sont principalement représentées par l'apigénine et la lutéoline (Boubekri, 2014), ils sont de couleur jaune (Bouheroum, 2007).

C. Flavanones

Les Flavanones ont une structure similaire à celle des flavones mais ne possèdent pas d'insaturation au niveau de l'hétérocycle (Saffidine, 2015). Ils sont incolores ou jaunes (Bouheroum, 2007).

D. Isoflavone

Des quantités importantes ne se trouvant que chez les légumineuses (Fraga, 2009), leur structure est caractérisée par la présence du cycle B en position 3 (Benguerba, 2008).

E. Chalcones, et aures

Les chalcones sont dépourvues de l'hétérocycle central (Bouheroum, 2007). Les aures sont caractérisées par une structure de 2-benzylidène coumaranone (Benguerba, 2008).

F. Les anthocyanes

Sont des pigments végétaux hydrosolubles. Ils sont responsables de la coloration rouge, violette et bleue. Parmi lesquels nous citons la cyanidine et la pélagonidine (Bouheroum, 2007 ; Bellebcir, 2008 ; Fraga, 2009).

1.2.2.2. Anthocyanosides

Ce sont des pigments vacuolaires rouges, roses, mauves, pourpres, bleus ou violets de la plupart des fleurs et des fruits (Bruneton, 1993). Ils sont caractérisés par l'engagement de l'hydroxyle en position 3 dans une liaison hétérosidique (les Anthocyanosides).

1.2.2.3. Tanins

Les tanins sont des composés phénoliques hydrosolubles, de masse moléculaire comprise entre 500 et 3000, ayant la propriété de précipiter les alcaloïdes et la gélatine et d'autres protéines et de se colorer par les sels ferriques (Krief, 2003 ; Chira *et al.*, 2008). Ils sont localisés dans toutes parties de l'ensemble des végétaux (écorces, racines, feuilles, etc.) (Bougandoura, 2011). En outre, les tanins ont un pouvoir antioxydant élevé (Chira *et al.*, 2008).

Les tanins sont condensés formés de proanthocyanidines non hydrolysables et hydrolysables (esters d'un sucre) (Krief, 2003).

1.2.2.4. Phénols simples et les acides phénoliques

Le terme d'acide phénol peut s'appliquer à tous les composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique. En phytochimie, l'emploi de cette dénomination est réservé aux seuls dérivés des acides benzoïque et cinnamique.

1.2.3. Activité biologique des polyphénols

De nombreuses études se sont intéressées à l'activité biologique des polyphénols. Elles ont rapporté l'impact positif de la consommation de polyphénols sur la santé et la prévention des maladies. Ceci est dû au fait que les composés phénoliques sont doués de diverses propriétés biologiques comme les activités antiallergique, anti-inflammatoire,

hépatoprotective, antivirale, antibactérienne, anticarcinogénique, anti-thrombotique, cardioprotective et vasodilatatoire (Ksouri *et al.*, 2007).

Le pouvoir antioxydant des polyphénols est important. Les flavonoïdes peuvent empêcher les dommages oxydatifs par différents mécanismes d'actions: soit par capture des radicaux hydroxyles, superoxydes, alkoxydes et peroxydes (Hodek *et al.*, 2002). Soit par chélation des métaux (le fer et le cuivre) qui sont d'importance majeure dans l'initiation des réactions radicalaires; soit l'inhibition des enzymes responsables de la génération des radicaux libres (Benavente-Garcia *et al.*, 1997).

Landolfi *et al.*, (1984) ont montré que certains polyphénols agissent comme substances anti-inflammatoires en modifiant le métabolisme de l'acide arachidonique dans les plaquettes. La quercétine et la myricétine à de fortes concentrations inhibent la cycloxygénase et la lipoxygénase. Cependant, à de faibles concentrations, seule la lipoxygénase est affectée.

Les polyphénols possèdent également des propriétés antibactériennes. En effet, les catéchines des feuilles du thé inhibent la croissance de micro-organismes en altérant des fonctions membranaires des pathogènes, les détruisant à plus ou moins long terme (Fukai *et al.*, 1991).

Chapitre 2

Matériel et méthodes

2.1. Matériel

2.1.1. Les bases de données PubChem :

Depuis son lancement en 2004, la base de données PubChem est devenue une source d'information clé sur les produits chimiques pour les scientifiques les étudiants et le grand public. Chaque mois, notre site Web et nos services de programmation fournissent des données à plusieurs millions d'utilisateurs dans le monde.

PubChem contient principalement de petites molécules, mais aussi des molécules plus grosses tel que des nucléotides, des glucides, des lipides, des peptides et des macromolécules chimiquement modifiées. Nous recueillons des informations sur les structures chimiques, les identifiants, les propriétés chimiques et physiques, les activités biologiques, les brevets, la santé, la sécurité, les données de toxicité et bien d'autres.

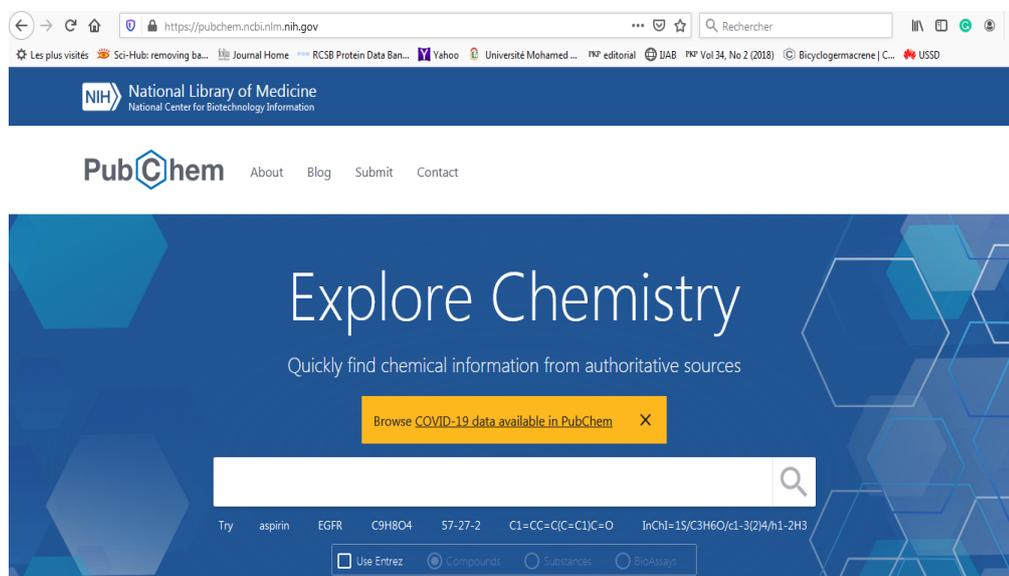


Figure 4. Page d'accueil de la base des données PubChem.

2.1.2. Principaux composés phénoliques de l'espèce *Retama retam*

Dix-neuf molécules parmi les principaux composés phénoliques isolées de l'espèce *Retama retam* ont fait l'objet de l'étude de la prédiction des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et de la toxicité (**Tableau 1**). (Voir annexe 1 et 2)

Tableau 1. Les principaux composés phénoliques de différentes parties de *Retama raetam*.

Molécule	Partie de la plante	Référence
vicénine-2	les grains, Les cladodes	EL Sherbeiny <i>et al.</i> , 1978 ; Saada <i>et al.</i> , 2018.
Licoflavone C	Les cladodes, les fleurs	Edziri <i>et al.</i> , 2012; Xu <i>et al.</i> , 2015; Leo'n-Gonza'lez <i>et al.</i> , 2018.
Atalantoflavone	Les cladodes	Xu <i>et al.</i> , 2015 ; Leo'n-Gonza'lez <i>et al.</i> , 2018.
Naringénine	les grains, Les cladodes	EL Sherbeiny <i>et al.</i> , 1978 ; Leo'n-Gonza'lez <i>et al.</i> , 2018 ; Benabderrahim <i>et al.</i> , 2019.
Génistéine	Les cladodes	Djeddi <i>et al.</i> , 2013; Hammouche-Mokrane <i>et al.</i> , 2017; Leo'n-Gonza'lez <i>et al.</i> , 2018; Saada <i>et al.</i> , 2018.
Daidzéine	les grains, Les cladodes	EL Sherbeiny <i>et al.</i> , 1978; Hammouche-Mokrane <i>et al.</i> , 2017; Leo'n-Gonza'lez <i>et al.</i> , 2018.
Biochanine A	Les cladodes	Djeddi <i>et al.</i> , 2013; Leo'n-Gonza'lez <i>et al.</i> , 2018.
Derrone	Les cladodes, les fleurs	Edziri <i>et al.</i> , 2012; Xu <i>et al.</i> , 2015; Leo'n-Gonza'lez <i>et al.</i> , 2018.
Hispidol-6 glucoside	les grains	EL Sherbeiny <i>et al.</i> , 1978 ; Leo'n-Gonza'lez <i>et al.</i> , 2018.
Apigénine	les grains, Les cladodes	EL Sherbeiny <i>et al.</i> , 1978; Saada <i>et al.</i> , 2014; Hammouche-Mokrane <i>et al.</i> , 2017; Leo'n-Gonza'lez <i>et al.</i> , 2018.
Lutéoline	Les cladodes	Djeddi <i>et al.</i> , 2013; Saada <i>et al.</i> , 2014; Hammouche-Mokrane <i>et al.</i> , 2017; Leo'n-Gonza'lez <i>et al.</i> , 2018.

