



Evaluation *in silico* du profil toxicologique de quelques molécules isolées de *Aloe vera* et de la pastèque (*Citrullus lanatus*) utilisées dans la formulation des crèmes solaires

[*In silico* evaluation of the toxicological profile of some molecules isolated from *Aloe vera* and watermelon (*Citrullus lanatus*) used in the formulation of sunscreens]

Christian V. Mulombela¹, Mardochée M. Kadima¹, Kelly T. Mwanda¹, Mbanga Lokebo¹, Hilaire V.S. Mambo¹, Pierre O. Lohohola¹, Damien S.T. Tshibangu^{1,2}, Koto-Te-Nyiwa Ngbolua^{2,3}, Sylvie-Mireille N. Bambi⁴, Pius T. Mpiana¹, Virima Mudogo^{1,2} & Aristote Matondo^{1,2*}.

¹Département de Chimie & Industrie, Faculté des Sciences & Technologies, Université de Kinshasa, Kinshasa, République Démocratique du Congo.

²Centre de Recherche en Pharmacopée et Médecine Traditionnelle (CRPMT), Institut Supérieur des Techniques Médicales de Kinshasa, Kinshasa, République Démocratique du Congo.

³Département de Biologie, Faculté des Sciences & Technologies, Université de Kinshasa, Kinshasa, République Démocratique du Congo.

⁴Laboratoire de Chimie Médicale, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université de Kinshasa, Kinshasa, République Démocratique du Congo.

Résumé

La pharmacocinétique et la toxicologie cutanées sont importantes en cosmétologie, car les effets nocifs de la lumière ultraviolette nécessitent une photoprotection externe, comme les crèmes solaires contenant des filtres solaires. Cependant, certains de ces composés présentent une toxicité pouvant nuire à la peau. Ainsi, les produits à base de plantes naturelles sont de plus en plus étudiés pour leur faible toxicité. Cette étude a utilisé des outils bio-informatiques pour évaluer la toxicité de six molécules, dont trois issues de l'*Aloe vera* et trois de la pastèque. Toutes les molécules à l'exception du lycopène ont un bon profil toxicologique. Les approches computationnelles sont présentées comme des outils rapides et peu coûteux pour effectuer des prédictions et servir de base aux futures études expérimentales.

Les mots-clés: *In silico*, profil toxicologique, SwissADME, pkCSM, ADMETlab2.0

Abstract

Medical Cutaneous pharmacokinetics and toxicology are important in cosmetology, because the harmful effects of ultraviolet light require external photoprotection, such as sunscreens containing sunscreens. However, some of these compounds are toxic to the skin. As a result, natural plant-based products are increasingly being studied for their low toxicity. This study used bioinformatics tools to assess the toxicity of six molecules, three from *Aloe vera* and three from watermelon. With the exception of lycopene, all the molecules have a good toxicological profile. Computational approaches are presented as rapid and inexpensive tools for making predictions basis for future experimental studies.

Key words: *In silico*, toxicological profile, SwissADME, pkCSM, ADMETlab2.0

*Auteur correspondant: Aristote Matondo, (matondoaris@gmail.com). Tél. : (+243) 82 03 777 46

Reçu le 02/04/2022; Révisé le 10/05/2024 ; Accepté le 01/06/2024

DOI: <https://doi.org/10.59228/rcst.024.v3.i2.76>

Copyright: ©2024 Mulombela et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

1. Introduction

Le Soleil, l'étoile qui permet la vie sur Terre a une image positive dans la société grâce à ses multiples bienfaits. Que ce soit directement ou indirectement, tous les êtres vivants en bénéficient. A travers la photosynthèse par exemple, les végétaux transforment l'énergie solaire en énergie chimique fournissant ainsi les glucides qui sont des pourvoyeurs d'énergie non seulement aux plantes mais aussi aux humains et aux animaux. Cependant, l'exposition à certains types des rayons solaires tels que les rayons ultraviolets (UV) est associée à une variété d'effets nocifs allant du photovieillissement au cancer de la peau (Apalla et al, 2017). Les effets nuisibles de la lumière ultraviolette sur la peau ont conduit l'Organisation Mondiale de la Santé a classé cette composante du rayonnement solaire des rayonnements cancérogènes (D'Orazio et al, 2013).

