



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE MOHAMMED SEDDIK BEN YAHIA- JIJEL
Faculté des Sciences Exactes et Informatiques
Département de Chimie

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master Chimie

Option : Chimie pharmaceutique

Thème

EVALUATION PHARMACOLOGIQUE DE QUELQUES ANALOGUES DE L'ACIDE SALICYLIQUE

Réalisé par : **DENECHÉ Lilia** **DJAMAA Ouissal**

Soutenu le 23/09/2020 devant le jury composé de :

M^r. M. YEKHLEF

Pr. Université de Jijel

Président

M^{me}. N. BOUTAOUI

MCB. Université de Jijel

Encadreur

M^{me}. M. KEMEL

MAA. Université de Jijel

Examineur

Année Universitaire 2019/2020

Remerciements

Avant toute chose, je remercie Dieu, le tout-puissant, pour m'avoir donnée la force et la patience.

Mes remerciements les plus sincères en direction de Madame **Nassima BOUTAOUI** Maitre de conférence à l'université de Jijel, qu'il trouve ici l'expression de nos profondes reconnaissances tant pour nous avoir accordée sa confiance que pour nous avoir guidée dans notre travail. Ses conseils, ses commentaires aussi sa bienveillance et son humour qui nous ont été fort utiles.

Un grand merci à monsieur **Kamel HARROUCHE**, Maitre de conférences et chef de département à l'université de Jijel, pour sa disponibilité et ses précieux conseils.

Je remercie sincèrement Monsieur **Mohamed YEKHLEF**, professeur à l'université de Jijel, pour avoir accepté de présider le jury de la soutenance de ce mémoire.

J'aimerais également remercier Madame **Meriem KEMEL**, Maitre assistante à l'université de Jijel, pour avoir accepté de faire partie du jury de ce travail.

On adresse, d'autre coté, nos remerciements à tous les enseignants de département de chimie et plus précisément ceux de chimie pharmaceutique pour leurs conseils pratiques et scientifiques tout au long de notre parcours.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A ma très chère mère **Yamina**

Affable, honorable, aimable : tu présentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement

qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Je te dédie ce travail en témoignages de mon profond amour. Puisse

dieu, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon père **Djamel**

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect

que j'ai toujours eu pour vous.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon

éducation et ma formation.

A tous mes professeurs

Leur générosité et leur soutien m'oblige de leurs témoigner mon profond respect et ma

loyale considération.

LILIA

Dédicaces

Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie, que je dédie mon travail :

A mes très chers, respectueux et magnifiques parents, ma mère **Khadra** et mon père **Loutfi** qui m'ont soutenu tout au long ma vie, ainsi à ma deuxième mère, ma chère tante **Karima**

A ma sœur **sabrine** et mes frères **Ala Eddine, El Moataz Billah**

A mes meilleurs amis **Aimed, Amel, Fatima, Randa, Sabrina, Samira, Souhila.**

A toute personnes qui m'ont encouragé ou aidé au long de mes étude

En fin, je remercie mon binôme **Lilia**, qui a contribué à la réalisation de ce modeste travail,

OUISSAL

Liste des abréviations

AA.....	L'acide arachidonique
ABTS.....	Sel d'ammonium de l'Acide 2,2'-azinobis- (3-éthylbenzoThiazoline-6-Sulfonique
AINS.....	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMPK.....	Activated monophosphate protein kinase
AS	Acide salicylique
AUG.....	Pourcentage d'augmentation
COX.....	Cyclooxygénase
DPPH	2,2-DiPhényl-1-PicrylHydrazyle
ERN.....	Espèces réactives de l'azote
ERO.....	Espèces réactives de l'oxygène
FRAP.....	Ferric ion ReducingAntioxidantParameter
INH	Pourcentage d'inhibition
ORAC.....	Oxygen Radical Absorbance Capacity
PG.....	Prostaglandines
PGE ₂	Prostaglandine E ₂
PGG ₂	prostaglandine
PGH ₂	dérivé hydroxylé
PGI ₂	Prostacycline I ₂
POX.....	peroxydasique
RSA.....	Résistance systémique acquise
TRAP.....	Total Radical-TrappingAntioxidantParameter
TXA ₂	Thromboxane A ₂
UV.....	Ultraviolet- visible

Liste des Figures

Figure 01 : Voie de biosynthèse de l'AS proposé chez <i>Arabidopsis</i>	5
Figure 02 : Inhibition de l'enzyme cyclooxygénase (COX)	8
Figure 03 : Le mécanisme d'action de l'acide salicylique	9
Figure 04 : Structure du DPPH avant et après la réaction avec un antioxydant	20
Figure 05 : Acétylation du site actif des COX par l'aspirine	25
Figure 06 : Inhibition du facteur nucléaire Kappa B par les salicylés	26
Figure 07 : les rats albinos de la souche Wistar femelles	29
Figure 08 : Administration orale des solutions	29
Figure 09 : Injection sub-plantaire de la carragénine	33
Figure 10 : Mesure du diamètre de la patte avant et après l'injection	34
Figure 11 : Les courbes des pourcentages d'AUG de Diclofénac pure et commercialisé	37
Figure 12 : Les courbes des pourcentages d'INH du Diclofénac pure et commercialisé	38
Figure 13 : Les courbes des pourcentages d'AUG des composés b7, b10, b12	39
Figure 14 : Les courbes des pourcentages d'INH des composés b7, b10, b12	40
Figure 15 : Les courbes des pourcentages d'AUG des composés K104, K110, K111	41
Figure 16 : Les courbes des pourcentages d'INH des composés K104, K110, K111	43
Figure 17 : Les courbes des pourcentages d'AUG des composés K120, K121, K122	44
Figure 18 : Les courbes des pourcentages d'INH des composés K120, K121, K122	45
Figure 19 : Les courbes des pourcentages d'AUG des composés b3, K126	46
Figure 20 : Les courbes des pourcentages d'INH des composés b3, K126	47
Figure 21 : Les courbes des pourcentages d'AUG du composé K102	48
Figure 22 : La courbe des pourcentages d'INH du composé K102	49
Figure 23 : la courbe des pourcentages d'AUG du composé K125	50
Figure 24 : la courbe des pourcentages d'INH du composé K125	51

Liste des tableaux

Tableau 1: Structure d'acide salicylique	3
Tableau 2 : Propriétés physiques d'AS	4
Tableau 3 : Propriétés chimiques d'AS	4
Tableau 4: Les analogues d'acide salicylique (sels)	10
Tableau 5 : Les analogues d'acide salicylique (esters)	11
Tableau 6 : Autre analogues d'AS	12
Tableau 7 : Principaux modes d'action de quelques antioxydants	19
Tableau 8: Quelque médiateurs de l'inflammation	22
Tableau 9: Classification des anti-inflammatoires non stéroïdiens par demi-vie plasmatique	24
Tableau 10: Liste des composés à tester	30
Tableau 11 : les composés du groupe 01	39
Tableau 12 : les composés du groupe 02	41
Tableau 13 : les composés du groupe 03	43
Tableau 14 : les composés du groupe 04	46
Tableau 15 : le composé du groupe 05	48
Tableau 16 : le composé du groupe 06	49
Tableau 17 : les pourcentages AUG et INH du compose b3	53
Tableau 18 : les pourcentages AUG et INH du compose b7	53
Tableau 19 : les pourcentages AUG et INH du compose b10	53
Tableau 20 : les pourcentages AUG et INH du compose b12	53
Tableau 21 : les pourcentages AUG et INH du compose K102	53
Tableau 22 : les pourcentages AUG et INH du compose K104	54
Tableau 23 : les pourcentages AUG et INH du compose K110	54
Tableau 24 : les pourcentages AUG et INH du compose K111	54
Tableau 25 : les pourcentages AUG et INH du compose K120	54
Tableau 26 : pourcentages AUG et INH du compose K121	54
Tableau 27 : les pourcentages AUG et INH du compose K122	55
Tableau 28 : les pourcentages AUG et INH du compose K125	55
Tableau 29 : les pourcentages AUG et INH du compose K126	55
Tableau 30 : les pourcentages AUG et INH du diclofénac pur	55
Tableau 31 : les pourcentages AUG et INH du diclofénac commercialisé	55
Tableau 32 : les pourcentages AUG du témoin	56

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction

Références bibliographiques

Chapitre I : Acide salicylique et ces analogues

I.1. L'acide salicylique	3
1.1. Structure et dénomination	3
1.2. Propriétés physiques et chimiques	3
1.2.1. Propriétés physiques	3
1.2.2. Propriétés chimiques	4
1.3. Découverte	4
1.4. Biosynthèse	4
1.5. Production industrielle	6
1.6. Mécanisme d'action	8
1.7. Effet thérapeutique	9
1.8. Rôle physiologique	10
I.2. Les analogues de l'acide salicylique	10
2.1. Sels	10
2.2. Ester	11
2.3. Autre analogue de l'AS	12
I.3. Toxicologie de l'AS et ces analogues	15
I.4. Pharmacocinétique	16
Références bibliographiques	17

Chapitre II : L'effet pharmacologique

II.1. L'effet antioxydant	19
1.1. Radicaux libres biologiques	19
1.2. Les systèmes antioxydants	19
1.3. Méthodes d'études des antioxydants	20
II.2. L'effet anti-inflammatoire	21

2.1.Généralités sur la réaction inflammatoire	21
2.1.1. Définition	21
2.1.2. Étiologie	21
2.1.3. Types d'inflammation	21
2.1.4. Les médiateurs de l'inflammation	22
2.2.Les type des anti-inflammatoires	23
2.2.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens	23
2.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens	23
2.3.Mécanismes d'action des AINS	24
2.4.Mécanisme d'action des salicylates (Aspirine)	25
2.4.1.Mécanisme dépendant des COX	25
2.4.2. Mécanismes indépendants des COX	25
Références bibliographiques	27

Chapitre III : Matériels et Méthodes

III.1. Etude pharmacologique <i>in vivo</i>	29
1.1.Les animaux	29
1.2.Préparation des solutions administrées	29
1.3.L'activité anti-inflammatoire	32
1.3.1. Protocole expérimental	32
1.3.1.1.Prétraitement par les analogues	32
1.3.1.2.Induction de l'inflammation	33
1.3.2. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire	33
III.2. Etude pharmacologique <i>in vitro</i>	35
Références bibliographiques	36

Chapitre IV : Résultats et discussion

IV.1. L'évaluation de l'activité anti inflammatoire	37
1.1.Comparaison entre le diclofénac pure et commercialisé	37
1.2.Les composés testés	38
1.2.1. Groupe 01 : composés b7, b10, et b12	39
1.2.2. Groupe 02 : Les composés K104, K110, et K111	41
1.2.3. Groupe 03 : Les composés K120, K121, et K122	43

1.2.4. Groupe 04 : Les composés b3 et K126	46
1.2.5. Groupe 05 : Le composé K102	48
1.2.6. Groupe 06 : Le composé K125	49
1.3.Conclusion	51
IV.2. L'évaluation de l'activité antioxydante	51
Conclusion et perspectives	52
Annexe des tableaux	53

Introduction

INTRODUCTION

Les produits naturels peuvent être remplacés par des produits de synthèse identiques. Quelle que soit son origine, une substance donnée est formée des mêmes molécules et possède les mêmes propriétés.

Les salicylates sont utilisés en rhumatologie depuis plus de 100 ans. Les reconnaissances de la modification de la fonction plaquettaire et endothéliale. La conduit à leur utilisation dans d'autres domaines de la médecine. L'acide salicylique et ses dérivés sont utilisés comme substances actives dans de nombreux médicaments, en raison de ses diverses propriétés médicinales, notamment ses propriétés anti-inflammatoires et anti oxydantes [1]

C'est dans ce but s'inscrit notre travail qui consiste à évaluer l'activité anti-inflammatoire (*in vivo*) et l'activité anti oxydante (*in vitro*) des produits synthétisés (quelques analogues de l'acide salicylique).

Notre travail est divisé en trois parties :

- ❖ La première partie aborde une étude bibliographique qui regroupe deux chapitres dont le premier concerne l'acide salicylique et ces analogues. Le deuxième chapitre comporte les effets pharmacologiques étudiés dans ce travail.
- ❖ La deuxième partie résume les travaux personnels dans ce travail qui porte sur :
 - Une étude de l'activité anti-inflammatoire des produits par un modèle d'inflammation aiguë, œdème de la patte des rats induit par la carragénine par la méthode de **WINTER** [2]
 - Une étude de l'activité anti oxydante des mêmes produits (Cette partie est reportée à cause de la situation actuelle)
- ❖ Enfin, une troisième partie dont laquelle nous avons étudié et analysé les résultats de laboratoire obtenus.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Raskin I. *Salicylate, a new plant hormone*. Plant Physiology. 1992; p 799-803.
- [2] Winter, C.A., Risley, E.A., Nuss, G.W. *Carrageenin-induced oedema in hind paw of the rats as an assay of anti-inflammatory drug*. Proc Soc Exp Biol Med.1962; 111; p 544–547.

Chapitre I
Acide salicylique et ces
analogues

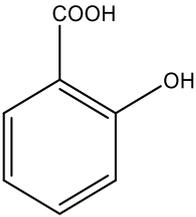
I. 1. L'acide salicylique

L'acide salicylique est un composé organique aromatique utilisé comme médicament. Il est naturellement synthétisé par certains végétaux, on le retrouve surtout dans des fruits, sous forme estérifiée de salicylate de méthyle. Il peut agir comme un signal hormonal pouvant déclencher, occasionnellement une thermogenèse végétale [1]; c'est une molécule qui implique dans beaucoup de phénomènes physiologiques des plantes [2], parmi lesquels l'activation des réponses de défense de la plante envers des attaques par les champignons, bactéries ou virus.

1.1. Structure et dénomination [3]

AS a un système cyclique central, de nature aromatique ou hétéro-aromatique. Il possède un groupement acide et un groupement hydroxyle (on position ortho) directement fixé sur la partie aromatique.

Tableau 1: Structure d'acide salicylique.

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

1.2. Propriétés physiques et chimiques

1.2.1. Propriétés physiques

L'AS est un acide o-hydroxy carboxylique aromatique incolore et cristallin. Contrairement à ses isomères méta et para, il est soumis à une liaison hydrogène intramoléculaire et à la volatilité de la vapeur. Il se sublime également plus facilement que ses isomères et il est sensiblement plus acide. Les constantes de dissociation des isomères « méta » et « para » sont respectivement de 8,7105 et 3,3105 [4]

Il se cristallise sous forme d'aiguilles incolores ou de prismes monocliniques, dont les caractéristiques sont indiquées dans le tableau ci-dessous : [5]

Tableau 2 : Propriétés physiques d'AS.

Point de fusion	159 °C
Point de sublimation	76 °C
T° ébullition	211 °C à 20 Torr
Densité	1,443
Masse volumique	1,443 g.cm ⁻³
Point d'éclair	157 °C (coupelle fermée)
Solubilité	1,8 g/L à 20 °C

1.2.2. Propriétés chimiques

La molécule d'AS combine les propriétés des phénols avec celles des acides carboxyliques aromatiques.

Tableau 3 : Propriétés chimiques d'AS.

Masse molaire	138.123 g/mole
PKa	3

Le groupement acide carboxylique (COOH) peut réagir avec un alcool en donnant de nombreux esters. Le groupe hydroxyle peut réagir avec l'acide acétique pour former de l'acide acétylsalicylique, ou aspirine.

1.3. Découverte

L'acide salicylique (AS) est un composé phénolique synthétisé dans une large gamme d'organismes procaryotes et eucaryotes, y compris les plantes [6]. Il y a environ 2400 ans, Hippocrate a prescrit des décoctions de feuilles de saule pour traiter la fièvre et la douleur [4]. Le principe actif des feuilles de saule est l'AS qui a été synthétisé chimiquement pour la première fois par Hermann Kolbe en 1859, mais le goût amer et les effets secondaires ont limité l'utilisation de l'AS à long terme comme médicament.

En 1897, Felix Hoffmann a synthétisé l'acide acétylsalicylique (produit à l'origine par un chimiste français, Charles Frédéric Gerhardt, en 1853), qui est devenu Aspirine, pour réduire les effets secondaires [6].

