

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de
la Recherche Scientifique



Université Mohamed Seddik Ben Yahia- Jijel
Faculté des Sciences Exactes et Informatique
Département de chimie

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de Master
Spécialité : *Chimie Pharmaceutique*

Thème

Evaluation pharmacologique de quelques analogues de
l'acide salicylique

Réalisé par :

KHALLEFI Asma

Soutenu le 04/07/2022 devant le jury composé de :

Président	AYAD Radia	MCA	Université de Jijel
Encadreur	BOUTAOUI Nassima	MCB	Université de Jijel
Co-Encadreur	HARROUCHE Kamel	MCA	Université de Jijel
Examinatrice	BOUCHAIR Nabila	MCB	Université de Jijel

Promotion 2021/2022

REMERCIEMENT

Avant tout, je remercie Dieu le tout puissant, le créateur de l'univers qui m'a donné la santé, la chance et le courage pour réaliser ce travail.

*Ce travail est réalisé sous la direction du Docteur **BOUTAOUI Nassima**, Maitre de conférences à l'Université Mohamed Seddik Ben Yahia -Jijel. Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude pour tous ses efforts et ses encouragements et pour le soutien qu'elle m'a témoigné tout au long de cette étude placée sous sa direction.*

*Ce travail de recherche est effectué dans le laboratoire de recherche : Phytochimie et Pharmacologie, sous la direction du professeur **BELGHOBSSI Mabrouk**. Je tiens vivement à le remercier de m'avoir accueillie dans son laboratoire, de la confiance qu'il m'a accordée et aussi pour son encadrement exemplaire, sa sympathie, sa rigueur scientifique, ses conseils et ses encouragements.*

*Mes vifs remerciements vont également Docteur **AYAD Radia**, Maitre de conférences à l'université de Jijel, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury de ma soutenance de thèse de doctorat.*

*J'aimerais également remercier vivement Docteur **BOUCHAIR Nabila**, Maitre de conférences à l'université de Jijel, pour avoir accepté de faire partie du jury de ce travail.*

*Je remercie sincèrement Docteur **HARROUCHE Kamel**, Maitre de conférences à l'université de Jijel et chef de département de chimie, pour sa disponibilité et ses précieux conseils.*

*J'exprime mes sincères remerciements au docteur **BOUKEROUCHE Oussama** pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire, pour leur aide et disponibilité en me permettant la réalisation de l'activité antimicrobienne.*

*Mes remerciements les plus chaleureux vont à ma mère, **AHMIA Rachida**, et à mon père, **Hassane**, qui ont accepté tant de sacrifices au cours des dernières années et ont fourni tant d'efforts et de soutien continu pour réaliser ce travail.*

Enfin je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

☆ *Merci*

Dédicace

« Les mots s'envolent, seuls les écrits restent »

C'est avec un très grand honneur que je dédie ce travail aux personnes les plus chères au monde :

À mes très chers parents ; Qui s'est sacrifié pour moi, m'a conduit et m'a suivi, a jeté les bases de mes années d'études. Avec toute ma tendresse.

A ma chère sœur ; Hayat

A mes chers frères ; Med Omar et Raouf

A tous ceux qui nous ont "quittés" et qui sont toujours dans nos cœurs, je dédie ce travail ;

A tous ceux qui m'ont donné le savoir, ne serait-ce que pour une demi-journée et à tous ceux qui m'ont aidé.

Spéciale dédicace à toutes mes amies.

À tous ceux qui me sont chers.

Enfin, à ceux qui ne travaillent pas et blessent leurs âmes que les gens travaillent, pour tous ceux qui me découragent et me disent que je ne peux pas et mettent des obstacles sur mon chemin pierre par pierre, je vous dédie également ce travail, et je dis : "J'ai pu, et avec la permission de Dieu, j'ai réussi"

☆ *Asma Han*

Table des matières

Liste des abréviations

Liste de figures

Liste des tableaux

Introduction	01
Références bibliographiques	02
Chapitre I : Acide salicylique et ses analogues	
I.1. Acide salicylique	03
I .1.1. Historique	03
I.1.2. Structure et dénomination	03
I.1.3. Propriétés physico-chimiques	04
I.1.3.1. Propriétés physiques	04
I.1.3.2. Propriétés chimiques	04
I.1.4. Biosynthèse	05
I.1.4.1. Voie PAL	05
I.1.4.2. Voie ICS	05
I.1.5. Production industrielle (Synthèse d'AS)	07
I.2. Analogues de l'acide salicylique	08
I.2.1. Sels	08
I.2.2. Esters	9
I.2.3. Amides	11
I.2.4. Autres analogues de l'AS	12
I.3. Mécanisme d'action	14
I.4. Toxicologie	16
I.4.1. Effets Gastro-intestinaux	16
I.4.2. Effets rénaux	16
I.4.3. Effets Hépatiques	16
I.4.4. Effets hématologiques	16
I.4.5. Hypersensibilité	16
I.4.6. Effets auditifs et vestibulaires	16
I.4.7. Autres effet indésirables	17

I.5. Devenir de médicament dans l'organisme (ADME)	17
I.5.1. Absorption	17
I.5.2. Distribution	17
I.5.3. Métabolisme	18
I.5.4. Élimination	18
Références bibliographiques	19

Chapitre II : Effet pharmacologique

II.1. Activité anti-inflammatoire	21
II.1.1. Inflammation	21
II.1.1.1. Inflammation aiguë	21
II.1.1.2. Inflammation chronique	21
II.1.2. Anti-inflammatoires	23
II.1.2.1. Anti-inflammatoire non Stéroïdiens	23
II.1.2.1.1. Mode d'action	23
II.1.2.2. Anti-inflammatoire stéroïdiens	23
II.1.2.2.1. Mode d'action	23
II.1.3. Méthode d'évaluation de l'activité anti-inflammatoire	25
II.1.3.1. Stabilisation membranaire (<i>In vitro</i>)	25
II.1.3.2. Induction de l'œdème par des agents phlogistiques (<i>In vivo</i>)	25
II.2. Activité Photoprotectrice	25
II.2.1. Effet des radiations UV sur la peau	25
II.2.2 Détermination de l'efficacité des produits solaires	27
II.2.2.1. Notion SPF	27
II.2.2.2. Produits de protection solaire	27
II.2.2.3. Catégories de photoprotecteurs utilisées dans les écrans solaires	27
II.2.3. Les salicylates	28
II.3. Activité antimicrobienne	28
II.3.1. Culture des bactéries	29
II.3.2. Antibiotiques	29
II.3.3. Cibles bactériennes des antibiotiques	29
II.3.4. Notion du bactériostatique et du bactéricide	29
Références bibliographiques	30

Chapitre III : Description des travaux personnels

III.1. Etude pharmacologique <i>in vivo</i>	35
III.1.1. Méthode : œdème à la carragénine	35
III.1.2. Principe	36
III.1.3. Matériel animal	36
III.1.4. Préparation des produits	36
III.1.5. Protocole expérimental	36
III.1.6. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire	39
III.2. Etude pharmacologique <i>in vitro</i>	39
III.2.1. Stabilisation de la membrane des globules rouges humains	39
III.2.1.1. Méthode	39
III.2.1.2. Principe	39
III.2.1.3. Protocole expérimental	39
III.2.2. Activité photoprotectrice (Détermination du facteur de protection solaire)	42
III.2.3. Activité antimicrobienne	43
III.2.3.1. Souches bactériennes et fongiques	43
III.2.3.2. Activité Antibactérienne	44
III.2.3.2.1. Méthode	44
III.2.3.2.2. Principe	44
III.2.3.2.3. Protocole expérimental	44
III.2.3.2.4. Lecture	45
III.2.3.3. Activité antifongique	46
III.2. Analyse statistique	46
Références bibliographiques	47

Chapitre VI : Résultats et discussion

IV.1. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire <i>in vivo</i>	51
IV.1.1. Groupe témoin	51
IV.1.2. Groupes standards	52
IV.1.3. Composés testés	54
IV.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire <i>in vitro</i>	65
IV.2.1. Comparaison entre l'aspirine et le diclofénac	65
IV.2.2. Composés testés	66

IV.3. Evaluation de l'activité photoprotectrice <i>in vitro</i>	68
IV.3.1. Série 01	69
IV.3.2. Série 02	70
IV.3.3. Série 03	71
IV.3.4. Série 04	72
IV.4. Evaluation de l'activité antimicrobienne	72
IV.4.1. Activité antibactérienne	72
IV.4.2. Activité antifongique	75
Références bibliographiques	76
Conclusion et perspectives	77

Liste des abréviations

%AUG : Pourcentage d'augmentation.

%INH : Pourcentage d'inhibition.

AB : Acide benzoïque.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

Afssapsa : L'Agence française de sécurité sanitaire appliquée aux produits de santé.

AIM1: Abnormal inflorescence meristem 1.

AINS: Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

AIS : Les anti-inflammatoires stéroïdiens.

ARN : Acide ribonucléique.

AS : L'acide salicylique.

ATB : Antibiotique.

AtC : Acide trans-cinnamique.

BA2H : Le benzoate 2-hydroxylase.

CM : La chorismatémultase.

COX 1 : Cyclooxygénase 1.

COX 2 : Cyclooxygénase 2.

COX : Cyclooxygénase.

FDA: Food and Drug Administration.

FPS : Facteur de Protection Solaire.

GR : globules rouges.

HMS : Homosalate.

HRBC: Human Red Blood Cell.

ICS : Isochorismate synthase.

IL1 : Interleukine 1.

IN VITRO : Du latin « sous verre ».

IN VIVO : Du latin « dans le vivant ».

INCI: International Nomenclature of Cosmetic Ingredients.

IP : Indice de Protection

IR : Infrarouge

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry.

LTC₄ : Leucotriène C4

LTD₄ : Leucotriène D4.

LTE₄ : Les leucotriènes E4.

MH: Müller Hinton.

OS : L'octyl salicylate.

PAL : Phénylalanine ammonia lyase.

PGD₂ : Prostaglandine D2.

PGE₂ : La prostaglandine E₂.

PGF₂ : Prostaglandine F2.

PGI₂ : Prostacycline I2.

Phe : Phénylalanine.

PPS : Produits de protection solaire.

SPF: Sun Protection Factor.

TEA : Trolamine salicylate.

TNF α : Tumor Necrosis Factor – facteur de nécrose tumorale.

TXA₂: Thromboxane A2.

TXB₂: Thromboxane B2.

UV /Visible : Spectroscopie ultraviolet-visible.

UV: Ultra-violet.

UVA : ultraviolet A.

UVB : ultraviolet B.

➤ **Les unités couramment utilisées sont citées ci-dessous**

°C : Température en degrés Celsius

g/mol : Gramme/ mol

g/l : Gramme/ litre

mg/ml : Milligramme /millilitre

µg/ml : Microgramme/millilitre

ATM : Atmosphère

T : Température

% : Pourcentage

Liste des figures

Chapitre I : Acide salicylique et ces analogues

Figure I.1 : Structure d'acide salicylique.

Figure I.2 : Voies de biosynthèses de l'AS.

Figure I.3 : Mécanisme d'action des Salicylates.

Chapitre II : Effet pharmacologique

Figure II.1: Réaction inflammatoire.

Figure II.2 : Mécanisme d'action des AINS et des AIS.

Figure II.3 : Pénétration des rayonnements solaires en fonction de la longueur d'onde.

Chapitre III : Description des travaux personnels

Figure III.1 : Rats d'expérience.

Figure III.2: Administration orale (gavage gastrique) des solutions.

Figure III.3 : Injection subplantaire de la carragénine.

Figure III.4 : Mesure le diamètre de la patte avant et après l'injection.

Figure III.5 : Protocole de préparation de la suspension des globules rouge.

Figure III.6 : Solutions d'essai avant la centrifugation.

Figure III.7 : Protocole de la préparation des solutions.

Figure III.8: Spectrophotomètre UV/VIS utilisé.

Figure III.9: Souches Bactériennes testées.

Figure III.10: Champignon testé.

Figure III.11: Eau physiologique utilisé.

Figure III.12: Souches bactérienne avant l'incubation.

Figure III.13: Souche fongique avant l'incubation.

Chapitre IV : Résultats et discussions

Figure IV.1 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des rats du groupe témoin pendant 3h.

Figure IV.2 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des rats traités par les standards utilisés pendant 3h.

Figure IV.3 : Pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte des rats traités par les standards pendant 3h.

Figure IV.4 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des rats traités par les produits de la série 1 pendant 3 h.

Figure IV.5 : Pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte des rats traités par les produits de la série 1 pendant 3h.

Figure IV.6 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des rats traités par les produits de la série 2 pendant 3 h.

Figure IV.7 : Pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte des rats traités par les produits de la série 2 pendant 3h.

Figure IV.8 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des rats traités par les produits de la série 3 pendant 3h.

Figure IV.9 : Pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte des rats traités par les produits de la série 3 pendant 3 h.

Figure IV.10 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des rats traités par le produit K127 pendant 3h.

Figure IV.11 : Pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte des rats traités par le produit K127 pendant 3 h.

Figure IV.12 : Pourcentages de protection de l'aspirine et du diclofénac.

Figure IV.13 : Protection des globules rouge humain par les dérivés d'AS.

Figure IV.14 : Pourcentages de protection des globules rouge par les dérivés d'AS testés.

Figure IV.15 : Facteur de protection solaire (SPF) des composés de la série 01.

Figure IV.16 : Facteur de protection solaire des composés de la série 02.

Figure IV.17 : Facteur de protection solaire des composés de la série 03.

Figure IV.18 : Activité antibactérienne des dérivés salicylés sur la souche *Staphylococcus aureus*.

Figure IV.19 : Activité antibactérienne des dérivés salicylés sur la souche *klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae*.

Figure IV.20 : Activité antibactérienne des dérivés salicylés sur la souche *pseudomonas aeruginosa*.

Figure IV.21: Activité antibactérienne des dérivés salicylés sur la souche *proteus mirabilis*.

Figure IV.22: Activité antifongique des dérivés salicylés sur le champignon *Candida albicans*.

Liste des tableaux

Chapitre I : Acide salicylique et ces analogues

Tableau I.1 : Formule et nomenclature selon IUPAC de l'AS.

Tableau I.2 : Propriétés physiques d'AS.

Tableau I.3 : Sel d'acide salicylique.

Tableau I.4 : Dérivés esters d'acide salicylique.

Tableau I.5 : Dérivés amides d'acide salicylique.

Tableau I.6 : Autres analogues d'AS.

Chapitre II : Effet pharmacologique

Tableau II.1 : Radiations ultraviolettes et effets sur la peau humaine.

Tableau II.2 : Différentes dénominations de l'homosalate et de l'octyl salicylate.

Chapitre III : Description des travaux personnels

Tableau III.1: Analogue d'AS testés.

Tableau III.2 : Valeurs de produit $EE(\lambda) I(\lambda)$ selon la longueur d'ondes.

Tableau III.3 : Souches Bactériennes et fongiques testés.

Chapitre IV : Résultats et discussions

Tableau IV.1 : Classement des dérivés d'acide salicylique selon leur squelette de base.

Tableau IV.2 : Pourcentages d'AUG du groupe témoin.

Tableau IV. 3 : pourcentages d'AUG des groupes standards.

Tableau IV.4 : Pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte des rats traités par les standards utilisés.

Tableau IV. 5 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des rats traités par les produits de la série 1.

Tableau IV. 6 : Pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte des rats traités par les produits de la série 1.

Tableau IV. 7 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des rats traités par les produits de la série 2.

Tableau IV. 8 : Pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte des rats traités par les produits de la série 2.

Tableau IV. 9 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des rats traités par les produits de la série 3.

Tableau IV. 10 : Pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte des rats traités par les produits de la série 3.

Tableau IV. 11 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des rats traités par le produit K127.

Tableau IV. 12 : Pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte des rats traités par le produit K127.

Tableau IV.13 : Pourcentages de protection des composés testés.

Tableau IV.14 : Classification des produits de protection solaire.

Tableau IV.15 : Facteur de protection solaire (SPF) des composés de la série 01.

Tableau IV.16 : Facteur de protection solaire des composés de la série 02.

Tableau IV.17 : Facteur de protection solaire des composés de la série 03.

Tableau IV.18 : Facteur de protection solaire du composé K127.

Tableau IV.19: Activité antibactérienne des produits testés.

Introduction

L'aspirine est un dérivé de plantes, utilisé en traitement thérapeutique depuis plus de 2000 ans. Dans la plante, l'acide salicylique est synthétisé à partir de l'acide trans-cinnamique par décarboxylation en acide benzoïque qui subit par la suite, une réaction d'hydroxylation [1].

L'AS est un médicament utilisé couramment en clinique. Une étude effectuée aux États-Unis a démontré que le taux de consommation d'aspirine dépasse 35,000 kg par jour [2]. Suite à l'administration orale, environ 50 % de l'aspirine est déacétylée en salicylate immédiatement après l'absorption. La demi-vie de l'aspirine dans le plasma sanguin est de 15 minutes, alors que celle du salicylate est de 2 à 30 heures, selon la concentration consommée.

De nombreux nouveaux dérivés de l'acide salicylique ont été synthétisés, isolés et caractérisés. Beaucoup de ces nouveaux composés se sont avérés avoir une activité pharmaceutique puissante. La recherche de salicylates comme médicament pour traiter les complications reste un domaine de recherche actif [3].

Compte tenu de ce qui précède, le but de ce travail est d'évaluer les activités pharmacologiques *in vivo* et *in vitro* de quelques analogues de l'acide salicylique précédemment synthétisés.

Dans ce contexte nous avons réalisé un travail comprenant trois parties :

- ❖ La première partie aborde une étude bibliographique qui regroupe deux chapitres dont :
 - Le premier chapitre concerne l'acide salicylique et ses analogues,
 - Le deuxième chapitre comporte les activités pharmacologiques étudiées dans ce travail.
- ❖ La deuxième partie résume les travaux personnels qui porte sur :
 - ✓ Évaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vivo* des produits (des analogues d'AS) par la méthode de WINTER œdème de la patte des rats induit par la carragénine [4].
 - ✓ Évaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vitro* des produits par la méthode stabilisation de la membrane des globules rouges humains.
 - ✓ Évaluation de l'activité photoprotectrice par la méthode Sayre 1979 [5].
 - ✓ Évaluation de l'activité antimicrobienne par la méthode de diffusion en milieu solide.
- ❖ Enfin, une troisième partie est consacrée à la présentation, l'analyse et l'interprétation des résultats obtenus.

Le manuscrit se termine par une conclusion générale.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Schwenger, P., Alpert, D., Skolnik, E. Y., & Vilček, J. (1998). Activation of p38 mitogen-activated protein kinase by sodium salicylate leads to inhibition of tumor necrosis factor-induced I κ B α phosphorylation and degradation. *Molecular and Cellular Biology*, 18(1), 78-84.
- [2] Zhang, S., & Klessig, D. F. (1997). Salicylic acid activates a 48-kD MAP kinase in tobacco. *The Plant Cell*, 9(5), 809-824.
- [3] Ekinçi, D., Şentürk, M., & Küfrevioğlu, Ö. İ. (2011). Salicylic acid derivatives: synthesis, features and usage as therapeutic tools. *Expert opinion on therapeutic patents*, 21(12), 1831-1841.
- [4] Winter, C. A., Risley, E. A., & Nuss, G. W. (1962). Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs. *Experimental Biology and Medicine*, 111(3), 544–547.
- [5] Sayre, R. M., Agin, P. P., LeVee, G. J., & Marlowe, E. (1979). A comparison of in vivo and in vitro testing of sunscreens. *Photochemistry and Photobiology*, 29(3), 559-566.

Chapitre I
Acide salicylique et ses
analogues

I.1. Acide salicylique

L'acide salicylique est une molécule de signalisation que l'on trouve naturellement dans les plantes et qui est impliquée dans les actions liées à la défense des plantes contre l'infection par divers pathogènes. Des extraits végétaux bruts contenant des composés phénoliques, tels que l'AS, la salicine et sa salicine glucoside, ont été utilisés comme divers produits pharmaceutiques chez l'homme [1].

I.1.1. Historique :

Les premières traces de salicylates dans l'histoire remontent à l'Antiquité. Les Égyptiens et les Assyriens ont déclaré utiliser des feuilles de myrte et de saule pour soulager la douleur. Le papyrus Ebers décrit des décoctions de feuilles de saule pour traiter l'inflammation. Hippocrate, Pline et Galien ont reconnu les propriétés de l'écorce de saule et de peuplier. Gallien a été le premier à mentionner les effets anti-inflammatoires et antipyrétiques dans son livre.

L'acide salicylique a été découvert pour la première fois dans l'écorce de saule par Edward Stone en 1763, et des études ultérieures ont montré que le myrte, le saule et le peuplier contiennent tous de l'acide salicylique, un composé qui possède des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques [2].

En 1828, le chercheur allemand Johann Buchner a isolé la salicyline (salicine) un glucoside d'alcool salicylique à partir des écorces de saules [3].

Le nom d'acide salicylique vient du nom latin *Salix* et a été donné à cet ingrédient actif du Saule par Rafacle Piria en 1838. La première production commerciale de l'AS synthétique a commencé en Allemagne en 1874. L'aspirine, le nom commercial de l'acide acétylsalicylique, a été introduit par Bayer en 1898 et est rapidement devenue l'un des médicaments les plus vendus au monde [4].

I.1.2. Structure et dénomination :

Chimiquement, l'acide salicylique appartient à un groupe diversifié de composés phénoliques végétaux qui possèdent un cycle aromatique avec un groupe hydroxyle (-OH) et un groupe carboxyle (-COOH) (Figure I.1)[1].

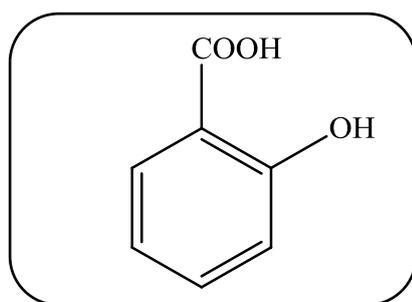


Figure I.1 :Structure d'acide salicylique.

La formule brute et la nomenclature systématique de l'acide salicylique sont représentés dans Le tableauci-dessous:

Tableau I.1 :Formule et nomenclature selon IUPAC de l'AS [5].

Formule brute	Nom IUPAC	Synonymes
$C_7H_6O_3$ $C_6H_4(OH)(COOH)$	Acide 2-hydroxybenzoïque	Acide ortho-hydroxybenzoïque

I.1.3. Propriétés physico-chimiques

I.1.3.1. Propriétés physiques

Aspect organoleptique :L'AS pur est une poudre cristalline incolore avec un point de fusion de 159°C. Modérément soluble dans l'eau, facilement soluble dans les solvants organiques polaires [6].

Tableau I.2 :Propriétés physiques d'AS [5].

Propriétés physiques	Valeur
Masse molaire	138.12g/mol
Point de fusion	159°C
Point de sublimation	76°C
T°ébullition	211 °C
Densité	1,443
Point d'éclair	157°C (coupelle fermée)
L'enthalpie de sublimation	81,8KJ/mol
Solubilité dans l'eau	1,8g/L a 20°C

I.1.3.2. Propriétés chimiques

- La molécule d'acide salicylique difonctionnelle combine les propriétés des phénols avec celles des acides carboxyliques aromatiques [5];
- Comme il contient à la fois un groupe hydroxyle (OH) et un groupe carboxyle (COOH), il peut réagir avec un acide ou un alcool [6];

- Un équivalent d'hydroxyde alcalin neutralise uniquement le groupe carboxyle ;
- Un excès d'hydroxyde est nécessaire pour former le sel dialcalin, à partir duquel le groupe OH libre se reforme en présence de dioxyde de carbone ;
- L'acide salicylique est estérifié par des alcools en présence d'acides forts sans éthérification significative [5].

I.1.4. Biosynthèse

L'acide salicylique (AS) est une hormone végétale importante, mais sa biosynthèse dans les plantes n'est pas entièrement comprise. D'après des travaux publiés, il est considéré que l'acide salicylique provient de deux voies possibles ; les voies ICS (isochorismate synthase) et PAL (phénylalanine ammonia lyase), toutes deux issues du chorismate. Cependant, toutes les enzymes qui catalysent ces voies n'ont pas été identifiées chez les plantes [7].

I.1.4.1. Voie PAL :

La chorismatemutase (CM), une enzyme clé dans la biosynthèse de l'acide salicylique catalyse la conversion du chorismate en préphénate. Ensuite, il y a la phénylalanine (Phe). L'enzyme PAL convertit Phe en acide trans-cinnamique (AtC), qui est ensuite catalysé par l'enzyme AIM1 pour convertir (AtC) en acide benzoïque (AB).