Les effets nuisibles de rayonnements solaires sur les humains ont suscité le besoin de photoprotection au-delà des moyens naturels, notamment par l'utilisation des filtres solaires et écrans solaires dont l'usage a commencé depuis longtemps (Ramos et al, 2016; Ma et al, 2023). Depuis lors, les filtres solaires synthétiques ont parcouru un long chemin jusqu'à notre siècle où ils deviennent omniprésents dans beaucoup de formulations cosmétiques pour prévenir le vieillissement et certains types de cancer en jouant le rôle photoprotecteur. Le réchauffement climatique et des canicules intenses ont contribué à l'utilisation massive des crèmes solaires. Par ailleurs, bien que les filtres solaires soient de plus en plus utilisés et grandement performants, ce sont cependant des agents photosensibilisants de contact potentiels. Ils peuvent également être responsables d'allergie de contact causant ainsi diverses anomalies et dermatoses au niveau de la peau (Medici et al, 2022; Downs et al, 2021). Plusieurs chercheurs ont rapporté que la plupart des filtres solaires synthétiques étaient toxiques et certains présentent un effet œstrogénique, ou des effets négatifs sur la fertilité masculine lors d'une exposition durant l'enfance (Mbanga et al, 2023; Medici et al, 2022; Downs et al, 2021).

Pour contourner les effets néfastes des filtres solaires synthétiques, plusieurs chercheurs s'intéressent à la mise au point de produits de protection solaire à base de plantes et des fruits (Mbanga et al, 2023; Anitha, 2012; Habrant, 2008). Par ailleurs, il est connu que les études *in vivo* sont

longues et coûteuses, notamment les études chez l'animal qui sont de plus en plus considérées comme non éthiques par une majorité croissante de personnes, et désormais interdites par le nouveau règlement cosmétique 1223/2009/CE, applicable dans tous les pays de l'Union européenne (<https://cosmeticobs.com/fr/boutique/e/e-book-le-reglement-cosmetiques-pdf-2019-22>).

Cette interdiction s'est étendue rapidement hors d'Europe à d'autres pays (<https://ecomundo.eu/blog/experimentation-animal-etats-des-lieux>). C'est le cas de la Norvège qui a interdit l'expérimentation animale en même temps que l'Union Européenne. Aussi début 2013, Israël a interdit l'importation et la commercialisation de produits cosmétiques, articles de toilette ou de détergents qui ont été testés sur des animaux.

Dans la même année, l'Inde a suivi Israël en annonçant une interdiction de tester les produits cosmétiques sur les animaux. En 2014, l'Etat de São Paulo au Brésil, a aussi interdit l'expérimentation animale pour les cosmétiques. Dans ce contexte, les études *in silico* de prédiction de toxicité prennent de l'importance afin de gagner du temps et de l'efficacité dans le développement d'une substance ou dans son évaluation avant sa mise sur le marché. L'évaluation toxicologique par approche computationnelle des produits à usage cutané présente l'avantage d'accéder à plusieurs critères, notamment la perméabilité cutanée, la barrière hémato-encéphalique, la sensibilisation cutanée, la carcinogénicité, la mutagénicité et l'irritation oculaire.

Ce travail s'inscrit dans le cadre du projet d'évaluer par les approches computationnelles le profil toxicologique des produits naturels présents dans les plantes et fruits utilisés dans la formulation des crèmes solaires. Deux plantes ont été considérées dans ce travail, à savoir l'Aloe vera (Figure 1a) et la pastèque (*Citrullus lanatus*) (Figure 1b).



Figure 1. a : Plante d'Aloe vera et b : Feuille, fleur et fruit de la pastèque

Trois molécules isolées d'Aloe vera (1, 2, 3) utilisées dans la formulation des crèmes solaires (Ahmed & Nasr Eldin, 2023) et trois molécules isolées du fruit de la pastèque (4, 5, 6) également utilisées dans la formulation des crèmes solaires ont été ainsi considérées dans ce travail. Il sied de noter par ailleurs que toutes les 6 molécules ont des propriétés antioxydantes. Les six molécules sont présentées à la figure 2.

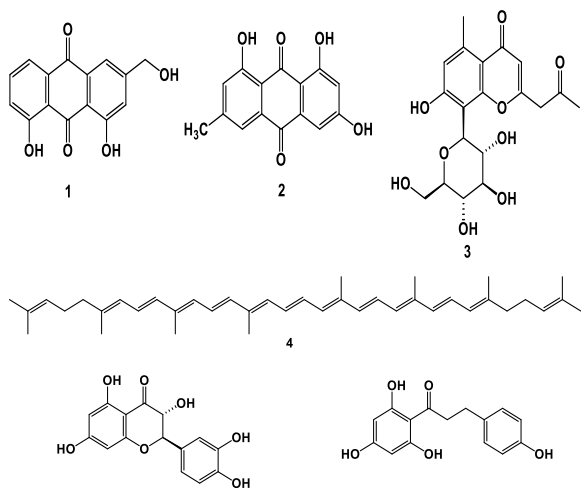


Figure 2. Structure chimique des composés isolés de l'Aloe vera (1-3) et de la pastèque (5-6).