1.4. Biosynthèse

Chimiquement, l'AS appartient à un groupe de composés phénoliques de plantes, qui possèdent un anneau aromatique avec un groupe hydroxyle ou ses dérivés fonctionnels

Deux voies de biosynthèse de l'AS sont possibles chez les plantes d'après des travaux publiés. La première suivrait la voie des phénylpropanoïdes, avec l'acide cinnamique comme un produit initial (Figure 01). L'acide cinnamique est formé à partir de la phénylalanine par

l'enzyme phénylalanine ammonia-lyase (PAL), et est ensuite transformé en acide benzoïque. L'étape finale de la biosynthèse est l'hydroxylation du benzoate par l'enzyme benzoate 2-hydroxylase (BAH)

Une voie alternative de synthèse existe chez les bactéries et dans les chloroplastes de plantes. Cette voie implique les enzymes isochorismate synthase et isochorismate pyruvate lyase qui catalyse les deux étapes de synthèse à partir de l'acide chorismique [7]. La première enzyme catalyse la conversion de chorismate à isochorismate, et la deuxième la conversion de ce dernier en AS (Figure 01)

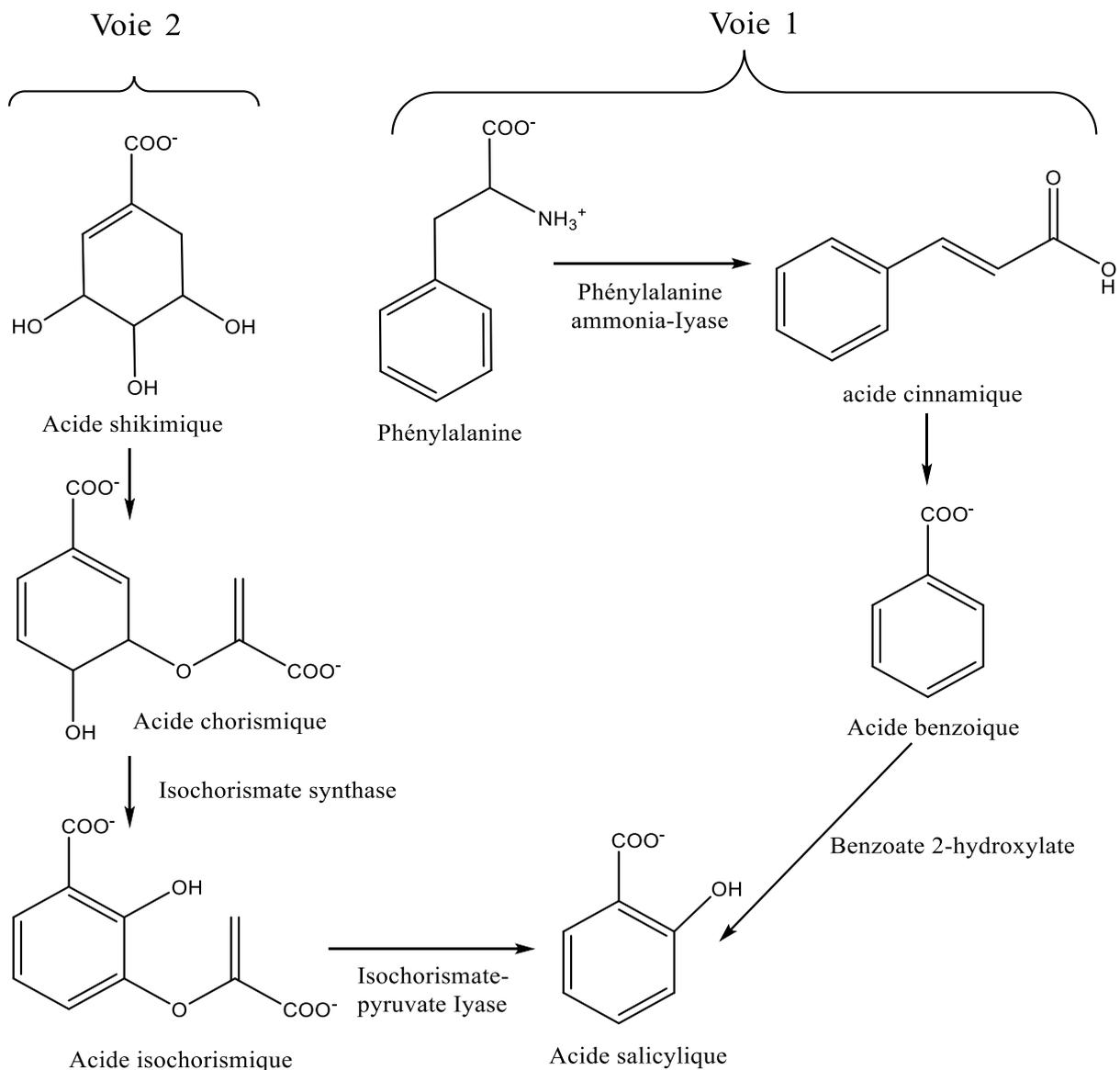


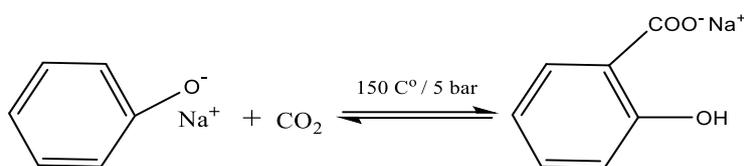
Figure 01 : Voie de biosynthèse de l'AS proposé chez *Arabidopsis* [7]

1.5. Production industrielle

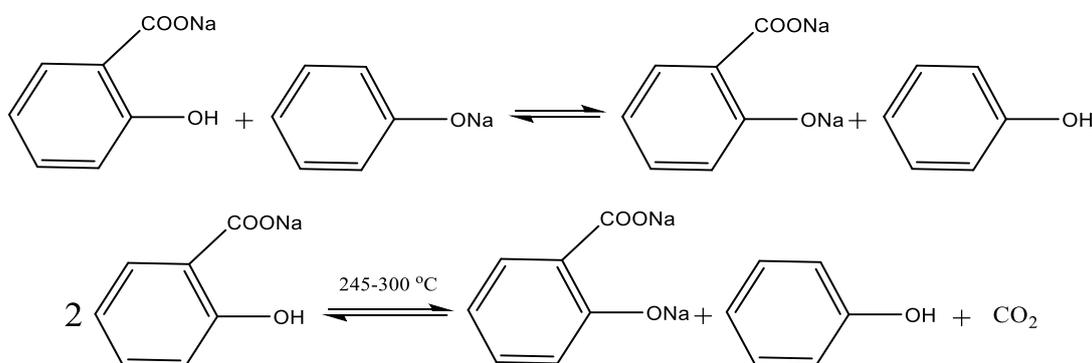
La première production commerciale de l'AS synthétique a débuté en 1874 en Allemagne. Son dérivé acétylé (acide acétylsalicylique) est introduit sous le nom commercial d'aspirine par l'entreprise Bayer en 1898 et est rapidement devenu le médicament le plus vendu dans le monde [2]

➤ Synthèse Kolbe – Schmitt

L'AS est préparé à l'échelle industrielle par la synthèse de Kolbe-Schmitt à partir de phénoxyde de sodium sec dans un courant de dioxyde de carbone à 150 – 160°C et sous une pression de 5 bars.

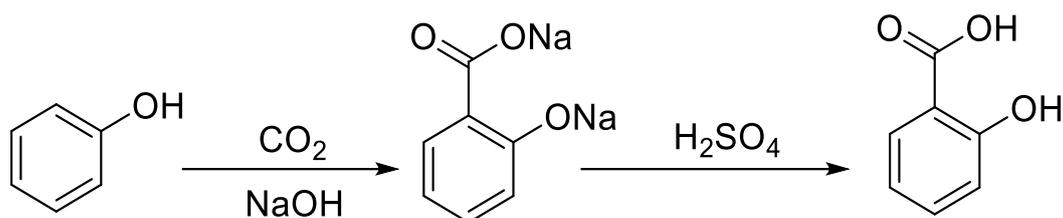


L'utilisation de la pression (SCHMITT, 1884) conduit à un rendement d'environ 90%, tandis que sans pression le rendement ne dépasse pas 50% car le salicylate disodique et le phénol se forment en quantités équivalentes.



L'acide 4-hydroxyisophtalique, qui donne du salicylate par libération directe de CO_2 (ou par carboxylation du phénolate), a été discuté comme intermédiaire possible dans le processus de réaction [8]. Un mécanisme de substitution électrophile via un complexe formé entre le phénol, une molécule de CO_2 et un métal alcalin également est proposé [9]. La température, la nature du métal alcalin et la pression de CO_2 sont tous d'une importance décisive pour la réactivité et la sélectivité du phénoxyde [10].

La réaction de Kolbe– Schmitt en générale est la suivante :



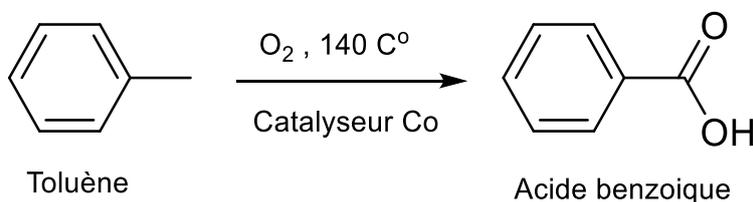
➤ Autres processus

Il est envisagé de produire l'AS par oxydation à l'air d'o-crésolate à 230°C en présence d'un catalyseur à base de cuivre ou de benzoate de cuivre (175 –215°C). Le benzoate de cuivre alcalin peut également être transformé par traitement thermique en salicylate directement. L'acide benzoïque est un intermédiaire dans la synthèse du phénol à partir du toluène par le procédé de Dow.

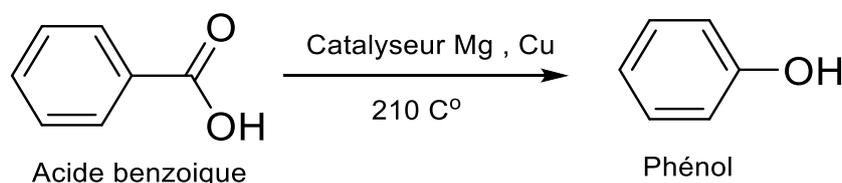
• Le procédé Dow

C'est un procédé catalytique en deux étapes qui permet d'obtenir environ 5 % de la production mondiale de phénol à partir du toluène :

Première étape



Deuxième étape



Le bilan de ce procédé peut s'écrire



L'AS peut également être obtenu par fermentation de composés aromatiques polycycliques tels que le naphthalène à l'aide des micro-organismes [4].

1.6. Mécanisme d'action

Comme les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les AS agissent en inhibant les actions de l'enzyme cyclooxygénase (COX) (Figure 02) [11].

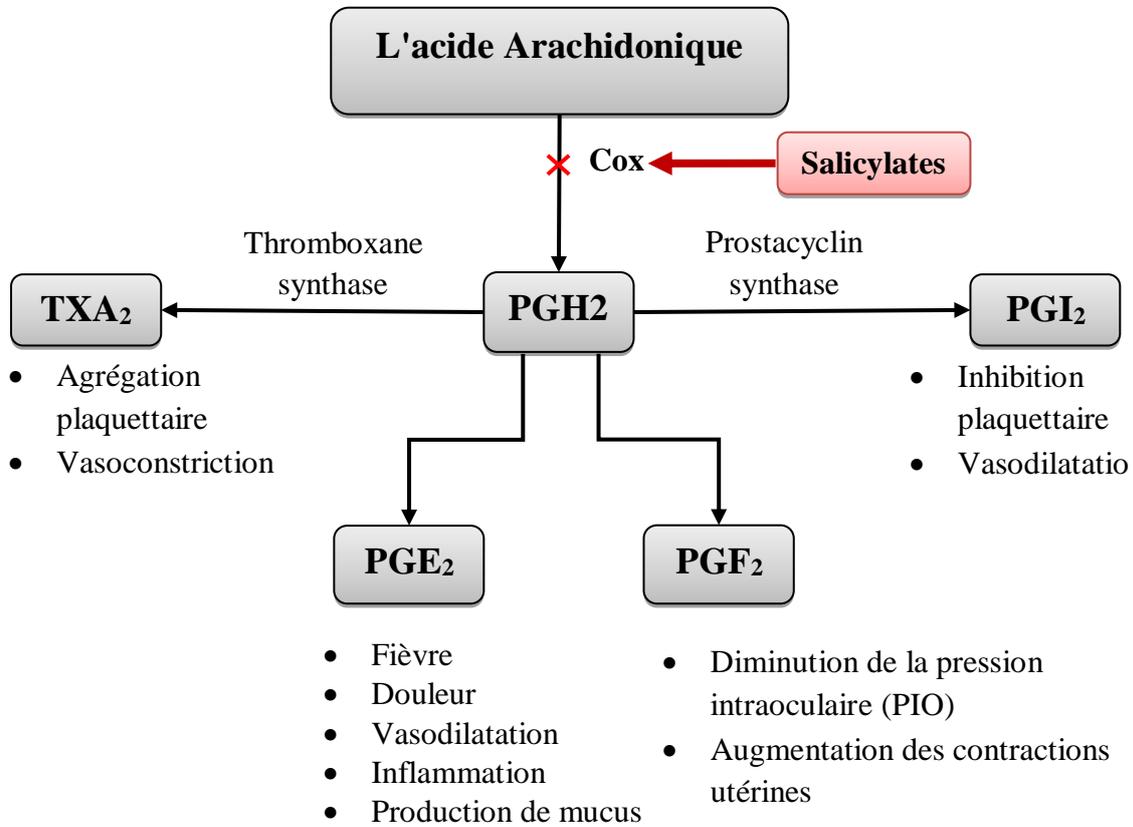


Figure 02 : Inhibition de l'enzyme cyclooxygénase (COX).

L'AS agit en inhibant de manière irréversible la COX-1, une enzyme qui catalyse la formation d'endoperoxyde cyclique, qui est ensuite convertie en ce qui suit:

➤ Thromboxane A₂ (TXA₂) dans les plaquettes:

- TXA₂ est un puissant inducteur d'agrégation et de libération des plaquettes.
- L'inhibition de TXA₂ entraîne les effets antiplaquettaires de l'AS (Figure 03).

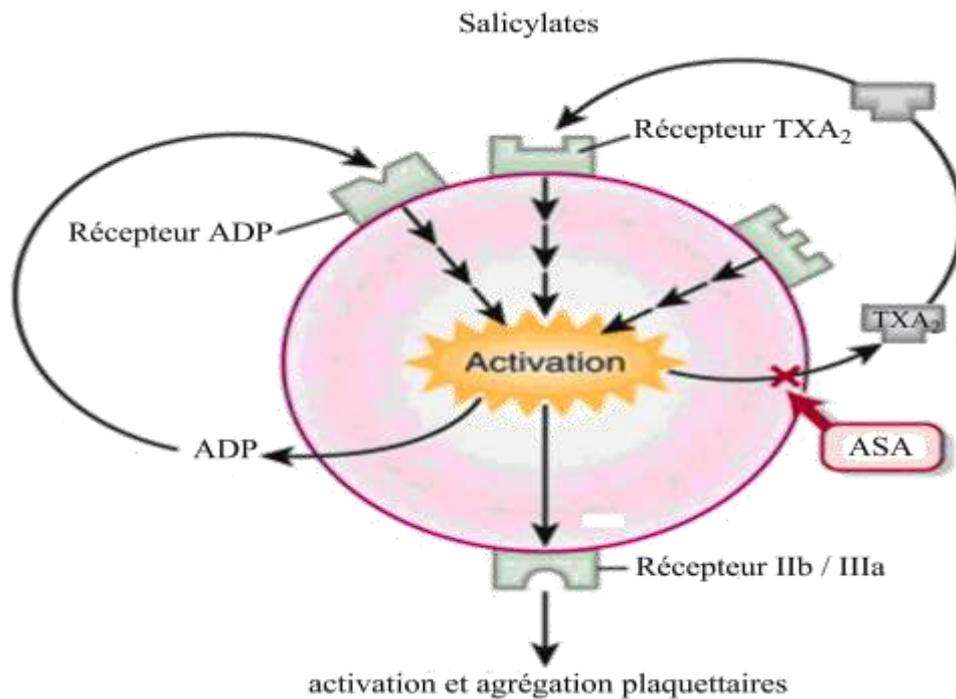


Figure 03 : Le mécanisme d'action de l'acide salicylique

- La prostaglandine E₂ (PGE₂) intervient dans la fièvre, la douleur, l'inflammation et la production de muqueuses
 - L'inhibition de la formation de PGE₂ entraîne donc un bon nombre des effets les plus connus des salicylates, à savoir leurs propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques
- Prostacycline I₂ (PGI₂) dans les cellules endothéliales
 - PGI₂ joue essentiellement le rôle opposé à TXA₂ comme il est montré dans la Figure 02.

1.7. Effet thérapeutique

L'AS est principalement utilisé pour synthétiser des produits pharmaceutiques (Environ 60% de l'AS produit aux États-Unis a été consommé dans la fabrication de l'aspirine) [5], et comme intermédiaires dans la production de colorants et de produits agrochimiques et de parfumerie [4]. Parmi ses nombreux effets, on cite :

- Anti-inflammatoire dans les rhumatismes, dans le traitement général ou local
- Antalgique dans les douleurs surtout articulaires
- Antipyrétique dans les hyperthermies
- Effet kératolytique[12]

1.8. Rôle physiologique

L'AS joue un rôle dans des phénomènes physiologiques comme la photosynthèse, la floraison, la perméabilité de la membrane, la production de chaleur, la croissance et développement des plantes, et les interactions plantes - pathogènes [13, 14]. Il a été impliqué notamment dans le phénomène de RSA ⁽¹⁾ où une plante devient résistante vis-à-vis d'un grand nombre d'agents pathogènes suite à une attaque locale par un microorganisme virulent [15]

Dans une revue récente [7] l'implication de l'AS dans l'immunité des plantes est liée à 3 fonctions:

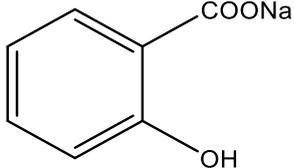
- ❖ L'AS est une molécule mobile capable d'intervenir dans la chaîne de perception, amplification et transmission de l'information quand une cellule de la plante est attaquée par un agent pathogène [16]
- ❖ L'AS est impliqué dans la fonction de plusieurs systèmes de signalisation, et les unifie vers un réseau d'interactions régulières [17]
- ❖ La capacité de l'AS d'inhiber l'activité de la catalase (enzyme qui détoxifie le peroxyde d'hydrogène) mène à une augmentation des taux de peroxyde d'hydrogène et induit un choc oxydatif aux sites de l'attaque par le pathogène [18]

I.2. Les analogues de l'acide salicylique

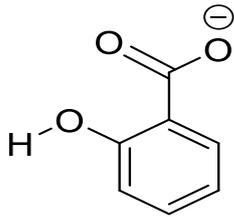
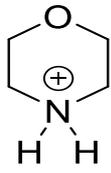
2.1. Sels

Le groupe carboxyle de l'acide salicylique est facilement converti en sels par l'action des carbonates métalliques. Afin d'éviter la décoloration, les solutions aqueuses de sel doivent être conservées légèrement acides. Les sels sont obtenus sous forme solide en concentrant leurs solutions aqueuses [4]

Tableau 4: Les analogues d'acide salicylique (sels)

Structure et formule	Masse molaire	Description
<p>Le salicylate de sodium : « C₇H₅NaO₃ »</p> 	160,11 g/mol	Flocons cristallins blancs, inodores et brillants

(1) La résistance systémique acquise (RSA, ou SAR, acronyme de Systemic acquired resistance en anglais) désigne une réponse immunitaire, puissante et généralisée à la plante entière, induite par une infection ou agression localisée par un agent pathogène (bactérie, champignon, virus ...) La plante est ainsi mieux protégée dans le temps d'une infection ultérieure.

<p>Le salicylate de morpholine : « $C_{11}H_{15}NO_4$ »</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>Acide salicylique</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Morpholine</p>  </div> </div>	225,24 g/mol	Cristaux jaunes clairs
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------	---------------------------

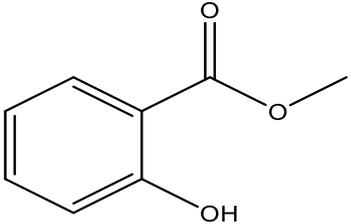
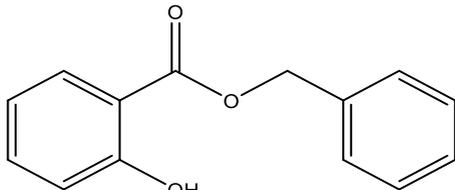
❖ **Autres sels :**

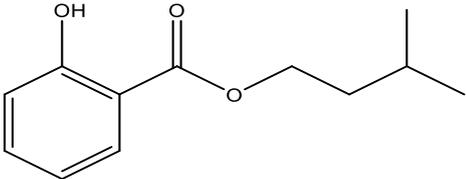
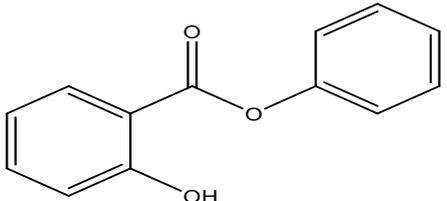
Outre le salicylate de sodium, un certain nombre de sels sont connus par exemple, l'ammonium, le magnésium, le calcium, l'aluminium. Ses sels sont commercialisés sous différents noms commerciaux [4].