En fin, la conversion de AB en AS, est catalysée par le benzoate 2-hydroxylase (BA2H) (Figure I.2). Cette enzyme n'a pas été identifiée, peut-être en raison de la grande variété d'enzymes pouvant jouer ce rôle [7].

I.1.4.2. Voie ICS :

L'importance de la voie PAL est connue depuis longtemps, mais l'idée de la voie ICS comme voie de production d'acide salicylique chez les plantes (chloroplastes) est relativement nouvelle et basée sur des observations chez les micro-organismes (les bactéries) [8].

Le processus implique l'isochorismate synthase et l'isochorismate pyruvate lyase, qui catalysent deux étapes dans la synthèse du chorismate dans AS: la première enzyme catalyse la réaction de conversion du chorismate en isochorismate, et la seconde enzyme catalyse la conversion du l'isochorismate en AS (Figure I.2) [9].

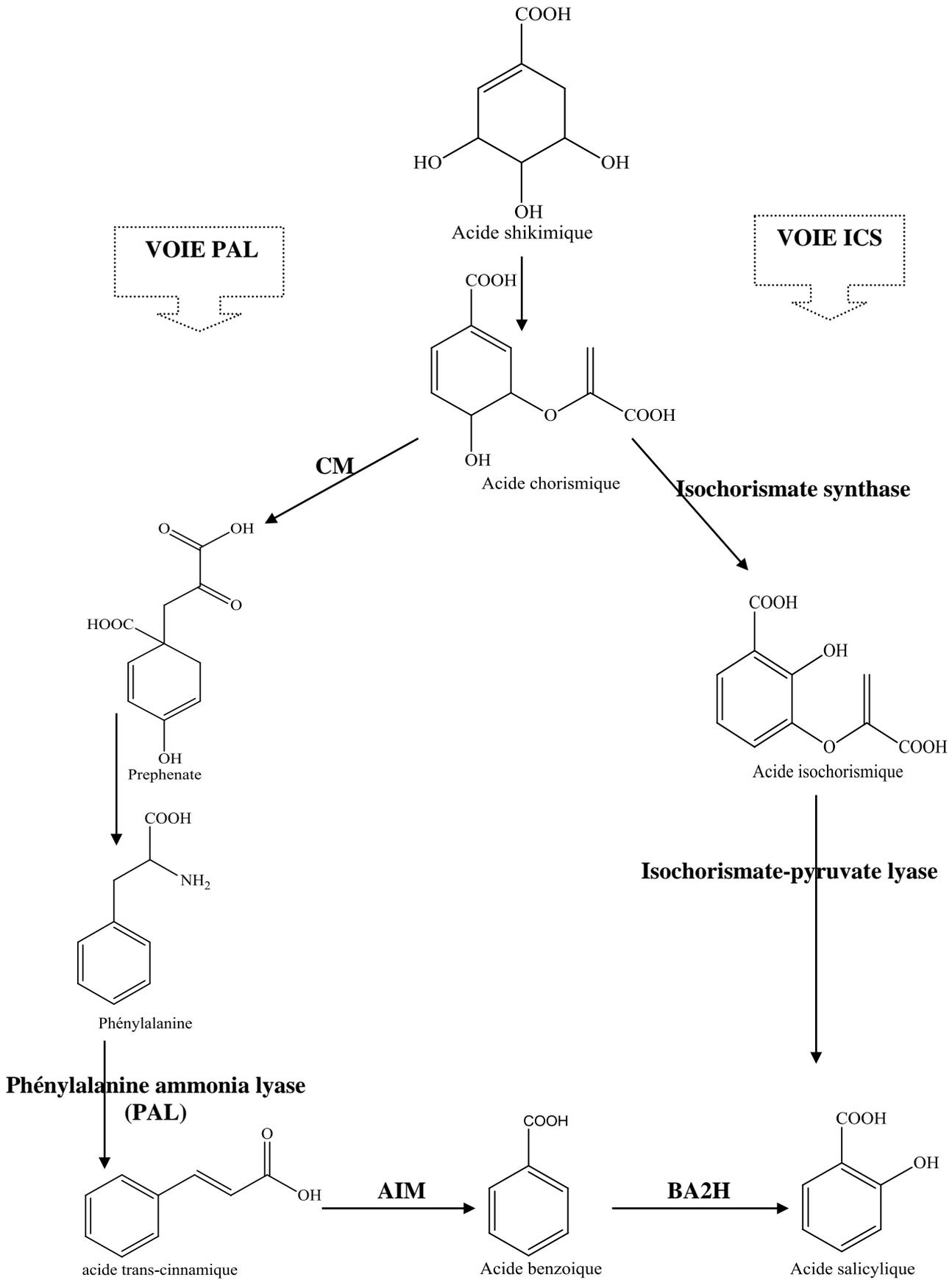


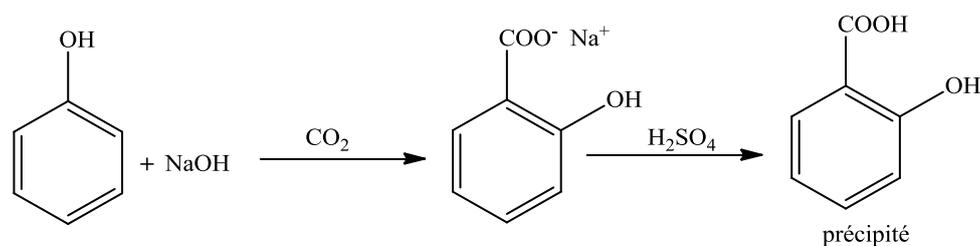
Figure I.2 : Voies de biosynthèses de l'AS.

I.1.5. Production industrielle (Synthèse d'AS)

➤ Kolbe-Schmitt :

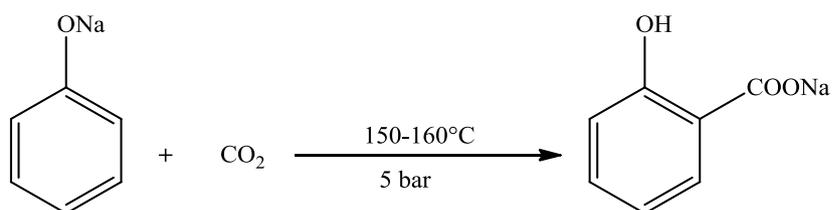
La réaction de Kolbe-Schmitt est bien connue sous le nom de réaction de carboxylation de phénoxydes de métaux alcalins, produisant de l'acide hydroxybenzoïque dans des conditions de température et de pression élevées. Cette réaction produit plusieurs composés phénoliques, tels que l'acide salicylique, l'acide isophtalique et l'acide 4-aminosalicylique. Ces derniers sont utilisés comme intermédiaires dans les produits pharmaceutiques, les herbicides et les produits chimiques industriels [10].

En 1860, Kolbe prépare avec succès l'acide salicylique en chauffant un mélange de phénol et d'hydroxyde de sodium (NaOH) à pression atmosphérique en présence de dioxyde de carbone. Le salicylate de sodium formé lors de cette réaction se dissout dans l'eau et l'acide salicylique précipite lors de l'acidification (H_2SO_4).

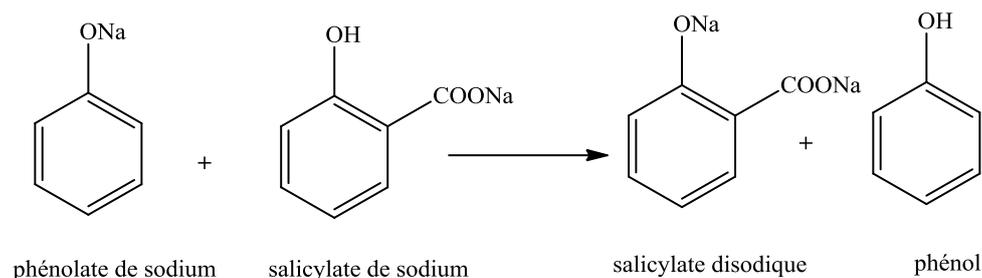


Kolbe a découvert qu'à partir du phénoxyde de sodium, le rendement en acide salicylique est augmenté à 50% [11].

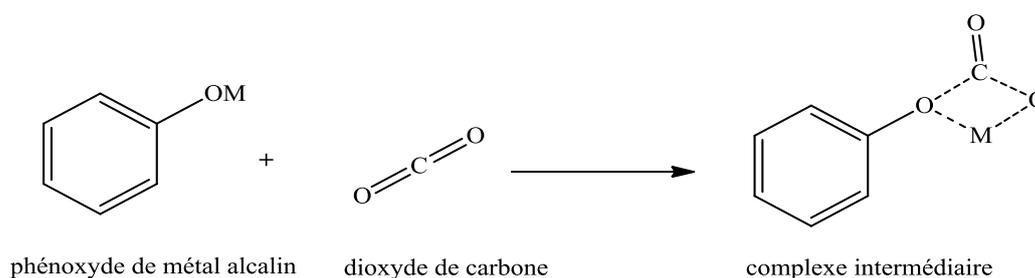
En 1884, une modification de la réaction de Kolbe a été réalisée par Schmitt, effectuée sous une pression accrue et qui conduit à des rendements fortement améliorés.



Schmitt suggère que, dans une réaction secondaire supplémentaire, le phénolate de sodium non complexé réagit avec le salicylate de sodium déjà formé pour donner du salicylate disodique et du phénol, entraînant un rendement inférieur en salicylate [12].



Ainsi, une condition préalable à une production élevée de salicylate de sodium est la formation quantitative d'un complexe intermédiaire de NaOPh avec du CO_2 (NaOPh-CO_2) [12, 13].



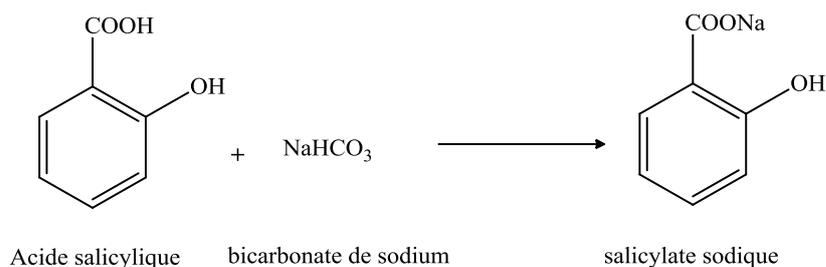
Le produit principal de la réaction entre le phénoxyde de sodium et le dioxyde de carbone est l'acide salicylique (94-97%), bien que les acides p-hydroxybenzoïques et 4-hydroxy-isophtaliques soient également identifiés dans le mélange réactionnel, à faibles rendements (2-4%) [14]. La nature des produits (la sélectivité) de la réaction dépend du cation, de métal alcalin, de température, de pression et de temps de réaction [13].

I.2. Analogues de l'acide salicylique

L'acide salicylique est utilisé principalement dans la synthèse de l'acide acétylsalicylique. Un grand nombre de dérivés de l'acide salicylique ont été préparés et évalués en vue d'une utilisation thérapeutique ou autre utilisation commerciale [5], qui sont principalement sous forme d'esters, d'amides et de sels d'acide salicylique.

I.2.1. Sels

Le groupe carboxyle ($-\text{COOH}$) de l'acide salicylique est converti en sels par l'action des carbonates métalliques. Par exemple le salicylate sodique obtenu par action de l'acide salicylique sur le bicarbonate de sodium [15].



Un certain nombre de sels sont connus, par exemple le salicylate de sodium, d'ammonium, du magnésium, du calcium et d'aluminium. Ses sels sont trouvés sous différents noms commerciaux [5].

Tableau I.3 : Sel d'acide salicylique.

Structures	Description	Utilisations	Références
<p>Le salicylate de sodium</p>	<p>M= 160,11g/mol</p> <p>Flocons cristallins blancs, inodores et brillants.</p>	<p>Analgésiques, antipyrétiques et antinévrotiques. Utilisé en petites quantités comme conservateur alimentaire et comme conservateur dans les bains de bouche et les dentifrices.</p>	<p>[5, 6]</p>

I.2.2. Esters

Sont formés par réaction avec les alcools appropriés. Par exemple le salicylate d'isoamyle est préparé à partir d'acide salicylique et d'alcool isoamylique en présence d'acide sulfurique (H_2SO_4) comme catalyseur à température comprise entre 132-135°C [6].

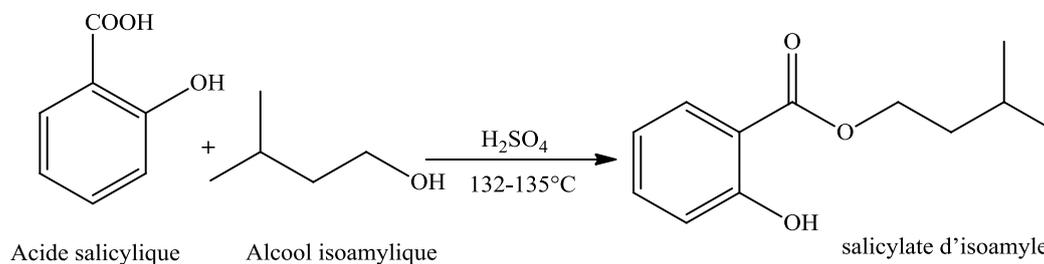
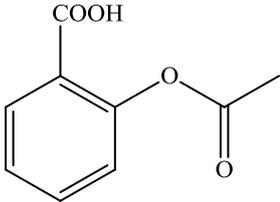
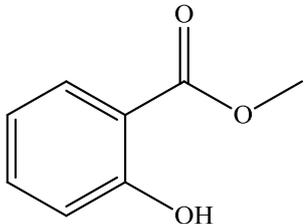
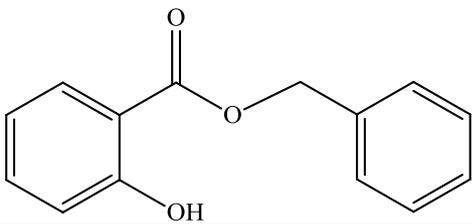
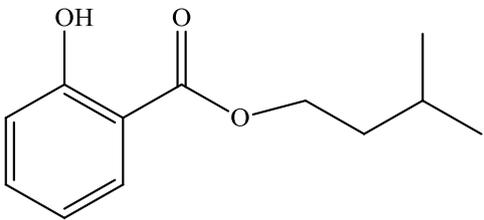
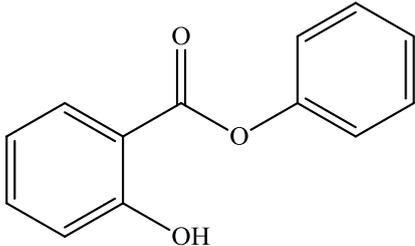


Tableau I.4 : Dérivés esters d'acide salicylique.

Structures	Description	Utilisations	Références
<p>L'acide acétylsalicylique (Aspirine)</p> 	<p>M= 180,15g/mol</p> <p>Il existe sous forme d'aiguilles incolores ou de poudre cristalline ou sous forme de plaquettes plates.</p>	<p>Agent antipyrétique, analgésique (soulagement de la douleur) et anti-inflammatoire, empêche la coagulation du sang et réduit la fièvre. Un antirhumatismal à également un effet antithrombotique</p>	<p>[1, 5]</p>
<p>Le salicylate de méthyle (huile de wintergreen)</p> 	<p>M= 152,15g/mol</p> <p>Un liquide incolore, huileux, à odeur caractéristique.</p>	<p>Traite les névralgies et les rhumatismes, stimule la circulation sanguine capillaire. Il est utilisé dans les arômes alimentaires et les liniments. Utilisé comme parfum, c'est aussi un exhausteur de goût, un parfum et un absorbeur d'ultraviolets dans le domaine cosmétiques.</p>	<p>[1, 5, 6]</p>
<p>Le salicylate de benzyle</p> 	<p>M= 228,25g/mol</p> <p>Un liquide limpide ou une masse cristalline incolore avec une odeur caractéristique.</p>	<p>Largement utilisé comme additif dans les savons, les détergents et dans les produits de parfumerie.</p>	<p>[5]</p>

Suite du tableau I.4

<p style="text-align: center;">Le salicylate d'isoamyle</p> 	<p>M= 208,26g/mol</p> <p>Un liquide incolore au parfum d'orchidées.</p>	<p>Utilisé comme parfum et stabilisant en parfumerie et comme agent antirhumatismal (application topique). Il est utilisé en petites quantités comme agent aromatisant. Il est également utilisé dans certains types de gomme à mâcher et de bonbons, comme alternative aux huiles de menthe poivrée et de menthe verte les plus courantes.</p>	[5, 6]
<p style="text-align: center;">Le salicylate de phényle (le salol)</p> 	<p>M= 241,22g/mol</p> <p>Une poudre cristalline incolore.</p>	<p>antiseptique, conservateur, écran solaire et agent photoprotecteur général pour les produits synthétiques, et comme émollient. Aussi utilisé en médecine comme antiseptique et antipyrétique.</p>	[5, 6]

I.2.3. Amides

Bien que plusieurs méthodes ont été publiées pour la synthèse du salicylamide, la principale voie est l'aminolyse du salicylate de méthyle ou d'éthyle comme le montre le schéma suivant [16]:

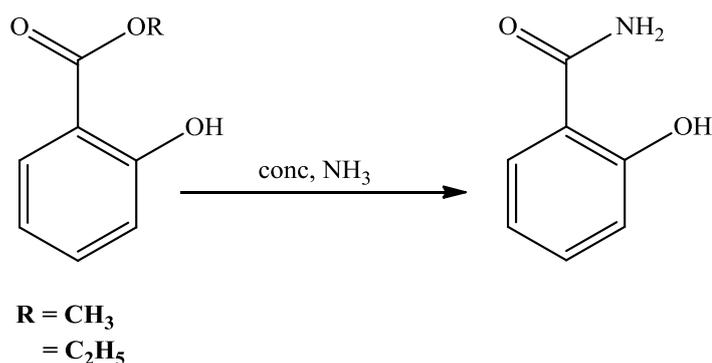


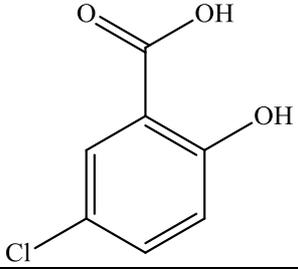
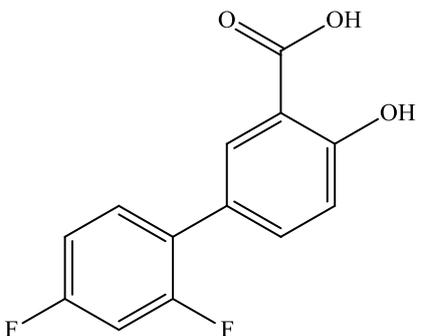
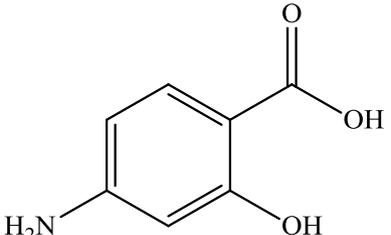
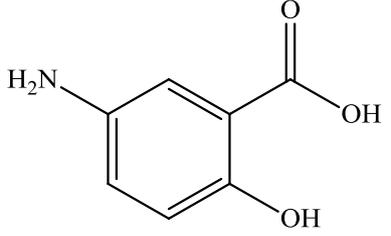
Tableau I.5 : Dérivés amides d'acide salicylique.

Structures	Description	Utilisations	Références
<p style="text-align: center;">Salicylamide</p>	<p>M= 137,13g/mol</p> <p>Poudre ou cristaux blancs ou jaunâtres, inodores, s'assombrissent à l'exposition à l'air.</p>	<p>Utilisé comme analgésique, antipyrétique, antirhumatismal, sédatif et fongicide.</p>	<p>[5, 16]</p>
<p style="text-align: center;">Le salicylanilide</p>	<p>M= 213,33g/mol</p> <p>Il existe sous forme des cristaux incolores et inodores.</p>	<p>Le salicylanilide et ses dérivés sont des fongicides puissants et sont utilisés dans la synthèse de colorants, de laques et de textiles, ainsi que comme désinfectant.</p>	<p>[5]</p>

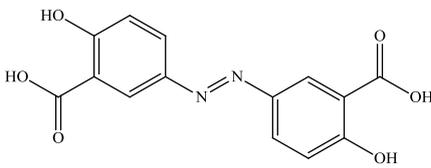
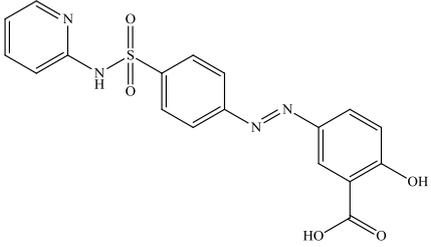
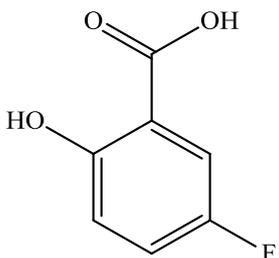
I.2.4. Autres analogues de l'AS:

Il existe d'autres dérivés d'AS, dont certains sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau I.6 :Autres analogues d'AS.

Structures	Description	Utilisations	Références
<p>L'acide 5-chlorosalicylique</p> 	<p>M= 172,57g/mol</p> <p>une poudre blanche.</p>	<p>Il est utilisé comme intermédiaire dans la synthèse de produits agrochimiques et de désinfectants.</p>	<p>[5]</p>
<p>L'acid 5-(2,4-Difluorophenyl) salicylique</p> 	<p>M= 250,20g/mol</p>	<p>Analgésique nouvellement commercialisé.</p> <p>Il possède également un effet antipyrétique, mais ce n'est pas une utilisation recommandée du médicament.</p>	<p>[1, 5]</p>
<p>L'acide 4-aminosalicylique</p> 	<p>M= 153,135g/mol</p>	<p>Utilisé pour le traitement de la tuberculose.</p>	<p>[1]</p>
<p>L'acide 5-amino-salicylique</p> 	<p>M=153,135g/mol</p>	<p>Un médicament anti-inflammatoire utilisé pour traiter l'inflammation de la rectocolite ulcéreuse du tube digestif. Il est également considéré comme un antioxydant qui piège les radicaux libres.</p>	<p>[1]</p>

Suite du tableau I.6

<p>L'acid 5-[(3-carboxy-4-hydroxyphenyl) diazenyl]-2-hydroxybenzoïque</p>  <p>$M= 302,24\text{g/mol}$</p>		<p>Un médicament anti-inflammatoire utilisé dans le traitement de la maladie intestinale inflammatoire.</p>	<p>[1]</p>
<p>L'acid5-(p-(2-Pyridylsulfamyl)phenylazo)salicylique</p>  <p>$M=398,4\text{g/mol}$</p>		<p>Utilisé principalement comme agent anti-inflammatoire dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin ainsi que pour la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite liée à l'enthésite, telles que les spondyloarthropathies juvéniles.</p>	<p>[1]</p>
<p>L'acide 5-fluoro salicylique</p>  <p>$M=156,112\text{g/mol}$</p>		<p>Activité anti inflammatoire, activité d'induction florale, inhibition de l'activité de libération de prostaglandine.</p>	<p>[16, 17]</p>

I.3. Mécanisme d'action

Dans la multiplicité des étapes conduisant à la production de prostaglandines, les AINS, comme l'aspirine empêchent la synthèse d'endoperoxydes cycliques par l'enzyme cyclooxygénase de la prostaglandine synthétase (figure I.3). Certains intermédiaires et produits finaux de la cascade de l'acide arachidonique, en association avec d'autres médiateurs

locaux tels que la bradykinine, l'histamine et la 5-hydroxytryptamine, peuvent provoquer un érythème, un oedème, une douleur, etc. associés à la réponse inflammatoire.

Comme les prostaglandines sont parmi les autacoïdes les plus répandus, l'inhibition de la cyclooxygénase explique probablement, au moins en partie, l'activité anti-inflammatoire de l'aspirine ainsi que ses actions sur la muqueuse gastrique, les plaquettes, les reins, l'utérus, etc.

L'aspirine possède un statut particulier au sein des AINS. Ses effets pharmacologiques résultent de la présence dans l'organisme de deux principes actifs : l'acide acétylsalicylique et son produit d'hydrolyse, l'acide salicylique, respectivement. Ces deux substances participent à l'activité anti-inflammatoire selon divers mécanismes [18].