2. Matériels et méthodes

Tout composé utilisé à des fins thérapeutiques et/ou cosmétique doit atteindre une combinaison finement ajustée de comportement biochimique, de pharmacocinétique et de sécurité (toxicité). Outre une puissance et une sélectivité élevées, un profil d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'excrétion et de toxicité (ADMET) souhaitable est essentiel au succès d'un tel composé (Ngbolua et al, 2022; Matondo et al, 2022).

Plus particulièrement, la toxicité est l'étape la plus délicate car on en distingue plusieurs types: la mutagénicité, la carcinogénicité, la toxicité orale aiguë, l'effet œstrogénique, etc. Dans le cas des molécules utilisées dans les formulations de produits cosmétiques, de parfums ou encore de vernis à ongles ou de déodorants, plusieurs autres formes de toxicité peuvent être étudiées, entre autres l'hypersensibilité de type IV ou la sensibilisation cutanée, l'irritation cutanée, l'irritation oculaire, la toxicité répétée, etc. Actuellement, plusieurs outils de bioinformatique participent dans la mise au point d'un médicament ou d'un composé aux vertus cosmétiques, grâce à la conception de médicaments assistée par ordinateur

(computer-aided drug design, CADD). Les méthodes de CADD sont des outils mathématiques permettant de manipuler et de quantifier les propriétés des molécules ayant une activité biologique, tels qu'ils sont mis en œuvre dans un certain nombre de programmes. Ceux-ci comprennent une gamme de progiciels (package) publics et commerciaux. On peut citer SwissADME (Daina et al, 2017), pkCSM (Pires et al, 2015), preADME, ADMETlab2.0 (Xiong et al, 2021), etc.

2.1. Choix des progiciels utilisés

Face à la multitude des progiciels qu'offre la conception des médicaments assistée par ordinateur, la question légitime est celle de savoir lequel(s) utilisé(s)?

Dans le cas d'une étude computationnelle, un progiciel est accepté par sa capacité à reproduire les résultats issus d'une expérimentation. Mais aussi, comme l'a souligné H. Reeves, le vrai test de la crédibilité d'une méthode théorique et computationnelle, c'est la prédiction réussie de faits non encore soumis à l'observation.

Dans cette étude, nous avons utilisé 3 progiciels bio-informatiques, à savoir SwissADME, pkCSM et ADMETlab2.0. En effet, nous avons commencé par tester leur capacité à reproduire les résultats connus de la benzophénone, un filtre solaire organique connu comme un perturbateur endocrinien.

Les résultats obtenus de la benzophénone, ont été reproduits ou mieux confirmés par les progiciels SwissADME et pkCSM en évaluant la valeur de la barrière hématoencéphalique BHE du composé (BBB, Blood Brain Barrier) et par le serveur ADMETlab2.0 avec le test de cancérogénicité (Figure 3).

Le poids moléculaire de 3 molécules d'Aloe vera se range entre 270 et 394 g/mol, tous donc inférieur à 500 g/mol. Les valeurs de log P se trouvent entre 1 et 2 environ, inférieur donc à 5. Quant aux liaisons hydrogène, le nombre des liaisons accepteurs est de 5 pour l'aloé émodine et l'émodine, et de 9 pour l'aloésine, soit inférieur à 10. Celui de liaisons donneurs, les 3 molécules dont les nHD varient entre 3 et 5 obéissent à la norme de $nHD \leq 5$. Aucune donc des molécules d'Aloe vera ne viole la règle de Lipinski, ce qui signifie que chacune d'elles sera efficace par administration par voie orale.

Par contre, l'inspection des résultats des molécules de la pastèque révèle que le lycopène, dont la structure fait penser quelque peu à celle de bêta-carotène, n'obéit pas à la règle de Lipinski, le composé ayant un poids moléculaire supérieur à 500 g/mol, soit 536,87 g/mol. La taxifoline et la phlorétine par contre obéissent à la règle de Lipinski, ce qui suggère leur efficacité par l'administration orale.