2.2.Esters :

Ce sont des produits obtenus par estérification de l'acide salicylique avec l'alcool approprié en utilisant un acide minéral fort tel que l'acide sulfurique comme catalyseur. Les esters de salicylate sont appliqués comme agents de protection solaire contre les rayons UV et comme agents d'arôme et de parfum. Plusieurs ont une application comme analgésiques topiques [5]

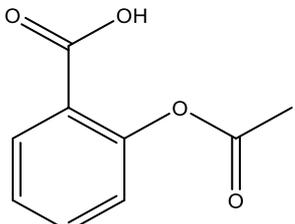
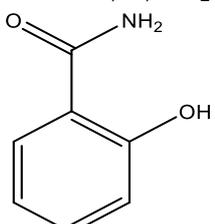
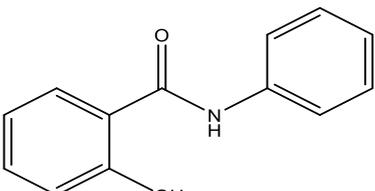
Tableau 5 : Les analogues d'acide salicylique (esters)

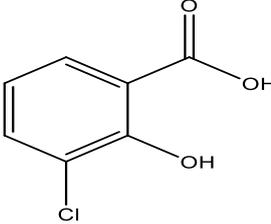
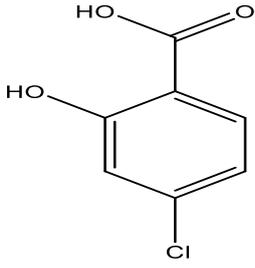
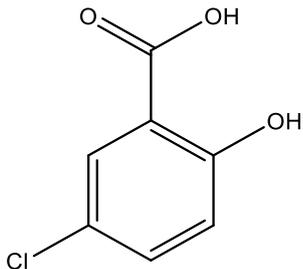
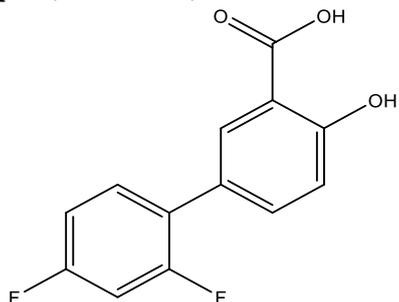
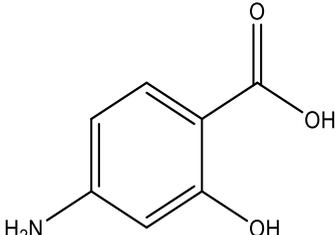
Structure et formule	Masse molaire	Description
<p>Le salicylate de méthyle (huile de wintergreen) : « $C_8H_8O_3$ »</p> 	152,15 g/mol	Un liquide huileux incolore avec une odeur caractéristique [3]
<p>Le salicylate de benzyle : « $C_{14}H_{12}O_3$ »</p> 	228,25g/mol	Un liquide incolore avec une odeur caractéristique [3]

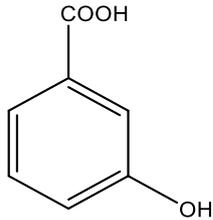
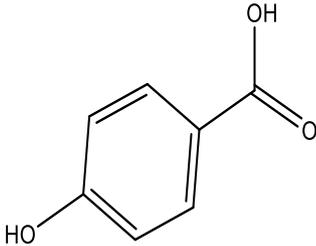
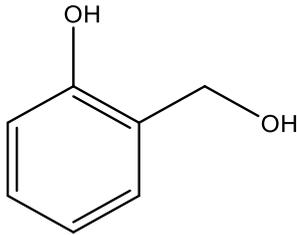
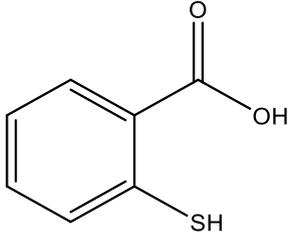
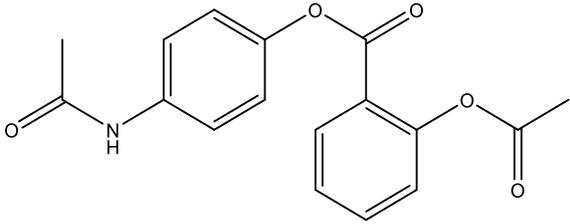
<p>Le salicylate d'isoamyle : « C₁₂H₁₆O₃ »</p> 	208,26 g/mol	Un liquide incolore [3]
<p>Le salicylate de phényle (le salol) : « C₁₃H₁₀O₃ »</p> 	241,22 g/mol	Une poudre cristalline incolore

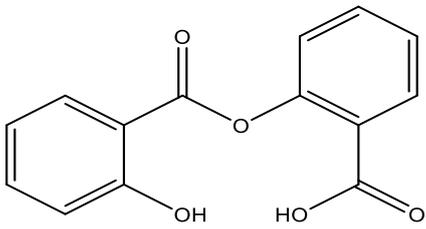
2.3. Autre analogue de l'AS :

Tableau6 : Autre analogues d'AS

Structure et formule	Masse molaire	Description
<p>L'acide acétylsalicylique (Aspirine) : « C₉H₈O₄ »</p> 	180,15 g/mol	Il existe sous forme des aiguilles incolores ou poudre cristalline, ou sous forme de plaquettes plates [3]
<p>Le salicylamide : « C₇H₇NO₂ »</p> 	137,13 g/mol	Une poudre cristalline blanche, peu soluble dans l'eau et soluble dans l'alcool[4]
<p>Le salicylanilide : « C₁₃H₁₁NO₂ »</p> 	213,33 g/mol	Forme des cristaux incolores et inodores, Il est peu soluble dans l'eau et soluble dans l'alcool et le chloroforme [3]

<p>L'acide 3- chloro-salicylique : « C₇H₅ClO₃ »</p> 	172,57 g/mol	Poudre blanche
<p>L'acide 4-chlorosalicylique : « C₇H₅ClO₃ »</p> 	172,57 g/mol	Poudre blanche
<p>L'acide 5-chlorosalicylique : « C₇H₅ClO₃ »</p> 	172,57 g/mol	Poudre blanche [4]
<p>L'acide 5-(2',4'-difluorophényl) salicylique (Diflunisal) : « C₁₃H₈F₂O₃ »</p> 	250,20 g/mol	Composé cristallin blanc inodore fondant à 211-213 °c
<p>L'acide 4-aminosalicylique : « C₇H₇NO₃ »</p> 	153,135g/mol	Poudre blanche, sans odeur (ou une légère odeur)[19]

<p>L'acide m- hydroxybenzoïque : « C₇H₆O₃ »</p> 	138,12 g/mol	Poudre blanche
<p>L'acide p-hydroxybenzoïque : « C₇H₆O₃ »</p> 	138,12 g/mol	C'est un solide cristallin blanc légèrement soluble dans l'eau et le chloroforme, mais bien soluble dans les alcools, l'éther et l'acétone [4]
<p>Alcool salicylique (Saligénine, Alcool o-hydroxybenzylique) : « C₇H₈O₂ »</p> 	124,14 g/mol	Poudre cristalline brun clair. Il se cristallise dans l'eau sous forme d'aiguilles ou de cristaux rhombiques blancs. [13]
<p>L'acide thiosalicylique (L'acide o-mercaptobenzoïque) : « C₇H₆O₂S »</p> 	154,19 g/mol	solide cristallin incolore [19]
<p>Benorilate «4-acetamidophenyl 2-acetoxybenzoate» : « C₁₇H₁₅NO₅ »</p> 	313,3 g/mol	C'est une combinaison de paracétamol et d'un ester d'aspirine. Poudre blanche [20]

<p>Salsalate (acide salicylsalicylique) : « C₁₄H₁₀O₅ »</p> 	258,2 g/mol	C'est un dimère d'acide salicylique, sous forme des cristaux blancs [20]
<p>Trisalicylate (Trisalicylate de magnésium et de choline) : « C₂₆H₂₉MgNO₁₀ »</p> <p>La structure absolue du trisalicylate de choline et de magnésium n'est pas connue à ce jour [20]</p> <p>Mais lorsque cette substance se dissout dans l'eau, elle semble former 5 ions (1 ion chlore, 1 ion magnésium et 3 ions salicylate) [4]</p>	539,8 g/mol	Le trisalicylate de magnésium et de choline est un dimère non acétylé de l'acide salicylique [4]

I.3. Toxicologie de l'AS et ces analogues :

L'AS a une activité kératolytique et est un irritant tissulaire. Dans l'estomac, cette action irritante affecte principalement les cellules productrices de muqueuses

Des doses uniques supérieures à 10 g peuvent s'avérer fatales. La principale cause d'une telle intoxication aiguë est la perturbation de l'équilibre acido-basique. Les cas graves d'intoxication peuvent provoquer délire, tremblements, insuffisance respiratoire, transpiration, exsiccose, hyperthermie ou coma. Les symptômes d'intoxication moins sévère comprennent l'hyperventilation, les acouphènes, les nausées, les vomissements, les troubles de la vision et de l'audition, les vertiges et les troubles nerveux [21]

En cas d'intoxication chronique, les symptômes comprennent des troubles digestifs et des douleurs gastriques et intestinales, parfois accompagnées d'hémorragies graves, qui restent néanmoins souvent cachées. L'anémie induite par le salicylate, qui peut être observée en cas d'administration chronique, est une carence en fer due à des saignements cachés. Chez les personnes âgées, les symptômes d'intoxication chronique sont souvent de nature neuropsychiatrique, y compris la confusion et l'agitation. Malgré les effets très nocifs des

salicylates sur les tissus, aucun problème hépatique ou rénal n'a été signalé à ce jour suite à l'administration de formes pures du composé.

Des expériences avec différentes espèces d'animaux ont montré que l'administration de doses relativement importantes d'AS et de ses dérivés peut avoir un effet tératogène. L'agent causal est probablement l'AS. Ces résultats n'ont cependant jamais été confirmés chez l'homme [4].

I.4. Pharmacocinétique :

L'AS et ses dérivés sont résorbés par la peau et les muqueuses. Les esters d'AS se dissocient hydrolytiquement sous l'influence des estérases. En fonction du pH de l'urine, l'AS est soit oxydé en acide gentisique (acide 2,5-dihydroxybenzoïque), ou il est éliminé par les reins sous la forme d'acide salicylurétique ou de salicylate de glucuronide. Le taux d'élimination de l'AS étant plus faible que le taux de résorption, dans certains cas il y a un danger qu'il puisse s'accumuler dans le corps [21]

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Giberneau M, Brabé D. *Des fleurs «à sang chaud»*. Pour la Science. Septembre 2007; p 50-56.
- [2] Raskin I. *Salicylate, a new plant hormone*. Plant Physiology. 1992; p 799-803.
- [3] Nuhrich A. *Antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS)*. In : (UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université de Bordeaux). 2015.
- [4] Boullard O, Leblanc H, Besson B. *salicylic acid*. In : *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. 32nd ed. Wiley-VCH. 2012 ; p 127-132.
- [5] Glenn D. *Considine: Salicylic Acid and Related Compounds*. In: *Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry*. 5th ed. John Wiley & Sons. 1984.
- [6] Jiayang L, Steven S, Chuanyou L. *Hormone Metabolism and Signaling in Plants*, chapter 8 "Salicylic acid". 2017.
- [7] Vasyukova N.I, Ozeretskoykaya O.L. *Induced Plant Resistance and Salicylic Acid: A Review*. Applied Biochemistry and Microbiology. 2007; p 367–373.
- [8] Ota K. Mem. Kyushu Institute of Technology. Engineering. 1976 ; p 165 – 175.
- [9] Rostron A. J, Spivey A. M. Journal of the Chemical Society. 1964; p 39.
- [10] Lindsey A. S, Jeskey H. Chemical Reviews. 57. 1957 ; p 592 –600.
- [11] Bardal Stan K, Jason E. Waechter, Douglas S. Martin. *Applied Pharmacology*. Saunders. 2011.
- [12] Reynolds J. Salicylic acid in: *Martindale The Extra*. 31st Edition. The Royal Pharmaceutical Society. London. 1996; p 1093.
- [13] Hayat S, Ali B, Ahmad A. *Salicylic acid: biosynthesis, metabolism physiological role in plants*. Hayat A. Ahmad (eds.), Salicylic Acid – A Plant Hormone. 2007; p 1–14.
- [14] Raskin, I. *Role of salicylic acid in plants*. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*. 1992; p 439-463.
- [15] Van Loon L.C. *Induced resistance in plants the role of pathogenesis-related proteins*. European Journal of Plant Pathology. 1997; p 753-765.
- [16] Vasyukova N.I., Gerasimova N.G., Ozeretskoykaya O.L. Prikl Biokhim Mikrobiol. 1999; p 557–563.
- [17] Mikolajczyk M, Awotunde O. S, Muszynska G. et al. *Osmotic stress induces rapid activation of a salicylic acid-induced protein kinase a homolog of protein kinase ASK1 in tobacco cell*. Plant Cell. 2000; p 165–178.

- [18] Chen Z, Klessig D.F. *Identification of a soluble salicylic acid binding protein that may function in signal transduction in the plant disease resistance response*. Proceedings of the Natural Academy of Sciences USA. Pharma Book Syndicate. 1991. p 8179 - 8183.
- [19] PubChem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7420>. Consulté le 25/03/2020.
- [20] Swarnlata S. *NSAIDS non-steroidal anti-inflammatory drugs an overview*. Sultan Bazar, Hyderabad. 2008.
- [21] Forth W, Henschler D, Rummel W. *Pharmakologie und Toxikologie*, Bibliographisches Institut, Mannheim. 1975. p 425.

Chapitre II
L'effet
pharmacologique

II.1. L'effet antioxydant :

1.1.Radicaux libres biologiques

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (atomes ou molécules) en contenant un ou plusieurs électrons célibataires (électron non apparié) sur leur couche externe et capables d'existence indépendante. Ils peuvent être dérivés de l'oxygène (ERO) ou d'autres atomes comme l'azote (ERN). La présence d'un électron célibataire confère aux radicaux libres une grande réactivité (demi-vie courte) et ils peuvent être aussi bien des espèces oxydantes que réductrices. Les ERO sont capables de provoquer des dommages oxydatifs à l'ADN ainsi qu'aux protéines et lipides de la cellule. Ce sont ces dommages qui sont considérés comme étant à l'origine du vieillissement et des nombreuses pathologies qui lui sont associées. Les plus communs sont le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et les radicaux hydroxyles (OH^\cdot)[1].

1.2.Les systèmes antioxydants

L'organisme est doté d'un ensemble de systèmes de défenses très efficaces contre la surproduction d'ERO et d'ERN [2]. Les antioxydants sont définis par HALLIWELL (1999) comme « toute substance qui, en faible concentration par rapport au substrat susceptible d'être oxydé, prévient ou ralentit l'oxydation de ce substrat » [3].

Il existe plusieurs types de molécules à activité antioxydante dans l'organisme dont Les mécanismes d'action sont différents, nous les avons résumés dans le tableau 1 :

Tableau 7: Principaux modes d'action de quelques antioxydants [3]

	NATURE	MODE D'ACTION
Défenses non enzymatiques	Vitamine E	Piéger les radicaux libres
	Vitamine C	Piéger les radicaux libres
	Bêta carotène	Piéger les radicaux libres Fixation des métaux de Transition
	Acide urique	Piéger certains radicaux libres
Défenses enzymatiques	Superoxy de dismutase	Catalyse la dismutation de l'anion superoxyde
	Catalase Métabolise	Métabolise H_2O_2
	Glutathion peroxydase	Action réductrice sur H_2O_2 et les hydro peroxydes

1.3.Méthodes d'études des antioxydants :

Les antioxydants présentent une grande diversité moléculaire agissant contre les processus d'oxydation de différentes manières. Ainsi, afin de mesurer l'activité antioxydante d'une molécule, on peut coupler plusieurs tests. Par exemple, on retrouve le test au radical libre DPPH[•] (2,2-DiPhényl-1-PicrylHydrazyle) ainsi que le test au radical libre ABTS[•] qui est obtenu à partir de l'ABTS (sel d'ammonium de l'Acide 2,2'-azinobis-(3-éthylbenzoThiazoline-6- Sulfonique)). Ces deux tests sont les plus utilisés mais on peut également retrouver d'autres méthodes d'évaluation du pouvoir antioxydant : ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity), TRAP (Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter) et FRAP (Ferric ion Reducing Antioxidant Parameter) [4].

Dans ce travail le test au DPPH est utilisé.

➤ Test de réduction du DPPH

Le 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH) est un radical stable et présente une absorption spécifique à 517 nm qui lui confèrent une couleur violette. Lorsque le DPPH est réduit par un capteur de radicaux, sa couleur disparaît. L'activité des substances anti-radicalaire est mise en évidence par la révélation sur des chromatogrammes de tâches décolorées sur un fond violet à l'aide de DPPH [5].