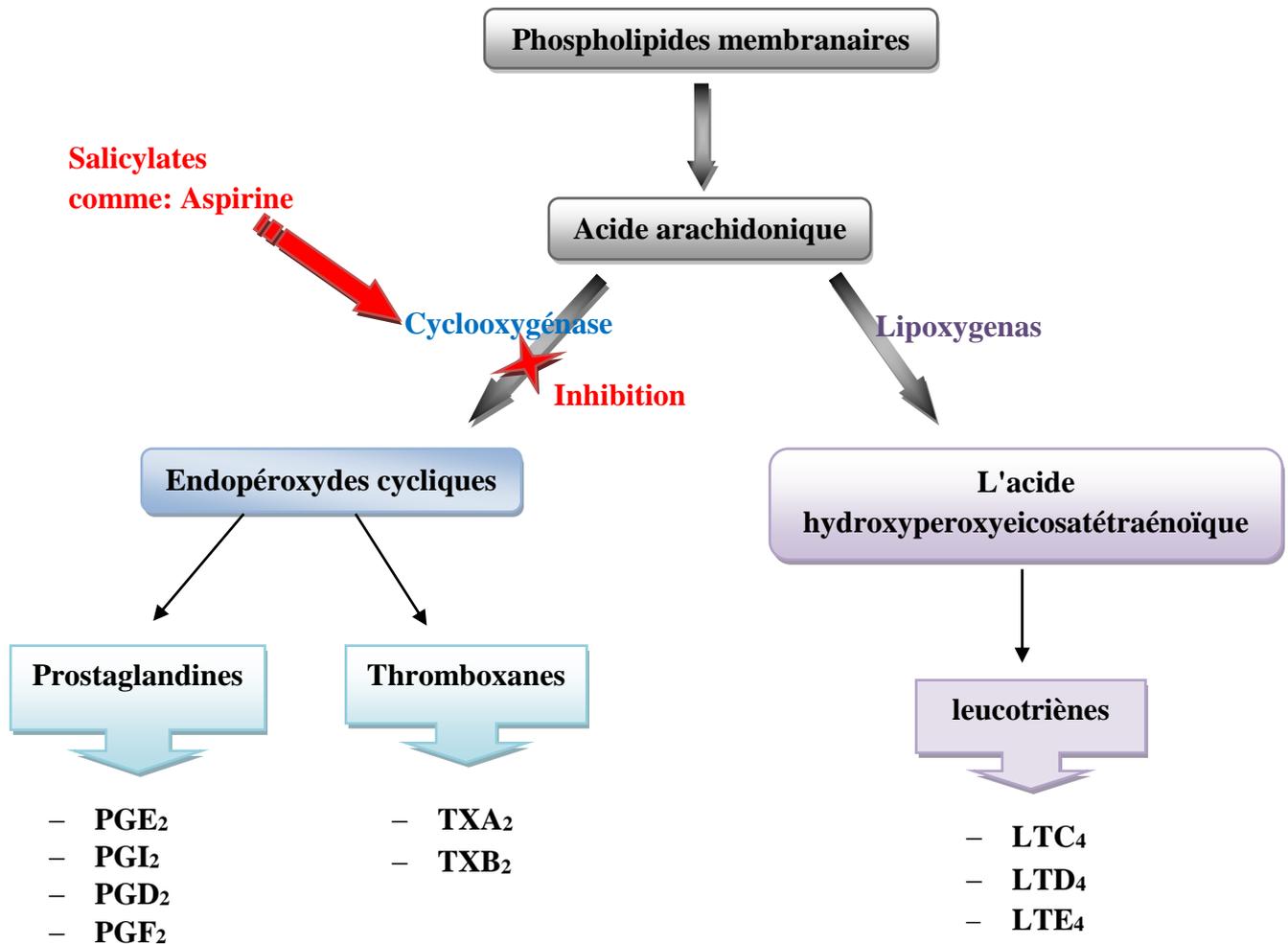


Figure I.3: Mécanisme d'action des Salicylates.

I.4. Toxicologie**I.4.1. Effets Gastro-intestinaux**

Les troubles gastro-intestinaux sont les effets indésirables les plus courants associés à la prise d'AINS, en particulier d'aspirine. Les symptômes comprennent la dyspepsie, les brûlures d'estomac, les douleurs épigastriques, les nausées et les vomissements ; les signes objectifs les plus fréquemment signalés d'irritation gastro-intestinale sont l'érythème gastrique, les saignements précis, les érosions des muqueuses, la perte de sang occulte, l'aggravation des ulcères gastriques et, plus gravement, les ulcères graves, l'hémorragie sévère.

I.4.2. Effets rénaux

Il existe de bonnes preuves cliniques que l'abus d'analgésiques est associé des maladies rénales chroniques. La lésion caractéristique est la nécrose papillaire rénale avec des lésions corticales secondaires, conduisant à une insuffisance rénale progressive. Chez l'homme, les salicylates peuvent provoquer une augmentation transitoire de l'excrétion urinaire des cellules épithéliales tubulaires rénales, une augmentation de l'urée sanguine et une protéinurie.

I.4.3. Effets Hépatiques

Généralement, les lésions hépatiques induites par l'aspirine se développent après 1 à 4 semaines de traitement avec une dose relativement élevée et sont légères et réversibles dans la plupart des cas. L'hépatotoxicité semble être liée aux concentrations sériques de salicylate, généralement supérieures à 200 à 250 mg/l.

I.4.4. Effets hématologiques

Une dose orale de 300 mg ou plus d'aspirine chez des individus en bonne santé inhibe l'agrégation plaquettaire et prolonge le temps de saignement. Ils peuvent être un problème pour les patients à risque de saignement, tels que ceux atteints d'hémophilie, de carence en vitamine K, d'hypoprothrombinémie ou de lésions hépatiques, et ceux qui prennent des anticoagulants ou qui sont sur le point de subir une intervention chirurgicale. En plus de ces effets, les salicylates peuvent provoquer une anémie ferrique due à une perte de sang gastro-intestinal chronique.

I.4.5. Hypersensibilité

L'aspirine est l'une des causes les plus fréquentes des réactions allergiques aux médicaments comme l'asthme, la rhinite, l'urticaire et l'angio-oedème.

I.4.6. Effets auditifs et vestibulaires

Il a été rapporté que la prise de doses d'aspirine provoque des bourdonnements d'oreilles (acouphènes), de la surdité, des maux de tête ou des étourdissements. Les symptômes disparaissent rapidement une fois la dose est réduite, et est considéré comme un

signe précoce d'acidose salicylique chronique (acidose salicylique); la plupart des patients développent des symptômes à des concentrations de salicylate supérieures à environ 250 mg/l [18].

I.4.7. Autres effets indésirables

L'acide salicylique et ses dérivés présentent des effets analgésiques, qui peuvent entraîner des crises asthmatiques sévères, un œdème de Quincke ou un choc [19].

I.5. Le devenir de médicament dans l'organisme (ADME)

L'aspirine et d'autres dérivés de l'acide salicylique (par exemple, le salicylate de choline, le salicylate de magnésium, le salsalate) sont hydrolysés en acide salicylique dans le corps. Quelle que soit la source du salicylate parent, une fois absorbé et hydrolysé, le profil pharmacocinétique est essentiellement le même que celui de l'acide salicylique. Par conséquent, les données sur le salicylate sanguin et urinaire sont plus significatives que les concentrations sanguines ou urinaires de la molécule mère. Les autres dérivés de l'acide salicylique (en particulier le diflunisal) ne sont pas hydrolysés en salicylates.

I.5.1. Absorption

L'aspirine orale est rapidement et généralement complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal. L'absorption se produit par diffusion passive de molécules lipophiles non ionisées, en partie à partir de l'estomac, mais principalement à partir de la partie supérieure de l'intestin grêle. Après administration orale de la solution aqueuse, 70 % de la dose administrée atteint la circulation systémique sans changement. Les 30% restants seront hydrolysés lors de l'absorption par les estérases de la paroi intestinale, du plasma ou du foie.

I.5.2. Distribution

Une fois absorbée, l'aspirine est rapidement hydrolysée en acide salicylique avec une demi-vie de seulement 15 à 20 minutes. L'acide salicylique est rapidement distribué dans le liquide extracellulaire et la plupart des tissus. Après absorption, les salicylates pénètrent dans le liquide synovial, le liquide péritonéal, la salive et le lait maternel, mais pas le suc gastrique, et seulement une petite quantité dans la bile, la sueur et les exsudats inflammatoires. Il traverse facilement la barrière placentaire. La distribution des salicylates est une diffusion passive dépendante du pH, ce qui limite sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique.

I.5.3. Métabolisme

La biotransformation du salicylate se produit dans de nombreux tissus, mais particulièrement dans le réticulum endoplasmique et les mitochondries du foie(hépatique).

I.5.4. Élimination

Comme mentionné précédemment, l'aspirine est rapidement métabolisée en acide salicylique.L'élimination de l'acide salicylique est beaucoup plus complexe et il est excrétée du corps par 5 voies parallèles; 1 rénal et 4 métabolique. Les 3 principaux métabolites sont l'acide salicylurique (conjugué de la glycine), le glucuronide phénolique salicylique et le glucuronidesalicylacylé. De petites quantités de salicylate sont oxydées en acide gentisique ;l'acide gentisurique peut être formé à partir de celui-ci par conjugaison glycine ou à partir de l'acide salicylurique par oxydation microsomale.Une partie de l'acide salicylique est excrétée sous forme inchangée par voie rénale et les différents métabolites sont également éliminés par voie rénale [18].

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Ekinçi, D., Şentürk, M., & Küfrevioğlu, Ö. İ. (2011). Salicylic acid derivatives: synthesis, features and usage as therapeutic tools. *Expert opinion on therapeutic patents*, 21(12), 1831-1841.
- [2] Delplancq, C. (2015). *Dérivés salicylés issus de Gaultheria yunnanensis : activités anti-inflammatoires et analgésiques, toxicité et données pharmacocinétiques*. thèse doctorat. Sciences du Vivant : UFR de Pharmacie - Université de Picardie Jules Verne.
- [3] Sezgin, M., & Kahya, M. (2018). Phytohormones. *Bitlis Eren University Journal of Science and Technology*, 8(1), 35-39.
- [4] Raskin, I. (1992). Role of salicylic acid in plants. *Annual review of plant biology*, 43(1), 439-463.
- [5] Boullard, O., Leblanc, H., Besson, B. (2012). Salicylic acid. *In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 32(1), 127-132.
- [6] Khokhar, Z. U., Munir, S., Ahmad, S. A., Ahmad, A., Ali, S. S., & Qadir, M. A. (2011). Isoamyl salicylate: synthesis and use in beauty soap as a fragrance. *Science International*, 23(2), 121-124.
- [7] Lefevre, H., Bauters, L., & Gheysen, G. (2020). Salicylic acid biosynthesis in plants. *Frontiers in plant science*, 11 (338), 1-7.
- [8] Verberne, M. C., Muljono, R. A. B., & Verpoorte, R. (1999). Salicylic acid biosynthesis. *New Comprehensive Biochemistry Elsevier*, 33, 295–312.
- [9] Vasyukova, N. I., & Ozeretskovskaya, O. L. (2007). Induced plant resistance and salicylic acid : a review. *Applied biochemistry and microbiology*, 43(4), 367-373.
- [10] Kirimura, K., Gunji, H., Wakayama, R., Hattori, T., & Ishii, Y. (2010). Enzymatic Kolbe–Schmitt reaction to form salicylic acid from phenol: enzymatic characterization and gene identification of a novel enzyme, *Trichosporon moniliiforme* salicylic acid decarboxylase. *Biochemical and biophysical research communications*, 394(2), 279-284.
- [11] Lindsey, A. S., & Jeskey, H. (1957). The Kolbe-schmitt reaction. *Chemical reviews*, 57(4), 583-620.

- [12] Kunert, M., Dinjus, E., Nauck, M., & Sieler, J. (1997). Structure and Reactivity of Sodium Phenoxide-Following the Course of the Kolbe-Schmitt Reaction. *Chemische Berichte*, 130(10), 1461-1465.
- [13] Marković, Z., Marković, S., & Begović, N. (2006). Influence of Alkali Metal Cations upon the Kolbe-Schmitt Reaction Mechanism. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 46(5), 1957–1964.
- [14] Markovic, Z., Engelbrecht, J. P., & Markovic, S. (2002). Theoretical study of the Kolbe-Schmitt reaction mechanism. *Zeitschrift fur naturforschung A*, 57(9/10), 812-818.
- [15] https://www.universalis.fr/encyclopedie/salicylate-de-soude/#i_88378. Consulté le 30/03/2022.
- [16] Babhair, S. A., Al-Badr, A. A., & Aboul-Enein, H. Y. (1984). Salicylamide. *Analytical Profiles of Drug Substances*, 521–551.
- [17] Sharma, G. V. M., Ilangovan, A., & Lavanya, B. (2000). Synthesis of 5-fluoro salicylic acid. *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, 30(3), 397-405.
- [18] Clissold, S. P. (1986). Aspirin and related derivatives of salicylic acid. *Drugs*, 32(4), 8-26.
- [19] Szczeklik, A., Gryglewski, R., & Czerniawska-Mysik, G. (1977). Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 60(5), 276-284.

Chapitre II
Effet pharmacologique

II.1. Activité anti-inflammatoire**II.1.1. Inflammation**

La réaction inflammatoire est une réaction de défense non spécifique de l'organisme à une agression bactérienne ou virale, un traumatisme, une brûlure, une irradiation ou une réaction immunitaire [1]. La fonction principale de l'inflammation est d'éliminer l'agent agresseur et de permettre la réparation des tissus. L'inflammation de courte durée (aiguë) est un phénomène bénéfique pour l'organisme qui vise à restaurer son intégrité physiologique. Alors que l'aspect négatif de l'inflammation intervient quand cette dernière se pérennise et devient chronique [2].

II.1.1.1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est caractérisée par quatre signes cliniques cardinaux qui sont la tuméfaction, l'hyperhémie, l'hyperthermie et la douleur. Elle dure quelques jours à quelques semaines. L'inflammation aiguë se déroule en plusieurs phases, une phase vasculaire immédiate caractérisée par des modifications de la microcirculation locale, une phase cellulaire caractérisée par la mobilisation de nombreuses cellules immunitaires qui permettra l'élimination des microorganismes pathogènes et des tissus lésés, et une phase de résolution et de cicatrisation qui conduit à la restauration des tissus [2].

II.1.1.2. Inflammation chronique

L'inflammation chronique est caractérisée par une durée étalée des mois ou des années et qui peut se prolonger tout au long de la vie de l'individu [3].

A la différence de ce qui se passe dans l'inflammation aiguë, les phases vasculaires et cellulaires ne se succèdent pas mais coexistent tout au long de l'évolution de l'inflammation. Des phénomènes de destruction tissulaire et de tentatives de réparation sont également présents [2].

Les macrophages constituent l'essentiel de l'infiltrat cellulaire vers le site inflammatoire. Tandis que la présence des polynucléaires éosinophiles est caractéristique des inflammations chroniques allergiques et parasitaires [4].

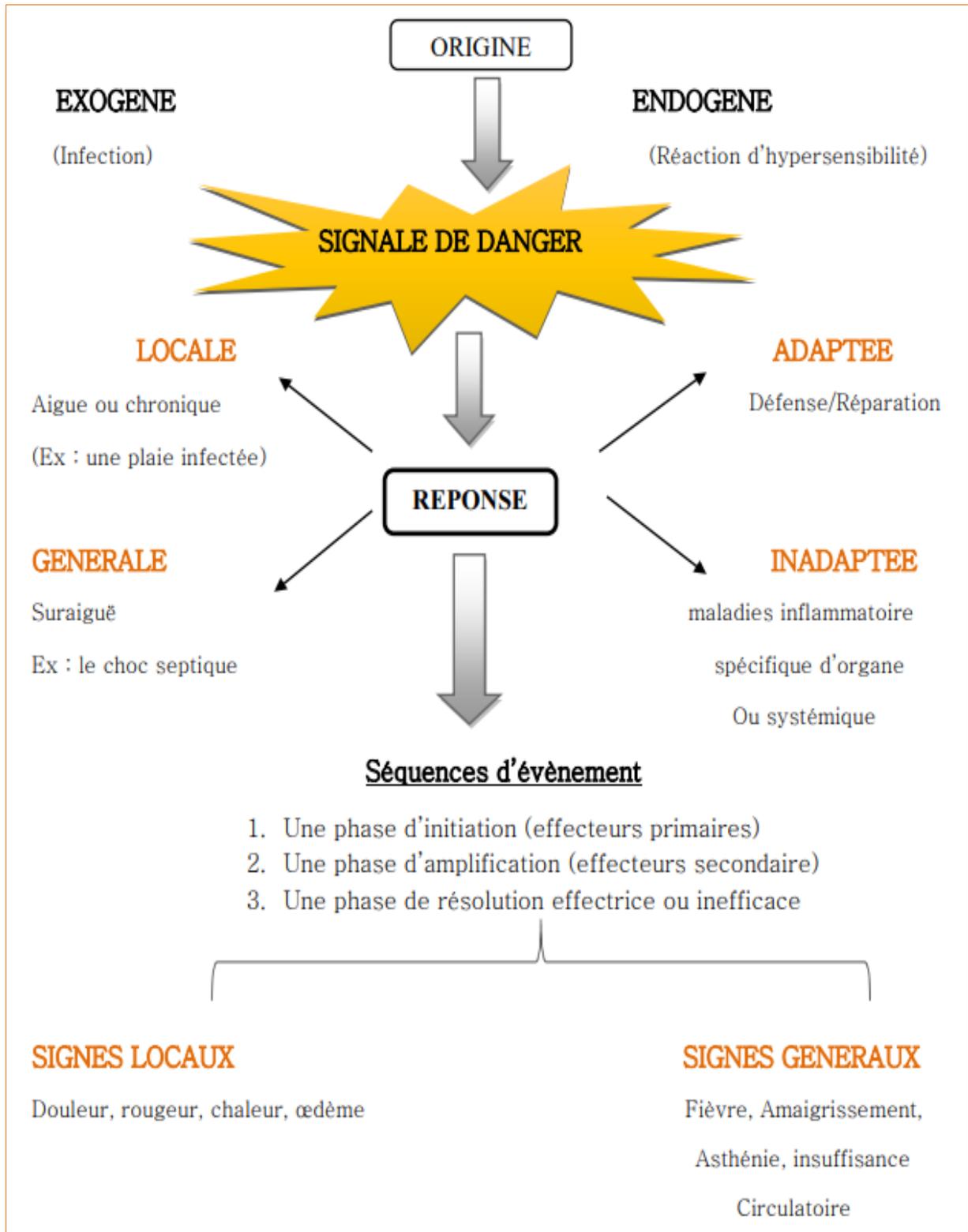


Figure II.1 : Réaction inflammatoire [5].

II.1.2. Anti-inflammatoires

II.1.2.1. Anti-inflammatoire non Stéroïdiens

Les Anti-inflammatoires non Stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétique et antalgiques ainsi que des effets secondaires gastro-intestinaux et rénaux.

II.1.2.1.1. Mode d'action

L'action des AINS s'explique essentiellement par l'inhibition non spécifique de l'activité des cyclooxygénases (COX 1 et COX 2) [6], qui forment la voie principale du métabolisme de l'acide arachidonique en prostaglandine (Figure II.2), une molécule instable qui est, à son tour, est convertie en de nombreux autres composés inflammatoires.

II.1.2.2. Anti-inflammatoire stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol synthétisé par les glandes surrénales. Les glucocorticoïdes sont capables d'inhiber toutes les phases de la réaction inflammatoire. Par leur action directe sur les vaisseaux, ils diminuent les phénomènes vasculaires de l'inflammation [7].

II.1.2.2.1. Mode d'action

Les glucocorticoïdes traversent la membrane cytoplasmique par diffusion simple et s'élient à un récepteur spécifique. Ce complexe récepteur-GC va traverser la membrane nucléaire et, par interaction avec un site receveur nucléaire, agit sur l'ADN et modifie l'expression du gène [8] ; En particulier, inhibent la synthèse de l'IL1 ; Celle-ci inhibe la phospholipase A2 (Figure II.2), laquelle fait libérer de l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires. Ils ont des actions suppressives sur la sécrétion d'autres cytokines pro-inflammatoires, dont le TNF α [9].

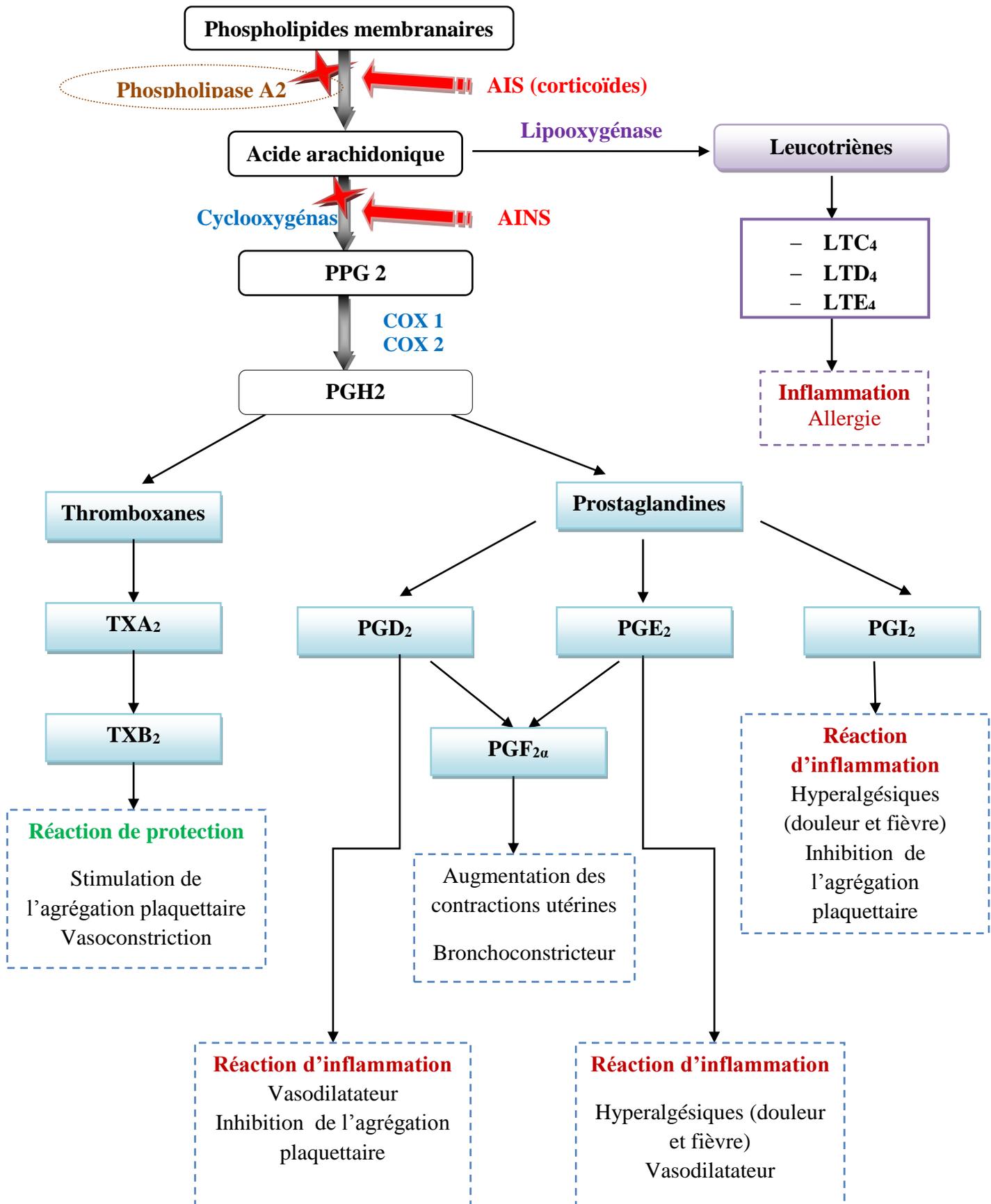


Figure II.2 : Mécanisme d'action des AINS et des AIS.

II.1.3. Méthodes d'évaluation de l'activité anti-inflammatoire

II.1.3.1. Stabilisation membranaire (*in vitro*)

En général, il y a plusieurs avantages à choisir les érythrocytes comme modèle pour étudier le mécanisme de la stabilisation membranaire. La surface de la membrane des érythrocytes peut être estimée et l'érythrocyte est exempt d'organelles intracellulaires. Donc tout effet d'une substance sur l'hémolyse osmotique pourrait d'une manière justifiable être interprété comme effet sur la membrane elle-même.

Les globules rouges constituent un bon modèle pour suivre les mouvements de l'eau. Placés dans une solution hypotonique, leur éclatement (hémolyse) laisse seulement un fantôme membranaire et de l'hémoglobine en solution transformant la suspension opaque de cellules en une solution rouge translucide d'hémoglobine. L'hémolyse est estimée en suivant le taux d'hémoglobine libérée à 540nm [13].

II.1.3.2. Induction de l'œdème par des agents phlogistiques (*In vivo*)

L'œdème peut être provoqué par plusieurs agents phlogogènes : huile de croton, ovalbumines, histamine, carragénine. Pour cette étude, la carragénine est utilisée pour induire l'inflammation.