Les paramètres physico-chimiques d'un composé renferment également d'autres informations utiles. La liaison hydrogène (LH) par exemple est l'une des interactions non covalentes la plus rencontrée dans les complexes ligand-récepteur. Elle est, ensemble avec les forces de van der Waals (vdW), les forces qui stabilisent mieux de tels complexes (Matondo et al., 2022). Plus il y a de liaisons H, plus le complexe formé est stable. Ainsi donc, en considérant la somme des nHA et nHD en plus de la complémentarité géométrique avec une molécule en interaction, le composé 3 (l'aloésine) peut former jusqu'à 14 liaisons H et aura une affinité supérieure à une cible moléculaire, suivi des composés 1 et 2, qui ont presque les mêmes paramètres physico-chimiques. Pour la pastèque, c'est le composé 5, la taxifoline, qui peut former jusqu'à 12 liaisons H, suivi des composés 6 et 4.

Quant aux interactions hydrophobes, la lipophilie moléculaire (log P) est la grandeur qui décrit mieux ce type d'interaction de vdW; et ce sont respectivement le composé 1 pour l'Aloe vera et 4 pour la pastèque qui sont plus susceptibles d'avoir les interactions de vdW et de pénétrer la peau, qui du point de vue chimique, est constituée de près de 28 % des protéines.

Concernant la flexibilité, elle est une qualité importante pour les molécules agissant dans l'organisme, car elle est essentielle pour la

conservation de l'activité thérapeutique d'une molécule. En effet, la majorité des composés exercent leurs effets par le biais d'interactions non covalentes avec des macromolécules spécifiques de l'organisme, et de telles interactions exigent aux molécules en interaction une certaine complémentarité et flexibilité (Kasende et al., 2017). Il est donc une qualité pour un composé qui agit dans l'organisme d'être très flexible. Il ressort des résultats sur ce paramètre que pour l'Aloe vera, la molécule 3 est plus flexible que 7 et 8; et c'est le composé 4 qui est plus flexible que les composés 5 et 6 pour la pastèque.

La réfractivité moléculaire est un paramètre omniprésent pour tout composé exerçant une action dans l'organisme. Comme le log P, elle influence fortement l'affinité d'un ligand à son récepteur, l'absorption cellulaire et la biodisponibilité. En tant que constante fragmentaire, elle est utilisée pour représenter les interactions dispersives de London (van der Waals) telles que les interactions π - π (Kasende et al., 2017), et sa valeur ne peut dépasser $130 \text{ m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ et ne doit être inférieure à $40 \text{ m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ (Cerqueira et al., 2015). Toutes les six molécules étudiées ont de valeur de réfractivité molaire comprises dans la fourchette recommandée et peuvent donc bien former des interactions de vdW avec les protéines du corps, à l'exception du composé 4, le lycopène, dont la réfractivité molaire est supérieure à $130 \text{ m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$.

Enfin, la surface topologique polaire (TPSA), qui est la somme des contributions de surface tabulées des fragments polaires, doit être comprise entre 20 et 140 \AA^2 pour une absorption et une distribution optimales dans les tissus des composés agissant dans l'organisme (Cerqueira et al., 2015). Les résultats consignés au tableau 2 révèlent que le composé 3 a une surface topologique polaire qui va au-delà de la valeur recommandée, soit $157,66 \text{ \AA}^2$; alors que le composé 4 n'a aucune surface topologique polaire. Il y a lieu de noter que ces valeurs de TPSA sont en parfait accord avec les fragments polaires des molécules étudiées, en considérant la somme nHA et nHD.

3.2. Evaluation toxicologique

Plusieurs critères d'évaluation de la toxicité sont prédits selon les progiciels spécialisés. Cependant, dans le cas des molécules à usage cosmétique et utilisés dans la formulation des crèmes solaires (composés qui se retrouvent dans l'organisme en

pénétrant dans des pores via un contact cutané), quelques paramètres peuvent être analysés.

Les paramètres toxicologiques analysés sont la pénétration cutanée (log K_p), la barrière hémato-encéphalique (BHE), la sensibilisation cutanée (SC), la carcinogénicité (Carcin.), la mutagénicité (test d'Ames), l'irritation oculaire (IO), et la corrosion oculaire (CO).

Les résultats de l'évaluation toxicologique des six molécules étudiées sont présentés au tableau 3. Ces résultats ont été obtenus avec les progiciels pkCSM et ADMETlab2.0. Cependant, les résultats de la pénétration cutanée (log K_p) et de la barrière hémato-encéphalique (BHE) proviennent exclusivement du progiciel pkCSM et ceux de l'irritation et de la corrosion oculaires exclusivement du progiciel ADMETlab2.0.