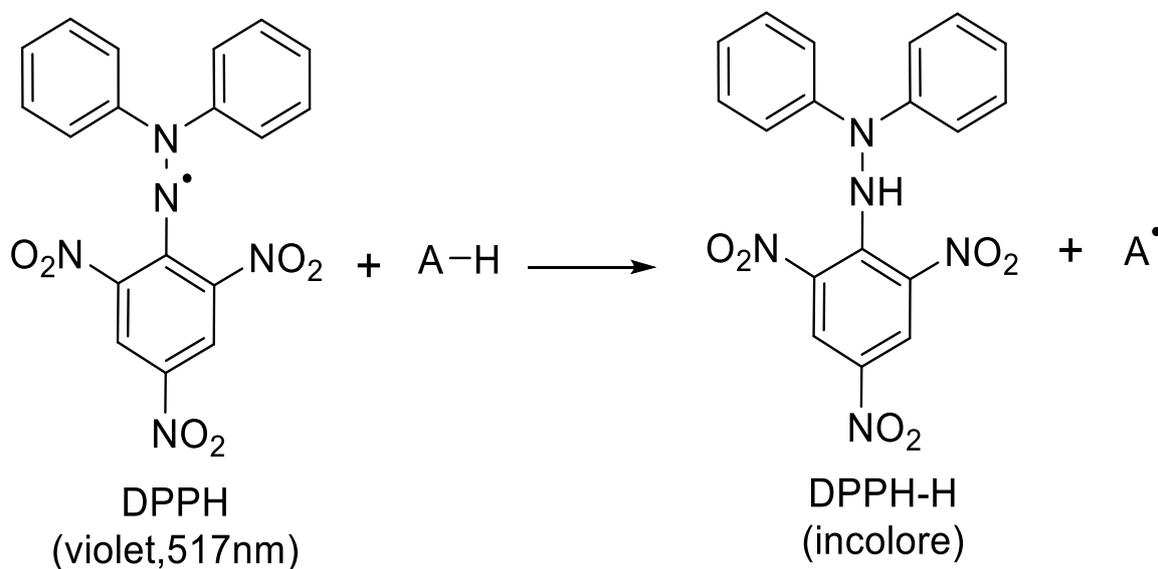


Figure 04 : Structure du DPPH avant et après la réaction avec un antioxydant

II.2. L'effet anti inflammatoire :

2.1. Généralités sur la réaction inflammatoire

2.1.1. Définition

L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression. Ce processus comprend des phénomènes généraux, exprimés biologiquement par le syndrome inflammatoire et cliniquement de façon variable, le plus souvent par de la fièvre et éventuellement une altération de l'état général et des phénomènes locaux où l'inflammation se déroule dans le tissu conjonctif vascularisé

Les tissus dépourvus de vaisseaux (cartilage, cornée) sont incapables de développer une réaction inflammatoire complète. Les tissus épithéliaux n'ont pas de rôle actif dans le déroulement de la réaction inflammatoire mais ils peuvent être altérés par l'agression qui déclenche l'inflammation puis être réparés au cours de la phase terminale de l'inflammation [6].

2.1.2. Étiologie

La réaction inflammatoire peut être déclenchée par plusieurs éléments :

- ❖ Les éléments physiques : la brûlure (chaleur), la gelure (froid).
- ❖ Les pathogènes microbiens
- ❖ Les produits chimiques : acide, base ...
- ❖ Les produits biologiques : toxines ...
- ❖ Les composées issues de la réaction immunitaire : cytokines... [7]

2.1.3. Types d'inflammation

L'inflammation est classée en deux catégories selon la durée et la cinétique du processus inflammatoires :

- **L'inflammation aiguë**

L'inflammation aiguë est définie comme une réponse tissulaire pouvant survenir dans les premières heures suivant la blessure, peut être déclenchée par la présence d'agents infectieux tels que la bactérie [8].

- **Phase vasculaire** : immédiate, de l'ordre de la minute, caractérisée par des modifications de la microcirculation locale.
- **Phase cellulaire** : successive à la mobilisation de plusieurs cellules, cette mobilisation va faciliter l'élimination des micros organismes pathogènes et des tissus lésés.
- **Phase de résolution** : qui en quelques jours, verra la restauration des tissus [7].

- **L'inflammation chronique**

L'inflammation chronique correspond à une inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évolue en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années.

On peut distinguer deux types de circonstances de survenue des inflammations chroniques :

- Les inflammations aiguës évoluent en inflammations prolongées subaiguës et chroniques lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus, ou lorsqu'une inflammation aiguë récidive de façon répétée dans le même organe en entraînant à chaque épisode des destructions tissulaires de moins en moins bien réparées ;
- Les inflammations peuvent parfois se manifester d'emblée sous une forme apparemment chronique. La phase aiguë vasculo-exsudative est passée inaperçue car brève ou asymptomatique. C'est souvent le cas de maladies auto-immunes et d'affections pour lesquelles les mécanismes immunitaires sont prépondérants (ex : hépatite auto-immune) [9].

2.1.4. Les médiateurs de l'inflammation

Un médiateur inflammatoire est une substance chimique qui intervient activement dans le déclenchement et le déroulement de la réaction inflammatoire. Il est d'origine cellulaire ou plasmatique [10].

Tableau 8 : Quelques médiateurs de l'inflammation [11]

Médiateur	Description
Histamine	La libération d'histamine des mastocytes lors des réactions anticorps antigène est bien connue, tout comme son implication dans la réponse inflammatoire aux lésions cutanées. De plus, un nombre accru de mastocytes sont présents dans la synoviale rhumatoïde et dans le poumon asthmatique, corrélés avec des niveaux élevés d'histamine.
Bradykinine	De petites quantités de bradykinine provoquent des douleurs, une vasodilatation et un œdème, contribuant toutes à l'inflammation. Une immunité réactive de type bradykinine a été détectée chez les exsudats inflammatoires pleuraux de rat. Les kinines sont aussi présentes dans les sécrétions nasales après provocation immunologique, et une kininogénase est libérée du poumon humain mastocytes.

Les prostaglandines	Une part des érythrocytes non nucléés, toutes les cellules sont capables de synthétiser les PG, qui sont libérés dans réponse à de nombreux types de traumatismes ou de perturbations de la membrane cellulaire.
----------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2.2. Les type des anti-inflammatoires :

Les anti-inflammatoire sont répartis en deux grands groupes :

2.2.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens

Les glucocorticoïdes sont la thérapie la plus efficace contrôle à long terme des cellules inflammatoires et immunitaires dans les voies respiratoires, en particulier dans l'asthme¹, ils sont capables d'inhiber toutes les phases de la réaction inflammatoire [12].

2.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments symptomatiques capables de s'opposer au processus inflammatoire, quelle qu'en soit la cause (mécanisme, chimique, infectieuse, immunologique), ils agissent sur les signes locaux de l'inflammation : rougeurs, chaleur, douleur et œdème

En outre, tous les AINS possèdent à côté de leur action anti-inflammatoire, une action antalgique et antipyrétique. Les AINS se caractérisent par l'absence d'une structure chimique stéroïdienne, s'opposant en cela aux corticostéroïdes anti-inflammatoires qui sont des glucocorticoïdes [13]

Les AINS appartiennent à diverses catégories mais sont tous capables de bloquer la formation de certaines substances comme les prostaglandines, médiateurs chimiques nécessaires au développement de l'inflammation. Ils sont surtout efficaces dans les phases aiguës de l'inflammation et sont utilisés en rhumatologie, en urologie (coliques néphrétiques), en gynécologie (règles douloureuses) [14].

Tableau 9 : Classification des anti-inflammatoires non stéroïdiens par demi-vie plasmatique. [15]

Courte demi-vie	< 6h	Longue demi-vie	> 6h
Aspirine, Diclofénac	3-4	Diflunisal	8–12
Ibuprofène	1-2,5	Naproxene	12–15
Etodolac	6-7	Salsalate	3,5–16
Kétoprofène	1,5-4	Sulindac	16–18
Fenoprofène	2-3	Piroxicam	24–38
Acide Mefanamique	2-4	Nabumetone	24
Meclofenamate	3-4	Oxaprozine	25
Indométacine	3-5	Phénylbutazone	77
Flurbiprofene	4-6		
Ketorolac	4-6		

Les salicylates appartiennent à ce type (AINS), et pour cela, nous avons mentionné le mécanisme d'action des AINS, ensuite, nous avons détaillé comment fonctionne les salicylates en prenant l'exemple de l'Aspirine.

2.3. Mécanismes d'action des AINS :

Le mécanisme d'action commun de tous les AINS est la diminution de la production de prostaglandines du fait de l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX) [13].

La COX, également désignée PGHS est un système enzymatique qui regroupe deux activités distinctes :

- Une activité dioxygénasique (COX), responsable de l'oxydation de l'acide arachidonique (AA) en prostaglandine G₂ (PGG₂)
- Une activité peroxydasique (POX) intervenant dans la réduction de l'hydroperoxyde PGG₂ en dérivé hydroxylé PGH₂.

La prostaglandine H₂ subit ensuite des transformations enzymatiques spécifiques pour donner les prostaglandines, la prostacycline (PGI₂) et le thromboxane A₂ (TXA₂).

Il existe deux principales isoformes de cyclooxygénase :

❖ COX-1 :

C'est l'isoforme constitutive, présente dans la plupart des tissus de l'organisme. Elle est impliquée dans la production de PGs à fonctions protectrices au niveau vasculaire (plaquettes sanguines, cellules endothéliales), au niveau de l'estomac et au niveau rénal [16].

❖ COX-2 :

Elle est principalement induite lors des phénomènes inflammatoires. Toutefois, la COX-2 est aussi exprimée constitutivement par certains tissus tels que le rein et le cerveau [17].

2.4. Mécanisme d'action des salicylates (Exp : Aspirine) :

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.

2.4.1. Mécanisme dépendant des COX

L'inhibition non sélective des COX (COX-1 et COX-2) est considérée comme le principal mécanisme impliqué dans les effets thérapeutiques de l'aspirine. L'aspirine se comporte comme un donneur de groupement acétylé à l'égard d'un résidu sérine (Ser 530) du site actif des deux isoformes.

Le blocage de la Ser 530 par acétylation est un mécanisme irréversible. L'aspirine est un inhibiteur mixte (COX-1 et COX-2). Toutefois, son affinité pour la COX-1 est environ 100 fois supérieure à celle observée pour la COX-2.

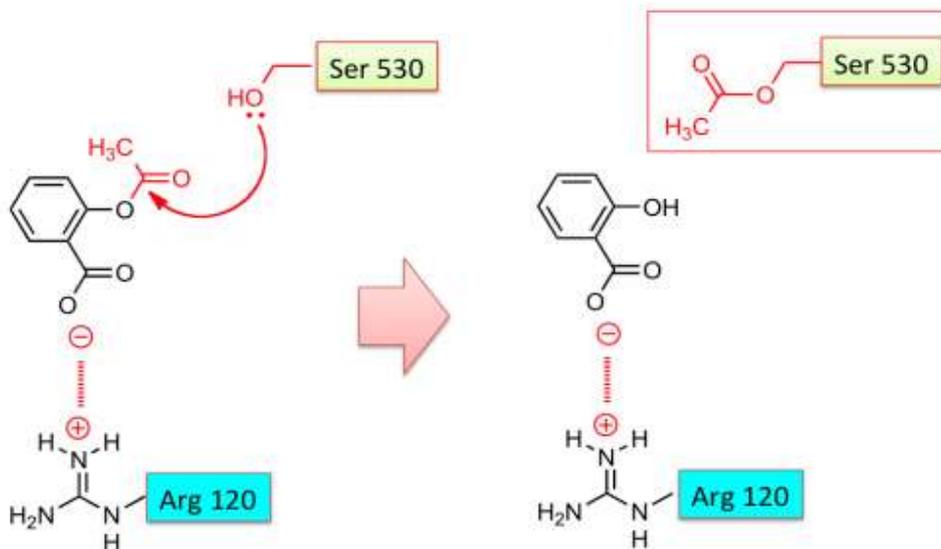


Figure 05 : Acétylation du site actif des COX par l'aspirine

2.4.2. Mécanismes indépendants des COX

L'acide salicylique ne possède aucune activité inhibitrice à l'égard des COX mais exerce toutefois une puissante action anti-inflammatoire. Deux mécanismes concernant la

signalisation cellulaire ont été avancés pour expliquer les effets bénéfiques de l'acide salicylique contre l'inflammation.

- a. Le blocage de l'activation du facteur nucléaire NF κ B pourrait expliquer l'absence d'expression des gènes intervenant dans l'inflammation. L'acide salicylique s'oppose notamment à la transcription du gène de la COX-2.

➤ Le NF κ B est un facteur de transcription impliqué dans la régulation de l'expression de gènes inductibles intervenant notamment dans la réaction inflammatoire. Le NF κ B est présent dans le cytoplasme sous forme de complexe avec une protéine inactivatrice I κ B. L'action d'une kinase spécifique (IKK-B) permet la phosphorylation d'I κ B et la libération de NF- κ B qui subit une translocation vers le noyau et se fixe sur l'élément de réponse nucléaire (NRE).

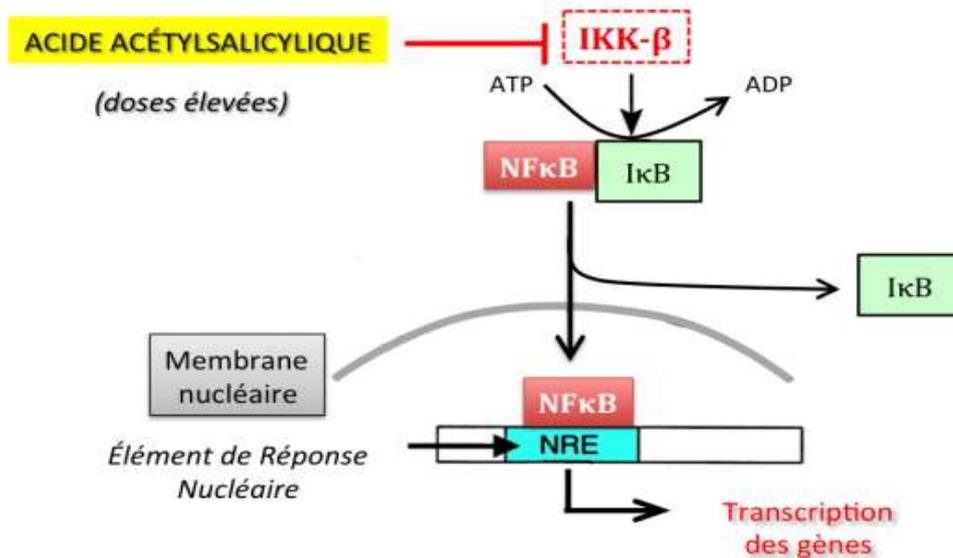


Figure 06 : Inhibition du facteur nucléaire Kappa B par les salicylés.

À doses élevées, les salicylates bloquent de manière indirecte l'activation du NF- κ B : l'inhibition concerne la kinase IKK-B, ce qui empêche la translocation de NF- κ B dans le noyau.

- b. L'activation de la voie de signalisation de l'AMPK dans les cellules macrophagiques a été également évoquée [18].

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] N. Derbal H. Fedali. *L'activité antioxydante, anti-inflammatoire et analgésique de plante médicinale Algérienne Inula. Viscosa*. Université des Frères Mentouri Constantine. 2015
- [2] Gueye P. M. *Phénotypes majeurs de l'haptoglobine humaine et stress oxydant induit par l'hémoglobine extra-érythrocytaire sur le globule rouge*. Thèse pour le doctorat Sciences Pharmaceutiques, Université Louis Pasteur, Strasbourg. 2007
- [3] Pastre J. *Interet de la supplementation en antioxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques*. Thèse pour le doctorat vétérinaire, l'université paul-sabatier de toulouse. 2005
- [4] Guillouty A. *Plantes médicinales et antioxydants*. Université toulouse III paul. 2016
- [5] Ekoumou C. *Etudes phytochimiques et pharmacologiques de 5 recettes traditionnelles utilisées dans le traitement des infections urinaires et de la cystite*. Thèse pharmacie, Bamako. 2003; p 145
- [6] Landy Y, Cies J-P. *Pharmacologie des cibles vers l'indication thérapeutique*, Dunod. 2003; p 140-141.
- [7] Weill B, Batteux F, Dhainaut J. *Immunopathologie et réactions inflammatoires*. Eds, De Boeck Université, Paris. 2003; p 12-23.
- [8] Charles N.S, Peter A.W et Derek W.G. *Fundamentals of Inflammation*. Cambridge University Press. 2010; p 2-3.
- [9] Rousselet M.C, Vignaud J.M, Hofman P et Chatelet F.P. *Inflammation et pathologie inflammatoire* (Chapitre 3). 2005
- [10] Larsen G.L, Henson P. M. *Mediators of inflammation*. Annu. Rev. Immunol. 1983; p 335-359
- [11] Vane J, Botting R. *Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs*. The FASEB Journal. 1987; 89-96.
- [12] Muster D. *Anti-inflammatory drugs*. EMC-Stomatologie 1. 2005; 21-29
- [13] Talbert M. *Guide pharmacologique*, LAMMARIE ,3éd, Paris. 1998
- [14] Caron A. *Larousse médical*, Larousse, Paris. 2006; p 81-82.
- [15] Ziltener J. L et al. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2010
- [16] Luong C et al. *Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2*. Nature Structural Biology, 3(11). 1996; p 927-933.
- [17] Rowlinson S.W et al. *A Novel Mechanism of Cyclooxygenase-2 Inhibition Involving Interactions with Ser-530 and Tyr-385*. J. Biol. Chem. 2003

[18] Steinberg G.R et al. AMPK : *mediating the metabolic effects of salicylate-based drugs?*
Trends in Endocrinology and Metabolism, Vol. 24(10). 2013; 481-487.

Chapitre III
Matériels et Méthodes

III.1. Etude pharmacologique *in vivo*

1.1. Les animaux

Les expériences de notre étude pharmacologique, ont été réalisées sur les rats albinos de la souche Wistar femelles pesants entre 93-146 grammes. Les rats ont été divisés en plusieurs groupes, dans des cages en plastique opaques. Ils ont libre accès à l'eau et à la nourriture, et la température de l'animalerie était maintenue entre 16° et 20°.

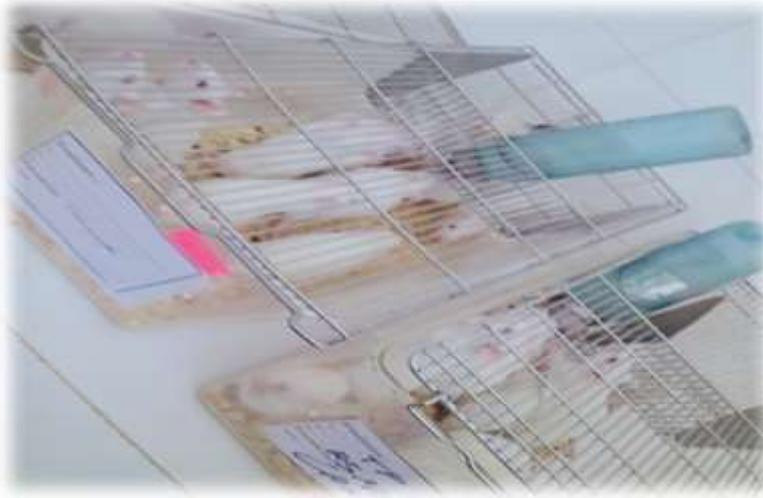


Figure 07 : Les cages qui regroupent les rats d'expérience.

