

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ SALEH BOUBNIDER
CONSTANTINE 3
Faculté de médecine
Département de Pharmacie



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème

**Application de la toxicologie
computationnelle**

Réalisé et présenté par :

- SAYADA Lidia.
- MESLI Ouassila.

Encadré par :

Dr. NADJI Saïd.

Les membres du jury :

Pr. TEHAMI Soumia
Dr. BOUDEMAGH Kenza

Année universitaire : 2024/2025

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAU	I
LISTE DES FIGURES	II
LISTE DES ABREVIATIONS	III
INTRODUCTION	1
RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	2
CHAPITRE I : INTRODUCTION DE LA TOXICOLOGIE COMPUTATIONNELLE.....	3
I. Généralité	4
I.1. Historique et évolution	4
I.2. Définition de la toxicologie computationnelle	6
I.3. Objectifs de la toxicologie computationnelle.....	7
I.4. Bases théoriques de la toxicologie computationnelle	8
I.5. Différence entre la toxicologie computationnelle et classique	11
CHAPITRE II: APPROCHES ET APPLICATIONS	12
I. Prédiction des effets toxiques de substances chimiques	13
II. Modèle in silico : Approche non expérimentale	14
II.1. Docking moléculaire.....	15
II.2. Apprentissage automatique.....	19
II.3. Méthode quantitative de relation structure-activité (QSAR)	21
II.4. Intelligence artificielle.....	25
III. Applications	27
III.1. Applications de la toxicologie computationnelle dans les nanomatériaux.....	28
III.2. Applications de la toxicologie computationnelle dans le domaine pharmaceutique (médicaments)	31
III.3. Applications de la toxicologie computationnelle dans l'environnement et le domaine chimique (industriel)	34
Chapitre III : APPLICATION DE LA TOXICOLOGIE COMPUTATIONNELLE DANS LA PHYTOCHIMIE.....	38
I. Généralité	39
II .Définition de la phytochimie et les composés bioactifs	41
III . La toxicologie computationnelle dans la phytochimie	42

III.1. Bases de données.....	43
III.2. Programmes de criblage virtuel.....	44
III.3. La relation structure-activité (QSAR)	45
III.4. Programmes de docking moléculaire.....	46
PARTIE PRATIQUE.....	47
CHAPITRE I: SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.....	48
I. Introduction.....	49
II .Matériels et méthodes	50
III. Résultats.....	52
IV. Discussion	60
V. Conclusion	66
CHAPITRE II : MODELISATION QSAR DE LA REPROTOXICITE ET APPLICATION DE THYMOL	67
I. Introduction.....	68
I.1. Rappels bibliographies sur thymus vulgaris.....	69
I.2. Rappels bibliographies sur le thymol.....	74
II .Matériels et méthodes	77
III. Résultats.....	80
IV. Discussions.....	91
V. Conclusion	102
CHAPITRE III: MODELISATION MOLECULAIRE DE LA REPROTOXICITE DE THYMOL PAR DOCKING MOLECULAIRE	104
I. Introduction.....	105
II. Matériels et méthodes	106
III. Résultats.....	110
IV. Discussion	113
V. Conclusion	124
CONCLUSION... ..	125
BIBLIOGRAPHY	127
RESUME.....	143

Résumé :

La toxicologie computationnelle, une discipline émergente utilisant des outils informatiques pour prédire les effets toxiques des substances sans expérimentation animale. Après une introduction aux concepts clés (QSAR, docking moléculaire, IA), trois applications pratiques sont développées :

Une analyse statistique de la littérature (2015–2025) révèle les tendances dans l'étude *in silico* de la toxicité des plantes, mettant en évidence différentes analyses.

Ensuite, des modèles QSAR sont développés pour évaluer la reprotoxicité du thymol, un composé du thym, avec des prédictions alignées sur les données expérimentales.

Enfin, une étude par docking moléculaire montre l'affinité du thymol avec trois protéines liées à la reprotoxicité (MAPK14, Apo AII, STS), suggérant un mécanisme d'action via la modulation de voies de signalisation.

Abstract:

Computational toxicology, an emerging discipline using computational tools to predict the toxic effects of substances without animal experimentation. After an introduction to the key concepts (QSAR, molecular docking, AI), three practical applications are developed:

A statistical analysis of the literature (2015–2025) reveals trends in the *in silico* study of plant toxicity, highlighting different analyses.

Then, QSAR models are developed to assess the reprotoxicity of thymol, a compound of thyme, with predictions aligned on experimental data.

Finally, a molecular docking study shows the affinity of thymol with three proteins related to reprotoxicity (MAPK14, Apo AII, STS), suggesting an action mechanism via the modulation of signaling pathways.

ملخص :

التسمم الحاسوبي هو مجال ناشئ يعتمد على الأدوات المعلوماتية للتنبؤ بالآثار السامة للمواد دون الحاجة إلى التجارب على الحيوانات. بعد مقدمة حول المفاهيم الأساسية

(الالتحام الجزيئي، والذكاء الاصطناعي QSAR مثل نمذجة)

تطوير ثلاث تطبيقات عملية

كشف تحليل إحصائي للأدبيات العلمية (2015-2025) عن الاتجاهات السائدة في دراسة السمية النباتية باستخدام النمذجة الحاسوبية، مع تسليط الضوء على تحليلات متنوعة

لتقييم السمية الإنجابية للثيمول (مركب موجود في الزعتر)، حيث كانت التوقعات متوافقة مع QSAR ثم تم تطوير نماذج البيانات التجريبية المتاحة

أخيراً، أظهرت دراسة بالالتحام الجزيئي تقارب الثيمول مع ثلاث بروتينات مرتبطة بالسمية الإنجابية

مما يشير إلى آلية عمل محتملة عبر تعديل مسارات الإشارات الخلوية (STS، Apo AII، MAPK14).