Kaempférol	les grains, Les cladodes	EL Sherbeiny <i>et al.</i> , 1978; Djeddi <i>et al.</i> , 2013; Saada <i>et al.</i> , 2014 ; Leo'n-Gonza'lez <i>et al.</i> , 2018.
Quercétine	les grains	EL Sherbeiny <i>et al.</i> , 1978 ; Leo'n-Gonza'lez <i>et al.</i> , 2018.
Acide p-Coumarique	Les cladodes	Djeddi <i>et al.</i> , 2013; Saada <i>et al.</i> , 2014; Leo'n-Gonza'lez <i>et al.</i> , 2018; Benabderrahim <i>et al.</i> , 2019.
Acide caféique	Les cladodes	Saada <i>et al.</i> , 2014 ; Leo'n-Gonza'lez <i>et al.</i> , 2018.
Resorcinol	Les cladodes	Saada <i>et al.</i> , 2014; Leo'n-Gonza'lez <i>et al.</i> , 2018.
Erysubine A	Les cladodes	Ghani <i>et al.</i> , 2019 ; Nur-e-Alam <i>et al.</i> , 2019.
Erysubine B	Les cladodes	Ghani <i>et al.</i> , 2019 ; Nur-e-Alam <i>et al.</i> , 2019.
Acide quinique	Les cladodes	Benabderrahim <i>et al.</i> , 2019.

La structure canonique SMILES de chacune de ces molécules a été copiée à partir de la base des données PubChem et introduite dans le serveur de prédiction (**Tableau 2**).

Tableau 3. Les formes smiles et les identifiants des molécules testées.

Canoniques SMILES	ID PubChem	Molécule
<chem>C1=CC(=CC=C1C2=COC3=C(C2=O)C=CC(=C3)O)O</chem>	5281708	Daidzéine
<chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=COC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O</chem>	5280373	Biochanine A
<chem>C1=CC(=CC=C1C2=COC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)O</chem>	5280961	Génistéine
<chem>CC1(C=CC2=C(O1)C=C(C3=C2OC=C(C3=O)C4=CC=C(C=C4)O)O)C</chem>	14704457	Derrone
<chem>C1=CC(=CC=C1C=C2C(=O)C3=C(O2)C=C(C=C3)OC4</chem>	42607740	Hispidol-6-

<chem>C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>		glucoside
<chem>C1C(OC2=CC(=CC(=C2C1=O)O)O)C3=CC=C(C=C3)O</chem>	932	Naringénine
<chem>CC1(C=CC2=C(O1)C=C(C3=C2OC(=CC3=O)C4=CC=C(C=C4)O)O)C</chem>	14162621	Atalantoflavone
<chem>CC(=CCC1=C2C(=C(C=C1O)O)C(=O)C=C(O2)C3=CC=C(C=C3)O)C</chem>	10246505	Licoflavone C
<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>	5280443	Apigénine
<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>	5280445	Lutéoline
<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>	5280863	Kaempférol
<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O</chem>	5280343	Quercétine
<chem>C1=CC(=CC=C1C=CC(=O)O)O</chem>	637542	Acide p-Coumarique
<chem>C1=CC(=C(C=C1C=CC(=O)O)O)O</chem>	689043	Acide Caféique
<chem>C1=CC(=CC(=C1)O)O</chem>	5054	Resorcinol
<chem>C1C(C(C(CC1(C(=O)O)O)O)O)O)O</chem>	6508	Acide quinique
<chem>CC(C)(C1=CC2=C(C3=C(C=C2O1)OC=C(C3=O)C4=CC=C(C=C4)O)O)O</chem>	15838885	Erysubine A
<chem>CC1(C=CC2=C(O1)C=C3C(=C2O)C(=O)C(=CO3)C4=C(C=C(C=C4)O)CO</chem>	10760434	Erysubine B
<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O)C5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O)O</chem>	442664	vicénine-2

2.1.3. Programmes utilisés

2.1.3.1. SwissADME

Les modèles informatiques constituent des alternatives valables aux expériences. Ici, nous présentons le nouvel outil web SwissADME qui donne un accès gratuit à un pool de modèles prédictifs rapides mais robustes pour les propriétés physico-chimiques, la pharmacocinétique, la ressemblance avec les médicaments et la convivialité de la chimie médicinale. Une saisie et une interprétation simples et efficaces sont assurées grâce à une interface conviviale via le site Web <http://www.swissadme.ch>. spécialistes, mais aussi un non-expert en chimie informatique ou en chimie computationnelle peut prédire rapidement des paramètres clés pour une collection de molécules pour soutenir leurs efforts de découverte de médicaments (Daina *et al.*, 2017).

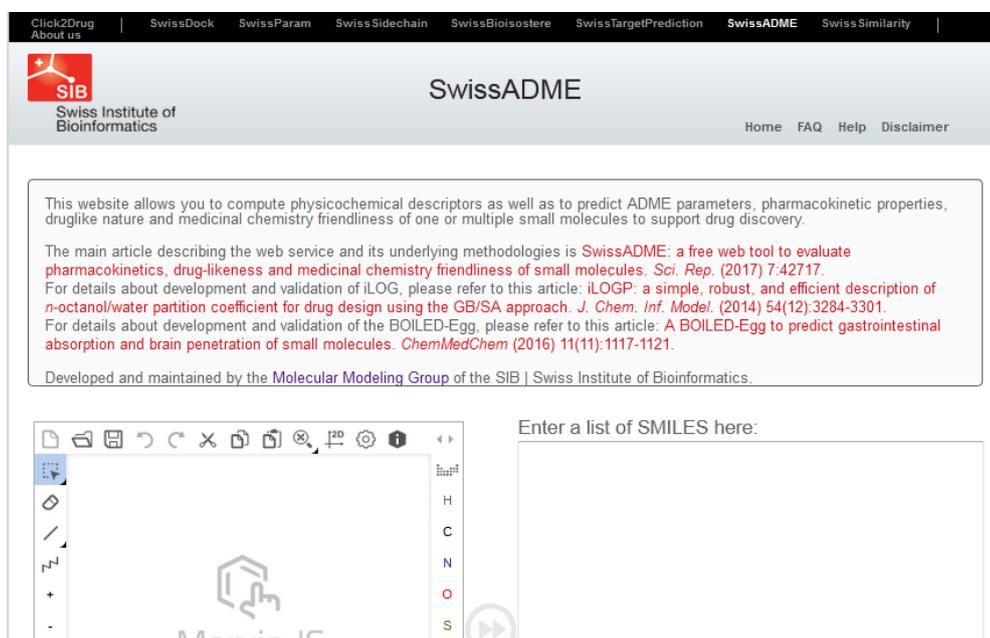


Figure 5. Page d'accueil du serveur SwissADME.

2.1.3.2. AdmetSAR

Le serveur de relations structure-activité ADMET, intitulé admetSAR, est une connaissance et un outil complets pour prédire les propriétés ADMET des médicaments candidats et des produits chimiques environnementaux. Dans notre serveur, plus de 200 000 points de données annotés ADMET pour environ 96 000 composés uniques ont été sélectionnés manuellement à partir de grandes littératures. Le serveur admetSAR fournit une

interface conviviale pour rechercher facilement des profils chimiques, par CASRN, par nom commun et par recherche de similarité.

La nouvelle version d'admetSAR (version 2.0) se concentre principalement sur la prédiction *in silico* des propriétés chimiques d'ADMET. Plus de 40 modèles prédictifs ont été mis en œuvre dans admetSAR pour de nouvelles propriétés chimiques ADMET dans le filtrage *in silico* (Cheng *et al.*, 2012).

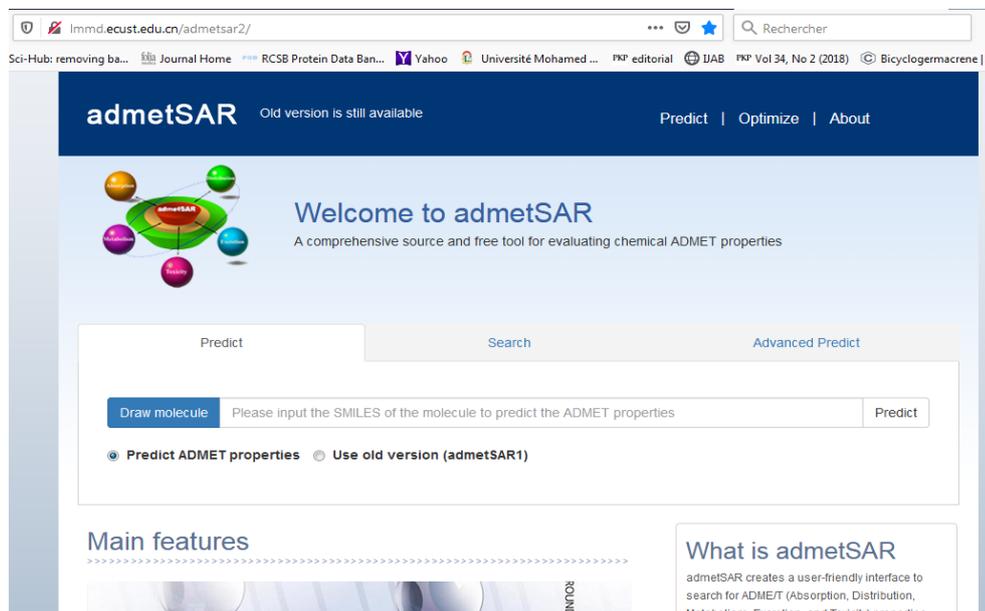


Figure 6: Page d'accueil du serveur admetSAR.

2.2. Méthodes d'évaluation *in silico* des propriétés ADMET

Les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolismes, d'excrétion et de toxicité (ADMET) des médicaments candidat ou des produits chimiques environnementaux jouent un rôle clé dans la découverte de médicaments et l'évaluation des risques environnementaux.

Peut être efficace en tant que médicament, une molécule puissante doit atteindre sa cible dans le corps en concentration suffisante et y rester sous une forme bioactive assez longtemps pour que les événements biologiques attendus se produisent. Le développement de médicaments implique l'évaluation de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion (ADME) de plus en plus tôt dans le processus de découverte, à un stade où les composés considérés sont nombreux mais où l'accès aux échantillons physiques est limité.