Tableau 3. Paramètres toxicologiques des molécules étudiées.

Composé	Log K _p	BHE	SC	Carcin.	Test d'Ames	IO	CO
1	2,930	-0,72	Négatif	Positif	Positif	Positif	Négatif
2	2,738	-0,88	Négatif	Négatif	Positif	Positif	Négatif
3	2,735	-1,40	Négatif	Négatif	Positif	Négatif	Négatif
4	2,738	1,09	Négatif	Négatif	Négatif	Positif	Négatif
5	2,735	-1,21	Négatif Positif	Négatif	Positif	Positif	Négatif
6	2,750	-1,09	Négatif	Négatif	Négatif Positif	Positif	Négatif

La pénétration cutanée résulte d'une diffusion passive obéissant à la loi de Fick:

$$J = K_p \times C \quad (2)$$

où J est la quantité de substance absorbée par unité de surface et de temps. Ce flux est proportionnel à la concentration C de la substance à la surface de la peau et au coefficient de perméabilité K_p. Le logarithme de K_p est ce qu'on appelle la perméabilité ou la pénétration cutanée. Sa valeur est une indication importante pour un produit de protection solaire. La valeur recommandée pour la pénétration cutanée d'une molécule est fixée à plus de 2,5 cm/h (Cerqueira et al., 2015). Ainsi, toutes les six molécules analysées présentent de valeur de pénétration cutanée acceptable, et peuvent donc être utilisées dans la formulation des crèmes solaires, parfums et déodorants.

Une autre grandeur pharmacologique importante est la barrière hémato-encéphalique. La pénétration de la barrière hémato-encéphalique

détermine si une molécule exercera son action, bénéfique ou néfaste, sur le cerveau. Seuls les composés qui agissent sur le système nerveux central (SNC) doivent traverser la barrière hémato-encéphalique pour atteindre leur cible moléculaire. En revanche, pour les médicaments ayant une cible périphérique, une pénétration faible ou nulle de la BHE est nécessaire afin d'éviter les effets secondaires. Par exemple, le passage de molécules anticancéreuses conventionnelles à travers la BHE peut provoquer une destruction importante des neurones du cerveau, entraînant de graves conséquences neurologiques (Matondo et al., 2022). Le passage d'autres molécules à travers la BHE se révèlent être des perturbateurs endocriniens et sont susceptibles de provoquer certains types des cancers.

Les valeurs de la BHE obtenues avec le progiciel pkCSM pour toutes les six molécules sont toutes négatives et inférieures à la valeur recommandée de 0,3 cm/s, à l'exception du composé 4, le lycopène, isolé de la pastèque. La pharmacovigilance d'un tel composé une fois dans les produits de protection solaire n'est donc pas à négliger.

Les résultats sur la carcinogénicité sont encourageants pour les six composés analysés, sauf pour le composé 4, l'aloé-émodine, qui est un potentiel cancérigène d'après les deux progiciels (pkCSM et ADMETlab2.0). Par contre, le test d'Ames sur la mutagénicité, qui permet de déterminer le potentiel mutagène d'un composé chimique révèle que toutes les 3 molécules isolées d'A. vera sont susceptibles d'être mutagènes. Par contre, seul le composé 5, la taxifoline, isolé de la pastèque est positif au test d'Ames. Il y a lieu de signaler ici le désaccord entre les deux progiciels dans le résultat du test d'Ames pour le composé 6, la phlorétine. Le progiciel pkCSM donne un résultat négatif, alors que ADMETlab2.0 donne un résultat positif.

La sensibilisation cutanée, appelée aussi l'hypersensibilité de type IV, est une réaction immunologique retardée, provoquée à la suite d'un contact local répété avec une substance dite sensibilisante. C'est un effet indésirable potentiel pour les produits appliqués par voie cutanée. La question de savoir si un composé susceptible d'entrer en contact avec la peau peut induire une dermatite de contact allergique est une préoccupation importante en matière de sécurité. Les résultats montrent qu'aucun composé ne peut induire l'hypersensibilité de la peau. Toutefois, la taxifoline est pointée du

doigt par le progiciel ADMETlab2.0 comme étant susceptible d'induire l'hypersensibilité cutanée.