L'étude expérimentale de l'activité anti-inflammatoire est réalisée selon la méthode décrite par WINTER selon laquelle l'inflammation est induite par injection de la carragénine au niveau de la voute plantaire de la patte postérieure droite ou gauche du rat. L'œdème causé par cet agent phlogogène est traduit en volume mesuré par le pied de coulisse ce qui permet de suivre l'évolution du processus inflammatoire [14].

II.2. Activité photoprotectrice

La photoprotection correspond à l'ensemble des moyens naturels et/ou artificiels capables de s'opposer aux effets délétères du soleil. Elle repose sur le port de vêtements et les applications de produits de protection solaire (PPS) [14].

II.2.1. Effet des radiations UV sur la peau

Les UV provoquent une grande variété de dommages cutanés. Les effets exercés sur la peau par les radiations solaires dépendent de plusieurs facteurs :

- La quantité d'énergie absorbée ;
- La profondeur de la pénétration, qui est proportionnelle à la longueur d'onde.

Les IR pénètrent au-delà de l'hypoderme, les UVA jusqu'au milieu du derme et les UVB jusqu'à la jonction dermo-épidermique (figure II.3).

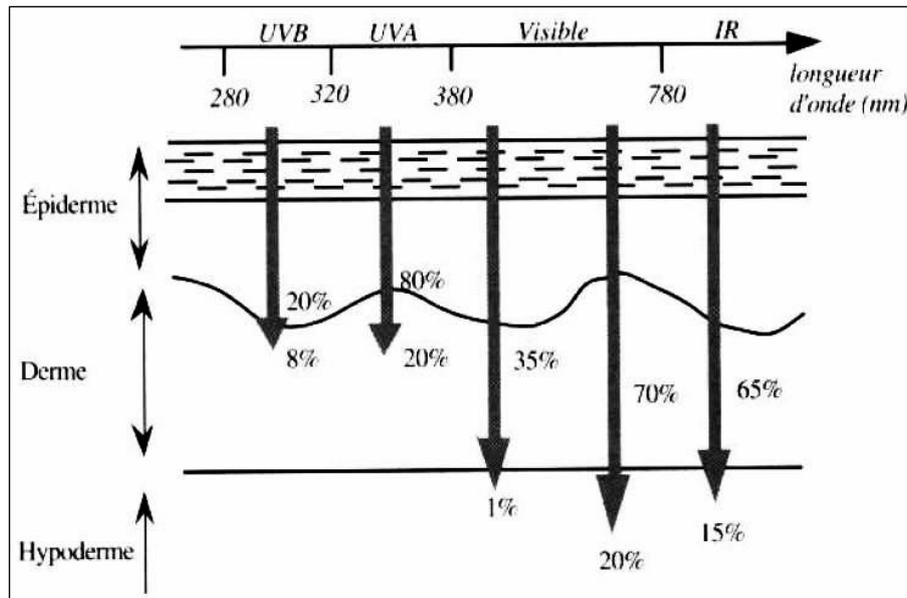


Figure II.3 : Pénétration des rayonnements solaires en fonction de la longueur d'onde [15].

Les effets des radiations sur la peau s'exercent à court, moyen et long terme. Ils résultent de l'absorption des photons qui excitent les molécules biologiques (Le tableau II.1).

Tableau II.1 : Radiations ultraviolettes et effets sur la peau humaine [16].

Radiations ultra violettes	Effets aigus	Effets chroniques
<i>UVB : 280-320nm</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Erythèmes - Œdèmes - Bronzage - Epaisissement de l'épiderme - Synthèse de vitamine D - Photo immunosuppression 	<ul style="list-style-type: none"> - Photocarcinogène - Photovieillissement
<i>UVA : 320-380nm</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Assombrissement immédiat de la peau (disparaît en 2h) : hâle du soir - Photo immunosuppression 	<ul style="list-style-type: none"> - Photovieillissement - Photocarcinogène

II.2.2. Détermination de l'efficacité des produits solaires

II.2.2.1. Notion SPF

Appelé encore Facteur de Protection Solaire (FPS) ou Indice de Protection (IP), le Sun Protection Factor (SPF) est proportionnel à l'effet photoprotecteur d'un produit vis-à-vis des

UVB. Depuis quelques années, on dispose aussi de méthodes de détermination de l'indice de protection vis-à-vis des UVA.

Le SPF est un indicateur de l'efficacité d'un produit solaire. Ce facteur est déterminé en contrôlant la sensibilité individuelle aux érythèmes solaires par des radiations UV, avec ou sans produit solaire [17].

II.2.2.2. Produits de protection solaire

Un PPS est composé d'excipients et de molécules actives s'opposant à la pénétration des photons dans la peau, qui peuvent être des filtres ou des écrans [18].

Les filtres sont des substances chimiques de synthèse qui absorbent l'énergie lumineuse en fonction de leur spectre d'absorption. Les écrans sont des poudres inertes qui réfléchissent et diffusent les ultraviolets, le visible et l'infrarouge [19].

II.2.2.3. Catégories de photoprotecteurs utilisées dans les écrans solaires

Deux types de filtre sont présents sur le marché, le filtre chimique et le filtre minéral (les écrans minéraux), dont l'efficacité est équivalente. Ils sont différents par leur mécanisme d'action et leur composition [20].

➤ Filtre minéral

Aussi appelé filtre physique ou inorganique, a une action différente. Il est composé d'un assemblage de nano particules de minéraux inertes et opaques qui diffractent la lumière et réfléchissent les UV à la façon d'une barrière physique. Les filtres minéraux sont efficaces dès l'application et moins allergisants. L'oxyde de zinc (ZnO), le dioxyde de titane (TiO₂), le silicate de magnésium ou talc (Mg₃H₂(SiO₃)₄), le silicate d'aluminium (kaolin) et l'oxyde de mica (silicate d'aluminium et de potassium) constituent les principaux constituants retrouvés. Ces pigments blancs agissent comme des miroirs : ils reflètent et diffusent les UVA et les UVB. Le complexe mica-titane est très utilisé actuellement en raison de sa transparence et de son pouvoir réfléchissant, qui permet aussi d'arrêter les rayons infrarouges [22].

➤ Filtre organique (chimique)

Les filtres organiques sont des ingrédients actifs capables d'absorber les radiations UV. Les radiations UV activent les électrons de la molécule qui passe d'un état fondamental à un état excité. Lors du retour à un état stable, il y a émission d'énergie sous forme d'une faible quantité de chaleur ou de radiations fluorescentes. Pour être efficace, le filtre doit être photochimiquement stable, se dissoudre ou se disperser aisément dans l'excipient et doit rester à la surface de la peau lors d'un contact avec l'eau. Enfin, les filtres ne doivent pas être toxiques, ni causer d'irritation ou d'allergie de contact [23].

L'oxybenzone (C₁₄H₁₂O₃) est un composé chimique souvent utilisé dans les filtres chimiques. Il protège à la fois des UVA et des UVB, contrairement à d'autres filtres chimiques [24].

II.2.3. Les salicylates

Les dérivés de l'acide salicylique (les salicylates) sont des filtres peu efficaces, avec un coefficient d'absorption très faible. Ils doivent donc être utilisés à forte concentration (8% minimum) pour obtenir une protection moyenne. Notons que ces ingrédients sont presque abandonnés à l'heure actuelle.

Quand ils sont utilisés, c'est essentiellement pour augmenter l'efficacité des autres filtres. Les dérivés autorisés par la législation européenne sont l'homosalate (HMS, λ_{\max} = 306 nm) et l'octyl salicylate (OS, λ_{\max} = 306 nm). Un troisième dérivé de l'acide salicylique est autorisé par la FDA, mais il ne figure pas dans la liste des filtres autorisés en Europe : c'est le salicylate de trolamine (ou salicylate de triéthanolamine - TEA-). Ces différents salicylates sont présentés dans le tableau [25, 26].

Tableau II.2 : Différentes dénominations de l'homosalate et de l'octyl salicylate.

Nom chimique	Nom INCI	Noms commerciaux
Salicylate de 2-éthylhexyle	Homosalate	Eusolex HMS® NeoHeliopan HMS®
2-éthylhexyle-2-hydroxybenzoate	Ethylhexyl salicylate	Escalol 587® NeoHeliopan OS® Eusolex OS®
Salicylate de triéthanolamine	Trolamine salicylate	/

II.3. Activité antimicrobienne

Ces dernières années, il y a eu un grand intérêt pour la découverte de nouveaux agents antimicrobiens, due à une augmentation alarmante du taux des infections avec les microorganismes résistant aux antibiotiques. Une des approches courantes pour la recherche des substances biologiquement actives est le criblage systématique des micro-organismes ou les plantes, qui sont des sources de beaucoup d'agents thérapeutiques utiles.

En particulier, l'activité antimicrobienne d'huiles et des extraits de plantes ont formé la base de beaucoup d'applications, y compris, pharmaceutiques, médecine, thérapie naturelle et la conservation des aliments [27].

II.3.1. Culture des bactéries

On utilise habituellement pour cultiver les bactéries des milieux complexes à base d'extraits ou d'hydrolysats enzymatiques de viandes. Ces milieux peuvent être liquides (bouillons) ou solides.

En milieu liquide, les bactéries se dispersent librement et leur multiplication se traduit par un trouble, le plus souvent homogène. Sur un milieu solide, lorsque la quantité de bactéries est faible, chaque bactérie va pouvoir se multiplier sur place jusqu'à former un amas de bactéries visible à l'œil nu, que l'on appelle colonie [28].

II.3.2. Antibiotiques

Les antibiotiques, au sens strict, sont des produits élaborés par des micro-organismes, mais on inclut généralement parmi eux les dérivés semi-synthétiques et les produits entièrement synthétiques. La thérapeutique des infections bactériennes se base principalement sur l'usage des antibiotiques qui inhibent sélectivement certaines voies métaboliques des bactéries, sans exercer habituellement d'effets toxiques pour les organismes supérieurs. Cette propriété les distingue des antiseptiques [29].

II.3.3. Cibles bactériennes des antibiotiques

Les cibles des antibiotiques sont impliquées dans les fonctions physiologiques ou métaboliques de la bactérie. Les antibiotiques peuvent inhiber la biosynthèse des acides nucléiques (ADN et ARN), mais leurs cibles principales sont la paroi cellulaire et les ribosomes bactériens [30].

II.3.4. Notion du bactériostatique et du bactéricide

Quand l'ATB inhibe seulement la croissance des bactéries, on parle ici de l'effet bactériostatique, mais lorsque l'ATB provoque la mort des bactéries on parle de l'effet bactéricide [31].

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Henrotin, Y., Deby-Dupont, G., & Reginster, J. Y. (2001). Les médiateurs biochimiques de l'inflammation. *Revue Médicale de Liège*, 56(6), 433-442.
- [2] Weill, B., & Batteux, F. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. De Boeck Supérieur.
- [3] Fauve, R.M., Hevin, M., (1998). Réaction inflammatoire et réactions immunitaires. In: *inflammation*. Russo-Marie F, Peltier A, Polla B S. Eds, John Libbey Eurotext (France), 10-19.
- [4] Dombrowicz, D., & Capron, M. (2001). Eosinophils, allergy and parasites. *Current opinion in immunology*, 13(6), 716-720.
- [5] Prin L, Hachulla E, Hennache B, Bonnotte B, Dubucquoi S, Abbal M, Faure G, Bouletreau P; 2009; Available from: http://w3med.univlille2.fr/inflammation/documents/Immuno_1.pdf
- [6] Ouedraogo, N., Lompo, M., Sawadogo, R. W., Tibiri, A., Hay, A. E., Koudou, J., ... & Guissou, I. P. (2012). Étude des activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique des décoctés aqueux des feuilles et des racines de *Pterocarpus erinaceus* Poir. (*Fabaceae*). *Phytothérapie*, 10(5), 286-292.
- [7] Baud, O., & Gressens, P. (2009). Voie de signalisation Sonic Hedgehog et impact des glucocorticoïdes sur le cerveau en développement. *Médecine/sciences*, 25 (8), 713-718.
- [8] Muster, D. (2005). Médicaments de l'inflammation. *EMC-Stomatologie*, 1(1), 21-29.
- [9] Bonn et blanc, J.M., Chosidow, O., Grosshans, O., (2002). Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. *Ann Dermatol Venoriol*, 12(2), 157-161.
- [10] Vane, J. (1987). The evolution of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their mechanisms of action. *Drugs*, 33(1), 18-27.
- [11] Clissold, S. P. (1986). Aspirin and related derivatives of salicylic acid. *Drugs*, 32(4), 8-26.
- [12] Bardal, S. K., Waechter, J. E., & Martin, D. S. (2011). Applied pharmacology. Elsevier Health Sciences.
- [13] Seeman, P. et Weinstein, J. (1966). Erythrocyte membrane stabilization by tranquilizers and antihistamines. *Biochemical Pharmacology*, 15(11), 1737-1752

- [14] Meunier, L. (2008). Photoprotection: nouvelle classification des produits de protection solaire. *In Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 135 (2), 157-159.
- [15] Martini, M. C. (2011). Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie. Lavoisier.
- [16] Lautenschlager, S., Wulf, H. C., & Pittelkow, M. R. (2007). Photoprotection. *The Lancet*, 370 (9586), 528-537.
- [17] Urbach, F. (2001). The historical aspects of sunscreens. *Journal of photochemistry and photobiology B*, 64 (2), 99-104.
- [18] Meunier L. (2008). Photoprotection (interne et externe). *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie*, 42(2), 1-15.
- [19] Meunier, L. (2009). Photoprotection de l'enfant et de l'adolescent. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 22(1), 19-22.
- [20] Baker, L. A., Marchetti, B., Karsili, T. N., Stavros, V. G., & Ashfold, M. N. (2017). Photoprotection: extending lessons learned from studying natural sunscreens to the design of artificial sunscreen constituents. *Chemical Society Reviews*, 46(12), 3770-3791.
- [22] Burnett, M. E., & Wang, S. Q. (2011). Current sunscreen controversies: a critical review. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 27(2), 58-67.
- [23] T. Maier, H.C. Korting. (2005). Sunscreens-which and what for, *Skin Pharmacol Physiol*, 18(6), 253-262.
- [24] J. Lacour, J.C. Beani. (2007). Photoprotection naturelle, photoprotection externe (topique et vestimentaire), *Ann Dermatol Venereol*, 134, 4518-4524.
- [25] Kullavanijaya, P., & Lim, H. W. (2005). Photoprotection. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 52(6), 937-958.
- [26] Martini, M. C. (2011). Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie. Lavoisier.
- [27] Sağdıç, O., Kuşçu, A., Özcan, M., & Özçelik, S. (2002). Effects of Turkish spice extracts at various concentrations on the growth of *Escherichia coli* O157: H7. *Food Microbiology*, 19(5), 473-480.
- [28] Nauciel, C., & Vildé, J. L. (2005). Bactériologie médicale. Elsevier Masson.

[29] Bergogne-Berezin E, Dellamonica P. (1995). Antibiothérapie en pratique clinique. *Ed Masson*, Paris ,486.

[30] Singh, S. B., & Barrett, J. F. (2006). Empirical antibacterial drug discovery-foundation in natural products. *Biochemical pharmacology*, 71(7), 1006-1015.

[31] Hammer, K. A., Carson, C. F., & Riley, T. V. (1999). Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *Journal of applied microbiology*, 86(6), 985-990.

Chapitre III
Description des travaux
personnels

Le Travail expérimental vise à étudier les activités anti-inflammatoires, antimicrobienne et photoprotectrice des analogues de l'acide salicylique. Les expérimentations sont réalisées au niveau de deux laboratoires selon le type d'activité, à savoir : Activité anti-inflammatoire et l'activité photoprotectrice au Laboratoire de phytochimie et pharmacologie à la faculté des sciences exactes et informatiques de l'université Mohamed Seddik ben yahya Jijel.

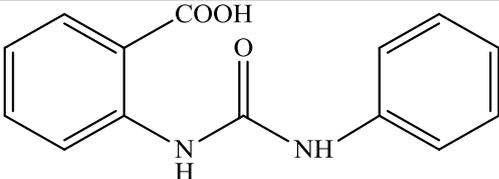
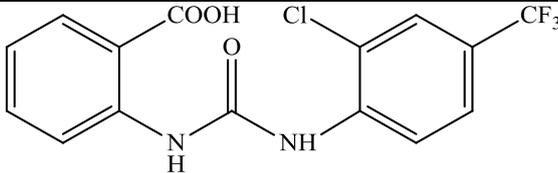
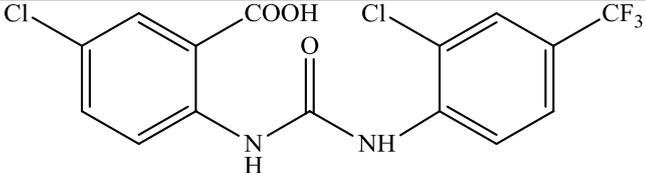
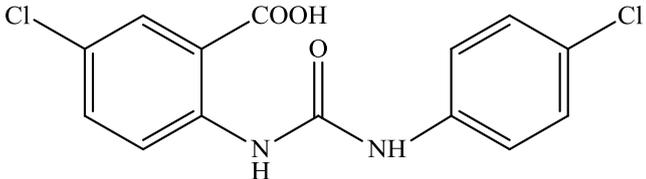
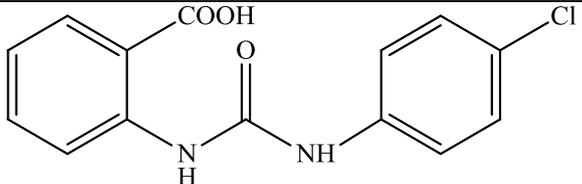
Activité antimicrobienne au laboratoire d'analyses médicales BOUKROUCHE Oussama.

Ce chapitre est divisé en deux parties principales : études pharmacologiques *in vivo* et *in vitro*.

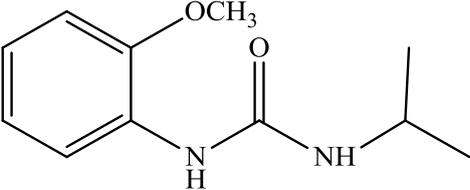
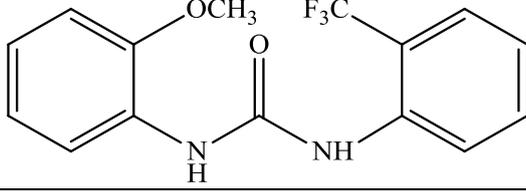
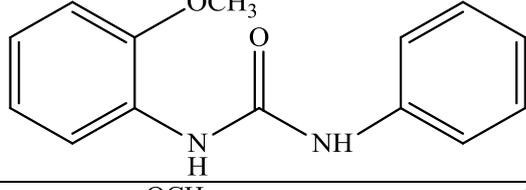
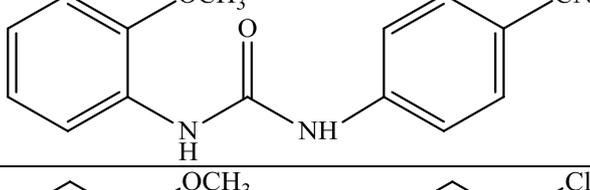
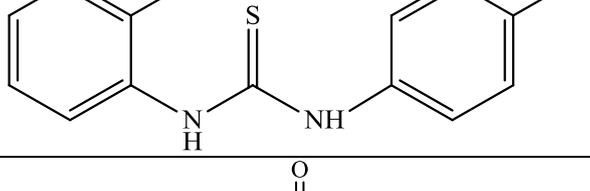
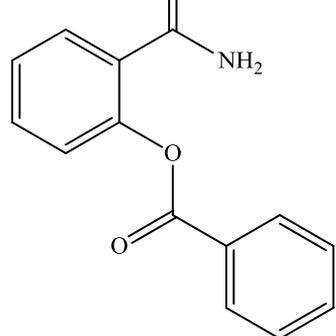
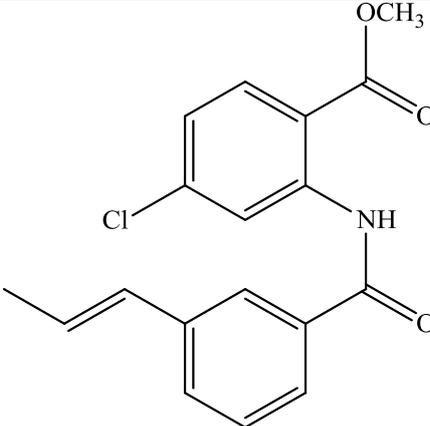
✓ Dérivés d'AS testés

Dans cette étude, nous avons testé 15 composés synthétisés auparavant. Les analogues de l'acide salicylique étudiés sont regroupés dans le tableau suivant :

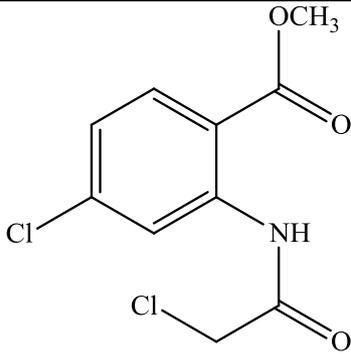
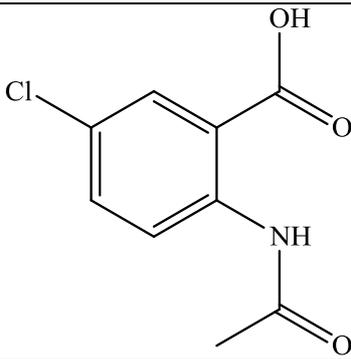
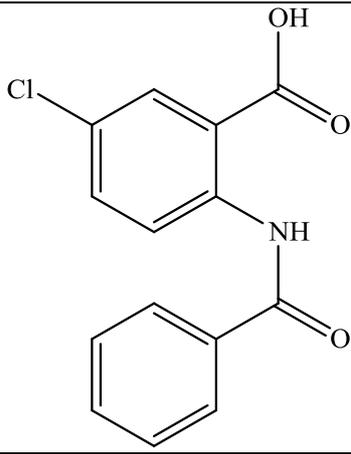
Tableau III.1 : Analogue d'AS testé.

N°	Composés	Structures
1	HK 15	
2	K10	
3	K105	
4	K112	
5	K113	

Suite tableau III.1

6	K115	 <chem>CC(=O)Nc1ccccc1OC</chem>
7	K116	 <chem>CC(=O)Nc1ccccc1OC.Nc2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>
8	K117	 <chem>CC(=O)Nc1ccccc1OC.Nc2ccc(cc2)c3ccccc3</chem>
9	K119	 <chem>CC(=O)Nc1ccccc1OC.Nc2ccc(C#N)cc2</chem>
10	K123	 <chem>CC(=O)Nc1ccccc1OC.Nc2ccc(Cl)cc2</chem>
11	K127	 <chem>NC(=O)c1ccccc1OC(=O)c2ccccc2</chem>
12	b15	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(Cl)c(C=C)cc1.Nc2ccc(OC)cc2</chem>

Suite tableau III.1

13	b11	
14	b6	
15	b2	

III.1. Etude pharmacologique *in vivo*

III.1.1. Méthode : œdème à la carragénine

Pour mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire des analogues de l'acide salicylique, un modèle expérimental d'inflammation aigue de la patte du rat induit par la carragénine est sélectionné. Des œdèmes au niveau des pattes de rats sont induits après injection sub-plantaire (intra articulaire) d'une solution de carragénine au niveau de la patte arrière des rats, une demi-heure après l'administration des solutions par voie orale (gavage gastrique). L'inflammation causée sera diminuée en présence de composé ayant une activité anti-inflammatoire [1].

III.1.2. Principe

Le principe du test est de déterminer l'aptitude des différents produits testé à réduire l'inflammation causée par la carragénine, agent phlogistique qui provoque le développement d'un œdème localisé au site d'injection par la stimulation de la libération de molécules pro inflammatoires tels que l'histamine, la sérotonine et les prostaglandines [2].

III.1.3. Matériel animal

Les expériences de notre étude pharmacologique, sont réalisées sur les rats albinos de la souche Wistar femelles pesants entre 83-156 grammes. Les rats sont divisés en plusieurs groupes, dans des cages en plastique opaques. Les rats testés sont privés de tous les nutriments au moins 12 heures avant l'expérimentation.



Figure III.1 : rats d'expérience.

III.1.4. Préparation des produits

Nous avons administré pour chaque rat une dose qui correspond à son poids corporel. Les solutions à administrer, à chaque rat, sont préparées juste avant l'administration, en solubilisant la quantité du produit à testée (Tableau III.1) dans l'eau physiologique.