2.2.1. Propriétés physico-chimiques

2.2.1.1. La règle de Lipinski (règle des 5)

Une molécule candidat-médicament doit pouvoir survivre dans l'organisme humain suffisamment longtemps pour pouvoir exercer cette activité biologique. Les propriétés d'ADME-T de ces molécules se vérifient lors de la première phase clinique, c'est-à-dire chez le sujet sain. Lipinski a défini un ensemble de règles permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle (2D). Ces règles concernant les propriétés physico-chimiques suivantes:

- ✓ Le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 daltons (Da),
- ✓ le logarithme décimal du coefficient de partage eau / 1-octanol, noté logP, doit être inférieur à 5,
- ✓ le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 5,
- ✓ le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10 (Lipinski *et al.*, 1997).

Les composés dont les propriétés physico-chimiques ne satisfont pas au moins 2 des règles sont fortement susceptibles de présenter des problèmes d'absorption ou de perméabilité.

2.2.1.2. La règle de Veber

De plus, Veber a introduit deux critères supplémentaires à ce qui est aujourd'hui communément appelé "la règle des 5". D'après l'étude de 1100 composés candidats-médicaments chez GlaxoSmithKline, la surface polaire (PSA, polar surface area) du composé doit être inférieure à 140 Å² et le nombre de liaisons de rotation ("rotatable bonds" en anglais) doit être inférieur à 10 pour une bonne biodisponibilité par voie orale chez le rat (Veber *et al.*, 2002). La surface polaire est représentée par la somme des surfaces des atomes polaires de la molécule (calcul basé sur la topologie de la molécule ou TPSA) et permet de prédire l'absorption intestinale et le passage de la barrière hématoencéphalique.

Ces critères peuvent être adaptés à la cible visée par la molécule. En effet, alors que l'absorption intestinale devient difficile pour un composé de surface polaire supérieure à 140

Å2, 60 Å2 est le seuil maximal pour le passage de la barrière hématoencéphalique (Cecchelli *et al.*, 2007).

2.2.1.3. Solubilité dans l'eau

La solubilité dans l'eau est une mesure de la quantité de substance chimique pouvant se dissoudre dans l'eau à une température donnée. L'unité de solubilité est généralement exprimée en mg / L (milligrammes par litre) ou en ppm (parties par million).

2.2.2. Propriétés pharmacocinétiques

2.2.2.1. Absorption gastro-intestinale (GI)

Ce descripteur indique la capacité d'un composé à traverser la barrière gastro-intestinale pour accéder au sang. Elle se caractérise essentiellement par l'un des trois mécanismes qui comprennent la diffusion facilitée, la diffusion passive, et le transport actif.

2.2.2.2. La perméabilité BBB

La barrière hématoencéphalique (BBB) protège le système nerveux central (SNC) en séparant le tissu cérébral de la circulation sanguine. Elle est principalement formé par l'endothélium cérébral, qui peut empêcher les molécules plus grosses et les petites molécules de pénétrer dans le SNC et permettre le transport uniquement de molécules solubles dans l'eau et des lipides et de molécules de transport sélectif (Abbott *et al.*, 2006). En outre, le canal exprime de nombreux transporteurs actifs tels que la glycoprotéine P et les transporteurs de glucose pour empêcher l'entrée de neurotoxines lipophiles potentielles (Ballabh *et al.*, 2004).

2.2.2.3. Inhibition de CYP 450

Le cytochrome est une protéine indispensable à la production d'énergie par les cellules. Il participe à la chaîne respiratoire des cellules fonctionnant comme transporteur d'électrons, permettant la synthèse d'ATP (Adénosine-tri-phosphate) qui est la source d'énergie pour les cellules. Certains cytochromes ont une activité enzymatique, il s'agit du groupe des cytochromes P450 (CYP P450).

La description du rôle du système P450 dans la métabolisation des médicaments n'est qu'un fait récent dans l'histoire de l'Homme, qui apparut dans les années 1980, quand

l'association terfénadine (antihistaminique) et macrolides et/ou antifongiques azotés entraîna des troubles du rythme mortels (Cozza et Armstrong, 2001).

2.2.3. Toxicité

Un candidat médicament doit présenter un profil de sécurité acceptable dans toutes les études toxicologiques requises. Le serveur PreADMET utilise des descripteurs permettent non seulement de déterminer le profil de sécurité mais aussi de simuler les degrés des effets toxiques potentiels d'un composé envers plusieurs tests qui sont :

2.2.3.1. Mutagénicité par test d'Ames

L'effet mutagène est étroitement lié à la cancérogénicité. De nos jours, le test le plus largement utilisé pour tester la mutagénicité des composés est l'expérience d'Ames, inventée par un professeur nommé Ames (Ames *et al.*, 1975).

Le test d'Ames est une méthode simple pour tester la mutagénicité d'un composé. Il utilise plusieurs souches de la bactérie *Salmonella typhimurium* portant des mutations dans des gènes impliqués dans la synthèse de l'histidine, de sorte qu'elles ont besoin d'histidine pour leur croissance. Ce test consiste à évaluer la capacité d'un composé à provoquer une mutation permettant un retour à la croissance sur un milieu sans histidine.

2.2.3.2. Cancérogénicité

La cancérogénicité est l'un des paramètres toxicologiques les plus préoccupants pour la santé humaine. Selon les autorités réglementaires européennes et américaines, des études de cancérogénicité doivent être effectuées avant la demande d'autorisation de mise sur le marché de produits pharmaceutiques et chimiques.

2.2.3.3. Inhibition de HERG

L'activité coordonnée des canaux ioniques contrôle le rythme cardiaque et le dysfonctionnement des canaux ioniques provoque des arythmies cardiaques et une mort subite (Keating et Sanguinetti, 2001).

Le gène humain lié à l'éther-a-go-go (HERG) joue un rôle important dans le potentiel d'action cardiaque. Il code une protéine de canal potassique appelée Kv11.1, qui est liée au

syndrome du QT long et peut provoquer une mort cardiaque subite évitable. Par conséquent, il est important d'évaluer le blocage des canaux hERG des composés principaux dans un processus précoce de découverte de médicaments (Zhang *et al.*, 2006).

Chapitre 3

Résultats et discussion

3.1. Propriétés physico-chimiques

Un objectif important de la recherche sur les médicaments est d'acquérir une compréhension suffisante des propriétés moléculaires qui limitent la biodisponibilité orale pour faciliter la conception de nouveaux médicaments candidats viables.

Une biodisponibilité orale élevée est souvent une considération importante pour le développement de molécules bioactives comme agents thérapeutiques (Veber *et al.*, 2002).

La quantité de médicament atteignant la circulation générale dépend de nombreux facteurs différents. Il a été généralement considéré que la biodisponibilité d'un médicament administré par voie orale est principalement déterminée par ses propriétés physico-chimiques (Barthe *et al.*, 1999).

Nous avons utilisé le serveur SwissADME pour la prédiction des propriétés physico-chimiques de dix-neuf composés phénoliques isolés de *Retama retam*. Les résultats obtenus sont rapportés dans les tableaux 3 et 4.

Tableau 4. Le profil ADME des polyphénols de *R. raetam* à partir du serveur SwissADME.

Propriété	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Formule	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	C ₂₀ H ₁₆ O ₆	C ₂₀ H ₁₆ O ₆	C ₂₀ H ₁₆ O ₅	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	C ₁₅ H ₁₀ O ₄
PM g/mol	286,24	338,35	270,24	594,52	302,24	286,24	272,25	352,34	352,34	336,34	416,38	270,24	254,24
Log P	1,73	3,56	2,11	-2,07	1,23	1,58	1,84	2,85	2,56	3,36	0,50	2,04	2,24
Log S	S	MS	S	S	S	S	S	MS	MS	MS	S	S	S
TPSA Å²	111,13	90,90	90,90	271,20	131,36	111,13	86,99	104,04	100,13	79,90	145,91	90,90	70,67
H bond A	6	5	5	15	7	6	5	6	6	5	9	5	4
H bond D	4	3	3	11	5	4	3	3	3	2	5	3	2
Nb LF	1	3	1	5	1	1	1	2	2	1	4	1	1
R Lipinski	Oui	Oui	Oui	Non	Oui								
R Veber	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
AS	3,02	3,57	2,96	6,40	3,23	3,14	3,01	3,46	4,19	3,81	5,00	2,87	2,79

1: Lutéoline, 2: Licoflavone C, 3: Apigénine, 4: Vicénine-2, 5: Quercétine, 6: Kaempférol, 7: Naringénine, 8: Erysubine A, 9: Erysubine B, 10: Atalantoflavone, 11: Hispidol-6-glucoside, 12: Génistéine, 13 : Daidzéine. S : soluble, MS : modérément soluble, Nb LF : nombre des liaisons flexibles. AS: Accessibilité à la synthèse.

Tableau 5. Le profil ADME des polyphénols de *R. raetam* à partir du serveur SwissADME (suite).

Propriété	14	15	16	17	18	19
Formule	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	C ₂₀ H ₁₆ O ₅	C ₉ H ₈ O ₃	C ₇ H ₁₂ O ₆	C ₉ H ₈ O ₄	C ₆ H ₆ O ₂
PM g/mol	284,26	336,34	164,16	192,17	180,16	110,11
LogP	2,44	3,30	1,26	-1,75	0,93	0,92
Log S	S	MS	S	HS	TS	TS
TPSA Å ²	79,90	79,90	57,53	118,22	77,76	40,46
H bond A	5	5	3	6	4	2
H bond D	2	2	2	5	3	2
Nb LF	2	1	2	1	2	0
R Lipinski	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
R Veber	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
AS	2,89	3,76	1,61	3,34	1,81	1,00

14: Biochanine- A, 15: Derrone, 16: Acide p- coumarique, 17: Acide quinique, 18: Acide caféique, 19: Résorcinol, S : soluble, MS : modérément soluble, TS : Très soluble, HS : Hautement soluble, Nb LF : nombre des liaisons flexibles. AS : accessibilité à la synthèse.