Enfin, l'évaluation du potentiel d'irritation et de corrosion des yeux (IO/CO) d'un composé est une composante nécessaire de l'évaluation des risques. En effet, les tissus de la cornée et de la conjonctive constituent la surface antérieure de l'œil et sont donc directement exposés à l'air et peuvent facilement être endommagés par des produits chimiques. Plusieurs composés chimiques utilisés dans la fabrication, l'agriculture, les produits pharmaceutiques oculaires et les produits cosmétiques peuvent provoquer des irritations et corrosion oculaires. L'irritation oculaire, caractérisée généralement par des yeux rouges, une sensation de sécheresse et des démangeaisons, est un facteur souvent négligé alors qu'il est très important en cosmétologie. Un bon produit de protection solaire ne devrait pas irriter les yeux. Néanmoins, les résultats montrent que tous les composés étudiés sont des irritants des yeux, à l'exception de l'aloésine, le composé 3. Ceci étant le cas pour 5 composés analysés, un pictogramme ou une indication devrait être marqué pour prévenir les utilisateurs du danger de ces produits.

Les produits corrosifs pour les yeux provoquent des lésions irréversibles des tissus oculaires ou une dégradation grave de la vue. De manière intéressante, aucune des six molécules analysées n'a été trouvée susceptible de provoquer la corrosion oculaire.

3.3. Paramètres physico-chimiques et toxicité

Nous clôturons l'étude sur la toxicité de 6 molécules étudiées en analysant la règle de Pfizer et celle de GSK. Plusieurs règles ont été élaborées permettant de prédire la toxicité d'un composé en combinant certains des paramètres physico-chimiques. Cependant, ces règles donnent une vue globale de la toxicité d'un composé, en lieu et place de donner des informations pertinentes sur chacun des critères d'évaluation (carcinogénicité, sensibilisation cutanée, irritation oculaire, etc).

3.3.1. Règle de Pfizer

Cette règle n'est pas à confondre avec la règle de Lipinski, appelée aussi parfois règle de Pfizer. Les travaux les plus importants décrivant l'influence des propriétés moléculaires sur les résultats toxicologiques ont abouti à la "règle 3/75". Cette règle a été élaborée par Pfizer à partir d'une analyse d'études toxicologiques exploratoires ou de recherche de doses portant sur 245 composés (Hughes et al.,

2008). Les paramètres et la condition pour respecter la règle de Pfizer sont: $\log P > 3$ et $TPSA < 75 \text{ \AA}^2$. Les composés ayant un $\log P$ supérieur à 3 et une surface topologique (TPSA) inférieure à 75 \AA^2 sont plus susceptibles d'être toxiques (Waring et al, 2015). Par conséquent, il ressort des résultats sur le $\log P$ et TPSA repris dans le tableau 2 et rassemblés à la figure 4 ci-dessous, que seul le lycopène ne respecte pas la règle de Pfizer et est donc susceptible d'être toxique. Par ailleurs, c'est le seul composé pouvant pénétrer la barrière hémato-encéphalique et provoquer des graves problèmes de santé. Ce résultat est quelque peu surprenant car, outre la pastèque, le lycopène se trouve aussi dans d'autres fruits comme la pamplemousse, mais aussi et surtout dans la tomate. Ici, il faut se rappeler que la benzophénone par exemple, quoi que considéré comme un perturbateur endocrinien, se retrouve encore largement dans les objets que nous utilisons au quotidien. Il en est de même de certains composés comme le bisphénol A et autres.

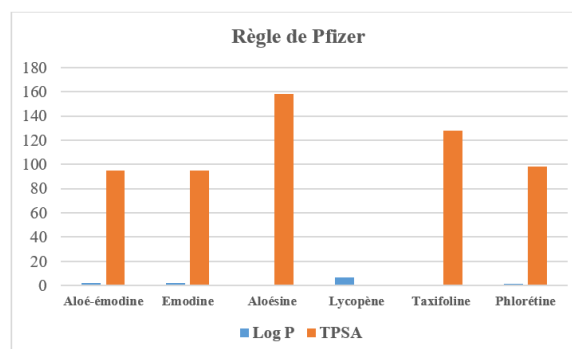


Figure 4. Règle de Pfizer: combinaison $\log P$ et TPSA.

3.3.2. Règle GSK (GlaxoSmithKline)

Gleeson a comparé les résultats d'une dizaine d'essais ADME avec de nombreux composés et a constaté que tous les composés qui avaient un bon profil pharmacocinétique et toxicologique avaient un poids moléculaire inférieur à 400 g/mol et un $\log P$ inférieur à 4 (Gleeson, 2008). Les composés qui obéissent à la règle GSK ont donc généralement un profil toxicologique plus favorable.