III.1.5. Protocole expérimental

➤ Prétraitement par les analogues

Une demi-heure avant l'injection de la carragénine, un effectif de 30 rats pesant 83-156g est divisé selon le nombre des composés, le diamètre de la patte est mesuré avant l'injection de la carragénine (D₀). Chaque groupe reçoit par voie orale les solutions expérimentales comme suit :

- Groupe témoin (n=3) : une solution de NaCl (0,9%) puis injecté par la carragénine (non traité) pour suivre l'inflammation.
- Groupe standards 1 (n= 3) : l'anti-inflammatoire Diclofénac avec une posologie de 50mg/kg, dissout dans NaCl (0,9%).
- Groupe standards 2 (n= 3) : l'anti-inflammatoire Aspirine avec une posologie de 50mg/kg, dissout dans NaCl (0,9%).
- Groupes analogues (n=3) : les composés à testés (50mg/kg) dissout dans NaCl (0,9%) (Tableau III.1).

Les tests anti-inflammatoires de nos composés sont réalisés sur les deux pattes arrière droite et gauche alternativement.



Figure III.2 : Administration orale (gavage gastrique) des solutions.

➤ **Injection de la carragénine (Induction de l'inflammation)**

Une demi-heure après l'administration des traitements, chaque animal reçoit par injection subplantaire dans la patte arrière 0,1 ml d'une suspension de carragénine à 1% dissous dans l'eau physiologique (0,9%).



Figure III.3 : Injection subplantaire de la carragénine.

➤ **Mesure de l'œdème**

Le diamètre de la patte est mesuré, à l'aide d'un micromètre digital avant et après induction de l'œdème à des intervalles d'une demi-heure pendant trois heures.



Figure III.4 : Mesure le diamètre de la patte avant et après l'injection.

III.1.6. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

➤ **Calcul du pourcentage d'augmentation du volume de la patte (%AUG)**

Le pourcentage d'augmentation (%AUG) de l'œdème est calculé pour chaque groupe de rats. Il est donné par la formule suivante :

$$\%AUG = \frac{(D_n - D_0)}{D_0} \times 100$$

D_n : diamètre de la patte chaque 30 min après l'injection de la carragénine.

D_0 : diamètre de la patte avant l'injection de la carragénine.

➤ **Calcul du pourcentage d'inhibition de l'œdème (% INH)**

Le pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème est calculé pour chaque groupe de rats traités par rapport au lot témoin. Il est obtenu par la formule suivante :

$$\%INH = \frac{\%AUG \text{ témoin} - \%AUG \text{ traité}}{\%AUG \text{ témoin}} \times 100$$

III.2. Etude pharmacologique *in vitro*

III.2.1. Stabilisation de la membrane des globules rouges humains

III.2.1.1. Méthode :

L'activité anti inflammatoire (*in vitro*) des analogues d'acide salicylique est effectuée selon la méthode de stabilisation de la membrane des globules rouges humains [3].

III.2.1.1. Principe :

Le principe de cette méthode est basé sur la capacité des composés à empêcher l'hémolyse des globules rouges humaine (GR), induite par la solution hypotonique et donc prévenir la libération de l'hémoglobine.

III.2.1.3. Protocole expérimental

➤ **Préparation des réactifs**

❖ **Alsevers solution**

2 g dextrose, 0,8 g citrate de sodium, 0,05 g d'acide citrique et 0,42 g chlorure de sodium ont été dissous dans l'eau distillée. Le volume final est préparé jusqu'à 100 ml avec l'eau distillée.

❖ Saline hypotonique

0,36 g chlorure de sodium dissous dans 100 ml d'eau distillée.

❖ Saline isotonique

0,85 g chlorure de sodium dissous dans 100 ml d'eau distillée.

❖ Tampon phosphate (pH 7,4 ; 0,15 M)

2,38 g d'hydrogène phosphate di sodium, 0,19 g de dihydrogène phosphate de potassium et 8 g chlorure de sodium ont été dissous dans 100 ml d'eau distillée.

➤ Préparation de la suspension des globules rouges humains (HRBC)

Le sang est recueilli auprès d'un volontaire humain qui n'avait pas pris des anti-inflammatoires pendant 2 semaines avant l'expérience et est mélangé avec un volume égal de la solution Alsevers stérilisée. Cette solution de sang est centrifugée à 3000 tr / min pendant 10 min et les cellules emballées sont séparées. Les cellules emballées sont lavées avec une solution d'isosaline et une suspension à 10% v/v est préparée avec de l'isosaline [4].

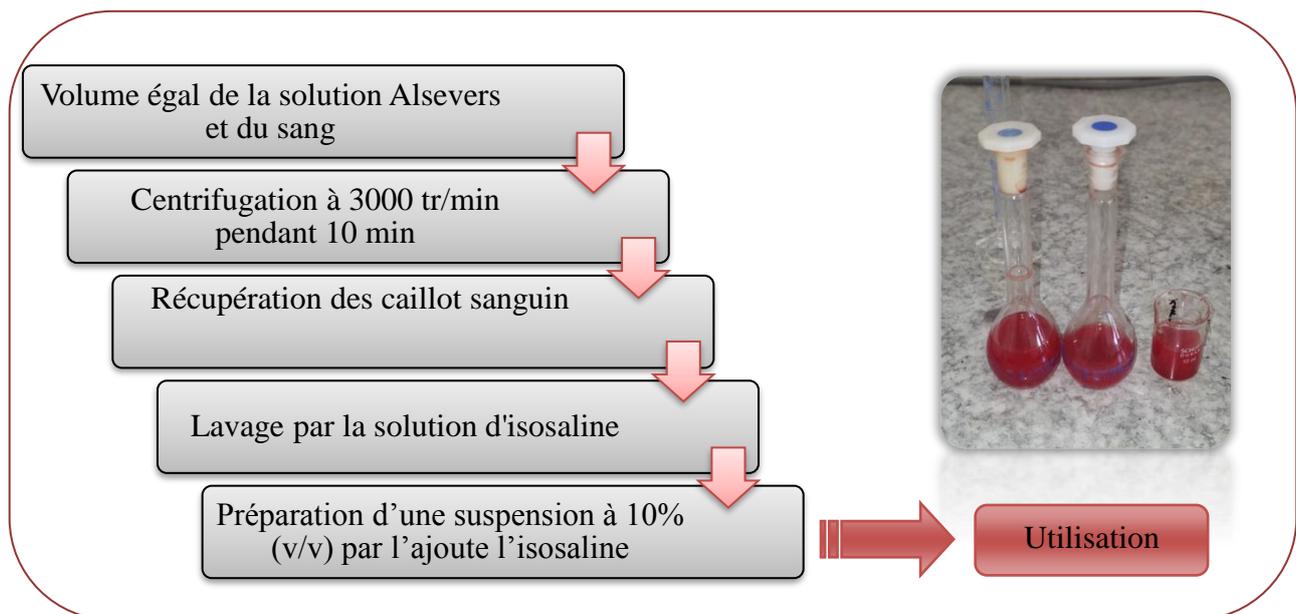


Figure III.5 : Protocole de préparation de la suspension des globules rouge.

Les solutions suivantes sont utilisées :

- **Solution d'essai :** composée de 1 ml tampon phosphate, 2 ml solution saline hypotonique, 0,5 ml du produit à tester (Tableau III.1) de concentration 1000 µg / ml et 0,5 ml des globules rouge humains à 10%v/v cellules.
- **Solution contrôle :** composée de 1 ml de tampon phosphate et 2 ml d'eau et 0,5 ml de globules rouges humains 10% v/v dans une solution saline isotonique.

- **Solution standard** : composée de 1 ml de tampon phosphate, 2 ml de solution salée hypotonique, 0,5 ml d'aspirine ou de diclofénac de concentration 1000 µg /ml et 0,5 ml des globules rouge humains à 10% v/v cellules.

Tous les mélanges d'essai sont incubés à 37 ° C pendant 30 min. Puis centrifugé à 3000 tr / min pendant 20 min. Le liquide surnageant est séparé et la teneur en hémoglobine est estimée par un spectrophotomètre à 560nm. Le pourcentage d'hémolyse est estimé en supposant que l'hémolyse produite dans le contrôle était 100% [3].



Figure III.6 : Solutions d'essai avant la centrifugation.

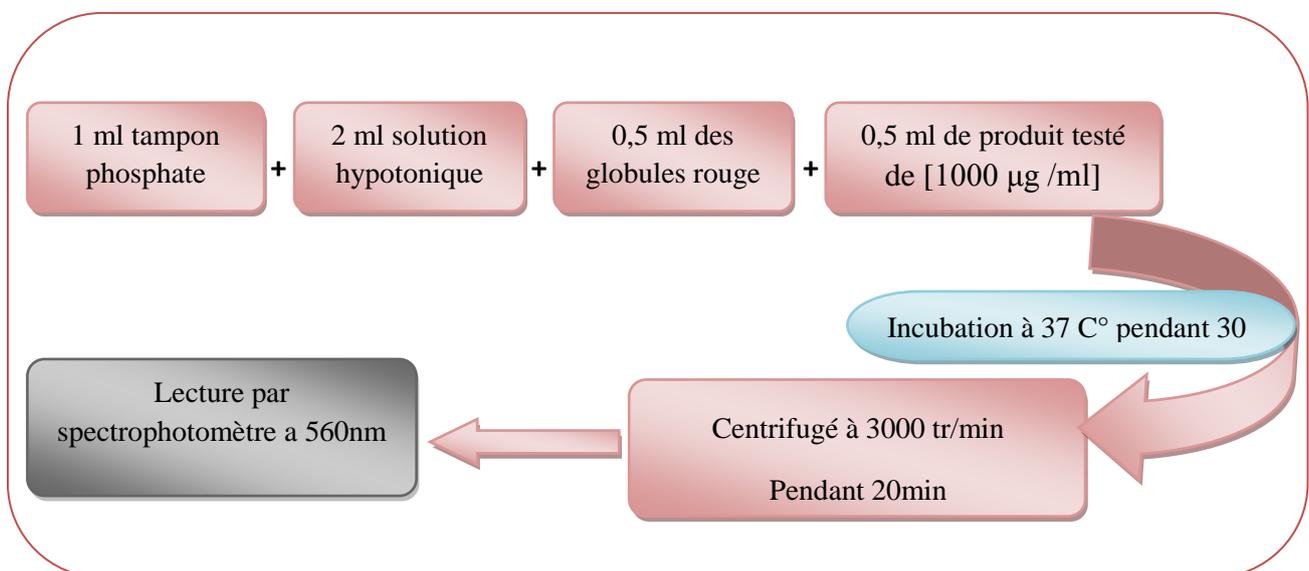


Figure III.7 : Protocole de la préparation des solutions.

Le pourcentage de stabilisation ou de protection de la membrane HRBC est calculé en utilisant la formule suivante :

$$\text{Pourcentage de protection} = [100 - (A_{\text{solution d'essai}} / A_{\text{solution Contrôle}}) \times 100]$$

III.2.2. Activité photoprotectrice (Détermination du facteur de protection solaire)

Les produits (Tableau III.1) sont dilués dans du méthanol absolu à une concentration de 2 mg/ml.

Les solutions préparées sont analysées à l'aide d'un spectrophotomètre UV/VIS entre 290 et 320 nm à des intervalles de 5 nm, en prenant le méthanol comme blanc. La valeur SPF est calculée à l'aide de l'équation proposée par Mansur, et coll [5] :

$$SPF = CF \sum_{290}^{320} EE(\lambda) \times I(\lambda) \times Abs(\lambda)$$

- $EE(\lambda)$ est le spectre d'effet ;
- $I(\lambda)$ est l'intensité solaire ;
- $Abs(\lambda)$ est l'absorbance ;
- $CF = 10$ est le facteur de correction.

Le produit $EE(\lambda) I(\lambda)$ est constant, et ses valeurs sont déterminées selon Sayre, et Al. [6] dans le tableau suivant :

Tableau III.2 : Valeurs de produit $EE(\lambda) I(\lambda)$ selon la longueur d'ondes.

Longueurs d'ondes	$EE(\lambda) I(\lambda)$
290	0.0 150
295	0.08 17
300	0.2874
305	0.3278
310	0.1864
315	0.0839
320	0.0 180
	$\Sigma = 1$



Figure III.8 : Spectrophotomètre UV/VIS utilisé.

III.2.3. Activité antimicrobienne

III.2.3.1. Souches bactériennes et fongiques

Toutes les souches sont issues des prélèvements proviennent de laboratoire d'analyses Boukerouche.

Tableau III.3 : Souches bactériennes et fongiques testés.

Nom de la souche bactérienne	Gram	Nom de champignon
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	<i>Candida albicans</i>
<i>klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i>	-	
<i>pseudomonas aeruginosa</i>	-	
<i>proteus mirabilis</i>	-	



Figure III.9 : Souches Bactériennes testées.



Figure III.10 : Champignon testé.

III.2.3.2. Activité Antibactérienne

III.2.3.2.1. Méthode :

Pour caractériser l'activité antibactérienne des produits testés, nous avons utilisé la méthode de diffusion sur gélose.

III.2.3.2.2. Principe :

C'est une technique qualitative basée sur la mesure du diamètre des halos d'inhibition apparents autour des disques chargés des produits testés [7].

III.2.3.2.4. Protocole expérimental

➤ **Préparation des disques**

Nous avons utilisé le papier Whatman N°3 coupé en disques de 6 mm. Ces derniers doivent avoir un contour régulier pour donner une zone d'inhibition facile à mesurer [8].

➤ **Stérilisation du matériel**

Les tubes à essai, les disques en papier Wattman et les pinces enrobées dans le papier aluminium sont stérilisés à l'autoclave à 120°C pendant 15 minutes.

➤ **Préparation de milieu de culture**

Nous avons utilisé le milieu de Müller Hinton pour l'étude de la sensibilité des bactéries aux différents produits testés.

– **Préparation de la gélose Müller Hinton**

Le flacon de la gélose MH déjà préparé est solide, il est mis dans l'étuve pendant 1h-2h pour faire fondre et se transformer en liquide. Ensuite, le mélange est coulé dans le milieu dans les boîtes de pétries.

En fin, les boîtes sont placées dans le réfrigérant jusqu'à solidification complète.

– L'eau physiologique

Dans cette expérience, nous avons utilisé de l'eau distillée stérile fournie par des laboratoires spécialisés.



Figure III.11 : Eau physiologique utilisé.

➤ L'ensemencement et dépôt des disques

Les souches bactériennes sont entretenues par repiquage sur la gélose (MH) nutritive en favorisant leur croissance pendant 24 h à l'obscurité à 37°. On racler à l'aide d'une pipette pasteur quelques colonies bien isolées. Ensuite, ces derniers sont imprégnés dans un tube d'eau physiologique. En fin, le contenu est versé dans une boîte de Pétri.

Les disques de papier WATMAN (N°3) sont imprégnés d'une quantité définie 20 µl des produits testés (Tableau III.1) et sont déposés à la surface du milieu gélosé préalablement ensemencé par les bactéries. Puis, les boîtes sont incubées à 37°C pendant 24 h [9].

L'activité antibactérienne est révélée par l'apparition des zones d'inhibition autour des disques.

III.2.3.2.5. Lecture

- Toute activité antibactérienne se manifesterait par la formation d'un diamètre d'inhibition qui sera alors mesuré en mm à l'aide d'un pied à coulisse ou d'une règle.
- Les diamètres ainsi mesurés sont comparés à des diagrammes de référence.
- On classe les bactéries dans l'une des catégories : sensibles et résistantes.

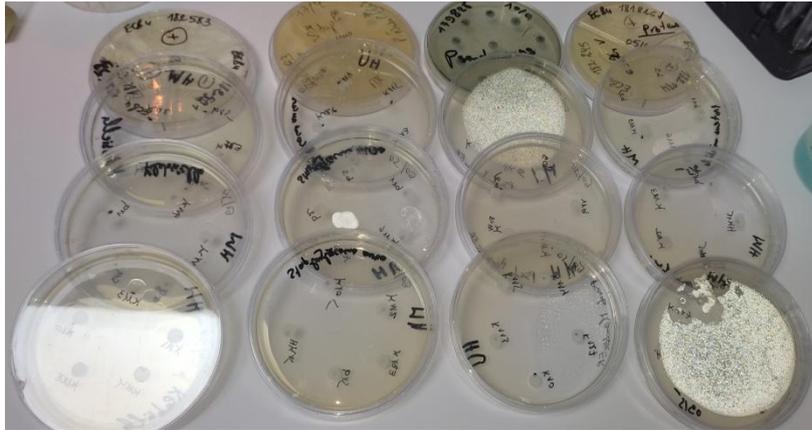


Figure III.12 : Souches bactérienne avant l'incubation.

III.2.3.3. Activité antifongique

La même méthode et le même protocole que celui appliqués sur les bactéries est appliqué pour le champignon testé.

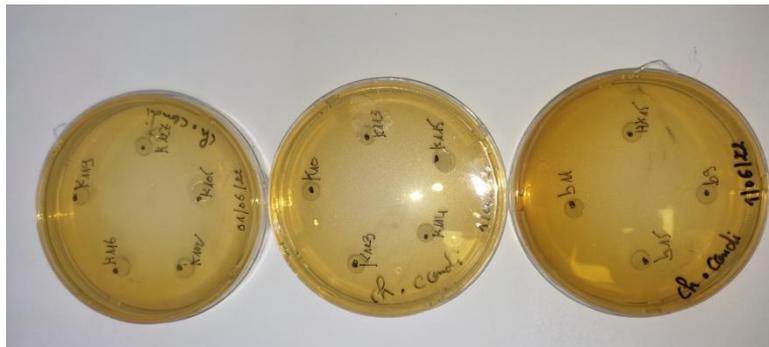


Figure III.13 : Souche fongique avant l'incubation.

III.2. Analyse statistique

Les résultats des tests pharmacologiques effectués (trois essais pour chaque échantillon) sont exprimés en Moyenne \pm SD. Tous les calculs et les courbes tracées sont réalisés à l'aide du logiciel d'analyse et de traitement statistique "Excel" et "Graph Pad. Prism. V 7.03".

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

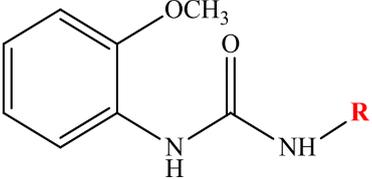
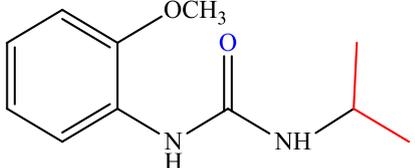
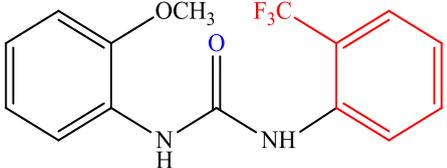
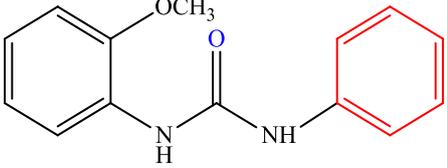
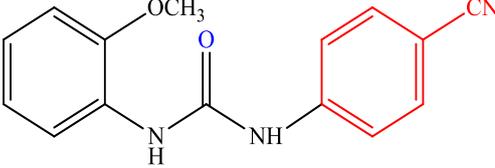
- [1] Winter, C. A., Risley, E. A., & Nuss, G. W. (1962). Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs. *Experimental Biology and Medicine*, 111(3), 544–547.
- [2] Soni, R. K., Irchhaiya, R., Dixit, V., Bhat, Z. A., Wani, H. A. et Najar, A. H. (2014). Anti-inflammatory activity of kirganelia reticulata (poir). baill. root by carrageenan-induced rat paw oedema model. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(1), 520-523.
- [3] Habibur, R., Chinna, M.E., Dutta, A.M. (2015). *In-Vitro* Anti-inflammatory and Anti-arthritic Activiy of *Oryza sativa* Var, JohaRice (An Aromatic Indigenous Rice of Assam).*American-Eurasian J. Agric. & Environ. Sci*; 15(1), 115-121.
- [4] Rahman, H., Eswaraiah, M. C., Vakati, K., & Madhavi, P. (2012). In vitro studies suggest probable mechanism of eucalyptus oil for anti-inflammatory and anti-arthritic activity. *International Journal of Phytopharmacy*, 2(3), 81-83.
- [5] Mansur, J. D. S., Breder, M. N., Mansur, M. C., & Azulay, R. D. (1986). Determination of sun protection factor by spectrophotometry. *An Bras Dermatol*, 61(4), 121-124.
- [6] Sayre, R. M., Agin, P. P., LeVee, G. J., & Marlowe, E. (1979). A comparison of in vivo and in vitro testing of suncreening formulas. *Photochemistry and Photobiology*, 29(3), 559-566.
- [7] Carbonnelle B F, Denis A. (1987). Marmonierand G, Rivargues P. Bacteriologie medicale- techniques usuelles. 1987; 224-243.
- [8] Le minor, L., Veron, M. (1989). *Bactériologie médicale. 2ème édition. Ed. Flammarion.* Paris.
- [9] Ericsson, H.M., Sherris, J.C. 1971. Antimicrobial susceptibility testing-Report of an international collaborative study. *Acta Pathol. Microbiol Scand.*, Sect. B. Suppl., 217, 1-90.

Chapitre IV
Résultats et discussion

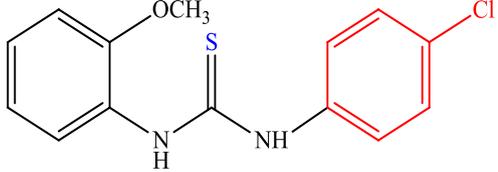
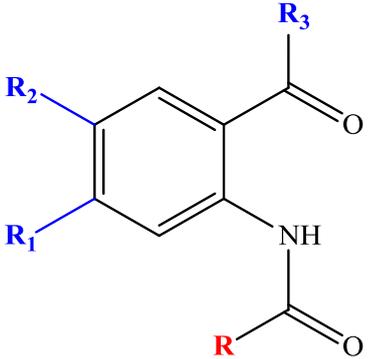
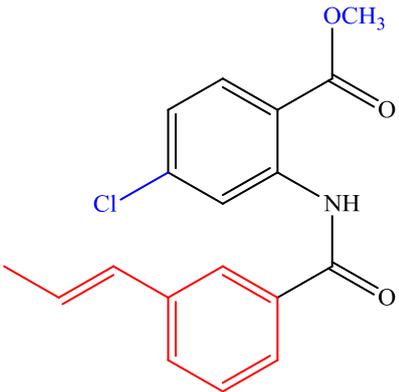
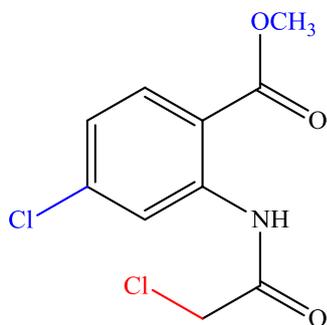
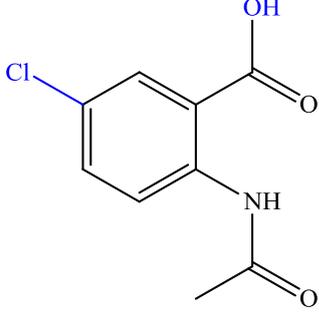
Notre recherche vise à évaluer au laboratoire l'activité anti-inflammatoire, photoprotectrice et antimicrobienne des produits de synthèses. Les composés (analogues d'AS) sont divisés en quatre séries en fonction de leurs structures chimiques (Tableau IV.1).

Nous avons réalisé des courbes et des histogrammes comparatifs des lots traités par les composés testés.

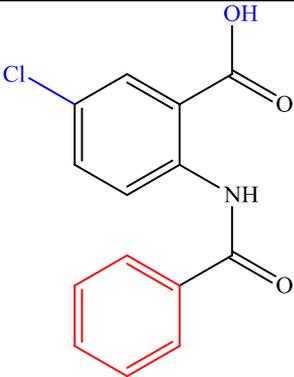
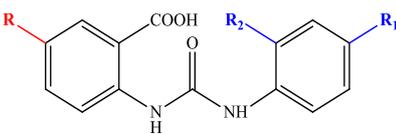
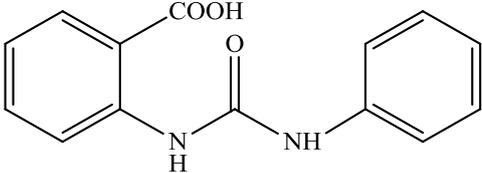
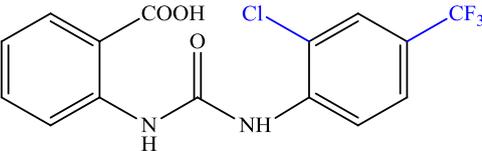
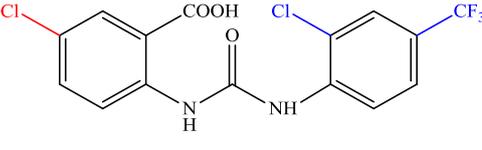
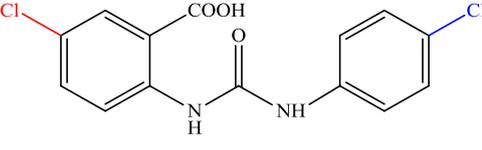
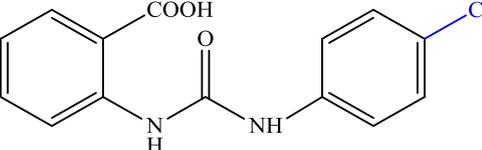
Tableau IV.1 : Classement des dérivés d'acide salicylique selon leur squelette de base.