Les résultats indiquent que les paramètres poids moléculaire, nombre de H-bond donneurs et accepteurs d'hydrogène, le Log P et le nombre de liaisons flexibles sont respectés pour tous les composés à l'exception du composé "Hispidol-6-glucoside" et "vicénine-2". Ce dernier possède un poids moléculaire supérieurs à 500Da qui est de 594,52 g/mol, le nombre de donneurs de liaisons hydrogène 11 >5, le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène 15 > 10 et la surface polaire topologique TPSA 271,20Å² > 140Å². D'autre part le reste des molécules ont présentés un bon profil ADME et répondent à la règle de Lipinski indiquant ainsi une bonne biodisponibilité par voie orale avec une facilité d'absorption ou de perméabilité dans le corps sans poser de problèmes.

Pour ce qui est du paramètre Log P, toutes nos molécules possèdent une valeur de Log P inférieure à 5 ce qui montre leur caractère hydrophile mais à des degrés différents. En effet,

nous notons que les composés Derrone, Erysubine A, Erysubine B, Atalantoflavone et Licoflavone C sont modérément solubles avec l'augmentation la valeur de log P. Par contre, les molécules : Acide quinique, Acide caféique, Résorcinol possèdent une forte solubilité dans les milieux aqueux et ont enregistré des valeurs de Log P très faibles ce qui démontre le caractère très hydrophile de ces composés.

La facilité de synthèse d'un médicament est donnée par le score d'accessibilité synthétique (SA) (Abdelli *et al.*, 2020), cette score compris entre 1 (facile à réaliser) et 10 (très difficile à réaliser) (Ertl et Schuffenhauer, 2009), La facilité de synthèse d'un composé est augmentée avec la diminution de sa valeur.

Alors d'après analyse de nos résultats obtenus, la composé "Résorcinol" est très facile à synthétiser para rapport aux autres molécules avec un score d'accessibilité synthétique égal à 1, par contre, le vicénine-2 a donné le score d'accessibilité synthétique (SA = 6,40) le plus élevé suivi l'Hispidol-6-glucoside avec une valeur SA égale à 5,00. Ceci indique que ces deux molécules sont difficiles à synthétiser en raison de leur score proche de 10. Le reste des composés semblent être réalisables avec des valeurs entre 1,61 et 4,19.

3.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les résultats de la prédiction des propriétés pharmacocinétiques des composés phénoliques de *Retama raetam* obtenus à l'aide du serveur SwissADME sont rapportés dans le tableau 5.

Tableau 6. Propriétés pharmacocinétiques des composés phénoliques de *R. raetam* à partir du serveur SwissADME.

Propriété	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
GI absorption	É	É	É	F	É	É	É	É	É	É	É	É	É	É	F	É	F	É	É
BBB perméabilité	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui							
CYP1A2 inhibition	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non									
CYP2C19 inhibition	Non																		
CYP2C9 inhibition	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non							
CYP2D6 inhibition	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non
CYP3A4 inhibition	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui									

1: Lutéoline, 2: Licoflavone C, 3: Apigénine, 4: Vicénine-2, 5: Quercétine, 6: Kaempférol, 7: Naringénine, 8: Génistéine, 9: Daidzéine, 10: Biochanine- A, 11: Derrone, 12: Erysubine A, 13: Erysubine B, 14: Atalantoflavone, 15: Hispidol-6-glucoside, 16: Acide p- coumarique, 17: Acide quinique, 18: Acide caféique, 19 : Résorcinol, E : Elevée, F : Faible.

Dans la plupart des cas, les principaux facteurs déterminants la biodisponibilité orale du médicament sont probablement le métabolisme et l'absorption au niveau intestinal (Barthe *et al.*, 1999).

La réduction de la surface polaire est mieux corrélée à l'augmentation du taux de perméation, et l'augmentation du nombre de liaisons rotatives à un effet négatif sur le taux de perméation (Veber *et al.*, 2002). Les résultats montrent que tous nos composés sont caractérisés par une absorption gastro-intestinale élevée. Une forte absorption de ces molécules par la membrane intestinale rend possible leurs accès au sang contrairement aux molécules : Hispidol-6-glucoside, Acide quinique et vicénine-2 qui ont présentés une faible absorption intestinale.

Pour le paramètre de la perméabilité BBB, les composés Daidzéine, Résorcinol et Acide p- coumarique se sont révélés capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et sont donc capables d'atteindre le système nerveux central (SNC), par contre, les autres composés sont incapables d'atteindre le SNC et ce système est donc protégé de tout effet néfaste que pourraient provoquer ces composés.

L'activité des CYP peut être modifiée sous l'action de substances inhibitrices, qui vont provoquer une diminution du métabolisme et donc une augmentation des concentrations du médicament (Taburet et Furlan, 2000). Il ressort de nos résultats, que les composés : Acide p-coumarique, Acide caféique, Acide quinique, Résorcinol, Hispidol-6-glucoside, Licoflavone C et Vicénine-2, n'ont pas de pouvoir inhibiteur de l'isoforme CYP1A2 et sont normalement métabolisés, par contre, les douze composés restants ont présenté un effet inhibiteur vis-à-vis de cette isoforme.

D'autre coté, tous nos composés n'ont aucun effet inhibiteur sur le CYP2C19 donc pas modification de l'activité de cet isoforme. De même, l'isoforme CYP3A4 n'est pas inhibée par les molécules : Acide p-coumarique, Acide caféique, Acide quinique, Hispidol-6-glucoside, Vicénine-2 et Licoflavone C, ce qui n'est pas le cas pour le reste des molécules qui ont présenté un potentiel inhibiteur sur cette isoforme.

Nous avons également noté un résultat positif d'inhibition de CYP2C9 par l'Erysubine A, Erysubine B, Atalantoflavone, Derrone et Licoflavone C mais aucune inhibition ou modification n'a été enregistrée pour le reste des composés.

La dernière isoforme "CYP2D6" pourrait être inhibée et sa structure modifiée par les molécules Erysubine A, Erysubine B, Génistéine, Daidzéine, Biochanine- A, Quercétine, Kaempférol, Lutéoline et Apigénine.

3.3. Toxicité

Le profil de la toxicité de nos composés phénoliques de *Retama raetam* à partir de serveur admetSAR est présenté dans le tableau 6.

Les résultats indiquent que les composés : Hispidol-6-glucoside, Vicénine-2, Atalantoflavone, Quercétine, Kaempférol présentent un test d'Ames positif, ce qui signifie que ces molécules possèdent un effet mutagène et elles sont capables d'induire des mutations spécifiques chez la bactérie *Salmonella typhimurium* pour donner une bactérie autotrophe vis-à-vis de l'histidine. Les autres composés testés n'ont montré aucun effet mutagène.

Pour ce qui est du test de carcinogénéité, aucun pouvoir cancérigène n'a été observé pour toutes les molécules. Cependant, la prédiction des risques environnementaux de ces composés a révélé que sauf l'acide quinique, caféique et le résorcinol sont biodégradables ce qui n'est pas le cas pour le reste des molécules.

HERG est un canal K⁺ présent dans le muscle cardiaque et assure le bon rythme cardiaque, si hERG est bloqué par certains médicaments, il peut provoquer une arythmie cardiaque et la mort (Abdelli *et al.*, 2020), D'après nos résultats, tous les composés ne sont pas des bloqueurs du hERG alors ils donnent de bons résultats de filtrage candidat-médicament, à l'exception de la molécule "vicénine-2" qui exerce un effet d'inhibition de hERG.

L'Hépatotoxicité est aussi une propriété importante pour estimer la toxicité d'une substance candidat-médicament. Les résultats obtenus indiquent que l'acide p-coumarique, quinique, caféique et le résorcinol ne sont pas toxiques pour le foie contrairement aux autres composés. D'un autre côté, le Résorcinol, Derrone, Erysubine A et Erysubine B se sont montrés toxiques sur les crustacés aquatiques.

Tableau 7. Profil de la toxicité des composés phénoliques de *R. raetam* à partir du serveur admetSAR.

Propriété	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Test d'Ames	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Carcinogénéicité	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Inhibition de HERG	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hépatotoxicité	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Toxicité sur les crustacés aquatiques	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
Biodégradation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+

1: Lutéoline, 2: Licoflavone C, 3: Apigénine, 4: Vicénine-2, 5: Quercétine, 6: Kaempférol, 7: Naringénine, 8: Erysubine A, 9: Erysubine B, 10: Atalantoflavone, 11: Hispidol-6-glucoside, 12: Génistéine, 13: Daidzéine, 14: Biochanine- A, 15: Derrone, 16: Acide p- coumarique, 17: Acide quinique, 18: Acide caféique, 19 : Résorcinol, E : Elevée, F : Faible.

Conclusion

Conclusion

L'objectif général de ce travail était l'évaluation *in silico* des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques des polyphénols extraits de l'espèce *Retama raetam* pour savoir si ces composés pourraient être des médicaments-candidats viables.

Les résultats de la prédiction ont révélé qu'à l'exception des composés "vicénine-2" et Hispidol-6-glucoside, les composés possèdent de bons profils ADME et présentent de bonnes propriétés physicochimiques en répondant à la règle de Veber et Lipinski. Nos résultats ont mis en évidence une bonne biodisponibilité par voie orale avec une facilité d'absorption ou de perméabilité dans le corps de nos composés.

De plus, la plupart de nos composés présentent de bonnes propriétés pharmacocinétiques tels que la facilité de leur absorption par la membrane gastro-intestinale. De même, de bons résultats ont été obtenus pour les paramètres de toxicité. En effet, presque tous les composés testés se sont montrés non cancérigènes non mutagènes et ils ne sont pas des bloqueurs du gène hERG. Nous pouvons donc dire que de bons résultats de filtrage candidat-médicament ont été obtenus pour la plupart de nos composés.

Les résultats de la présente étude ne sont que préliminaires il serait intéressant de compléter ce travail par des études *in vitro* et *in vivo* et l'évaluation de la toxicité orale aigüe *in vivo*.