1.2. Préparation des solutions administrées

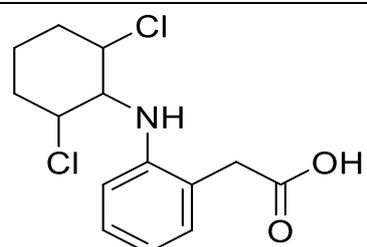
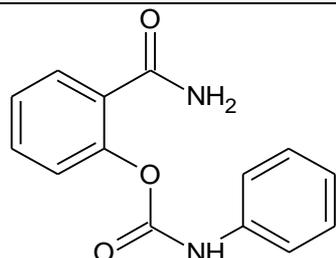
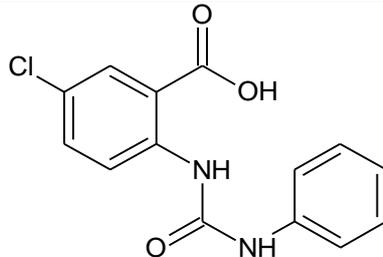
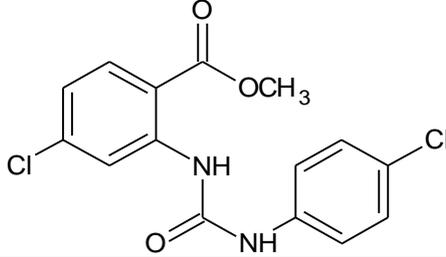
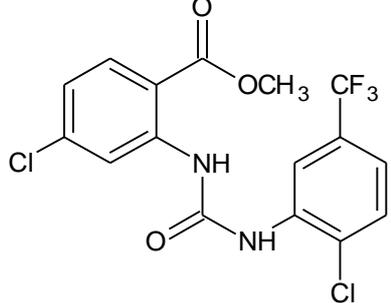
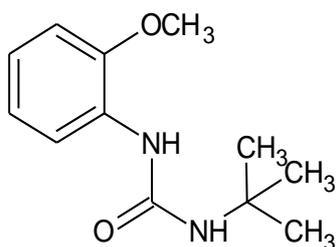
Nous avons administré pour les rats une dose qui correspond à leur poids corporel. Les solutions à administrer, à chaque rat, ont été préparées juste avant l'administration, en solubilisant la quantité du produit à tester dans l'eau physiologique.

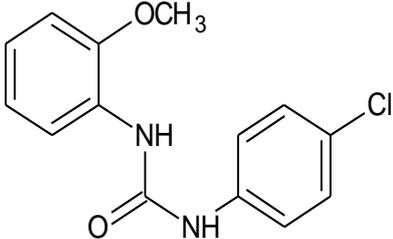
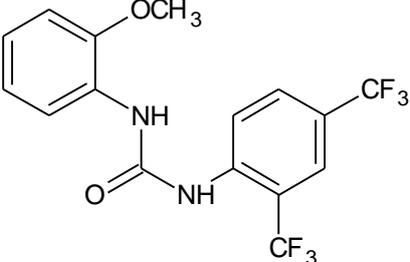
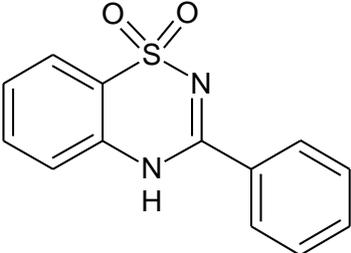
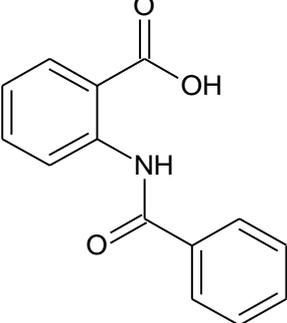
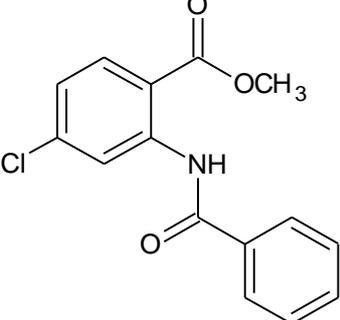


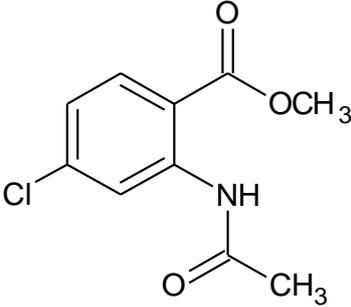
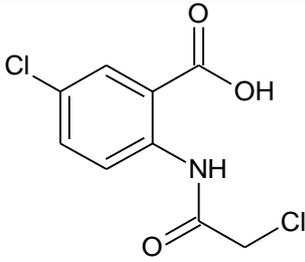
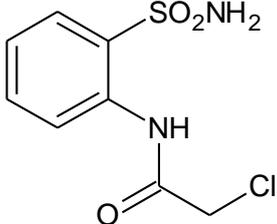
Figure 08 : Administration orale (gavage gastrique) des solutions.

Les composés à testés (analogues d'acide salicylique) sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 10 : Liste des composés à tester.

Composé	Structure
Diclofénaac	
K102	
K104	
K110	
K111	
K120	

K121	
K122	
K125	
K126	
b3	

b7	
b10	
b12	

1.3.L'activité anti-inflammatoire

1.3.1. Protocole expérimental

1.3.1.1. Prétraitement par les analogues

Une demi-heure avant l'injection de la carragénine, un effectif de 40 rats pesant 93-146 g est divisé selon le nombre des composés, le diamètre de la patte a été mesuré avant l'injection de la carragénine. Chaque groupe reçoit par voie orale les solutions expérimentales comme suit :

- ✓ Groupe témoin (n=4) : une solution de NaCl (0,9%) puis injecté par la carragénine (non traité) pour suivre l'inflammation.
- ✓ Groupe standards (n=4) : l'anti-inflammatoire Diclofénac avec une posologie de 50mg/kg, dissout dans NaCl (0,9%).
- ✓ Groupes analogues (n= 4) : les composés à testés (50mg/kg) dissout dans NaCl (0,9%).

Les tests anti-inflammatoires de nos composés ont été réalisés sur les deux pattes arrières droite et gauche alternativement.

1.3.1.2. Induction de l'inflammation

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 a été sélectionné. Des œdèmes au niveau des pattes de rats sont induits après injection subplantaire (intra articulaire) d'une solution de carragénine au niveau de la patte arrière des rats, une 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. Les rats utilisés sont privés de nourriture et d'eau pendant 12 heures avant la période d'expérimentation [1]

➤ Injection de la carragénine

Une 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 NaCl (0,9%).



Figure 09 : Injection subplantaire de la carragénine.

1.3.2. Évaluation de l'activité anti-inflammatoire

➤ Mesure de l'œdème

Le diamètre de la patte a été mesuré, à l'aide d'un micromètre digital avant et après induction de l'œdème à des intervalles d'une heure moins quart (45min) pendant cinq heures. L'évolution de l'œdème de la patte a été déterminée chaque 45 min jusqu'à 5 heures.



Figure 10 : Mesure le diamètre de la patte avant et après l'injection.

➤ **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 l' $n^{\text{ème}}$ heure 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*

❖ Activité antioxydants

L'effet anti-radicalaire des produits étudiés a été évalué *in vitro* par la méthode de DPPH (2,2-diphényl-2-picryl-hydrazyle) décrite par Ohinishi [2]

Le DPPH (C₁₈H₁₂N₅O₆) est solubilisée dans le méthanol absolu pour en obtenir une solution de 0,2 mM.

1mL de chacun des produits à différentes concentrations (0-400 µg/ml) sont ajoutés à 1 ml de la solution méthanoïque du DPPH (0,2 mM).

Après 30 min d'incubation dans l'obscurité et à la température ambiante, l'absorbance a été lue à λ=517 nm. Le Vitamine C (acide ascorbique) (0-400 µg) a été également utilisés comme références.

L'effet antioxydant des analogues de l'AS est exprimé en pourcentage de réduction de DPPH selon la formule suivante :

$$\% \text{ de réduction} = \frac{(\text{Abs contrôle} - \text{Abs échantillon})}{\text{Abs contrôle}} \times 100$$

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Winter C.A, Risley E.A, Nuss G.W. *Carrageenin-induced oedema in hind paw of the rats as an assay of anti-inflammatory drug*. Proc Soc Exp Biol Med.1962; p 544-547
- [2] Ohinishi M, Morishita H, Iwahashi H, et al. *Inhibitory effects of chlorogenic acids on linoleic acid peroxidation and haemolysis*. Phytochemistry.1994; 579-583.

Chapitre IV

Résultats et discussion

IV.1. L'évaluation de l'activité anti inflammatoire:

L'injection de la carragénine dans la patte du rat provoque une douleur locale et une réaction inflammatoire, qui est une méthode appropriée pour évaluer les agents anti-inflammatoires.

Cette technique est sélectionnée en raison de sa simplicité d'exécution, de sa rapidité d'induction des symptômes caractéristiques de l'inflammation (développement de l'œdème dans l'heure qui suit l'injection, avec un effet maximal au bout de 5 heures) et également en raison de sa reproductibilité.

Cette étude est réalisée en mesurant le diamètre de la patte des rats chaque 45 min pendant 5h après l'administration du composé.

1.1. Comparaison entre le diclofénac pure et commercialisé :

Au début, nous avons comparé le diclofénac pure et commercialisé afin de sélectionner le meilleur standard pour l'interprétation des résultats.

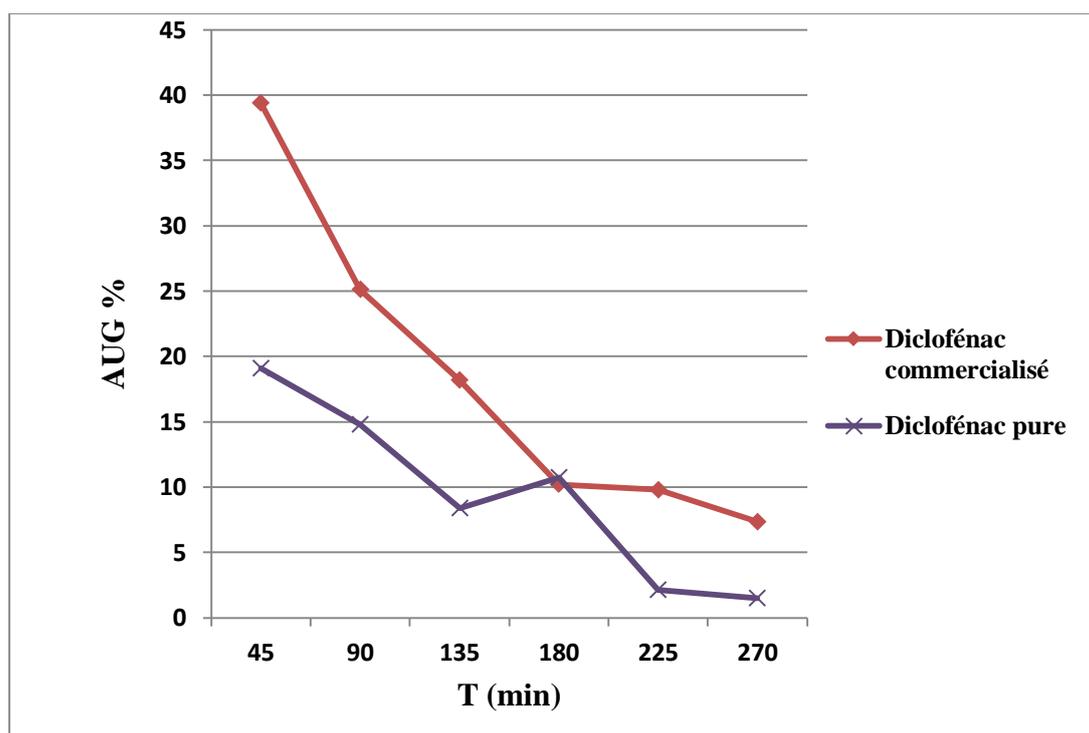


Figure 11 : Les courbes des pourcentages d'AUG du Diclofénac pure et commercialisé.

Après l'administration orale du diclofénac (Figure 11) on remarque que le diclofénac pure présente un effet important dès la première heure (19.09%) par rapport au diclofénac commercialisé (39.38%), cet effet a été exercé jusqu'à l'obtention des valeurs proches des AUG (61.86%,63.71%) à 180 min. Puis, on note une diminution progressive du pourcentage

d'AUG jusqu'à ce qu'il atteigne 7,34% à 270 min, tandis que les taux d'AUG pour le diclofénac pure sont bien moindres.

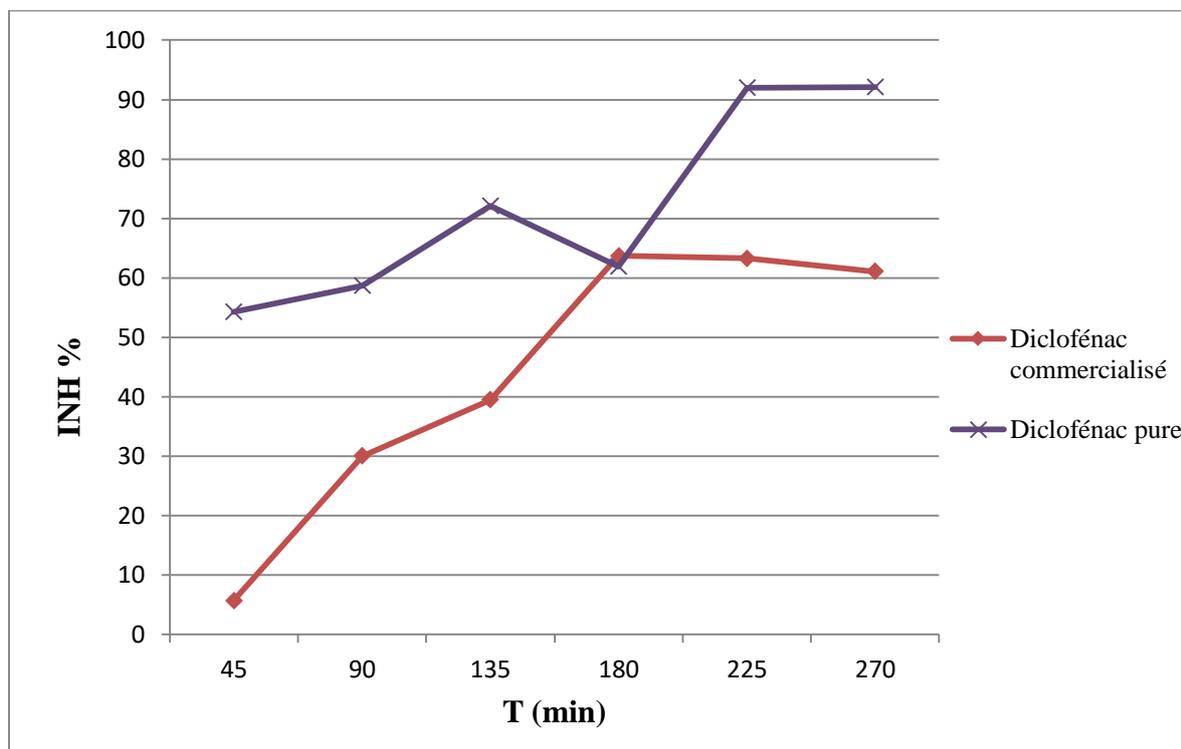


Figure 12 : Les courbes des pourcentages d'INH de Diclofénac pure et commercialisé.

La Figure 12 montre les courbes des taux d'INH du diclofénac pure et du diclofénac commercialisé : Concernant la courbe du diclofénac commercialisé, on observe une augmentation progressive des valeurs d'INH après l'administration, qui atteignent 63,71% à la 180e min, c'est le moment où le diclofénac commercialisé donne son effet maximal. Tandis que le lot du diclofénac pure, les valeurs d'INH augmentent progressivement après l'administration jusqu'à atteindre son effet maximal de 92,05% à 270min, ce qui nous confirme la grande efficacité du diclofénac pure par rapport au diclofénac commercialisé.

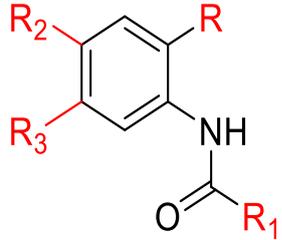
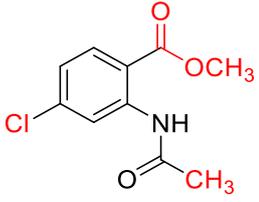
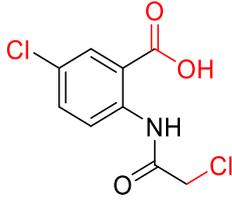
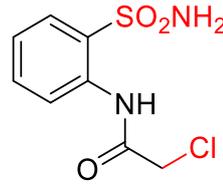
Sur la base de ces résultats, nous avons utilisé le diclofénac pure à la place du diclofénac commercialisé pour l'interprétation des résultats de ce travail.

1.2. Les composés testés :

Tout d'abord, les composés sont divisés selon leur squelette en groupes. Nous avons réalisé des courbes comparatives des pourcentages d'AUG et d'INH des lots traités par les composés testés (témoin, diclofénac, les analogues). Le but de cette étude est d'identifier l'efficacité des composés testés par rapport au diclofénac.