N° Série	Squelette e base	Composés	Structures
01		K115	
		K116	
		K117	
		K119	

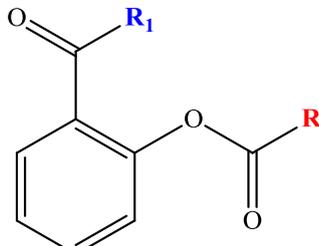
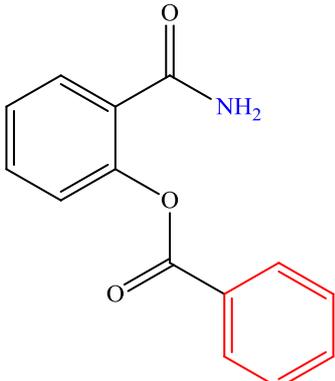
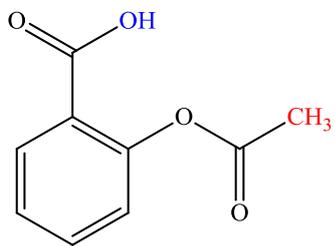
Suite tableau IV.1

		K123	
02		b15	
		b11	
		b6	

Suite tableau IV.1

		<p>b2</p>	
<p>03</p>		<p>HK15</p>	
		<p>K10</p>	
		<p>K105</p>	
		<p>K112</p>	
		<p>K113</p>	

Suite tableau IV.1

04		K127	
		Aspirine	

IV.1. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vivo*

Les expériences sont réalisées sur le modèle de l'œdème aigu de la patte du rat induit par la carragénine. C'est l'une des méthodes les plus utilisées pour l'étude des potentialités anti-inflammatoires de substance supposées actives en raison de sa simplicité d'exécution, de sa rapidité d'apparition des effets (développement de l'œdème dans les trente minutes qui suivent l'injection) et aussi en raison de sa reproductibilité.

Nous avons testé par ce modèle les analogues d'AS, à la dose de 50 mg/kg (administration par voie orale). Les résultats obtenus sont comparés à ceux de l'acide acétyl-salicylique (Aspirine), chef de file des anti-inflammatoires non stéroïdiens et diclofénac.

IV.1.1. Groupe témoin

Tableau IV.2 : Pourcentages d'AUG du groupe témoin.

	Temps (min)					
	30	60	90	120	150	180
Témoin	45,71±0,00	47,15±0,04	42,41±0,01	40,37±0,00	37,53±0,01	33,45±0,02

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type.

Au cours du suivi les rats témoins et les rats traités par l'aspirine et le diclofénac pendant trois heures après l'injection de la carragénine, nous avons noté une augmentation du volume de la patte des rats de tous les lots. Cependant, l'augmentation du volume de la patte chez le groupe témoin est plus importante que les groupes traités (Figure IV.1). Ce qui prouve bien que la carragénine a induit une réaction inflammatoire engendrant un œdème.

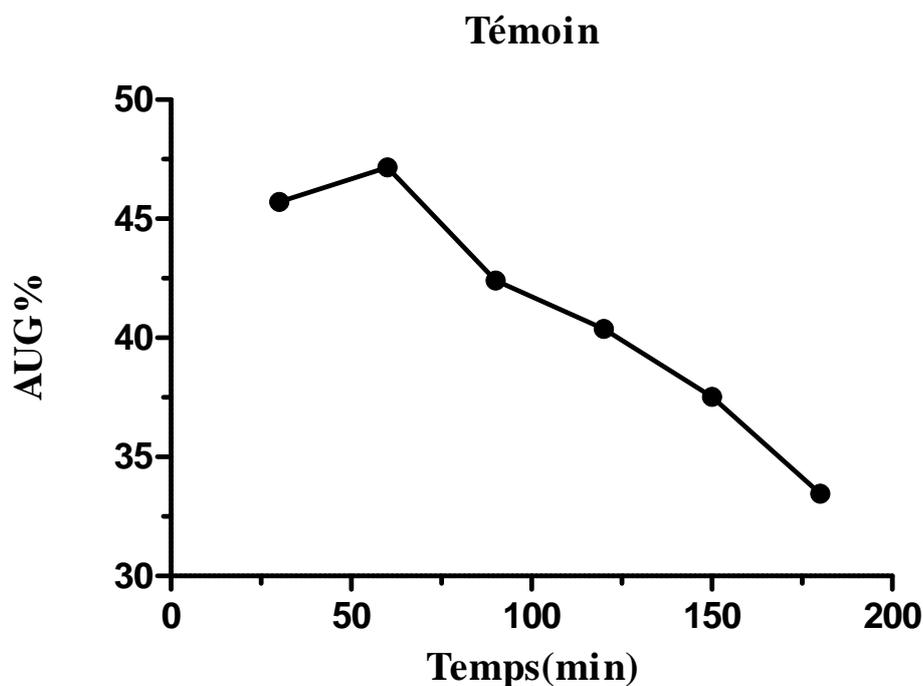


Figure IV.1 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des rats du groupe témoin pendant 3h.

IV.1.2. Groupes standards

Tableau IV. 3 : Pourcentages d'AUG des groupes standards.

	Temps (Min)					
	30	60	90	120	150	180
Témoin	45,71±0,00	47,15±0,04	42,41±0,01	40,37±0,00	37,53±0,01	33,45±0,02
Aspirine	33,73±0,02	23,99±0,02	14,98±0,04	10,44±0,02	6,69±0,03	2,86±0,01
Diclofénac	38,89±0,02	30,66±0,02	21,93±0,00	15,46±0,02	11,91±0,03	5,56±0,04

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type.

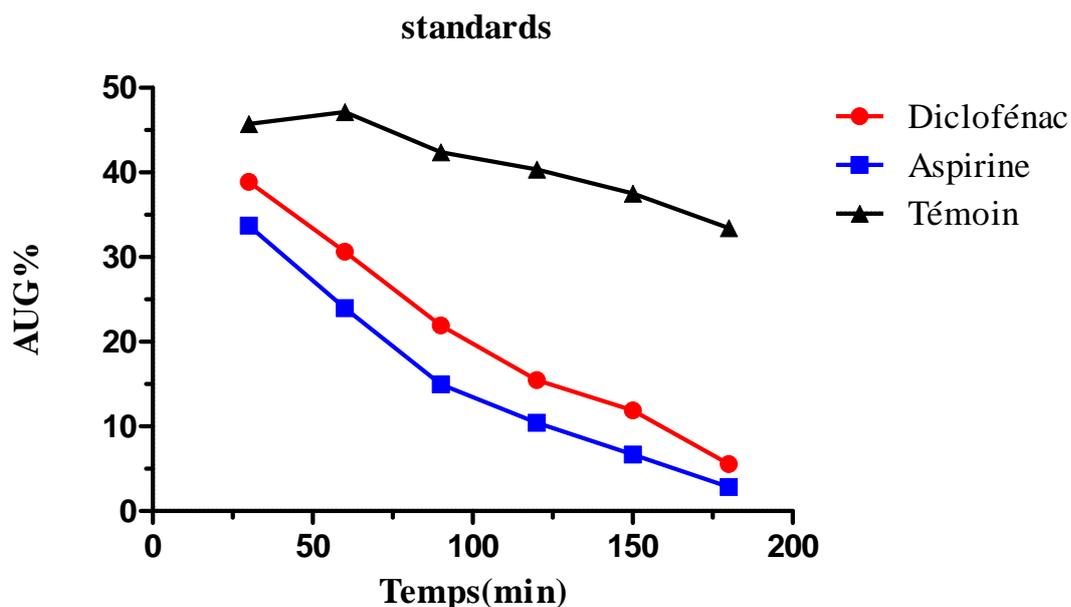


Figure IV.2 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des rats traités par les standards utilisés pendant 3h.

L'administration de l'aspirine et du diclofénac prévient l'augmentation du volume de la patte des rats. Le pourcentage d'AUG est diminué progressivement avec le temps pour atteindre $2,86 \pm 0,01$ % et $6,56 \pm 0,04$ % respectivement après 180 min de l'injections de la carragénine (Figure IV.2). Par ailleurs, les pourcentages d'INH% sont arrivés de $26,18 \pm 0,06$ % à $91,41 \pm 0,04$ % et de $14,87 \pm 0,05$ % à $83,56 \pm 0,11$ % pour l'aspirine et le diclofénac respectivement à la 180 min comme est-il montré dans la courbe (Figure IV.3).

Sur la base de ces résultats, l'inhibition de l'œdème dans les lots traités par l'aspirine est plus importante que celle des lots traités par le diclofénac.

Tableau IV.4 : Pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte des rats traités par les standards utilisés.

Produits	Temps (Min)					
	30	60	90	120	150	180
Aspirine	$26,18 \pm 0,06$	$48,52 \pm 0,09$	$64,45 \pm 0,12$	$74,12 \pm 0,07$	$82,30 \pm 0,08$	$91,41 \pm 0,04$
Diclofénac	$14,87 \pm 0,05$	$34,43 \pm 0,09$	$48,22 \pm 0,03$	$61,66 \pm 0,05$	$68,43 \pm 0,09$	$83,56 \pm 0,11$

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type.

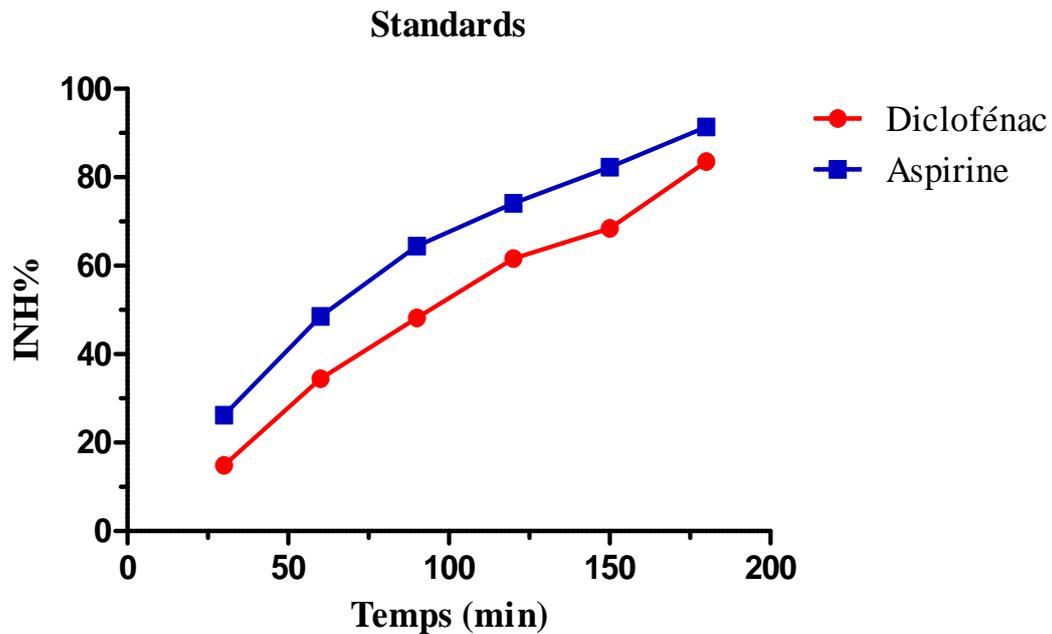


Figure IV.3 : Pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte des rats traités par les standards pendant 3h.

IV.1.3. Composés testés

1.3.1. Série 01 (K115, K116, K117, K119 et K123)

Tableau IV. 5 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des rats traités par les produits de la série 1.

Produits	Temps (min)					
	30	60	90	120	150	180
K115	39,68±0,01	37,77±0,06	23,22±0,07	18,46±0,08	15,96±0,08	11,92±0,08
K116	30,24±0,04	39,60±0,03	15,99±0,07	13,44±0,07	11,70±0,08	7,19 ±0,08
K117	35,49±0,01	28,66±0,02	21,72±0,02	13,85±0,01	10,89±0,00	7,07 ±0,01
K119	26,52±0,02	18,42±0,03	12,68±0,02	7,93±0,02	5,47±0,02	2,76±0,00
K123	31,30±0,01	22,84±0,01	15,67±0,04	9,40±0,02	5,98±0,01	2,93±0,02

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type.

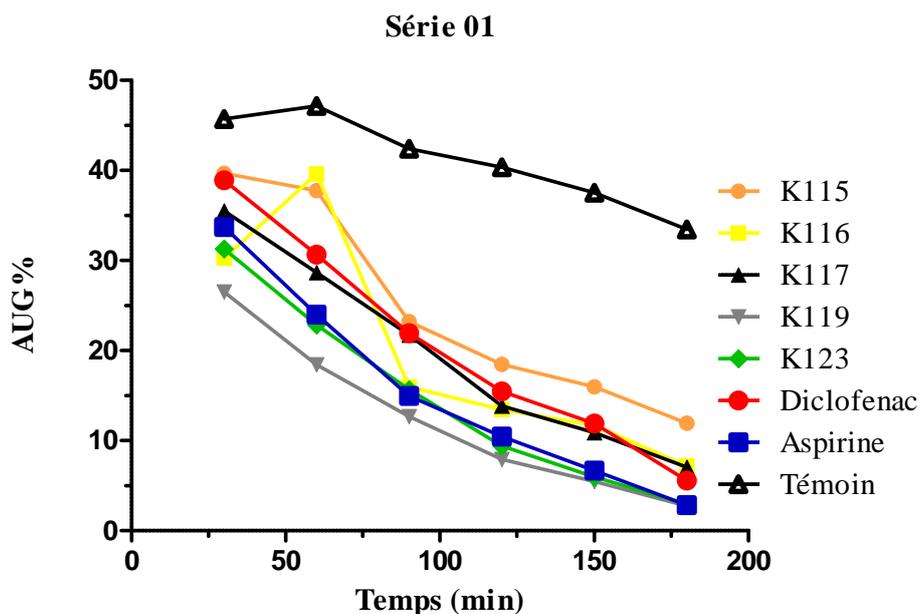


Figure IV.4 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des rats traités par les produits de la série 1 pendant 3 h.

➤ Composé K115

Les taux d'AUG diminuent progressivement et continuellement après l'administration du composé K115 (Figure IV.4). Les pourcentages d'AUG de ce composé sont moins importants que les valeurs du témoin, ce qui indique la présence d'un effet anti inflammatoire.

Concernant les pourcentages d'INH représentés dans la Figure IV.5, le taux d'INH augmente progressivement et régulièrement après l'administration du composés K115, atteint sa valeur maximale de 65,25% à 180 min. Ces valeurs nous montrent la présence d'un effet anti inflammatoire très satisfaisant, mais il reste moins important que les médicaments standards et les autres produits de cette série.

➤ Composé K116

Le taux d'AUG du lot traité par ce composé augmente de 30,24% à 39,6% au bout de la première 30 min de l'expérimentation, puis il diminue très rapidement (15,99%) à la 90^e min et progressivement jusqu'à atteint 7,19% à 180 min (Figure IV.4).

De plus, les valeurs d'efficacité inhibitrice (Figure IV.5) montrent que le produit présente une activité anti-inflammatoire après 30 min de l'injection de la carragénine, cet effet a diminué (15,92%) à la 60^e min puis il a augmenté progressivement jusqu'à il atteint sa valeur maximal (77,04%) à 180 min. Les valeurs enregistrées pour ce composé présentent un effet intéressant.

➤ Composé K117

La Figure IV.4 montre que les taux d'AUG du composé K117 ont diminué progressivement durant les 180 min de l'expérience, avec des valeurs bien inférieures à celles du témoin alors le composé K117 possède un effet anti inflammatoire.

Ainsi que pour les taux d'INH du composé K117 (Figure IV.5), on observe une augmentation progressive et parallèle au diclofénac jusqu'à 90 min où les valeurs d'inhibition du composé deviennent les mêmes que celles du diclofénac. Ensuite, le diclofénac reprend son efficacité maximale à 180 min (83,56%), légèrement supérieure à celle du composé, qui atteint sa valeur maximale de 78.96% à 180 min.

➤ Composé K119

L'administration du composé K119 prévient l'œdème aigu de la patte du rat au bout de 30 min car le pourcentage d'AUG% n'est que de 26,52%. L'œdème continue à diminuer progressivement avec le temps jusqu'à il atteint 2,76% à 180 min (Figure IV.4). D'autre part, le pourcentage d'INH% montre que le produit possède un effet anti-inflammatoire très intéressant avec une augmentation progressive des valeurs, atteignant son effet maximal de 91,81% à la 180 min (Figure IV.5). Ce produit présente un effet similaire à celui de l'acide acétylsalicylique (91,41%).

➤ Composé K123

Les pourcentages d'AUG du composé K123 ont diminué progressivement et régulièrement après l'injection de la carragénine (Figure IV.4). Ces résultats montrent que l'activité inhibitrice de ce produit est similaire à celle observée avec les rats traités par le produit K119 et l'aspirine, avec une valeur maximale de $91,38 \pm 0,05\%$ au bout de 3 heures (Figure IV.5). Ce produit présente un effet plus important que le diclofénac ($83,56 \pm 0,11\%$).

Tableau IV. 6 : Pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte des rats traités par les produits de la série 1.

	Temps (Min)					
	30	60	90	120	150	180
K115	13,17±0,04	20,25±0,06	44,79±0,19	54,19±0,21	57,85±0,21	65,25±0,24
K116	33,89±0,10	15,92±0,04	62,44±0,17	66,61±0,19	68,21±0,25	77,04±0,29
K117	22,34±0,03	38,45±0,11	48,78±0,04	65,68±0,03	70,99±0,00	78,96±0,04
K119	41,94±0,06	60,81±0,07	70,01±0,05	80,47±0,06	85,57±0,07	91,81±0,01
K123	31,51±0,03	51,40±0,03	63,15±0,09	76,79±0,05	84,15±0,03	91,38±0,05

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type.

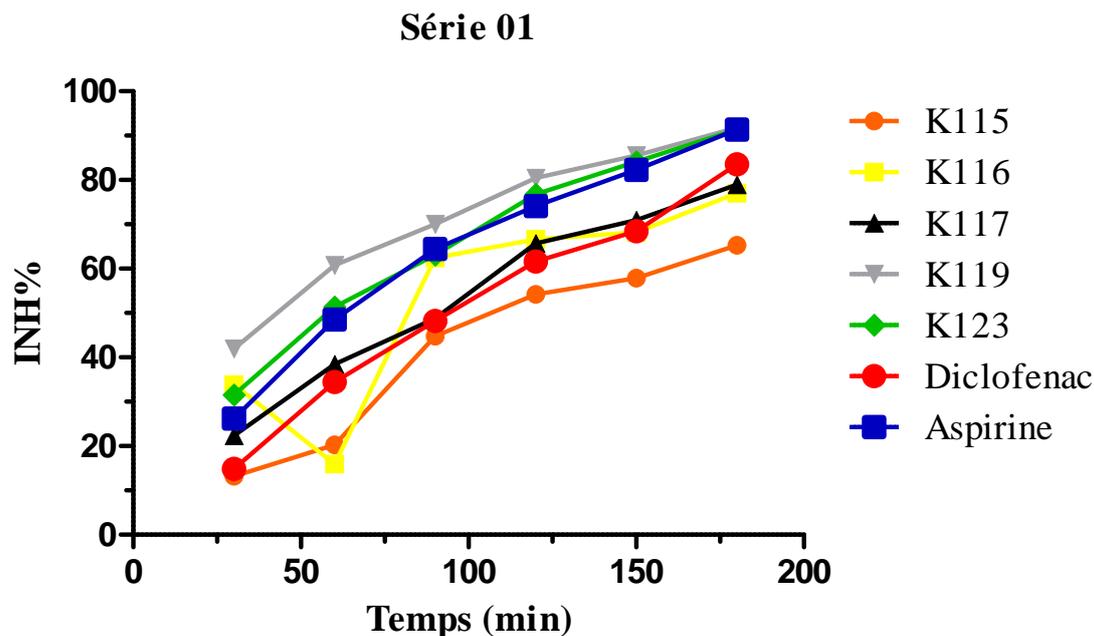


Figure IV.5 : Pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte des rats traités par les produits de la série 1 pendant 3h.

✓ **D'après les résultats obtenus, on constate que :**

L'efficacité du : K119 > K123 > K117 > K116 > K115.

- Le prétraitement des rats par le composé K123 et le K119 a induit une forte inhibition de l'inflammation à la 3ème heure,
- Le composé K123 est plus efficace que le diclofénac : K123 > Diclofénac

1.3.2. Série 02 : Les composés b15, b11, b6 et b2

Tableau IV. 7 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des rats traités par les produits de la série 2.

Produit	Temps (Min)					
	30	60	90	120	150	180
b15	35,63±0,02	38,89±0,03	30,57±0,03	27,53±0,03	23,39±0,04	19,72±0,06
b11	33,70±0,01	37,49±0,01	32,86±0,01	21,99±0,03	14,44±0,02	5,49±0,01
b6	44,93±0,00	33,79±0,02	26,71±0,06	18,91±0,06	9,57±0,07	4,57±0,00
b2	35,89±0,02	34,28±0,03	26,86±0,03	17,82±0,06	12,34±0,05	8,50±0,03

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type.

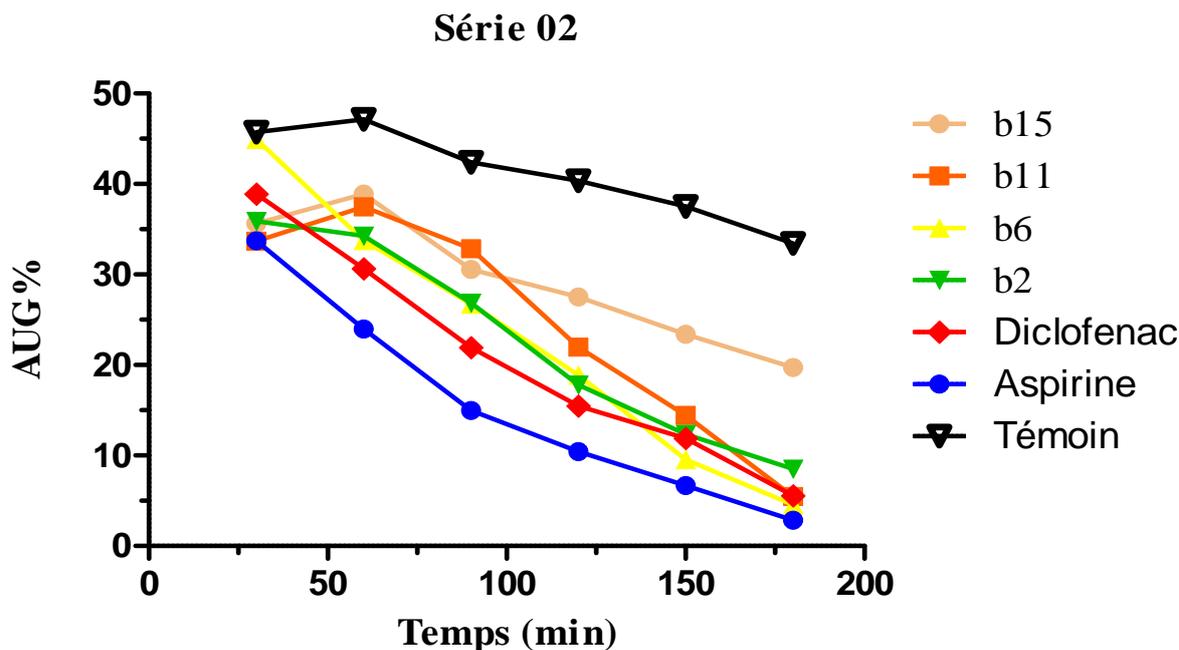


Figure IV.6 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des rats traités par les produits de la série 2 pendant 3 h.

➤ **Composé b15**

Après l'administration, le composé exerce son effet anti-inflammatoire au bout de 30 min. Le pourcentage d'AUG (Figure IV.6) de ce composé augmente ($38,89 \pm 0,03\%$) à la 60e min, puis il revient à diminuer progressivement et régulièrement jusqu'à atteint $19,72 \pm 0,06\%$ à 180 min. La variation de ces résultats par rapport au groupe témoin nous montre que ce composé possède un certain effet anti-inflammatoire.