Références

Bibliographiques

Références bibliographiques

- Abayomi S. 2010. Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique. Karthala, 2^{ème} édition, p. 22.
- Abbott N. J., Rönnbäck L., Hansson E. 2006. Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nature reviews neuroscience* 7(1): 41.
- Abdelli I., Hassani F., Bekkel Brikci S., Ghalem S. 2020. *In silico* study the inhibition of Angiotensin converting enzyme 2 receptor of COVID-19 by Ammoides verticillata components harvested from western Algeria. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*.
- Ames B. N., McCann J., Yamasaki E. 1975. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects* 31(6): 347-363.
- Bahorun T. 1998. Substances naturelles actives: la flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle. Food and Agricultural Research Council, Réduit, Mauritius : 83-94.
- Ballabh P., Braun A., Nedergaard M. 2004. The blood–brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiology of disease* 16(1) : 1-13.
- Barthe L., Woodley J., Houin G. 1999. Gastrointestinal absorption of drugs: methods and studies. *Fundamental & clinical pharmacology* 13(2) : 154-168.
- Belkhiri F. and Baghiani A. 2017. Plantes médicinales Activités antioxydantes et antibactériennes Etude de cas: *Tamus communis* et *Carthamus caeruleus*, universitaires européennes. 150 p.
- Bellebcir L. 2008. Étude des composés phénoliques en tant que marqueurs de biodiversité chez les céréales. Thèse de magister, Université Mentouri de Constantine, 119 p.
- Benabderrahim M. A., Yahia Y., Bettaieb I., El Falleh W., Nagaz K. 2019. Antioxidant activity and phenolic profile of a collection of medicinal plants from Tunisian arid and Saharan regions. *Industrial Crops & Products* 138 : 111427.
- Benavente-Garcia O., Castillo J., Marin F. R., Ortuno A., Del Rio J. A. 1997. Uses and properties of Citrus flavonoids. *J. Agric. Food Chem.* 45: 4505–4515.

- Benguerba A. 2008. Etude phytochimique et de la phase butanolique de l'espèce *Inula crithmoides* L. Thèse de magistère, Université Mentouri Constantine, 110 p.
- Benmiloud-Mahieddine R., Abirached-Darmency M., Brown S.C., Kaid-Harche M., Siljak-Yakovlev S. 2011. Genome size and cytogenetic characterization of three Algerian *Retama* species. *Tree Genetics & Genomes* 7(5): 987-998.
- Bokhari H. 2016. Extraction, dosage et analyse des polysaccharides pariétaux des racines de *Retama raetam*. Thèse de doctorat d'état, Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed Boudiaf, 128 p.
- Boubekri C. 2014. Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de *Solanum melongena* par des techniques électrochimiques. Thèse de doctorat d'état, Université Mohamed Khider – Biskra, 210 p.
- Bougandoura N. 2011. Pouvoir antioxydant et antimicrobien des extraits d'espèces végétales *Saturejascalaminthasspnepta* (nabta) et *Ajugaiva* L. (chendgoura) de l'ouest d'Algérie. Thèse de magistère, Université Abou Bakr Belkaid-Tlemcen, 125 p.
- Bouheroum M. 2007. Étude phytochimique des plantes médicinales algériennes : *Rhantherium adpressum* et *Ononis angustissima*. Thèse de doctorat d'état, Université Mentouri de Constantine, 175 p.
- Bouque V. 1997. Etude de la production de métabolites secondaires par des cultures in vitro de Psoralées (*Leguminosae*). Thèse de doctorat de l'INPL, Institut National Polytechnique de Lorraine, France, 186 p.
- Boussahel S. 2011. Étude biochimique et histologique de l'effet de quelques extraits des plantes toxiques dans la région de Sétif. Thèse de magistère, Université Ferhat Abbas-Sétif, 102 p.
- Bruneton J. (1993). Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales. 2ème édition, Lavoisier Techniques & Documentation, Paris.
- Cecchelli R., Berezowski V., Lundquist S., Culot M., Renftel M., Dehouck MP. Fenart L. 2007. Modelling of the blood-brain barrier in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 6(8):650–661.
- Cheng F., Li, W., Zhou Y., Shen J., Wu Z., Liu G., ... & Tang Y. 2012. AdmetSAR:a comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. *Journal of Chemical Information and Modeling* 52: 3099–3105.

- Chira K., Suh J.H., Saucier C., Teissède P.L. 2008. Les polyphénols du raisin. *Phytothérapie* 6(2): 75-82.
- Cozza K. L., Armstrong S. C. 2001. The cytochrome P450 system: Drug interaction principles for medical practice. American Psychiatric 2. Publishing. Inc., Washington, DC.
- Dahmani M. M. 2019. Evaluation de l'activité biologique des polyphénols de *Carthamus caeruleus L (Asteraceae)*. Thèse de doctorat d'état, Université de M'hamed Bouguera-Boumerdes, 121 p.
- Daina A., Michielin O., Zoete V. 2017. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports* 7 : 42717.
- Djeddi S., Karioti A., Yannakopoulou E., Papadopoulos K., Chatter S., Skaltsa H. 2013. Analgesic and Antioxidant Activities of Algerian *Retama raetam* (Forssk.) Webb & Berthel Extracts. *Records of Natural Products* 7(3): 169-176.
- Eddouks M., Maghrani M., Louedec L., Haloui M., Michel J.B., MD. 2007. Antihypertensive Activity of the Aqueous Extract of *Retama raetam* Forssk. Leaves in Spontaneously Hypertensive Rats. *Journal of Herbal Pharmacotherapy* 7(2): 65-77.
- Edziri H., Mastouri M., Ammar S., Matieu M., Patrich G., Hiar R., Mahjoub M.A., Ali S.M., Laurent G., Zine M., Aouni M. 2008. Antimicrobial, antioxidant, and antiviral activities of *Retama raetam* (Forssk.)Webb flowers growing in Tunisia. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* 24(12): 2933-2940.
- Edziri H., Mastouri M., Chéraif I., Aouni M. 2010. Chemical composition and antibacterial, antifungal and antioxidant activities of the flower oil of *Retama raetam* (Forssk.) Webb from Tunisia. *Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters* 24(9): 789-796.
- Edziri H., Mastouri M., Mahjoub M.A., Mighri Z., Mahjoub A., Verschaeve L. 2012. Antibacterial, Antifungal and Cytotoxic Activities of Two Flavonoids from *Retama raetam* Flowers. *Molecules* 17(6): 7284-7293.
- El Sherbeiny A. E. A., El Sissi H. I., Nawwar M. A. M., El Ansari M. A. 1978. The Flavonoids of the Seeds of *Lygos raetam*. *Planta Medica* 34(07) : 335-336.

- Ertl P., Schuffenhauer A. 2009. Estimation of synthetic accessibility score of drug-like molecules based on molecular complexity and fragment contributions. *Journal of cheminformatics* 1(1) : 8.
- Fraga C. G. 2009. Plant phenolics and human health: biochemistry, nutrition and pharmacology, Vol. 1, John Wiley & Sons, pp.5-19.
- Fukai K., Ishigami T., Hara Y. 1991. Antibacterial activity of tea polyphenols against phytopathogenic bacteria. *Agricultural and biological chemistry* 55(7): 1895-1897.
- Ghani U., Nur-e-Alam M., Yousaf M., Ul-Haq Z., Noman O.M., Al-Rehaily A.J. 2019. Natural flavonoid α -glucosidase inhibitors from *Retama raetam*: Enzyme inhibition and molecular docking reveal important interactions with the enzyme active site. *Bioorganic Chemistry* 87 : 736-742.
- Ghedira K. 2005. Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie* 3(4): 162-169.
- Guillouty A. 2016. Plantes médicinales et antioxydants. Thèse de doctorat d'état, Université Toulouse III-Paul Sabatier, France, 102 p.
- Hadri G.N. 2015. Étude phytochimique et activité antioxydante d'extrait de plantes *Sedum villosum* L. (orpine) et *Anabasis articulata* Moq. (Forsk). Thèse de doctorat d'état, Université Abou Bakr Belkaid-Tlemcen, 148 p.
- Hammouche-Mokrane N., León-González A.J., Navarro I., Boulila F., Benallaoua S., Martín-Cordero C. 2017. Phytochemical Profile and Antibacterial Activity of *Retama raetam* and *R. sphaerocarpa* cladodes from Algeria. *Natural Product Communications* 12 (12): 1857-1860.
- Hodek P., Trefil P., Stiborova M. (2002). Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. *Chem. Biol. Interact* 139: 1–21.
- Idm'hand E., Msanda F., Cherifi K. 2020. Ethnopharmacological review of medicinal plants used to manage diabetes in Morocco. *Clinical Phytoscience* 6(18): 1-32.
- Kacem I., Majdoub H., Roudesli S. 2008. Physicochemical properties of pectine from *Retama raetam* obtained using sequential extraction. *Journal of Applied Science* 8(9): 1713-1719.