1.2.1. Groupe 01 : Les composés b7, b10, et b12

Tableau 11 : les composés du groupe 01

Le squelette de base	b 7	b 10	b 12
	<p>R—Ester R₁—Méthyle R₃—Chlorure</p> 	<p>R—Carboxyle R₁—Chlorométhyle R₂—Chlorure</p> 	<p>R— sulfonamide prim. — chlorométhyle</p> 

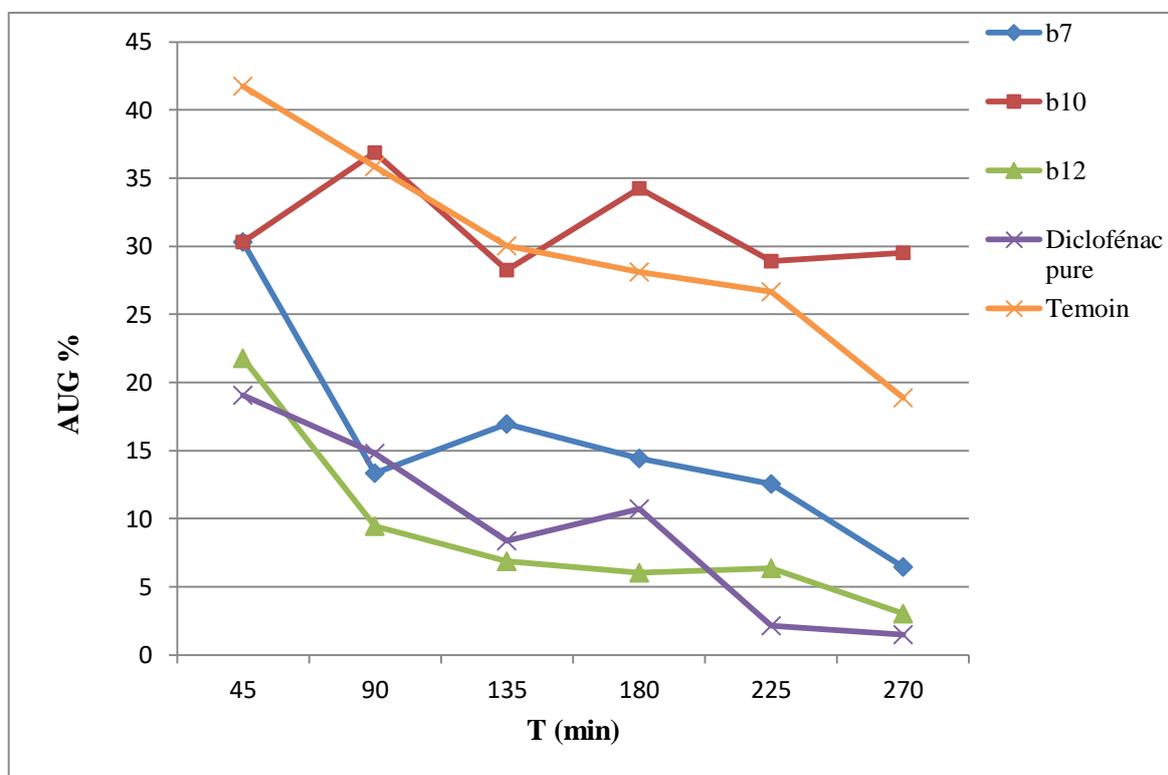


Figure 13 : Les courbes des pourcentages d'AUG des composés b7, b10, b12.

➤ **Composé b7**

Les rats traités par le composé b7 présente un effet anti inflammatoire satisfaisant, le pourcentage d'AUG diminue très rapidement de 30,32% à 13,33% à la 90e min comme est-il montré dans la courbe (Figure 13), puis il augmente un peu plus tard et revient à décliner progressivement et régulièrement jusqu'à atteigne 6,48% à 270 min.

En ce qui concerne les taux d'INH de lot traité par le composé b7 (Figure 14), on observe un effet important de 62,83% à 90e min, puis elle diminue à 43,5% à la 135e min, pour remonter progressivement jusqu'à atteindre sa valeur maximale à la 270 min (65,65%).

On constate que le composé b7 possède un effet anti-inflammatoire mais son efficacité est bien inférieure à celle du diclofénac pure.

➤ Composé b10

La courbe d'AUG (Figure 13) nous montre des résultats fluctuants et irréguliers après l'administration du composés b10, les pourcentages d'AUG de ce composé sont très proches des valeurs de témoin, notamment entre 90e et 135e min, ce qui signifie que le composé est inefficace et n'a aucun effet anti-inflammatoire.

➤ Composé b12

Concernant le composé b12 Les pourcentages d'AUG diminuent progressivement et régulièrement après l'administration comme le montre la courbe représentée dans la Figure 13. Ces rapports sont bien inférieurs aux taux d'AUG de témoin, ce qui indique l'effet anti inflammatoire de ce composé.

Les valeurs d'efficacité inhibitrice du composé b12 sont représentées dans la Figure 14, on note une augmentation progressive des valeurs, atteignant son effet maximal de 83,94% à la 270 min (Cette valeur était susceptible d'augmenter si plus de temps avait été disponible), mais ce composé reste Moins efficace que le diclofénac pure.

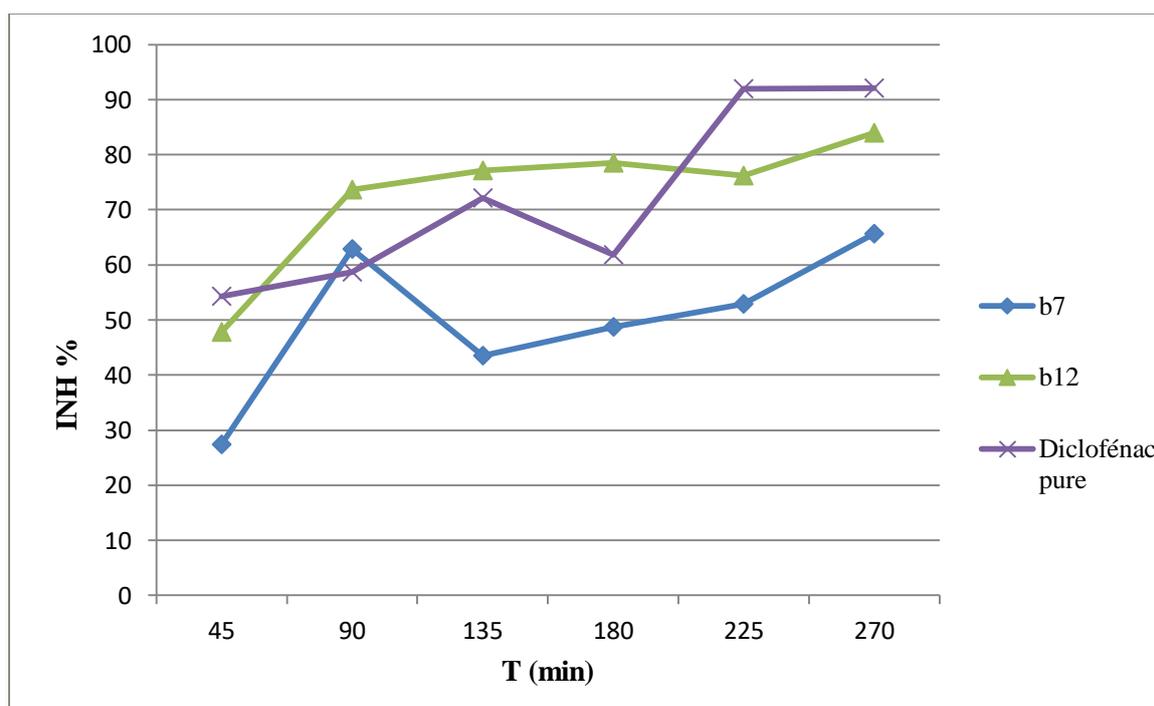


Figure 14 : Les courbes des pourcentages d'INH des composés b7, b10, b12.

D'après les résultats obtenus, on constate que :

- L'efficacité du : **b12 > b7**.
- Le composé b10 n'est pas actif à 50mg/kg

1.2.2. Groupe 02 : Les composés K104, K110, et K111.

Tableau 12 : les composés du groupe 02

Le squelette de base	K104	K110	K111
	<p>R—Hydrogène R₁—Cycle benzène R₂—Chlore</p>	<p>R—Méthyle R₁—Chlorobenzène R₃—Chlore</p>	<p>R—Méthyle R₁—Chlorotrifluorobenzyl R₃—Chlore</p>

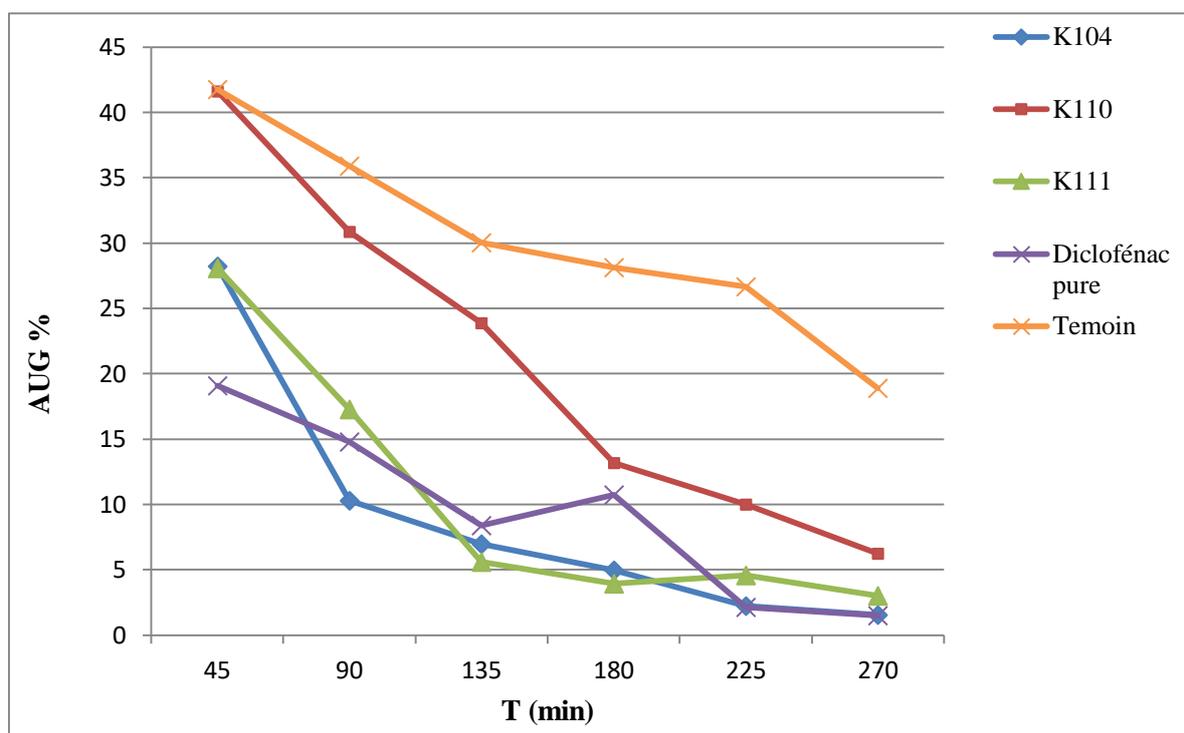


Figure 15 : Les courbes des pourcentages d'AUG des composés K104, K110, K111

➤ **Composé K104**

Le taux d'AUG du lot traité par ce composé diminue progressivement comme montré la Figure 15. Le composé a donné des bons résultats par rapport au témoin, ce qui confirme la présence d'un effet anti-inflammatoire.

L'administration des rats par le composé K104 présente une efficacité inhibitrice (INH%) moins importante que le diclofénac (32,28%, 54,27% respectivement) à la première heure. Après cela, le composé K104 entraîne un effet plus abondant par rapport au diclofénac entre 90 et 180 minutes. Les valeurs d'INH du composé K104 et du diclofénac continuent d'augmenter progressivement jusqu'à l'obtention des valeurs maximale égale à 91,83% et 92,05% respectivement comme le montre la Figure 16. Le composé a donné des excellents résultats par rapport au diclofénac pure.

➤ **Composé K110**

Ce composé exerce son effet anti-inflammatoire après une heure d'administration. Le pourcentage d'AUG (Figure 15) diminue progressivement et régulièrement après administration, ce qui indique que le composé possède un effet anti inflammatoire.

Concernant le pourcentage d'INH représenté dans la Figure 16, le taux d'INH augmente progressivement et régulièrement après l'administration de composés K110, et il atteint sa valeur maximale de 66,87% à 270 min. Ces valeurs nous montrent la présence d'un effet satisfaisant, mais il reste moins efficace que le médicament standard.

➤ **Composé K111**

En analysant la courbe (Figure 15), on observe que le taux d'AUG a diminué progressivement jusqu'à 135 min. Après 135 min, on assiste à une légère diminution ce qui nous mène à conclure que ce composé possède un effet satisfaisant dès les trois premières heures d'administration.

Cela est confirmé par les valeurs des taux d'INH (Figure 16), ou on observe une augmentation progressive jusqu'à 135min. Entre 100 et 210 min le composé présente une efficacité très importante que celle du diclofénac (86.01%). A partir de 225 min le diclofénac reprend son efficacité.

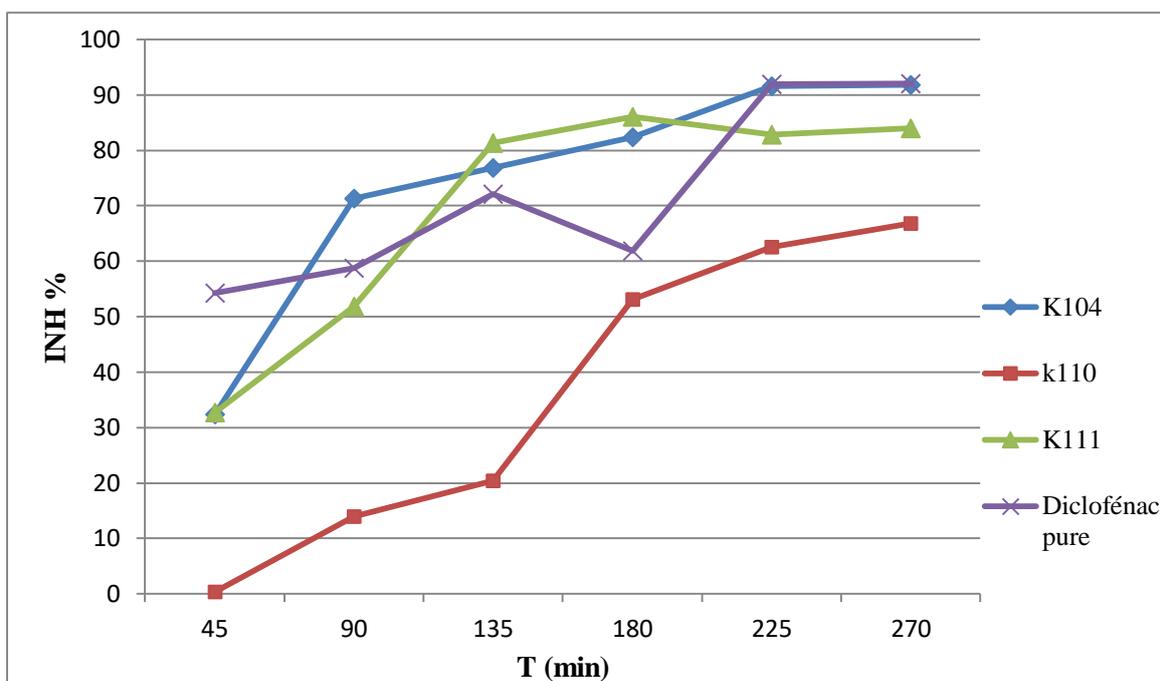


Figure 16 : Les courbes des pourcentages d'INH des composés K104, K110, K111.

D'après les résultats obtenus, on constate que :

- L'efficacité du : **K104 > K 111 > K110.**

1.2.3. Groupe 03 : Les composés K120, K121, et K122.

Tableau 13: les composés du groupe 03

Le squelette de base	K 120	K 121	K 122
	<p>R — Tert-Butyle</p>	<p>R — Chlorobenzène</p>	<p>R — 2,4-Bis (trifluorométhyl) – benzène</p>

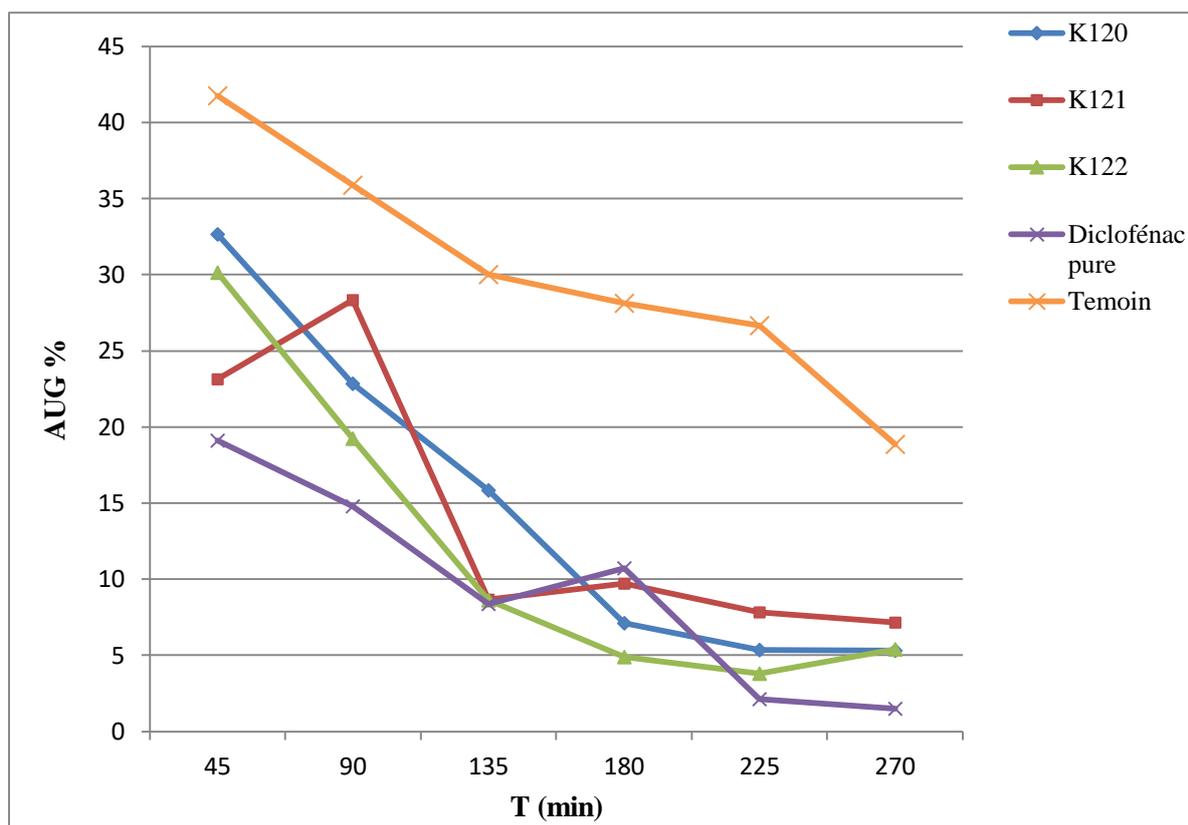


Figure 17 : Les courbes des pourcentages d'AUG des composés K120, K121, K122

➤ **Composé K120**

Les taux d'AUG diminuent progressivement et continuellement après l'administration du composé K120 (Figure 17). Les pourcentages d'AUG de ce composé sont moins abondant que les valeurs de témoin ce qui indique la présence d'un effet anti inflammatoire.