La combinaison PM et $\log P$ des six composés présentés à la figure 5 ci-dessous montre une fois de plus que le lycopène dont le PM est égal à 537 g/mol et le $\log P$ à 6,95 est le seul composé à ne pas obéir à la règle de GSK et est donc susceptible d'être toxique.

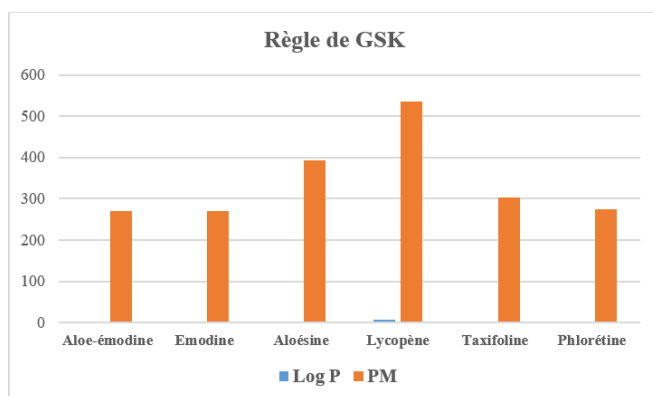


Figure 5. Règle de GSK: combinaison log P et PM.

4. Conclusion

La pharmacocinétique et la toxicologie cutanées suscitent de plus en plus beaucoup d'intérêt en cosmétologie. La lumière solaire procure des nombreux bienfaits aux organismes vivants, mais sa composante ultraviolette a été classée par l'Organisation Mondiale de la Santé comme cancérigène et produit plusieurs effets indésirables sur la peau. Pour y faire face, outre les mesures de photoprotection naturelle, la photoprotection externe est né cessaire, parmi lesquels moyens figurent les produits de protection solaire dont les crèmes solaires. Ces produits cosmétiques contiennent des composés appelés filtres solaires qui agissent en protégeant la peau des effets nuisibles de la lumière ultraviolette en les absorbant.

Cependant, ces composés présentent aussi souvent une toxicité pouvant causer plus de tort à la peau au lieu d'en empêcher. C'est ainsi que plusieurs chercheurs se tournent vers les produits à base des plantes naturelles, connus pour leur faible toxicité.

Dans ce travail, mettant à contribution les outils bio-informatiques de la conception des médicaments assistée par ordinateur, nous avons évalué d'abord les paramètres physico-chimiques ensuite la toxicité des six molécules, dont trois isolées d'Aloe vera et trois autres de Citrullus lanatus, toutes utilisées dans la cosmétologie, en utilisant les progiciels SwissADME, pkCSM et ADMETlab2.0.

Des résultats obtenus, il y a lieu de retenir quelques points suivants:

1. Les trois molécules isolées d'Aloe vera et utilisées dans la formulation des crèmes solaires, à savoir l'aloé-émودية, l'émودية et l'aloésine présentent un bon profil toxicologique de façon générale. Cependant, l'aloé-émودية est susceptible d'être

à la fois cancérigène et mutagène, en plus d'être un produit qui irrite les yeux.

2. Les trois molécules isolées de la pastèque et utilisées en cosmétologie, à savoir le lycopène, la taxifoline et la phlorétine présentent également un bon profil toxicologique, à l'exception de lycopène. Ce dernier serait un perturbateur endocrinien de par sa capacité à pénétrer la barrière hémato-encéphalique et pourrait ainsi provoquer des problèmes de santé.
3. L'analyse de la toxicité en utilisant les règles de Pfizer et de GSK ont toutes les deux confirmé la toxicité de lycopène.
4. Les approches computationnelles présentent l'avantage d'être rapides, moins coûteuses, et leurs prédictions servent de base aux futures études expérimentales.

Références bibliographiques

- Ahmed, H.M & Nasr Eldin, M.S. (2023). Aloe Vera for Protects Skin Tissues from The Damaging Impacts of Ultraviolet Radiation. *International Journal of Advanced Medical Sciences and Technology (IJAMST)*, 3(4), 7-11.
- Anitha, T. (2012). Medicinal Plants used in Skin protection. *Asian Journal of Pharmaceutical, Clinical Research*, 5(3), 35-38.
- Apalla, Z., Nashan, D., Weller, R.B. (2017). Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *Dermatol. Ther*, 7, 5-19.
- Cerqueira, N.M., Gesto, D., Oliveira, E.F., Santos-Martins, D., Bras, N.F., Sousa, S.F. (2015) Receptor-based virtual screening protocol for drug discovery. *Arch. Biochem. Biophys*, 582, 56-67.
- Daina, A., Olivier, M., Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics. *druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Scientific Reports*, 7, 42717.
- Downs, C.A., DiNardo, J.C., Alice, D.S., Rodrigues M.S., Lebaron, P. (2021). Benzophenone Accumulates over Time from the Degradation of Octocrylene in Commercial Sunscreen Products. *Chem. Res. Toxicol*, 34(4), 1046-1054.
- D'Orazio, J., Jarrett, S., Amaro-Ortiz, A., Scott, T. (2013). UV Radiation and the Skin. *International Journal of Molecular Science*, 14, 12222-12248.
- Gleeson, M.P. (2008). Generation of a set of simple, interpretable ADMET rules of thumb. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(4), 817-834.