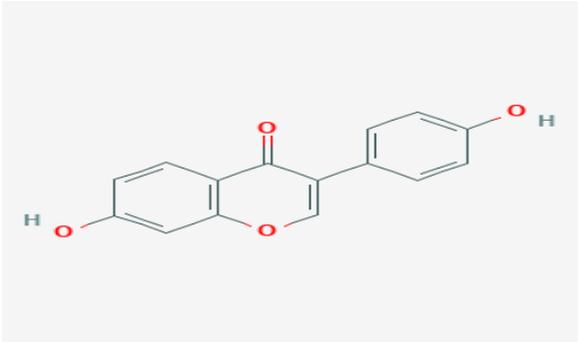
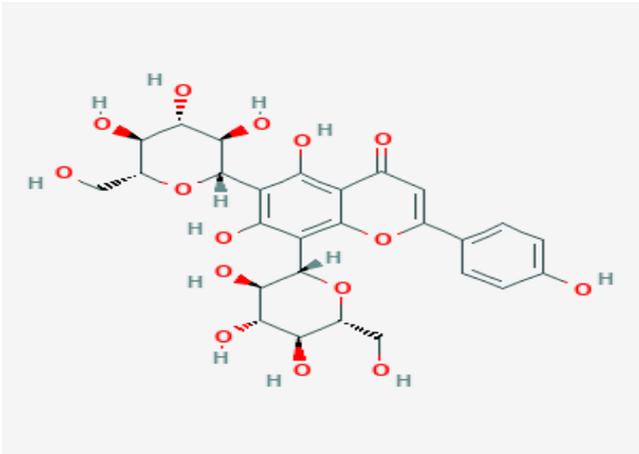
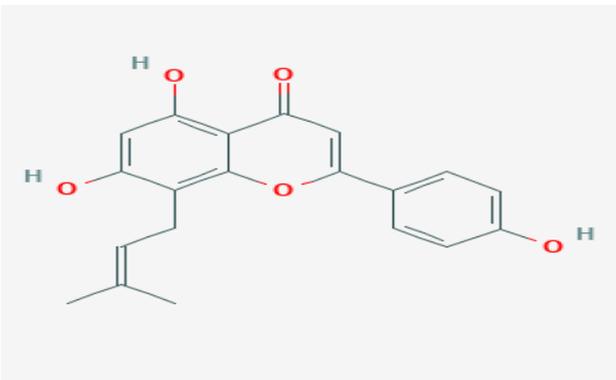
- Kassem M., Mosharrafa S.A., Saleh N.A.M., Abdel-Wahab S.M. 2000. Two new flavonoids from *Retama raetam*. *Fitoterapia* 71(6): 649-654.
- Keating M.T., Sanguinetti M. C. 2001. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 104(4): 569-580.
- Krief, S. 2003. Métabolites secondaires des plantes et comportement animal: surveillance sanitaire et observations de l'alimentation des chimpanzés (*Pan troglodytes schweinfurthii*) en Ouganda. Activités biologiques et étude chimique de plantes consommées. Thèse de doctorat d'état, Museum national d'histoire naturelle-MNHN PARIS, France, 348 p.
- Ksouri R., Megdiche W., Debez A., Falleh H., Grignon C., Abdelly C. 2007. Salinity effects on polyphenol content and antioxidant activities in leaves of the halophyte *Cakilemaritima*. *Plant. Physiol Bioch* 45: 244-249.
- Landolfi R., Mower R. L., Steiner M. 1984. Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by bioflavonoids: structure-activity relations. *Biochemical pharmacology* 33(9): 1525-1530.
- León-González A.J., Navarro I., Acero N., Mingarro D. M., Martin-Cordero C. 2018. Genus *Retama*: a review on traditional uses, phytochemistry, and pharmacological activities. *Phytochemistry Reviews* 17(4): 701-731.
- Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. 1997. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews* 23(1-3): 3-25.
- Macheix J. J. 1996. Les composés phénoliques des végétaux: quelles perspectives à la fin du XXème siècle?. *Acta botanica gallica* 143(6) : 473-479.
- Maghrani M., Lemhadri A., Jouad H., Michel JB., Eddouks M. 2003. Effect of the desert plant *Retama raetam* on glycaemia in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 87(1):21-25.
- Maghrani M., Zeggwagh N.A., Haloui M., Eddouks M. 2005. Acute diuretic effect of aqueous extract of *Retama raetam* in normal rats. *Journal of Ethnopharmacology* 99(1): 31-35.
- Mahnane W. 2010. Appréciation de la diversité génétique du genre *Rétama* par les marqueurs biochimiques. Thèse de magistère, Université Mentouri Constantine, 64 pages.

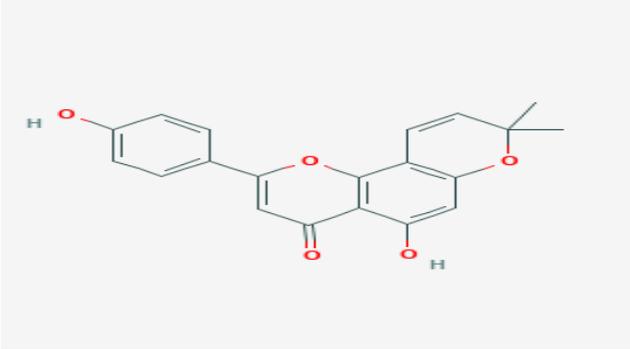
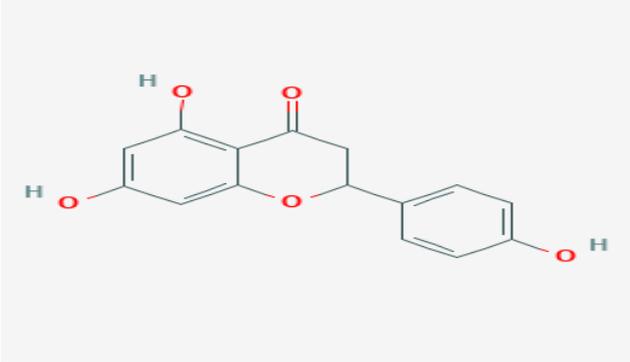
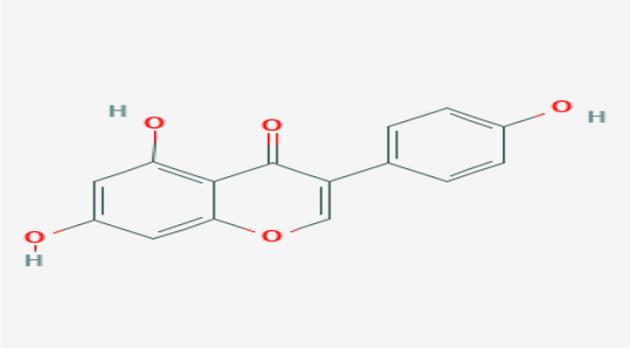
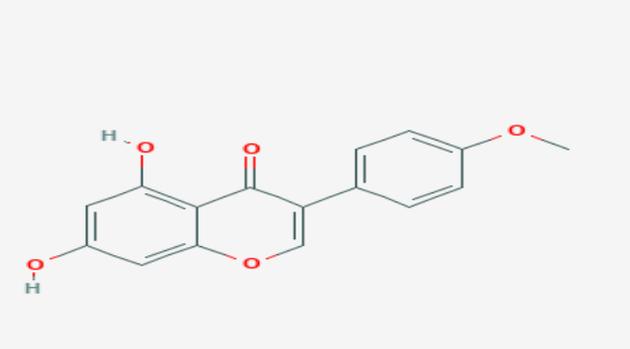
- Malešev D., Kuntić V. 2007. Investigation of metal–flavonoid chelates and the determination of flavonoids via metal–flavonoid complexing reactions. *Journal of the serbian chemical society* 72 (10): 921-939.
- Mittler R., Merquiol E., Hallak-Herr E., Rachmilevitch S., Kaplan A., Cohen M. 2001. Living under a 'dormant' canopy: a molecular acclimation mechanism of the desert plant *Retama raetam*. *The Plant Journal* 25(4): 407- 416.
- Muanda F.N. 2010. Identification de polyphénols, évaluation de leur activité antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques. Thèse de doctorat d'état, université Paul Verlaine-Metz, France, 294 p.
- Ngene J. P., Ngoule C. C., Kidik C. P., Ottou P. M., Dibong S. D., Mpondo E. M. 2015. Importance dans la pharmacopée traditionnelle des plantes à flavonoïdes vendues dans les marchés de Douala est (Cameroun). *Journal of Applied Biosciences* 88 : 8194-8210.
- Nur-e-Alam M., Yousaf M., Parveen I., Hafizur R.M., Ghani U., Ahmed S., Hameed A., Threadgill M.D., Al-Rehaily A.J. 2019. New flavonoids from the Saudi Arabian plant *Retama raetam* which stimulates secretion of insulin and inhibits α -glucosidase. *Organic & Biomolecular Chemistry* 17(5): 1266-1276.
- Pnueli L., Hallak-Herr E., Rozenberg M., Cohen M., Goloubinoff P., Kaplan A., Mittler R. 2002. Molecular and biochemical mechanisms associated with dormancy and drought tolerance in the desert legume *Retama raetam*. *The Plant Journal* 31(3): 319-330.
- Saada M., Falleh H., Catarino M.D., Cardoso S.M., Ksouri R. 2018. Plant Growth Modulates Metabolites and Biological Activities in *Retama raetam* (Forssk.)Webb. *Molecules* 23 (9): 2177.
- Saada M., Falleh H., Jalleli I., Snoussi M., Ksouri R. 2014. Phenolic profile, biological activities and fraction analysis of the medicinal halophyte *Retama raetam*. *South African Journal of Botany* 94: 114-121.
- Saadaoui B., Bekir J., Akrouf J., Ammar S., Mahjoub A., Mars M. 2006. Etude de la composition et du pouvoir antioxydant des composés phénoliques de quelques espèces végétales de l'aride tunisien. *Revue des Régions Arides* : 87-92.