Pour les pourcentages d'inhibition (Figure 18), on observe une augmentation progressive des valeurs du lot traité par le composé K120 jusqu'à l'obtention d'une efficacité maximale de 79,88% à 225 min. ce composé présente un effet très satisfaisants mais il reste moins efficace que le diclofénac pure.

➤ **Composé K121**

Après l'administration, les pourcentages d'AUG de ce composé ne sont pas stables, augmentant à un moment et diminuant à l'autre. On observe une forte diminution de entre 90 et 135 min de 28.32 % à 8.68 %. 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 18, on observe une perturbation des valeurs enregistrées. Ce composé présente un effet maximale de 71,08% à 135min, cette valeur est très proche de celle du diclofénac pure (72.15%). C'est le moment où

l'efficacité du composé K121 a commencé à apparaître. Après 135 min, les pourcentages d'INH ont continué à osciller avec des valeurs inférieures à celles du diclofénac pure.

On constate que l'administration orale de ce composé entraîne un effet anti-inflammatoire satisfaisant et non stable.

➤ Composé K122

Le taux d'AUG commence à diminuer progressivement et régulièrement après l'administration du composé jusqu'à 225 min (Figure 17). Ces proportions indiquent clairement la présence d'un effet anti inflammatoire en les comparant avec le lot témoin.

La Figure 18 nous montre une augmentation graduelle de la valeur d'INH après l'administration du produit. La valeur maximale d'INH est de 85,77% à 225 min, ces valeurs nous confirment que ce composé possède une efficacité importante pendant les 225 premières min. Après 225 min, on observe une diminution de l'efficacité ce qui nous mène à proposer qu'on doit re-administrer le composé à nouveau pour continuer son efficacité. Les valeurs enregistrées pour ce composé présentent une efficacité très satisfaisante que les deux autres du groupe 03, mais elle reste moins importante que celle du diclofénac pure.

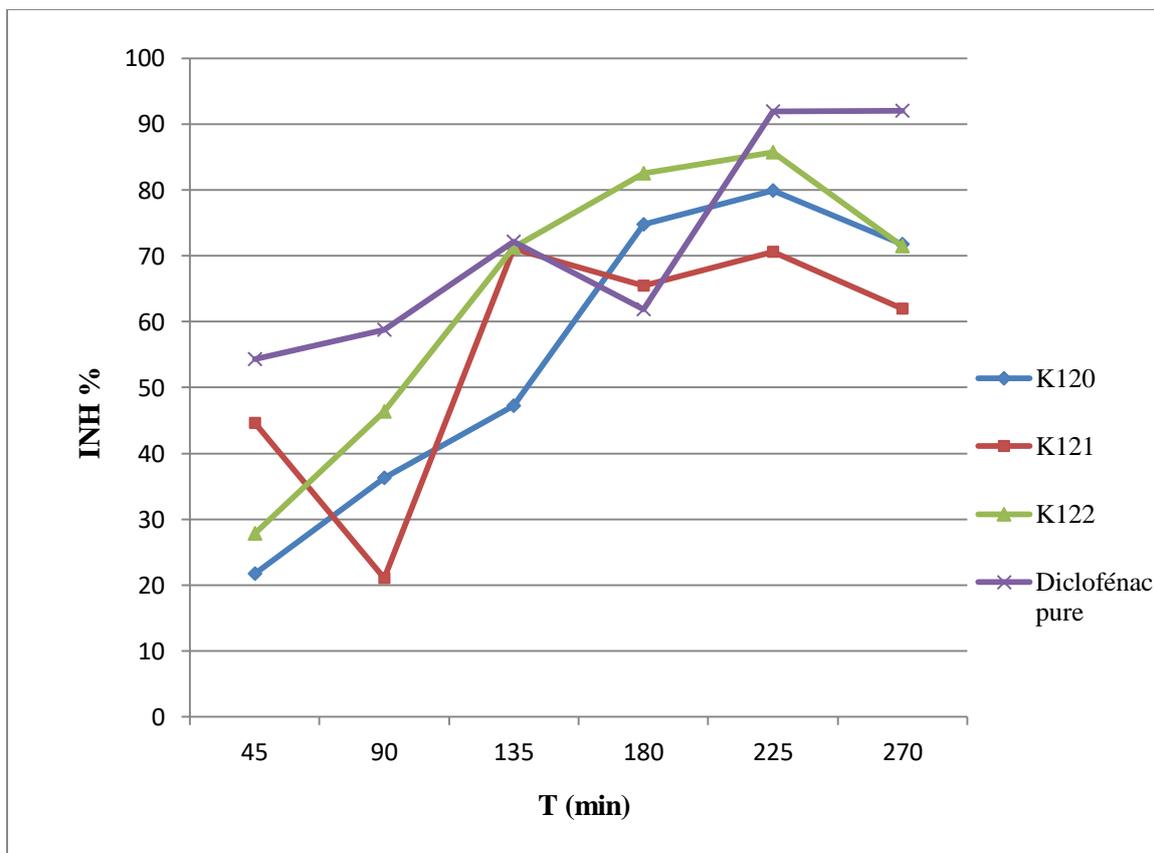


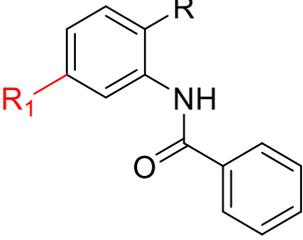
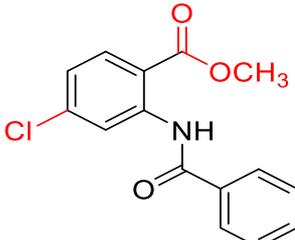
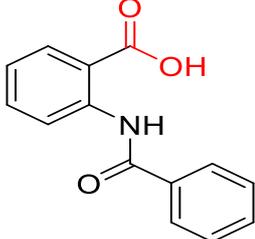
Figure 18 : Les courbes des pourcentages d'INH des composés K120, K121, K122

D'après les résultats obtenus, on constate que :

- L'efficacité du : **K122 > K 120 > K121**

1.2.4. Groupe 04 : Les composés b3 et K126.

Tableau 14 : les composés du groupe 04

Le squelette de base	b 3	K 126
	<p>R — Ester R₁ — Chlorure</p> 	<p>R — Carboxyle</p> 

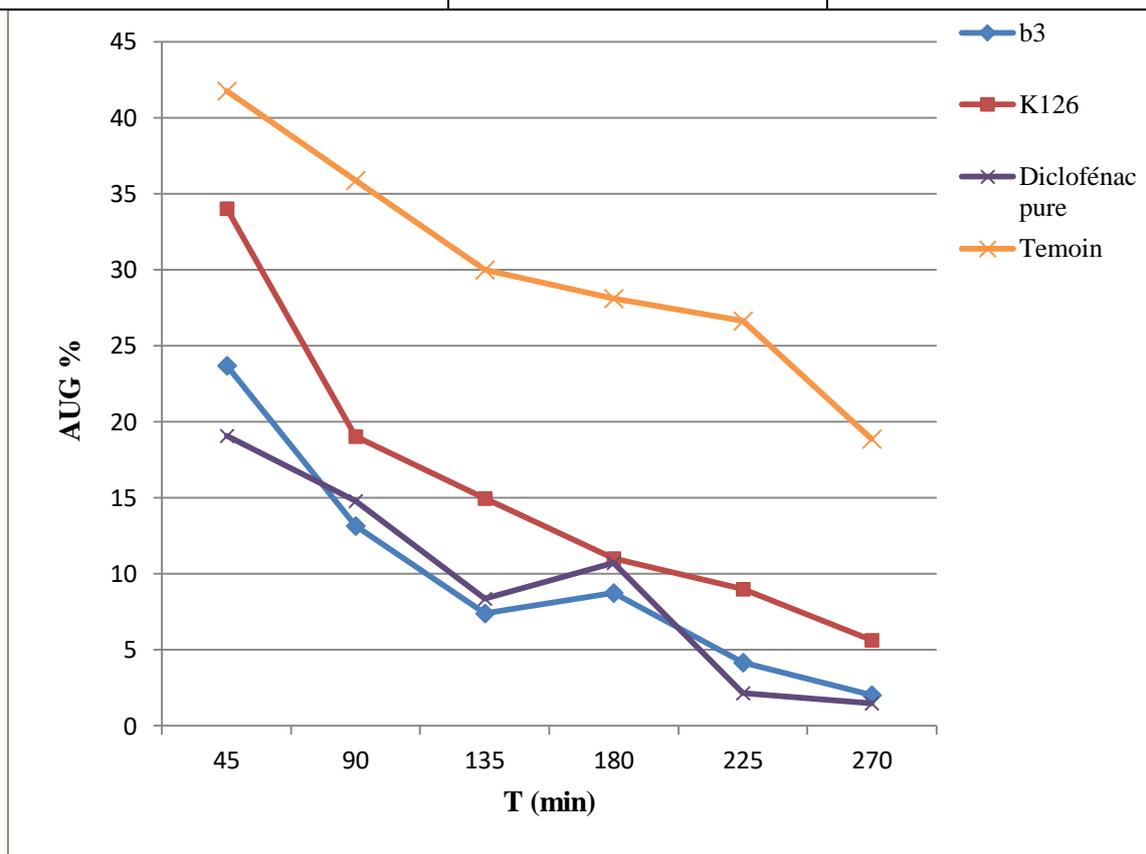


Figure 19 : Les courbes des pourcentages d'AUG des composés b3, K126

➤ Composé b3

L'administration de composés b3 provoque une diminution progressive du pourcentage d'AUG par rapport au groupe témoin (Figure 19). Cela nous montre la présence d'un effet anti-inflammatoire.

Concernant les pourcentages d'inhibition de ce composé (Figure 20), on remarque une augmentation progressive des valeurs d'INH après l'administration, ces valeurs sont très satisfaisantes que celle du diclofénac pure entre 90 et 180 min, à partir de 180 min le diclofénac pure a reprend son efficacité de 92,05%, ainsi que pour le composé b3 qui a exercé un effet maximal de 89,18%.

➤ Composé K126

Les pourcentages d'AUG des rats administrés par le composé K126, diminuent progressivement (Figure 19), ce qui indique la présence d'un effet anti-inflammatoire.

Alors que la courbe d'INH (Figure 20) montre une augmentation progressive et régulière des rapports d'INH juste après l'administration de composé, le pourcentage d'INH du composé se rapproche étroitement de celui du diclofénac pure à 180 min, et il atteint sa valeur maximale de 68,57% à 270 min. Ces valeurs nous confirment la présence d'une efficacité satisfaisante.

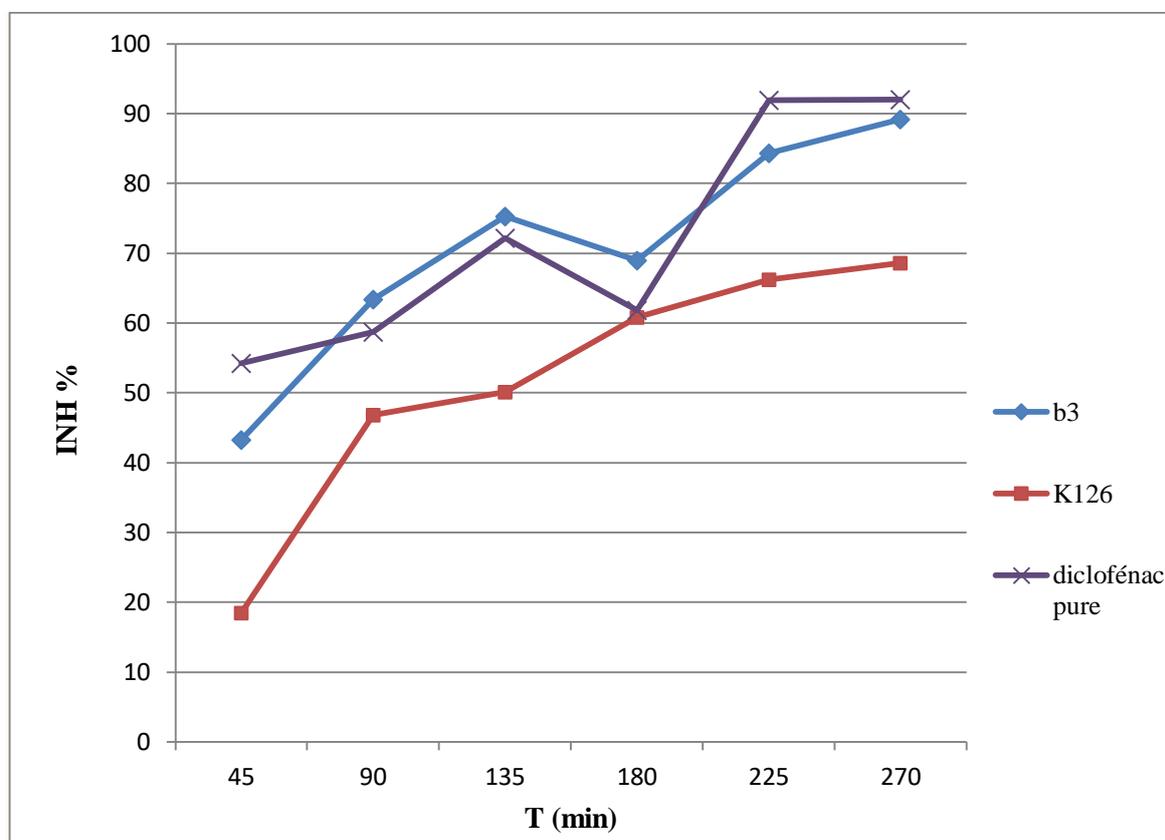


Figure 20 : Les courbes des pourcentages d'INH des composés b3, K126

D'après les résultats obtenus, on constate que :

- L'efficacité du : **b3 > K 126**

1.2.5. Groupe 05 : Le composé K102.

Tableau 15 : le composé du groupe 05.

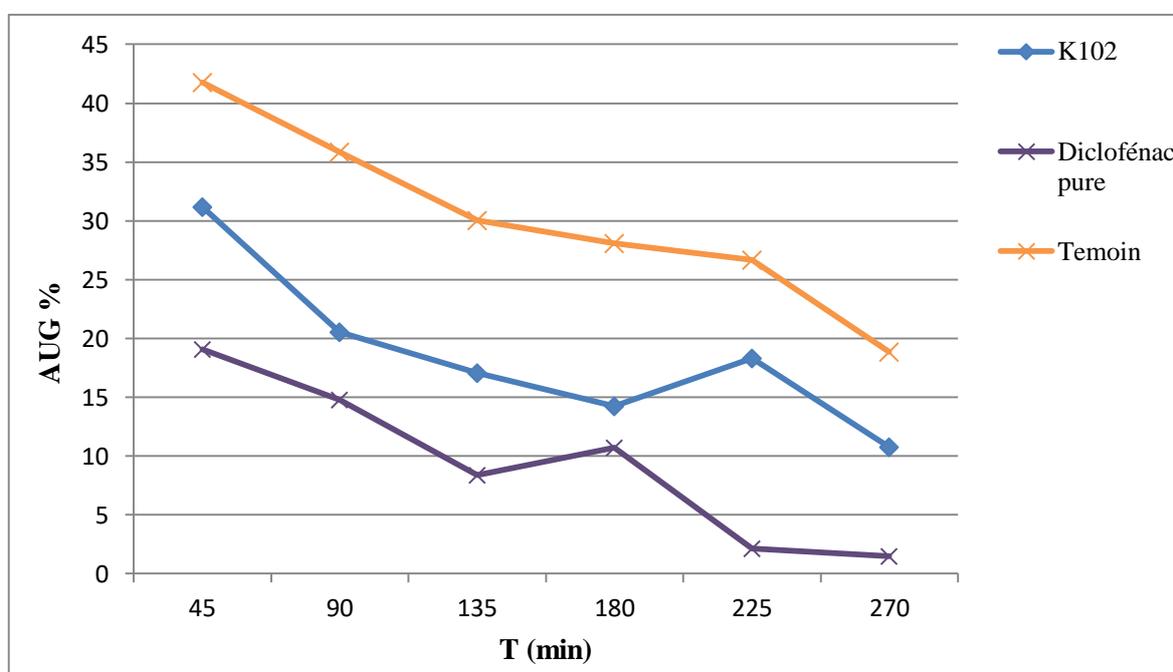
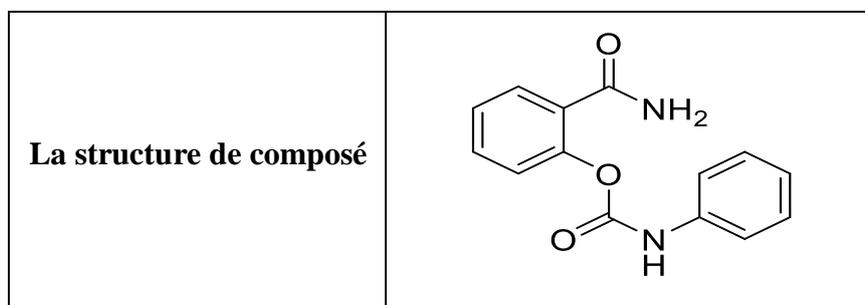


Figure 21 : La courbe des pourcentages d'AUG du composé K102

➤ Composé K102

Après l'administration du produit K102, les pourcentages d'AUG (Figure 21) diminuent progressivement jusqu'à 180min, où il assiste à une légère augmentation suivie d'une diminution du taux d'AUG. Ces résultats confirment la présence d'un effet anti-inflammatoire en comparant avec le groupe témoin.

Le pourcentage d'INH du composé K102 représenté dans la Figure 22 augmentent progressivement et irrégulièrement jusqu'à la 180 min, où ils atteignent une valeur maximale

de 49,23% ce qui est considéré faible par rapport à la valeur du diclofénac pure. Une efficacité plus importante est susceptible d'être obtenue avec une posologie plus élevée.