- Habrant, D. (2008). *Synthèse et caractérisation de nouveaux antioxydants, dérivés mono-aromatiques d'acides pulviniques, pour des applications en dermo-cosmétique* [Thèse de Doctorat, Institut Gilbert Laustriat, Université Louis Pasteur].
- Hughes, J.D., Blagg, J., Price, D.A., Bailey, S., DeCrescenzo, G.A., Devraj, R.V. (2008). Physicochemical drug properties associated with in vivo toxicological outcomes. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 18(17), 4872–4875.
- Kasende, O.E., Matondo, A., Muya, J.T., Scheiner, S. (2017). Interactions between temozolomide and guanine and its S and Se-substituted analogues. *International Journal of Quantum Chemistry*, 117(3), 157–169.
- Lipinski, C.A. (2000). Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J. Pharmacol. Toxicological. Meth*, 44(1), 235–249.
- Ma, J., Wang, Z., Qin, C., Wang, T., Hu, X, Ling W. (2023). Safety of benzophenone-type UV filters: A mini review focusing on carcinogenicity, reproductive and developmental toxicity. *Chemosphere*, 326, 138455.
- Matondo, A., Dendera, W., Isamura, B.K, Ngbolua, K.N., Mambo, H.V.S., Muzomwe, M., Mudogo, V. (2022). In silico Drug Repurposing of Anticancer Drug 5-FU and Analogues Against SARS-CoV-2 Main Protease: Molecular Docking, Molecular Dynamics Simulation, Pharmacokinetics and Chemical Reactivity Studies. *Advances and Application in Bioinformatics and Chemistry*, 15(2), 59–77.
- Mbanga, L., Lenghomo, L., Ngoy, P., Lundemba, A.S., Zuka, M., Ngbolua, K.N., Mpiana, P.T. (2023). Antioxidant Properties of Some Plants Extracts Used As Natural Sunscreen in the Formulated Cream. *Revue Congolaise des Sciences et Technologie*, 2(1), 185–190.
- Medici, A., Luongo G., Di Fabio G., Zarrelli, A. (2022). Environmental Fate of Organic Sunscreens during Water Disinfection Processes: The Formation of Degradation By-Products and Their Toxicological Profiles. *Molecules*, 27(14), 4467.
- Mvondo, J.G.M., Matondo, A., Mawete, D.T., Bambi, S.M.N., Mbala, B.M., Lohohola, P.O. (2021). In silico ADME/T properties of quinine derivatives using SwissADME and pkCSM webservers. *International Journal of Tropical Disease and health*, 42(11), 1–12.
- Ngbolua, K. N., Kilembe, J. T., Matondo, A., Ashande, C. M., Mukiza, J., Nzanu, C. M., Ruphin, F. P., Baholy, R., Mpiana, P. T., & Mudogo, V. (2022). In silico studies on the interaction of four cytotoxic compounds with angiogenesis target protein HIF-1 α and human androgen receptor and their ADMET properties. *Bulletin of the National Research Centre*, 46(1), 1-12.
- Pires, D.E., Blundell, T.L., Ascher, D.B. (2015). pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using Graph-Based Signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072.
- Ramos, S., Homem, V., Alves, A., et al. (2016). A review of organic UV-filters in wastewater treatment plants. *Environ. Int*, 86, 24-44.
- Waring, M.J., Arrowsmith, J., Leach, A.R., Leeson, P.D., Mandrell, S., Owen, R.M. et al. (2015). An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. *Nat. Rev. Drug Discov*, 14(7), 475–486.
- Xiong, G., Wu, Z., Yi, J., Fu, L., Yang, Z., Hsieh, C. et al. (2021). ADMETlab 2.0: An integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Research*, 49, W5-W14 (Web Server Issue).