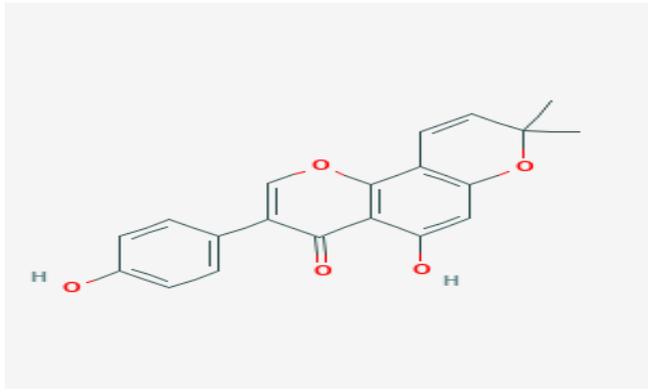
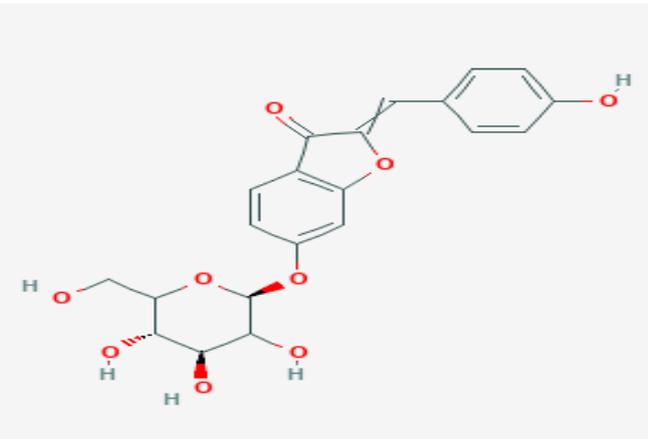
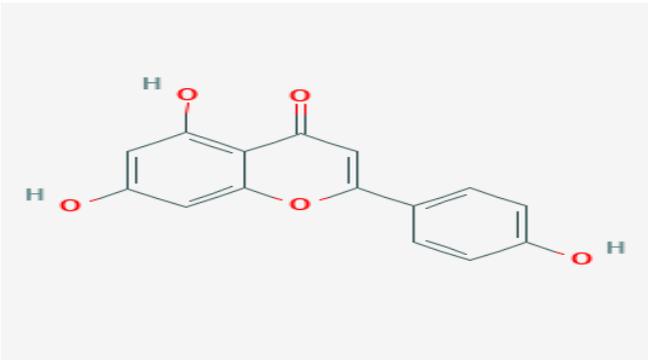
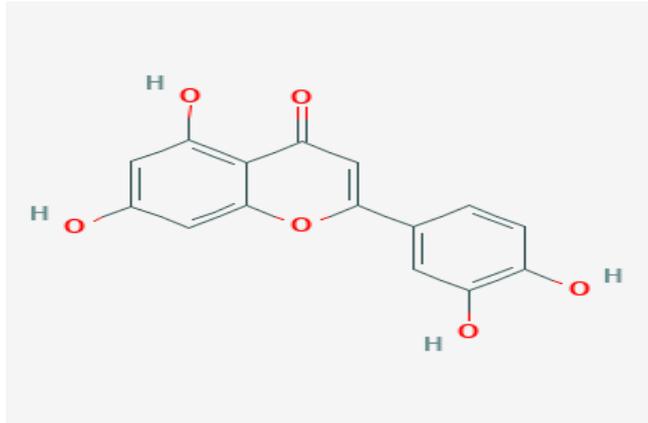
- Saffidine K. 2015. Etude analytique et biologique des flavonoïdes extraits de *Carthamus caeruleus L* et de *Plantago major L*. Thèse de doctorat d'état, Université Ferhat Abbas-Sétif, 132 p.
- Sanago, R. 2006. Le rôle des plantes médicinales en médecine traditionnelle. Université Bamako, Mali. 53p.
- Simić A., Manojlović D., Šegan D., Todorović M. 2007. Electrochemical behavior and antioxidant and prooxidant activity of natural phenolics. *Molecules* 12(10) : 2327-2340.
- Taburet A.M., Furlan V. 2000. Le système des cytochromes P450: définition, rôle et implication dans la pharmacocinétique des anti-infectieux. *Thérapeutique : La Lettre de l'Infectiologue - Tome XV (1) : 12-17.*
- Tsao R. 2010. Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols. *Nutrients* 2(12):1231-1246.
- Veber D. F., Johnson S. R., Cheng H. Y., Smith B. R., Ward K. W., Kopple K. D. 2002. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of medicinal chemistry* 45(12): 2615-2623.
- Vermerris W. and Nicholson R. 2009. Phenolic compound biochemistry. Springer pp.1-2.
- Xu WH., Al-Rehaily A. J., Yousaf M., Ahmad M.S., Khan S.I., Khan I.A. 2015. Two New Flavonoids from *Retama raetam*. *Helvetica Chimica Acta* 98(4): 561-568.
- Zhang C., Zho Y., Gu S., Wu Z., Wu W., Liu C., ... & Tang Y. 2016. *In silico* prediction of hERG potassium channel blockage by chemical category approaches. *Toxicology research* 5(2): 570-582.

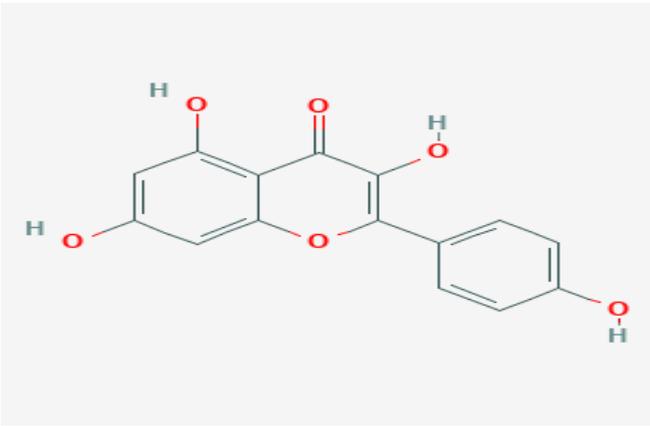
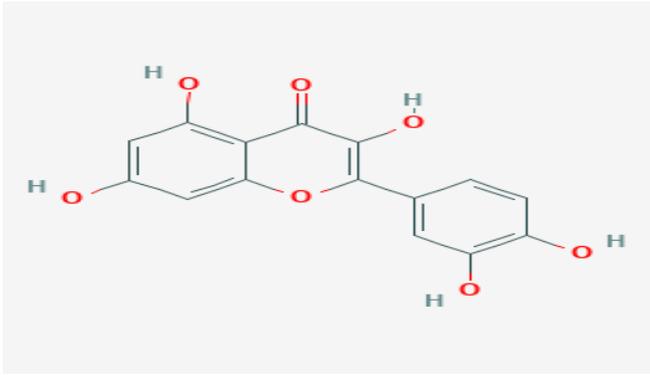
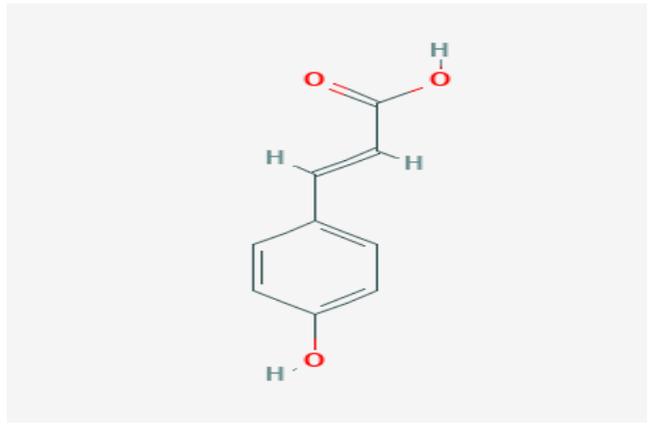
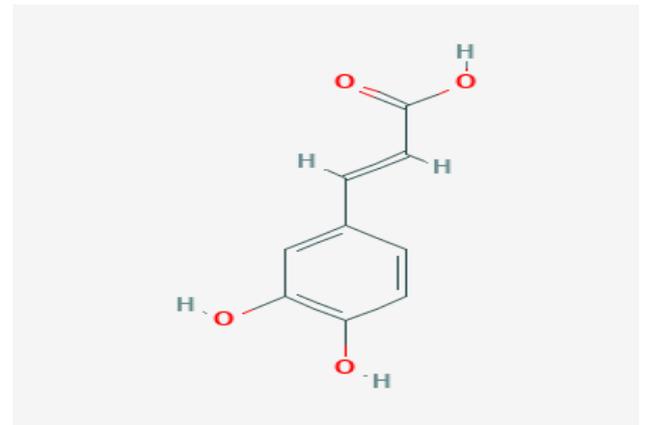
Annexes

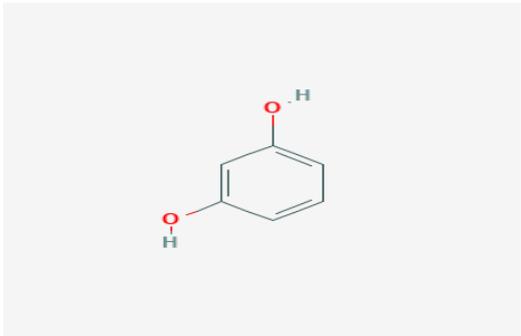
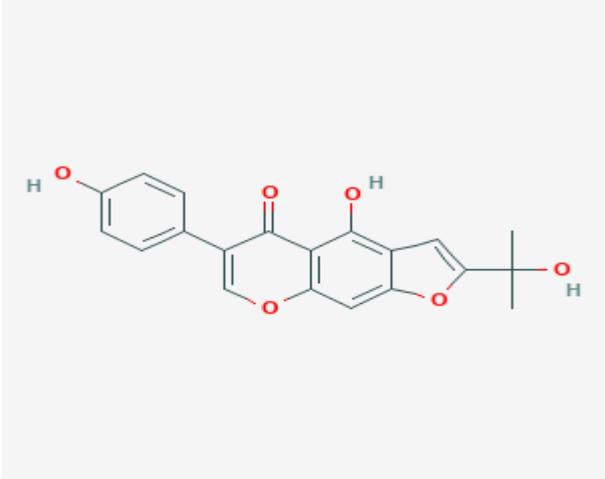
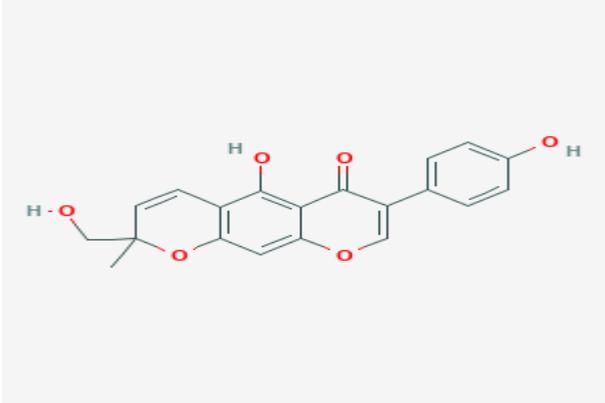
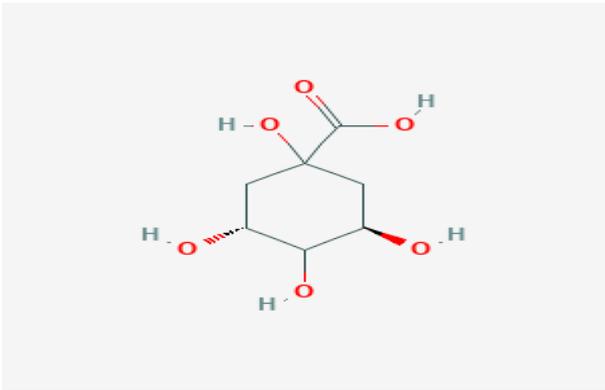
Annexe 1 : La structure de nos composés phénoliques de *Retama raetam* à l'aide des bases de données PubChem et leurs classe (Leo'n-Gonzalez *et al.*, 2018 ; Benabderrahim *et al.*, 2019 ; Nur-e-Alam *et al.*, 2019).