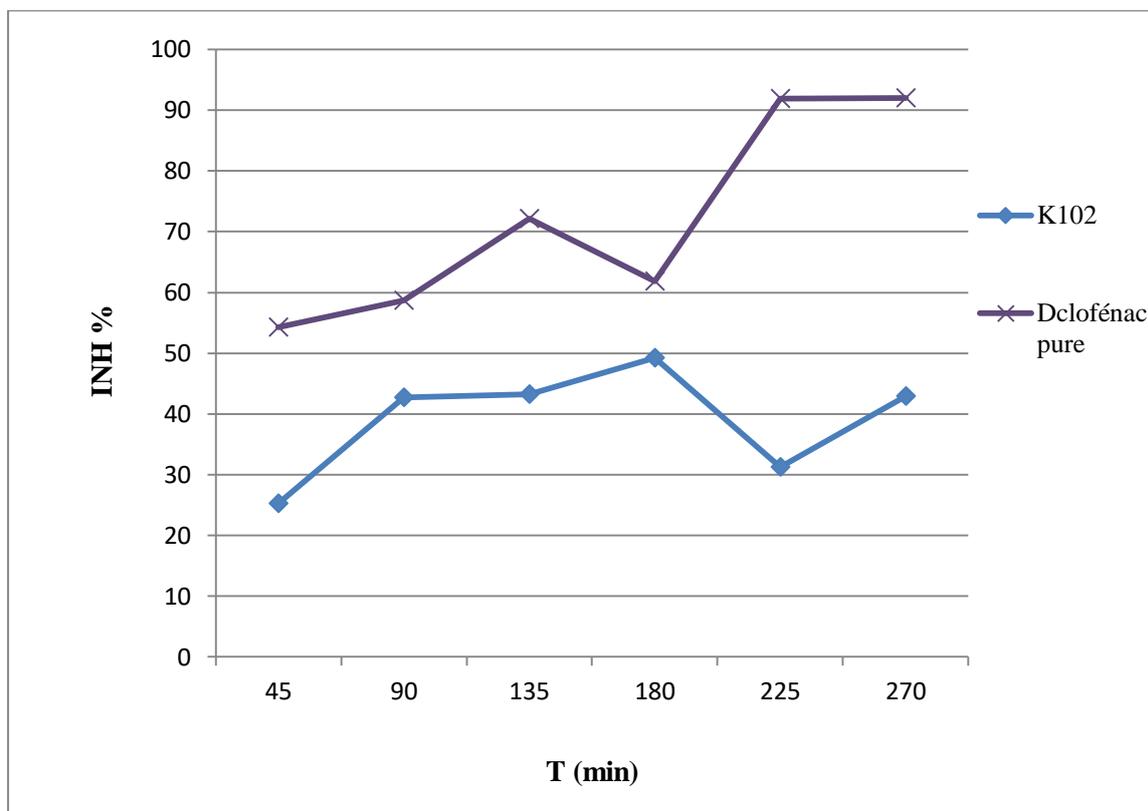


Figure 22 : La courbe des pourcentages d'INH du composé K102

1.2.6. Groupe 06 : Le composé K125

Tableau 16 : le composé du groupe 06.

<p>La structure de composé</p>	
--------------------------------	--

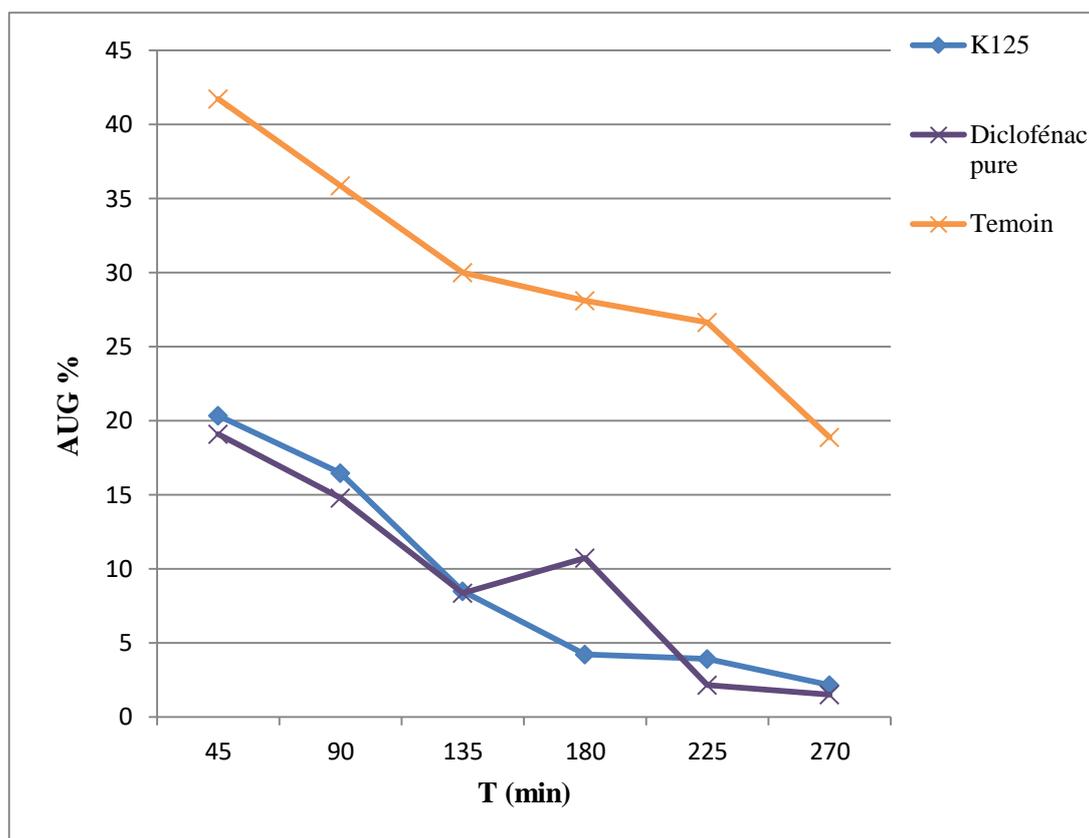


Figure 23 : la courbe des pourcentages d'AUG du composé K125

➤ Composé K125

La Figure 23 montre que les taux d'AUG du composé K125 diminuent progressivement durant les 270 min de l'expérience, avec des valeurs bien inférieures à celles du témoin alors le composé K125 possède un effet anti inflammatoire.

Ainsi que pour les taux d'INH du composé K125 (Figure 24), on observe une augmentation progressive et parallèle au diclofénac pure jusqu'à 180 min où les valeurs d'inhibition du composé deviennent plus importantes que celles du diclofénac pure. Ensuite, le diclofénac reprend son efficacité maximale à 225 min, légèrement supérieure à celle du composé, qui atteint sa valeur maximale de 88.71% à 270 min. Généralement on peut dire que le composé K125 a donné une excellente efficacité.

*Conclusion et
perspectives*

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les essais précliniques sont une étape essentielle dans le développement de médicaments afin de démontrer l'activité pharmacologique d'un produit naturel ou synthétique.

L'effet anti-inflammatoire des analogues de l'acide salicylique est évalué dans ce travail. Les résultats obtenus montrent que les produits ont une activité anti-inflammatoire.

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire des produits montre que ces analogues possèdent un pouvoir pharmacologique variable selon leur squelette, ce qui supporte leur usage industriel dans la fabrication des médicaments comme des principes actifs pour le soulagement de diverses affections inflammatoires.

On peut alors constater que nos produits sont comparables au médicament de référence.

Ce travail n'est qu'un premier pas pour la découverte de nouvelle substance active, il sera complété par d'autres études plus approfondies dans l'avenir par ce qui suit :

- Comprendre les doses convenables de chaque produit,
- Poursuivre les tests antioxydants afin de confirmer l'usage thérapeutique de ces composés.

Annexes des tableaux

Tableau 17 : les pourcentages AUG et INH du compose b3

b3						
D ₀ (mm)	4,543					
T (min)	45	90	135	180	225	270
D _m (mm)	5,62	5,14	4,88	4,94	4,73	4,636
AUG %	23,7	13,14	7,41	8,73	4,18	2,04
INH %	43,23	63,36	75,31	68,94	84,31	89,18

Tableau 18 : les pourcentages AUG et INH du compose b7

b7						
D ₀ (mm)	4,32					
T (min)	45	90	135	180	225	270
D _m (mm)	5,63	4,896	5,053	4,943	4,863	4,6
AUG %	30,32	13,33	16,96	14,42	12,56	6,48
INH %	27,37	62,83	43,5	48,7	52,87	65,65

Tableau 19 : les pourcentages AUG et INH du compose b10

b10						
D ₀ (mm)	4,563					
T (min)	45	90	135	180	225	270
D _m (mm)	5,946	6,246	5,853	6,126	5,883	5,91
AUG %	30,3	36,88	28,27	34,25	28,92	29,52
INH %	27,42	-2,81	5,82	-21,84	-8,51	-56,43

Tableau 20: les pourcentages AUG et INH du compose b12

b12						
D ₀ (mm)	4,513					
T (min)	45	90	135	180	225	270
D _m (mm)	5,496	4,94	4,823	4,786	4,8	4,65
AUG %	21,78	9,46	6,86	6,04	6,35	3,03
INH %	47,83	73,62	77,14	78,51	76,17	83,94

Tableau 21 : les pourcentages AUG et INH du compose K102

K102						
D ₀ (mm)	3,994					
T (min)	45	90	135	180	225	270
D _m (mm)	5,24	4,814	4,678	4,564	4,726	4,424
AUG %	31,19	20,53	17,05	14,27	18,32	10,76
INH %	25,29	42,76	43,2	49,23	31,25	42,97

Tableau 22 : les pourcentages AUG et INH du compose K104

K104						
D ₀ (mm)	5,17					
T (min)	45	90	135	180	225	270
D _m (mm)	6,63	5,702	5,53	5,426	5,286	5,25
AUG %	28,23	10,29	6,96	4,95	2,24	1,54
INH %	32,38	71,31	76,81	82,39	91,59	91,83

Tableau 23 : les pourcentages AUG et INH du compose K110

K110						
D ₀ (mm)	4,186					
T (min)	45	90	135	180	225	270
D _m (mm)	5,928	5,478	5,186	4,738	4,604	4,448
AUG %	41,61	30,86	23,88	13,18	9,98	6,25
INH %	0,33	13,96	20,45	53,11	62,55	66,87

Tableau 24 : les pourcentages AUG et INH du compose K111

K111						
D ₀ (mm)	4,426					
T (min)	45	90	135	180	225	270
D _m (mm)	5,668	5,19	4,674	4,6	4,628	4,56
AUG %	28,06	17,26	5,6	3,93	4,56	3,02
INH %	32,79	51,88	81,34	86,01	82,88	83,99

Tableau 25 : les pourcentages AUG et INH du compose K120

K120						
D ₀ (mm)	4,812					
T (min)	45	90	135	180	225	270
D _m (mm)	6,384	5,912	5,574	5,154	5,07	5,068
AUG %	32,66	22,85	15,83	7,1	5,36	5,32
INH %	21,77	36,29	47,26	74,74	79,88	71,8

Tableau 26 : pourcentages AUG et INH du compose K121

K121						
D ₀ (mm)	4,236					
T (min)	45	90	135	180	225	270
D _m (mm)	5,216	5,436	4,604	4,648	4,568	4,54
AUG %	23,13	28,32	8,68	9,72	7,83	7,17
INH %	44,59	21,04	71,08	65,42	70,61	62

Tableau 27 : les pourcentages AUG et INH du composé K122

K122						
D ₀ (mm)	4,896					
T (min)	45	90	135	180	225	270
D _m (mm)	6,372	5,838	5,318	5,136	5,082	5,16
AUG %	30,14	19,24	8,61	4,9	3,79	5,39
INH %	27,8	46,36	71,31	82,56	85,77	71,43

Tableau 28 : les pourcentages AUG et INH du composé K125

K125						
D ₀ (mm)	5,052					
T (min)	45	90	135	180	225	270
D _m (mm)	6,08	5,884	5,48	5,266	5,25	5,16
AUG %	20,34	16,46	8,47	4,23	3,91	2,13
INH %	50,85	54,11	71,78	84,95	85,32	88,71

Tableau 29 : les pourcentages AUG et INH du composé K126

K126						
D ₀ (mm)	4,826					
T (min)	45	90	135	180	225	270
D _m (mm)	6,468	5,746	5,548	5,36	5,26	5,098
AUG %	34,02	19,06	14,96	11	8,99	5,63
INH %	18,51	46,86	50,16	60,86	66,26	68,57

Tableau 30 : les pourcentages AUG et INH du diclofénac pure

Diclofénac pure						
D ₀ (mm)	4.66					
T (min)	45	90	135	180	225	270
D _m (mm)	5.55	5.35	5.05	5.16	4.76	4.73
AUG %	19.09	14.80	8.36	10.72	2.14	1.50
INH %	54.27	58.73	72.15	61.86	91.96	92.05

Tableau 31 : les pourcentages AUG et INH du diclofénac commercialisé

Diclofénac commercialisé						
D ₀ (mm)	4.90					
T (min)	45	90	135	180	225	270
D _m (mm)	6,83	6.13	5.79	5.40	5.38	5.26
AUG %	39.38	25.10	18.16	10.20	9.79	7.34
INH %	5.67	30.02	39.50	63.71	63.26	61.10

Tableau 32: les pourcentages AUG du témoin

Témoin						
D ₀ (mm)	5.22					
T (min)	45	90	135	180	225	270
D _m (mm)	7.39	7.09	6.87	6.68	6.61	6.20
AUG %	41.75	35.87	30.02	28.11	26.65	18.87

Résumé

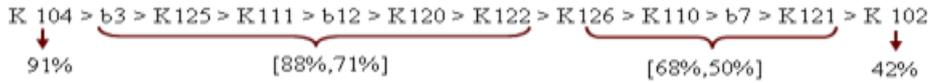
Ce mémoire comporte une évaluation de l'activité anti-inflammatoire in vivo des analogues de l'acide salicylique selon la méthode de WINTER évaluée chez les rats model de la patte inflammatoire.

En effet, un effectif de 40 rats est utilisé, ces rats sont réparties en plusieurs lots (quatre rats par lot), chaque lot reçoit respectivement par voie orale d'une solution de NaCl (0,9%) (Groupe témoin), diclofinac 50 mg/Kg (groupe standard), les composés à tester (50 mg / Kg).

Une heure après les souris de tous les groupes reçoivent une injection de carragénine à 1 %. L'œdème est évalué par la mesure du diamètre (mm) de la patte avant et à des intervalles d'un quart d'heure, pendant 5 heures après injection de la carragénine.

Nos résultats montrent que l'injection de la carragénine (1 %) entraîne une augmentation du volume de la patte des rats de tous les lots. De plus, l'administration orale du diclofénac (50 mg/Kg) réduit l'augmentation de l'œdème de la patte de rats.

Le traitement par les analogues de l'AS à la dose de 50 mg/Kg, exerce une action anti-inflammatoire qui varie en fonction du squelette du composé après une heure d'administration comme suit :



L'ensemble de ces résultats montre que la plus part de nos composés exerce un effet anti-inflammatoire et par ce fait il pourrait être utilisé comme composés alternatifs particulièrement dans la prévention contre l'inflammation.

Mots clés : Acide salicylique et ses dérivés, activité anti-inflammatoire.

Abstract

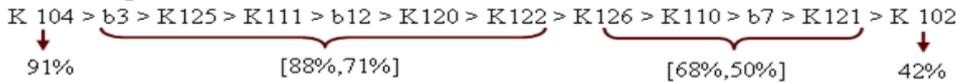
This thesis includes an evaluation of the anti-inflammatory activity in vivo of salicylic acid analogues according to the WINTER method evaluated in model rats of the inflammatory paw.

Indeed, a number of 40 rats was used, these rats are divided into several groups (four rats per group), each group receives respectively orally a solution of NaCl (0.9%) (control group), diclofenac 50 mg / Kg (standard group), the compounds to be tested (50 mg / Kg).

One hour later, the mice of all groups are injected with 1% caragenin. Edema is evaluated by measuring the diameter (mm) of the front paw and at 45 min, for 5 hours after injection of caragenin.

Our results show that the injection of caragenin (1%) caused an increase in the paw volume of rats of all groups. In addition, oral administration of diclofenac (50 mg / Kg) reduces the increase in paw edema in rats.

Treatment with AS analogues at a dose of 50 mg / kg exerts an anti-inflammatory action which varies depending on the skeleton of the compound after one hour of administration as follows:



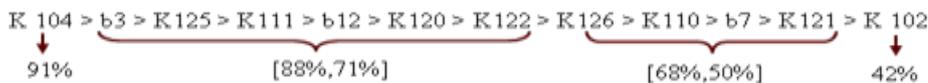
Taken together, these results show that most of our compounds exert an anti-inflammatory effect and therefore could be used as alternative compounds particularly in the prevention of inflammation.

Keywords: Salicylic acid and its derivatives, anti-inflammatory activity.

المخلص

تتضمن هذه الرسالة تقييمًا للنشاط المضاد للالتهاب لمشتقات حمض الساليسيليك وفقًا لطريقة WINTER التي تم تطبيقها على القدم الخلفية للفئران، إذ تم استخدام 40 فأر، حيث تم تقسيم هذه الفئران إلى عدة دفعات (أربعة فئران لكل دفعة)، كل دفعة تستقبل على التوالي محلول كلوريد الصوديوم (0.9%) (مجموعة الشواهد)، ديكلوفيناك 50 مغ/كغ (مجموعة معيارية) والمركبات المراد اختبارها (50 مغ/كغ) بعد ساعة، يتم حقن الفئران من جميع المجموعات بمحلول الكارجينين ذو تركيز 1%. يتم تقييم الورم عن طريق قياس قطر القدم الخلفية (مم) وعلى فترات تقدر بساعة إلا ربع، لمدة 5 ساعات بعد حقن الكارجينين.

تظهر نتائجنا أن حقن الكارجينين (1%) تسبب في زيادة حجم قدم الفئران من جميع الدفعات. بالإضافة إلى ذلك، فإن تناول الديكلوفيناك عن طريق الفم (50 مغ/كغ) يقلل من الزيادة في الورم. يؤدي العلاج باستخدام النظائر بجرعة 50 مغ/كغ إلى تأثير مضاد للالتهابات يختلف باختلاف هيكل المركب بعد ساعة واحدة من الإعطاء على النحو التالي:



تُظهر هذه النتائج أن معظم مركباتنا لها تأثير مضاد للالتهابات و بالتالي يمكن استخدامها كمركبات بديلة خاصة للوقاية من الالتهاب.

الكلمات المفتاحية : حمض الساليسيليك ونظائره ، الفعالية المضادة للالتهاب