En ce qui concerne les taux d'INH représentées dans la Figure IV.7, on observe une perturbation des valeurs enregistrées. Ce composé présente un effet maximal de $41,83 \pm 0,16\%$ à 180 min, cette valeur est moins importante que celle de l'aspirine ($91,41 \pm 0,04\%$) et du diclofénac ($83,56 \pm 0,11\%$).

➤ **Composé b11**

On observe une forte diminution des pourcentages d'AUG des rats traités par ce composé entre 90 et 180 min de $32,86\%$ à $5,49\%$. La variation de ces résultats par rapport aux standards nous montre que ce composé possède un effet anti-inflammatoire très intéressant.

Concernant les pourcentages d'inhibition (Figure IV.7), ce composé présente son effet après 90 min après injection de la carragène ($22,35 \pm 0,06\%$) et atteint un effet maximal de $83,25 \pm 0,06\%$ à 180 min.

➤ **Composé b6**

Après 60 min de l'injection de la carragénine, le lot traité par ce composé présente une diminution régulière et rapide du pourcentage d'AUG jusqu'à il a atteint $4.57 \pm 0.00\%$ à 180 min.

Le taux d'INH augmente régulièrement (figure IV.7) après l'injection de la carragénine, et il atteint sa valeur maximale de $86.16 \pm 0.03\%$ à 180 min. En effet, le pourcentage d'inhibition est très proche à celui de l'aspirine ($91,41 \pm 0.04\%$) et plus important que celui obtenu avec le diclofénac ($83,56 \pm 0.11\%$).

Ces valeurs nous montrent la présence d'un effet anti-inflammatoire très important, mais il reste moins efficace que l'aspirine.

➤ **Composé b2**

Les pourcentages d'AUG diminuent progressivement comme le montre la courbe représentée dans la Figure IV.6. Ces valeurs sont bien inférieures aux taux d'AUG du témoin, ce qui indique l'effet anti-inflammatoire de ce composé.

Ainsi que pour les taux d'INH (Figure IV.7), on observe une augmentation progressive et parallèle au diclofénac jusqu'à 150 min ou les valeurs d'inhibition du composé deviennent très proches que celles du diclofénac. Ensuite, le diclofénac reprend son efficacité maximale à 180 min ($83,56 \pm 0.11\%$), légèrement supérieure à celle du composé, qui atteint sa valeur maximale de $73.87 \pm 0.14\%$ à 180 min.

Tableau IV. 8 : Pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte des rats traités par les produits de la série 2.

Produits	Temps (Min)					
	30	60	90	120	150	180
b15	22,02±0,07	17,47±0,01	28,01±0,05	31,90±0,06	37,89±0,10	41,83±0,16
b11	26,29±0,02	19,84±0,09	22,35±0,06	45,61±0,08	61,63±0,04	83,25±0,06
b6	1,71±0,00	27,55±0,12	36,62±0,17	52,90±0,18	74,53±0,18	86,16±0,03
b2	21,44±0,06	27,25±0,01	36,77±0,06	55,86±0,16	66,85±0,14	73,87±0,14

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type.

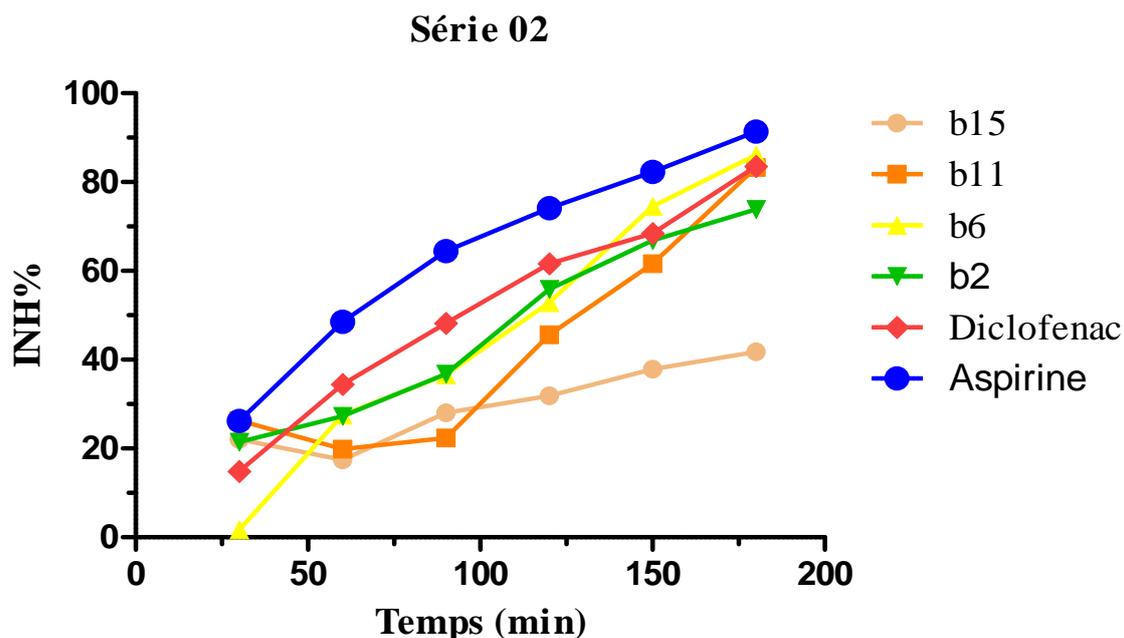


Figure IV.7 : Pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte des rats traités par les produits de la série 2 pendant 3h.

- ✓ **D'après les résultats obtenus, on constate que :**
- L'efficacité du : $b6 > b11 > b2 > b15$.
 - Le composé b6 est le plus efficace que le diclofénac.

1.3.3. Série 03 (HK15, K10, K105, K112 et K113)

Tableau IV. 9 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des rats traités par les produits de la série 3.

Produits	Temps (Min)					
	30	60	90	120	150	180
HK15	29,67±0,02	21,65±0,08	17,68±0,06	13,50±0,03	9,17 ±0,04	4,19±0,04
K10	40,81±0,03	36,11±0,03	32,61±0,06	24,28±0,05	21,77±0,06	14,22±0,05
K105	30,02±0,05	23,61±0,01	21,12±0,01	14,58±0,00	12,01±0,01	7,81 ±0,02
K112	33,21±0,04	26,57±0,04	19,59±0,05	19,07±0,14	9,26 ±0,06	4,67±0,04
K113	30,03±0,01	26,17±0,03	21,53±0,03	17,61±0,03	14,26±0,04	10,52±0,04

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type.

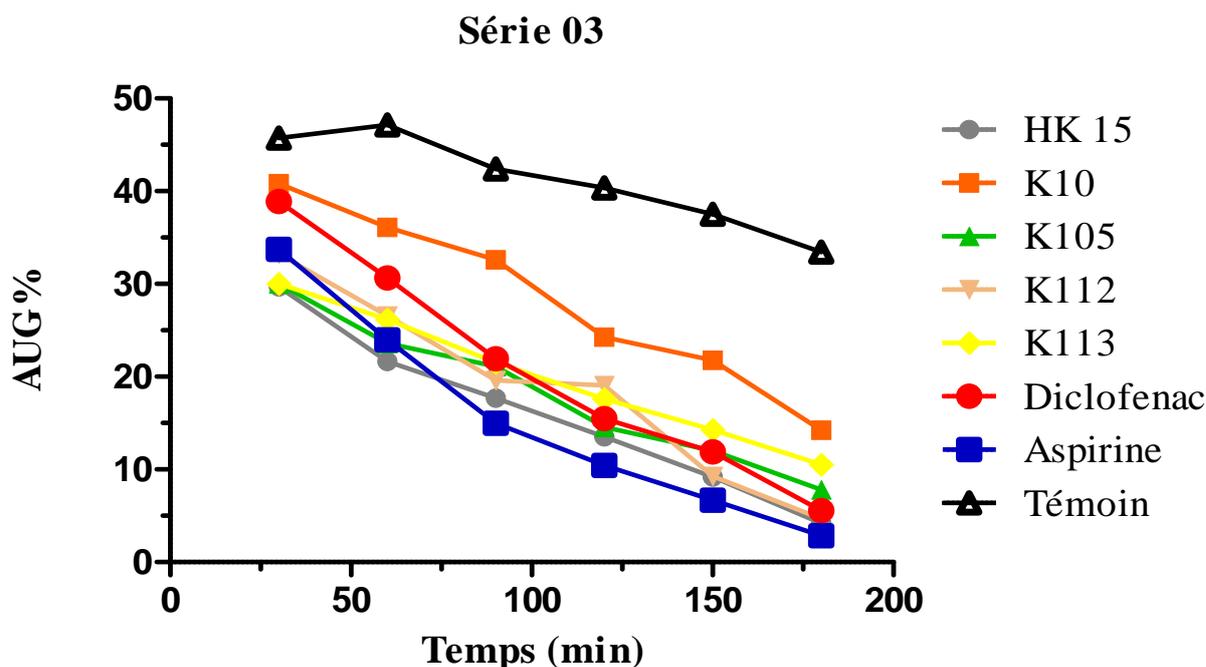


Figure IV.8 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des rats traités par les produits de la série 3 pendant 3h.

➤ Composé HK 15

Ce composé exerce son effet anti-inflammatoire après 30 min de l'injection avec un pourcentage d'augmentation égale à $29,67 \pm 0,02\%$ (Figure IV.8). L'œdème continue à diminuer progressivement jusqu'à atteint $4,19 \pm 0,04\%$ à 180 min.

D'autre part, le pourcentage d'INH% montre que le produit possède un effet anti-inflammatoire très intéressant. On observe une augmentation progressive des valeurs, atteignant un effet maximal de $86,73 \pm 0,14\%$ à la 180 min (Figure IV.9). Ces valeurs nous montrent la présence d'un effet anti-inflammatoire très prononcé.

➤ Composé K10

La Figure IV.8 montre que les taux d'AUG du composé K10 diminuent progressivement durant les 180 min de l'expérience, avec des valeurs bien inférieures à celles du témoin, alors le composé K125 possède un effet anti inflammatoire.

En ce qui concerne le pourcentage d'inhibition de ce composé (Figure IV.9), on observe une augmentation moins importante durant toute l'expérimentation. Ce composé présente un effet maximal de $57,39 \pm 0,14\%$ à 180 min.

➤ **Composé K105**

Les pourcentages d'AUG diminuent progressivement et régulièrement après l'injection comme le montre la courbe représentée dans la figure IV.8. Ces valeurs (AUG%) sont très proches à celle obtenu avec le diclofénac.

Les valeurs d'efficacité inhibitrice du composé K105 sont représentées dans la figure IV.9. On observe une augmentation progressive des valeurs, atteignant un effet maximal de $76,25 \pm 0,08\%$ à la 180 min.

Sur la base de ces résultats, ce composé présente un effet anti-inflammatoire très satisfaisant mais il reste moins efficace que l'aspirine et le diclofénac.

➤ **Composé K112**

En analysant la courbe (Figure IV.8), on observe que le taux d'AUG a diminué progressivement jusqu'à 90 min. Après 90 min, on assiste à une stabilisation des valeurs pendant 30 min puis il revient à diminuer progressivement et régulièrement jusqu'à atteint $4,67 \pm 0,04\%$ à 180 min.

Parallèlement, nos résultats montrent que l'activité inhibitrice de ce produit est plus importante et atteint $86,62 \pm 0,11\%$ au bout de 3 heures (Figure IV.9).

➤ **Composé K113**

L'administration du composé K113 a provoqué une diminution moins importante de l'œdème après 30 minutes ($30,03 \pm 0,01\%$). L'œdème continue à diminuer progressivement jusqu'à atteindre $21,53 \pm 0,03\%$ à la 90e min, cette valeur est similaire à celui du diclofénac ($21,93 \pm 0,00\%$). Le taux AUG atteint la valeur minimale à 180 min ($10,52 \pm 0,04\%$).

La Figure IV.9 nous montre une augmentation graduelle de la valeur d'INH après injection de la carragénine. La valeur maximale d'INH est de $68,05 \pm 0,11\%$ à 180 min. Ces valeurs nous confirment que ce composé possède effet satisfaisant mais il reste moins efficace que les standards utilisés.

Tableau IV. 10 : Pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte des rats traités par les produits de la série 3.

Produits	Temps (Min)					
	30	60	90	120	150	180
HK15	35,09±0,05	52,57±0,21	58,00±0,16	66,40±0,10	75,30±0,13	86,73±0,14
K10	10,73±0,06	22,62±0,13	22,66±0,19	39,78±0,14	42,27±0,16	57,39±0,14
K105	34,41±0,11	49,36±0,08	50,06±0,06	83,85±0,01	68,03±0,01	76,25±0,08
K112	27,30±0,11	43,54±0,09	53,83±0,13	53,28±0,35	75,70±0,16	86,62±0,11
K113	34,29±0,03	44,43±0,05	49,35±0,07	56,41±0,07	61,81±0,13	68,65±0,11

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type.

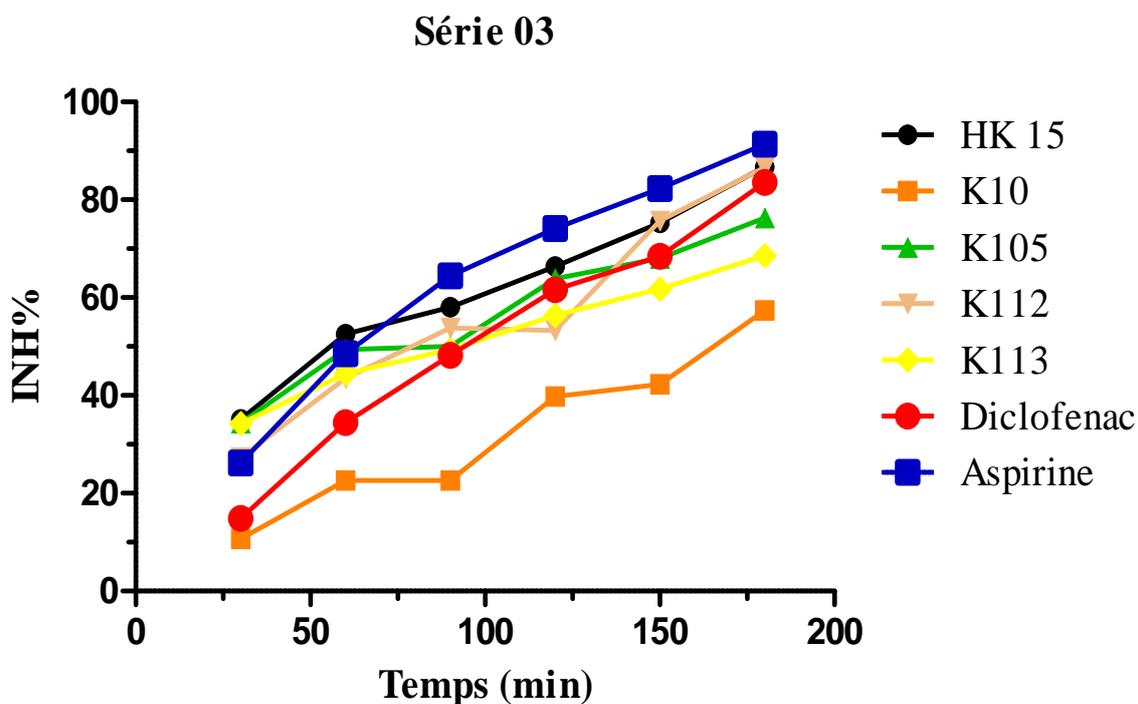


Figure IV.9 : Pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte des rats traités par les produits de la série 3 pendant 3 h.

✓ **D'après les résultats obtenus, on constate que :**

- L'efficacité du : HK15 > K112 > K105 > K113 > K10.
- Le composé HK15 est plus efficace que le diclofénac : HK15 > Diclofénac.

1.3.4. Série 04 : Le composé K127

Tableau IV. 11 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des rats traités par le produit K127.

Produit	Temps (Min)					
	30	60	90	120	150	180
K127	36,08±0,02	34,90±0,05	32,97±0,03	21,71±0,05	15,13±0,02	6,21±0,00

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type.

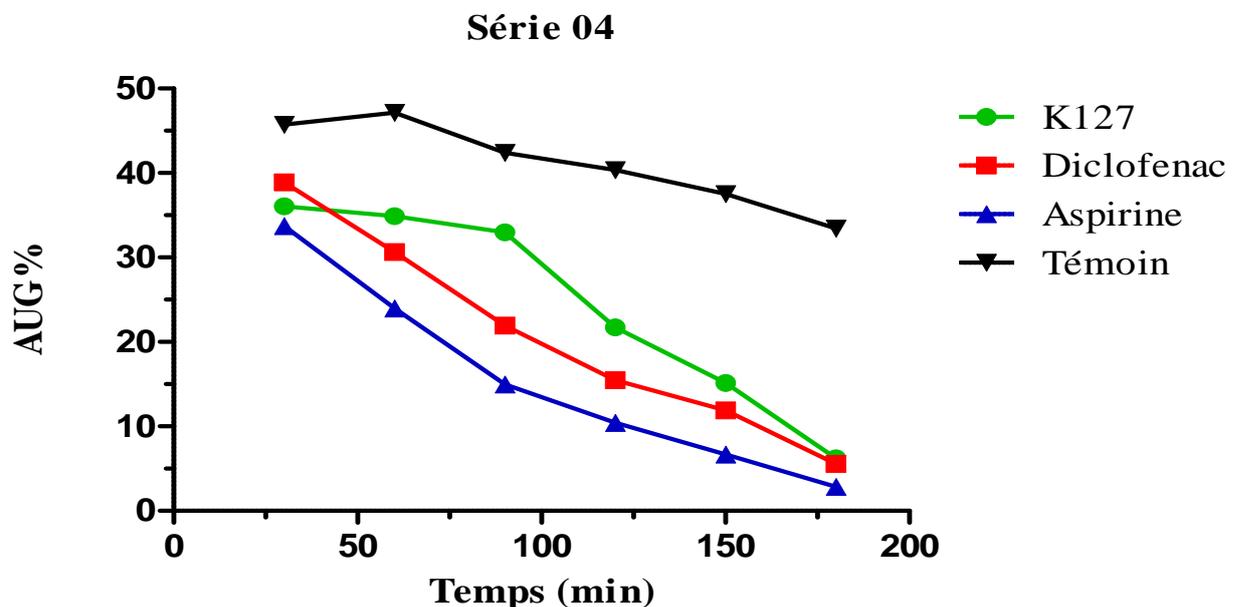


Figure IV.10 : Pourcentage de l'augmentation du volume de la patte (%AUG) des rats traités par le produit K127 pendant 3h.

D'après les résultats de la figure IV.10, Le pourcentage d'AUG a diminué progressivement avec le temps et atteignant 6,21±0,00% et 2,86±0,01% pour le produit K127 et l'aspirine respectivement.

Par ailleurs, l'efficacité inhibitrice de ce produit est très proche de celle obtenue par le traitement avec le diclofénac avec des valeurs des pourcentages d'INH% égal à 83,56±0,11% et 83,56±0,11% respectivement.

Sur la base de ces résultats, le produit K127 possède une activité anti-inflammatoire très intéressante.

Tableau IV. 12 : Pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte des rats traités par le produit K127.

Produits	Temps (Min)					
	30	60	90	120	150	180
K127	21,02±0,07	26,15±0,06	22,32±0,05	46,40±0,11	59,82±0,06	81,46±0,00

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type.

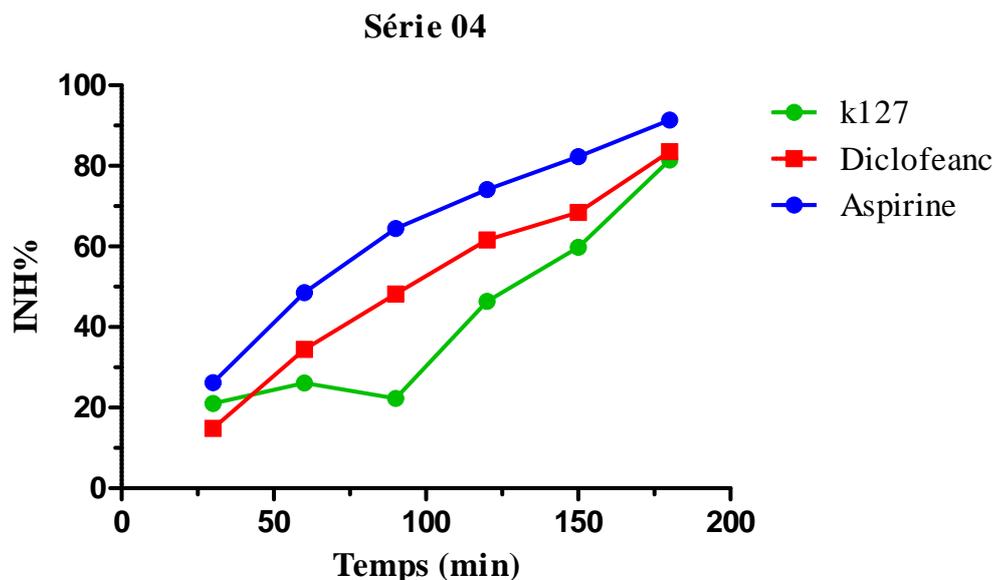


Figure IV.11 : Pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte des rats traités par le produit K127 pendant 3 h.

IV.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vitro*

Afin d'évaluer l'effet anti-inflammatoire *in vitro* des dérivés salicylés, un test de stabilisation membranaire de globules rouges humains est réalisé. Le but de cette étude est d'identifier l'efficacité des produits à tester et la comparer avec des médicaments de référence. Le test est réalisé à une concentration de 1000 $\mu\text{g/ml}$.

IV.2.1. Comparaison entre l'aspirine et le diclofénac

L'évaluation du pourcentage de protection montre que l'aspirine et le diclofénac possèdent une efficacité très importante par l'inhibition de l'hémolyse des globules rouges. Les résultats représentés dans l'histogramme de la Figure IV.12 montrent que le pourcentage de stabilisation de la membrane des globules rouges de l'aspirine est légèrement inférieur à celle du diclofénac, avec un pourcentage de protection de $96.94 \pm 0.26\%$ et de $97.46 \pm 0.19\%$ respectivement.

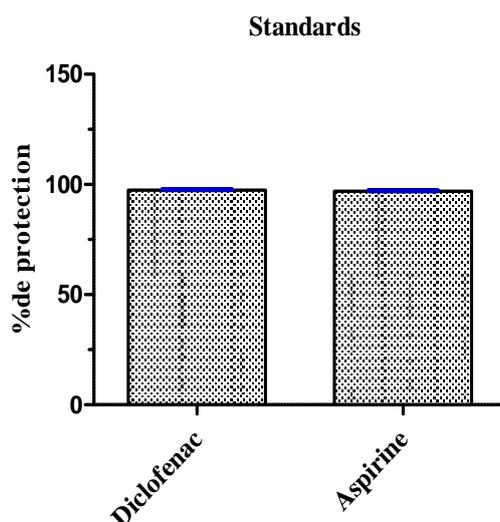


Figure IV.12 : Pourcentages de protection de l'aspirine et du diclofénac.

IV.2.2. Composés testés

La stabilisation des membranes des globules rouges enregistrée par les composés testés semble être due à la capacité de stabiliser les membranes lysosomales et l'inhibition de la libération de leurs constituants. Ces résultats suggèrent que ces composés possèdent une activité anti-inflammatoire par l'inhibition de l'hémolyse des globules rouges.



Figure IV.13 : Protection des globules rouge humain par les dérivés d'AS.

Tableau IV.13 : Pourcentages de protection des composés tastés.

N° de série	Produits	Pourcentage de protection
Série 1	K115	93,39±0,11
	K116	93,84±0,18
	K117	93,99±0,11
	K119	93,73 ±0,00
	K123	94,17±0,07

Suite tableau IV.13

Série 2	b15	93,80±0,07
	b11	93,73±0,00
	b6	92,53±0,74
	b2	93,47±0,11
Série 3	HK15	93,65±0,14
	K10	93,73±0,00
	K105	93,91±0,03
	K112	93,20±0,22
	K113	93,32±0,03
Série 4	K127	93,24 ±0,11

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type.

Les résultats représentés dans l'histogramme de la figure IV.14 montrent que le pourcentage de protection des dérivés d'AS est similaire et atteint environ 94%. Parallèlement, on observe que le pourcentage de protection de K123 (Série 01) est légèrement supérieur à celui des autres composés, avec un pourcentage d'inhibition de 94.17±0.07%.