Molécule	Classe	Structure 2D
Daidzéine	Isoflavones	 <p>The image shows the 2D chemical structure of Daidzein, an isoflavone. It consists of a chromane ring system with a hydroxyl group at the 7-position and a 4-hydroxyphenyl group at the 3-position.</p>
vicénine-2	Flavone	 <p>The image shows the 2D chemical structure of vicénine-2, a flavone glycoside. It features a flavone core with a 4-hydroxyphenyl group at the 3-position and a disaccharide moiety attached to the 7-position of the chromane ring.</p>
Licoflavone C	Flavone	 <p>The image shows the 2D chemical structure of Licoflavone C, a flavone. It has a chromane core with a 4-hydroxyphenyl group at the 3-position and a 3-methylbut-2-enyl side chain at the 7-position.</p>

Atalantoflavone	Furanoflavones	 <p>The chemical structure of Atalantoflavone is a furanoflavone. It features a central chromone core. The A-ring has a hydroxyl group at position 6. The B-ring has a hydroxyl group at position 7 and a 4-hydroxyphenyl group at position 2. The C-ring has a furan ring fused at position 4, which is substituted with a 4-hydroxyphenyl group at position 5 and a 2,4,6-trimethylphenyl group at position 3.</p>
Naringénine	Flavanone	 <p>The chemical structure of Naringénine is a flavanone. It consists of a chromone core with a hydroxyl group at position 5 on the A-ring and a 4-hydroxyphenyl group at position 3 on the C-ring.</p>
Génistéine	Isoflavones	 <p>The chemical structure of Génistéine is an isoflavone. It features a chromone core with hydroxyl groups at positions 5 and 7 on the A-ring and a 4-hydroxyphenyl group at position 3 on the C-ring.</p>
Biochanine A	Isoflavones	 <p>The chemical structure of Biochanine A is an isoflavone. It features a chromone core with hydroxyl groups at positions 5 and 7 on the A-ring and a 4-methoxyphenyl group at position 3 on the C-ring.</p>

Derrone	Furanoisoflavones	
Hispidol-6 glucoside	Aurone	
Apigénine	Flavone	
Lutéoline	Flavone	

Kaempférol	Flavonol	 <p>The chemical structure of Kaempferol is a flavonol. It consists of a chromone core (a benzopyrone ring system) with a 4-hydroxyphenyl group attached at the 3-position. The chromone core has hydroxyl groups at positions 5 and 7, and a carbonyl group at position 4. The 4-hydroxyphenyl group has a hydroxyl group at the para position.</p>
Quercétine	Flavonol	 <p>The chemical structure of Quercetin is a flavonol. It consists of a chromone core with a 3,4,5-trihydroxyphenyl group attached at the 3-position. The chromone core has hydroxyl groups at positions 5 and 7, and a carbonyl group at position 4. The 3,4,5-trihydroxyphenyl group has hydroxyl groups at the 3, 4, and 5 positions.</p>
Acide p-Coumarique	Acide Hydroxycinnamique	 <p>The chemical structure of p-Coumaric acid is a hydroxycinnamic acid. It consists of a benzene ring with a hydroxyl group at the para position and a propenoic acid side chain at the other para position. The side chain is in the trans configuration.</p>
Acide caféique	Acide Hydroxycinnamique	 <p>The chemical structure of Caffeic acid is a hydroxycinnamic acid. It consists of a benzene ring with hydroxyl groups at the 3 and 4 positions and a propenoic acid side chain at the 1 position. The side chain is in the trans configuration.</p>

Résorcinol	Alcools phénoliques	
Erysubine A	isoflavone	
Erysubine B	isoflavone	
Acide quinique	Acide phénolique	

Annexe 2: La liste des références de les articles utilisées dans la partie pratique.

Benabderrahim M. A., Yahia Y., Bettaieb I., El Falleh W., Nagaz K. 2019. Antioxidant activity and phenolic profile of a collection of medicinal plants from Tunisian arid and Saharan regions. *Industrial Crops & Products* 138 : 111427.

Djeddi S., Karioti A., Yannakopoulou E., Papadopoulos K., Chatter S., Skaltsa H. 2013. Analgesic and Antioxidant Activities of Algerian *Retama raetam* (Forssk.) Webb & Berthel Extracts. *Records of Natural Products* 7(3): 169-176.

Edziri H., Mastouri M., Mahjoub M.A., Mighri Z., Mahjoub A., Verschaeve L. 2012. Antibacterial, Antifungal and Cytotoxic Activities of Two Flavonoids from *Retama raetam* Flowers. *Molecules* 17(6): 7284-7293.

El Sherbeiny A. E. A., El Sissi H. I., Nawwar M. A. M., El Ansari M. A. 1978. The Flavonoids of the Seeds of *Lygos raetam*. *Planta Medica* 34(07) : 335-336.

Ghani U., Nur-e-Alam M., Yousaf M., Ul-Haq Z., Noman O.M., Al-Rehaily A.J. 2019. Natural flavonoid α -glucosidase inhibitors from *Retama raetam*: Enzyme inhibition and molecular docking reveal important interactions with the enzyme active site. *Bioorganic Chemistry* 87 : 736-742.

Hammouche-Mokrane N., León-González A.J., Navarro I., Boulila F., Benallaoua S., Martín-Cordero C. 2017. Phytochemical Profile and Antibacterial Activity of *Retama raetam* and *R. sphaerocarpa* cladodes from Algeria. *Natural Product Communications* 12 (12): 1857-1860.

León-González A.J., Navarro I., Acero N., Mingarro D. M., Martín-Cordero C. 2018. Genus *Retama*: a review on traditional uses, phytochemistry, and pharmacological activities. *Phytochemistry Reviews* 17(4): 701-731.

Nur-e-Alam M., Yousaf M., Parveen I., Hafizur R.M., Ghani U., Ahmed S., Hameed A., Threadgill M.D., Al-Rehaily A.J. 2019. New flavonoids from the Saudi Arabian plant *Retama raetam* which stimulates secretion of insulin and inhibits α -glucosidase. *Organic & Biomolecular Chemistry* 17(5): 1266-1276.

Saada M., Falleh H., Catarino M.D., Cardoso S.M., Ksouri R. 2018. Plant Growth Modulates Metabolites and Biological Activities in *Retama raetam* (Forssk.)Webb. *Molecules* 23 (9): 2177.

Saada M., Falleh H., Jalleli I., Snoussi M., Ksouri R. 2014. Phenolic profile, biological activities and fraction analysis of the medicinal halophyte *Retama raetam*. South African Journal of Botany 94: 114-121.

Xu WH., Al-Rehaily A. J., Yousaf M., Ahmad M.S., Khan S.I., Khan I.A. 2015. Two New Flavonoids from *Retama raetam*. Helvetica Chimica Acta 98(4): 561-568.

ملخص

تسعى أبحاث الأدوية على تطوير الجزيئات البيولوجية النشطة في النباتات كعوامل علاجية خاصة للمستقلبات الثانوية النباتية ولاسيما مادة البوليفينول النباتية التي جذبت اهتمامًا كبيرًا بسبب دورها. في عملنا هذا درسنا التنبؤ في السيليكو للخواص الفيزيوكيميائية والحركية الدوائية والسمية لتسعة عشر مركب فينولي من عشبة *Retama raetam* باستخدام PubChem ، SwissADME ، و AdmetSAR. حيث بينت النتائج ان معظم هذه المركبات البوليفينولية أظهرت توافر بيولوجي فموي جيد ، ملف تعريف ADME جيد بخصائص فيزيو كيميائية و الحركية الدوائية محترمة، باستثناء المركب vicénine-2 و Hispidol-6-glucoside ، و ملف تعريف السمية جيد أيضا.

كلمات المفتاحية: *Retama retam* ، خصائص ADME ، مركبات الفينول ، التنبؤ في السيليكو.

Résumé

La recherche sur les médicaments vise à développer de molécules bioactives dans les plantes comme agents thérapeutiques, surtout les métabolites secondaires végétaux, notamment le cas des polyphénols végétaux qui ont attiré une attention considérable en raison de leur rôle. Dans notre travail, nous avons étudié la prédiction *in silico* des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques de dix-neuf composés phénoliques de l'arbuste *Retama raetam* en utilisant PubChem et SwissADME et AdmetSAR. Les résultats ont montré que la plupart ces composés polyphénolique ont présentés une bonne biodisponibilité orale, un bon profil ADME par respectés les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques à l'exception de la vicénine-2 et Hispidol-6-glucoside, et un bon profil de toxicité aussi.

Mots clés: *Retama retam*, propriétés ADMET, composés phénoliques, la prédiction *in silico*.

Abstract

Drug research aims to develop bioactive molecules in plants as therapeutic agents, especially plant secondary metabolites, particularly, the case of plant polyphenols which have attracted considerable attention due to their role. In our work we studied *in silico* prediction of the physicochemical, pharmacokinetic and toxicological properties of nineteen phenolic compounds from the shrub *White broom* using PubChem and the SwissADME and AdmetSAR. The results showed that most of these polyphenolic compounds have a good oral bioavailability, a good ADME profile by respecting the physicochemical and pharmacokinetic properties with the exception of vicenin-2 and Hispidol-6-glucoside, and a good toxicity profile too.

Keywords: *Retama retam*, ADME properties, phenolic compounds, *in silico* prediction.