Le composé b6 (Série 02) a particulièrement un effet moins important (92.53±0.74%) par rapport aux autres composés.

D'autre part, ces composés ont un pourcentage de protection compris entre 92% et 94% et ont donc un effet légèrement inférieur à celui de l'aspirine (96.94±0.26%) et du diclofénac (97.46±0.19%).

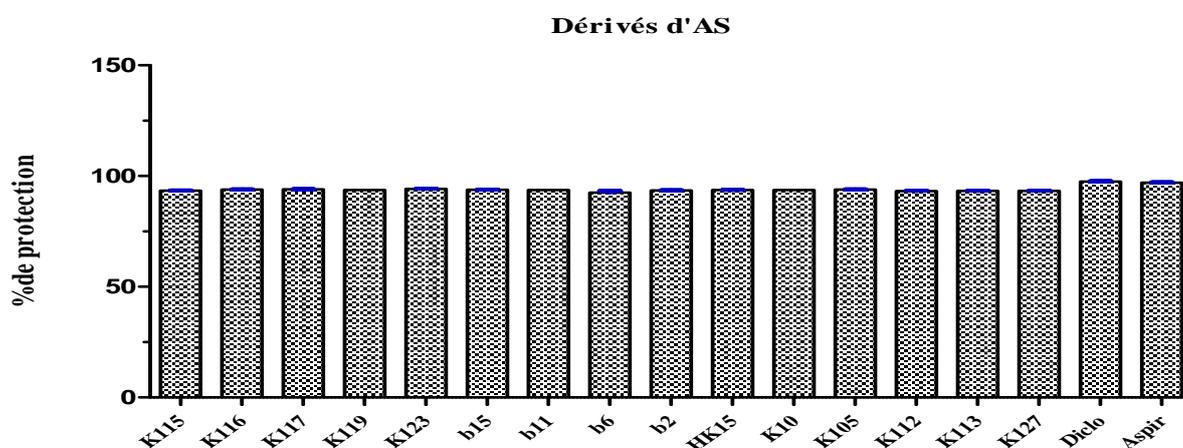


Figure IV.14 : Pourcentages de protection des globules rouges par les dérivés d'AS testés.

✓ **D'après les résultats obtenus, on constate que :**

- Les composés possèdent une activité anti-inflammatoire très prononcée avec un pourcentage de protection similaire estimé de 93%.
- Le composé K123 est le plus efficace.
- Le composé b6 est le moins efficace.

IV.3. Evaluation de l'activité photoprotectrice *in vitro*

Le facteur de protection solaire (SPF) *in vitro* déterminé par la méthode spectrophotométrique développée par Mansur [1], Afin de classer les produits de protection solaire, on utilise la nouvelle classification (tableau) proposé par des experts de l'Agence française de sécurité sanitaire appliquée aux produits de santé (Afssapsa) [2] comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV.14 : Classification des produits de protection solaire.

Catégorie	SPF indiqué	SPF mesuré
Faible protection	6	6 – 9,9
	10	10 - 14,9
Protection moyenne	15	15 - 19,9
	20	20 - 24,9
	25	25 - 29,9
Haute protection	30	30 - 49,9
	50	50 - 59,9
Très haute protection	50 +	≥ 60

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type.

IV.3.1. Série 01 (K115, K116, K117, K119 et K123)

Tableau IV.15 : Facteur de protection solaire (SPF) des composés de la série 01.

Produits	SPF	Activité
K115	11,78±0,71	Faible protection
K116	18,14±0,42	Protection moyenne
K117	14,58±0,65	Faible protection
K119	34,60±0,55	Haute protection
K123	40,01±0,07	Haute protection

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type.

Les résultats représentés dans l'histogramme de la Figure IV.15 montrent que les composés K119 et K123 possèdent une haute activité avec un SPF de 34.60±0.55 et 40.01±0.07 respectivement. Parallèlement, Le composé K116 possède une moyenne protection contre les rayonnements solaires (18.14±0.42). Concernant les autres composés (K116 et K115), nous avons enregistré un faible taux de protection 18.14±0.42 et 11.78±0.71 respectivement.

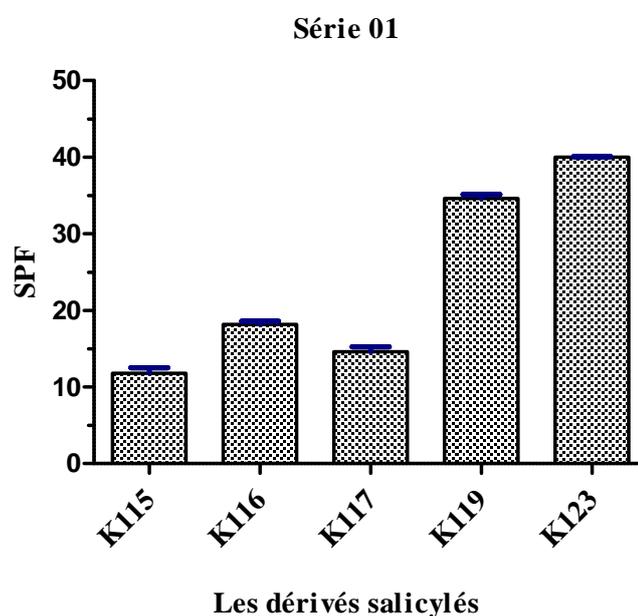


Figure IV.15 : Facteur de protection solaire (SPF) des composés de la série 01.

✓ **D'après les résultats obtenus, on constate que :**

Le facteur de protection solaire (SPF) des composés de la série 1 :

$$K123 > K119 > K116 > K117 > K115$$

IV.3.2. Série 02 (b15, b11, b6 et b2)

Tableau IV.16 : Facteur de protection solaire des composés de la série 02.

Produit	SPF	Activité
b15	37,76 ±1,37	Haute protection
b11	36,35±0,34	Haute protection
b6	38,95±0,18	Haute protection
b2	39,00 ±0,43	Haute protection

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type.

L'évaluation du facteur de protection solaire (Figure IV.16) montre que ces composés possèdent une haute protection contre les rayons solaires, les valeurs SPF des produits sont compris entre $36,35 \pm 0,34$ et $39,00 \pm 0,43$.

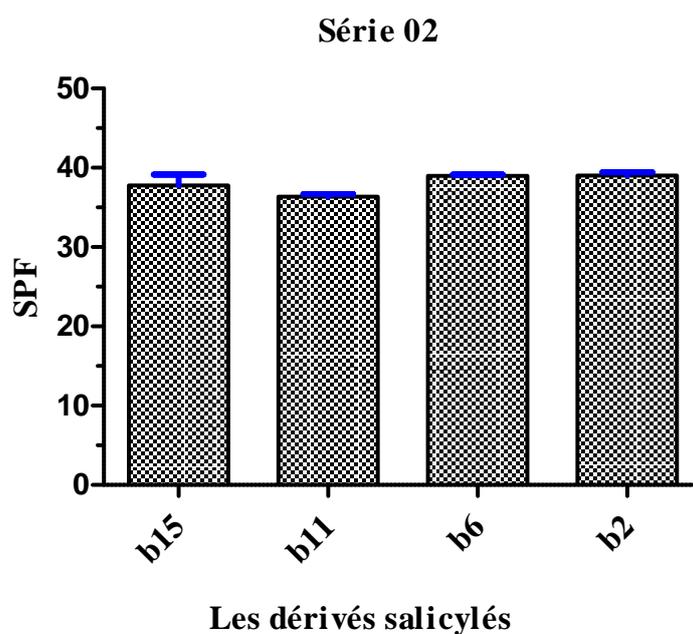


Figure IV.16 : Facteur de protection solaire des composés de la série 02.

➤ D'après les résultats obtenus, on constate que :

Le facteur de protection solaire (SPF) de la série 2 :

$$b2 > b6 > b15 > b11$$

IV.3.3. Série 03 (HK15, K10, K105, K112 et K113)

Tableau IV.17 : Facteur de protection solaire des composés de la série 03.

Produit	SPF	Activité
HK15	38,11 ±0,19	Haute protection
K10	37,94±0,36	Haute protection
K105	43,27±0,01	Haute protection
K112	38,83 ±1,31	Haute protection
K113	36,40±1,15	Haute protection

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type.

D'après les résultats représentés dans l'histogramme de la figure IV.17, on remarque que les composés (K105, K112, HK15, K10 et K113) de cette série possèdent une haute activité photoprotectrice. Les valeurs d'SPF sont : 43.27±0.01, de 38.83 ±1.31, de 38.11±0.19, 37.94±0.36 et de 36.40 ±1.15 respectivement.

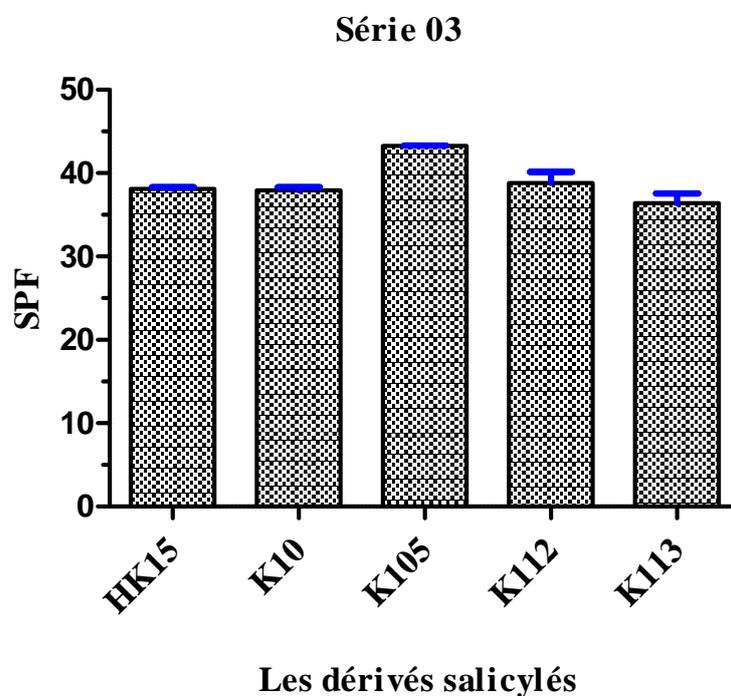


Figure IV.17 : Facteur de protection solaire des composés de la série 03.

✓ D'après les résultats obtenus, on constate que :

Le facteur de protection solaire (SPF) de :

$$K105 > K112 > HK15 > K10 > K113.$$

IV.3.4. Série 04 (K127)

Tableau IV.18 : Facteur de protection solaire du composé K127.

Produit	SPF	Activité
K127	37,44 ±0,36	Haute protection

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type.

D'après les résultats représentés dans le tableau IV.18. Le composé K127 possède une haute protection contre les rayonnements solaires (37±0.36). Ce produit révèle une protection similaire comparativement à celle enregistrée avec les autres dérivés d'acide salicylique.

IV.4. Evaluation de l'activité antimicrobienne

L'activité antimicrobienne des produits contre les microorganismes analysés dans cette étude est évaluée en fonction de la présence ou l'absence de zones d'inhibition.

La méthode des disques de diffusion est une technique permettant d'avoir une idée préliminaire sur la capacité d'un produit à inhiber la croissance microbienne.

La lecture des résultats est réalisée par la mesure des zones d'inhibition, qui sont représentés par une zone claire formée autour de chaque disque. L'échelle d'estimation de l'activité antimicrobienne est donnée par (**ponce et al.**) [3] qui a classé les diamètres de zones d'inhibition (ZI) en 4 classes :

- Non sensible (-) ou résistante : diamètre moins de 6mm.
- Sensible (+) : diamètre entre 9 à 14 mm.
- Très sensible (++) : diamètre compris entre 15 à 19 mm.
- Extrêmement sensible (+++) : diamètre plus de 20 mm.

IV.4.1. Activité antibactérienne

D'après le tableau IV.19, qui représente le diamètre en (mm) des zones d'inhibition des produits sur les quatre souches bactériennes testées.

Les résultats montrent que seulement quelques produits (K105, K112, K116 et b15) présentent une activité antibactérienne.

Tableau IV.19 : Activité antibactérienne des produits testés.

N° de 'série	Produites	Diamètres de zone d'inhibition (mm)			
		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i>	<i>pseudomonas aeruginosa</i>	<i>proteus mirabilis</i>
Série 01	K115	-	-	-	-
	K116	-	-	-	++ (15mm)
	K117	-	-	-	-
	K119	-	-	-	-
	K123	-	-	-	-
Série 02	b15	-	-	-	+++ (20 mm)
	b11	-	-	-	-
	b6	-	-	-	-
	b2	-	-	-	-
Série 03	HK 15	-	-	-	-
	K10	-	-	-	-
	K105	+++ (20 mm)	-	-	++ (15 mm)
	K112	-	+++ (24 mm)	-	-
	K113	-	-	-	-
Série 04	K127	-	-	-	-



Figure IV.18 : Activité antibactérienne des dérivés salicylés sur la souche *Staphylococcus aureus*.

Le résultat obtenu (tableau IV.19) montre que la souche *Staphylococcus aureus* est extrêmement sensible au composé K105 (Série 03) avec une zone d'inhibition de 20 mm, la même sensibilité est enregistrée pour la souche *klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae* au composé K112 (série 03) avec une zone d'inhibition de 24 mm.



Figure IV.19 : Activité antibactérienne des dérivés salicylés sur la souche *klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae*.

Parallèlement, aucune sensibilité n'est enregistrée pour la souche *pseudomonas aeruginosa* (Figure IV.20).



Figure IV.20 : Activité antibactérienne des dérivés salicylés sur la souche *pseudomonas aeruginosa*.

En ce qui concerne la souche *proteus mirabilis*, Les produits : K116, b15 et K105 présentent une activité antibactérienne avec une zone d'inhibition de 15 mm, 20 mm et 15 mm respectivement. Cela confirme que cette bactérie est très sensible à ces produits.

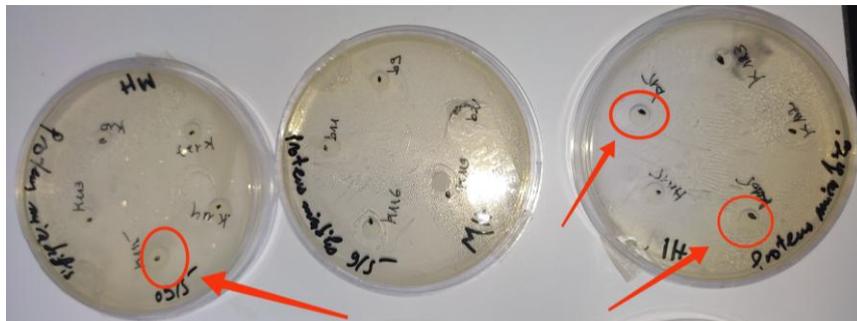


Figure IV.21 : Activité antibactérienne des dérivés salicylés sur la souche *proteus mirabilis*.

IV.4.2. Activité antifongique

En ce qui concerne l'activité antifongique, tous les salicylates testés n'avaient aucune activité antifongique sur le champignon étudié (*Candida albicans*), comme le montre la figure IV.22. Aucune zone d'inhibition n'est observée après incubation.



Figure IV.22 : Activité antifongique des dérivés salicylés sur le champignon *Candida albicans*.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Mansur, J. D. S., Breder, M. N., Mansur, M. C., & Azulay, R. D. (1986). Determination of sun protection factor by spectrophotometry. *An Bras Dermatol*, 61(4), 121-124.
- [2] Meunier, L. (2009). Photoprotection de l'enfant et de l'adolescent. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 22(1), 19–22.
- [3] Ponce, A. G., Fritz, R., Del Valle, C., & Roura, S. I. (2003). Antimicrobial activity of essential oils on the native microflora of organic Swiss chard. *LWT-Food Science and Technology*, 36(7), 679-684.

***Conclusion et
perspectives***

Conclusion et perspectives

Le développement de la recherche dans le domaine pharmaceutique a incité les chimistes à synthétiser de nouveaux principes actifs pour les commercialiser sur le marché en tant que médicaments pour les patients atteints de diverses maladies. Afin d'obtenir une meilleure efficacité et de réduire une éventuelle toxicité, des études sont menées pendant la phase de libération du médicament, dont les premières sont des études précliniques qui fournissent des informations préliminaires sur les propriétés pharmacologiques et toxicologiques du produit.

Dans le présent travail, nous avons évalué différentes activités pharmacologiques ; anti-inflammatoire, photoprotectrice et antimicrobienne de quelques dérivés d'AS.

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vivo* des 4 séries des dérivés d'AS est réalisée par l'utilisation de la méthode œdème à la carragénine, les résultats obtenus montrent que les salicylés testés à une dose de 50 mg/Kg, possèdent un pouvoir pharmacologique variable selon leur squelette. Les composés K119 et K123 sont les plus efficaces avec un % d'INH de $91.81 \pm 0.01\%$, $91.38 \pm 0.05\%$ respectivement à 180 min. Les composés K123, K119, b6, HK15 et K112 présentent un effet plus important que le diclofénac.

De plus, l'activité anti-inflammatoire *In vitro* est évaluée par la méthode de l'inhibition de l'hémolyse des membranes des globules rouges. Les dérivés testés ont révélé une activité anti-hémolytique importante avec un pourcentage de protection compris entre 92% et 94 %. Le composé K123 est le plus efficace avec un pourcentage de protection de $94,17 \pm 0,07\%$.

Par ailleurs, l'évaluation de l'activité photoprotectrice des salicylates a également donné des résultats très satisfaisantes avec des valeurs SPF comprise entre 11 et 43. Le facteur de protection solaire le plus élevé est de $43,27 \pm 0,01$ correspond au composé K105.

L'ensemble de ces résultats sont indiqués la possibilité d'utiliser ces produits dans des formulations de protection solaire comme des produits de protection solaire (PPS) « un PPS est composé d'excipients et de molécules actives s'opposant à la pénétration des photons dans la peau, qui peuvent être des filtres ou des écrans ».

L'activité antimicrobienne est analysée sur 4 souches bactériennes et un champignon selon la méthode de diffusion sur disque, les résultats présentent un pouvoir antibactérien assez important pour La souche *proteus mirabilis*, alors que le champignon étudié n'avait aucune sensibilité aux produits testés.

Conclusion et perspectives

La multitude des effets pharmacologiques établie au cours de ce travail, ouvrent des portes pour une utilisation thérapeutique industrielle, et constitue une base pour d'autres études visant à investiguer les mécanismes d'action ainsi que la synergie en toxicité qu'en pharmacologie.

Résumé

L'acide salicylique est ses dérivés présents de multiples propriétés pharmacologiques.

L'objectif de cette étude est l'évaluation des différentes activités pharmacologiques ; anti-inflammatoire (*in vitro* et *in vivo*), photoprotectrice et antimicrobienne des dérivés de l'acide salicylique.

L'activité anti-inflammatoire *in vivo* est évalué par la méthode de WINTER chez les rats model « inflammation aigue de la patte du rat induit par la carragénine ». Les résultats montrent que l'injection de la carragénine 1% entraîne une augmentation du volume de la patte des rates. Le prétraitement par les analogues de l'AS à la dose de 50 mg/Kg, exerce une action anti-inflammatoire qui varie d'un dérivé à un autre pendant 3 heures de l'expérimentation.

Des travaux supplémentaires utilisant d'autres approches *in vitro*, permettent d'examiner en profondeur le potentiel anti-inflammatoire des dérivés d'AS. L'évaluation est réalisée par la méthode « stabilisation de la membrane des globules rouges humains » à une concentration de 1000 µg/ml, les résultats sont exprimés par des pourcentages de protection des GR. L'évaluation du % de protection des composés montre que ces derniers possèdent un pouvoir anti-inflammatoire très intéressant par l'inhibition de l'hémolyse des GR.

Ces composés peuvent être considérés comme des produits de protection solaire (SPP), car ils protègent efficacement contre les effets nocifs du soleil. Cela est observé lors des résultats obtenus du test photoprotecteur par la méthode développée par Mansur.

Les produits sont soumis ainsi à un criblage pour leur activité antimicrobienne en utilisant quatre souches bactériennes et un champignon, en employant la méthode de diffusion à partir d'un disque solide. Les résultats montrent que les tests antibactériens ont montré des activités différentes, selon la souche et la nature du composé. En ce qui concerne l'activité antifongique, tous les salicylates testés n'avaient aucune activité antifongique sur le champignon étudié.

L'ensemble de ces résultats montre que les dérivés d'AS exercent des effets pharmacologiques très important.

Mots clés : Acide salicylique, activité anti-inflammatoire, activité photoprotectrice, activité antimicrobienne.

Abstract

Salicylic acid and its derivatives offer multiple pharmacological properties.

The objective of this study is to evaluate the different pharmacological activities; anti-inflammatory (*in vitro* and *in vivo*), photoprotective and antimicrobial of salicylic acid derivatives.

The anti-inflammatory activity *in vivo* is evaluated by the WINTER method in rats' model "Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat". The results show that the injection of 1% carrageenin causes an increase in the volume of the paw of the rats. Pre-treatment with AS analogs at 50 mg/Kg exerts an anti-inflammatory action which varies from one derivative to another during 3 hours of the experiment.

Supplementary work using other approaches *in vitro* allows extensively examination of the anti-inflammatory potential of AS derivatives. The evaluation is carried out by the method "Stabilization of Red Blood Cell Membranes" at the concentration of 1000 Mg/ml, the results are demonstrated by percentages of protection of red blood cell. The evaluation of the % of protection of the compounds shows that the derivatives possess a very interesting anti-inflammatory capacity by the inhibition of the hemolysis of red blood cell.

These compounds can be considered as sun protection products (SPP) because they effectively protect against the harmful effects of the sun. This is observed in the results obtained from the photoprotective test by the method developed by Mansur.

Products are therefore screened for antimicrobial activity using four bacterial strains and one fungus, using disk diffusion method. The results showed that antibacterial tests showed different activities, depending on the strain and the type of compound. Regarding antifungal effect, none of the salicylates tested showed any antifungal effect on the fungi examined

Overall, these results indicate that salicylic acid derivatives have a very significant pharmacological effect.

Keywords: Salicylic acid, anti-inflammatory activity, photoprotective activity, antimicrobial activity.

ملخص

يملك حمض الساليسيليك ومشتقاته خصائص دوائية متعددة. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم الأنشطة الدوائية المختلفة. مضادات الالتهاب (في المختبر وفي الجسم الحي)، معاملة الحماية من الشمس ومضاد للميكروبات لمشتقات حمض الساليسيليك.

يتم تقييم النشاط المضاد للالتهابات في الجسم الحي بواسطة طريقة WINTER في الفئران بنموذج "الالتهاب الحاد لمخالب الجرذ الناجم عن الكاراجينان". أظهرت النتائج أن حقن 1% كاراجينان يؤدي إلى زيادة حجم مخالب الفئران. تؤدي المعالجة المسبقة باستخدام مشتقات حمض الساليسيليك بجرعة 50 مجم / كجم إلى تأثير مضاد للالتهابات يختلف من مشتق إلى آخر لمدة 3 ساعات من التجربة.

أجريت المزيد من التجارب باستخدام أساليب أخرى في المختبر، سمحت هذه الأخيرة بإجراء فحص متعمق لقدرة هذه المشتقات كالمضادات للالتهاب. يتم إجراء التقييم من خلال طريقة "تثبيت أغشية خلايا الدم الحمراء البشرية" بتركيز 1000 ميكروغرام / مل، ويتم التعبير عن النتائج بنسب حماية كرات الدم الحمراء. يُظهر تقييم الحماية المنوية للمركبات أن لها قدرة مثيرة للاهتمام كالمضادة للالتهابات عن طريق تثبيط انحلال الدم للكريات الحمراء.

يمكن اعتبار هذه المركبات من منتجات الحماية من الشمس لأنها تحمي بشكل فعال من الآثار الضارة للشمس. لوحظ هذا في النتائج التي تم الحصول عليها من اختبار الحماية الضوئية باستخدام الطريقة التي طورها Mansur.

كما تم فحص هذه المنتجات بحثاً عن نشاطها المضاد للميكروبات باستخدام أربع سلالات بكتيرية وفطر واحد، باستخدام طريقة نشر القرص الصلب. بينت النتائج أن المشتقات تملك قدرات مختلفة كمضادات للبكتيريا، حسب سلاله وطبيعة المركب. فيما يتعلق بالنشاط المضاد للفطريات، لم يسجل أي نشاط مضاد للفطريات المدروسة لجميع الساليسيلات المختبرة.

تظهر كل هذه النتائج أن مشتقات حمض الساليسيليك لها تأثيرات دوائية كبيرة جداً.

الكلمات المفتاحية: حمض الساليسيليك، نشاط مضاد للالتهابات، نشاط واق من الضوء، نشاط مضاد للميكروبات.