



N°

Année : 2016 – 2017

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

NOMEL BEUGRE BRUCE

**Evaluation de l'activité analgésique et antioxydante du
derivé 4-chloro de l'imidazopyridine-chalcone**

Soutenue publiquement le.....

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur MENAN EBY IGNACE, Professeur titulaire
Co-Directeur de thèse : Madame KOUAKOU SIRANSY, Professeur titulaire
Co-Directeur de thèse : Monsieur OUATTARA MAHAMA, Maître de conférences agrégé
Assesseurs : Monsieur AMIN N.CHRISTOPHE, Maître de conférences agrégé
: Madame AKE EDJEME N'GUESSAN ANGELE, Maître de conférences agrégé



«La vie est comme une bicyclette. Pour garder l'équilibre, il faut avancer». «N'essayez pas de devenir un homme qui a du succès. Essayez de devenir un homme qui a de la valeur»- Albert Einstein

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT DE L'UFR
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †
	Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur KONE-BAMBA Diénéba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1. PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
Mmes AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire

M.	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M.	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
M.	MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M.	YAVO William	Parasitologie - Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
Mme	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
M.	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
M.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie

	OUATTARA Mahama	Chimie organique, Chimie thérapeutique
Mmes	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
M.	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3.MAITRES ASSISTANTS

M.	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
	AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
	ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Sante Publique
M	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mmes	AYE-YAYO Mireille	Hématologie
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
M.	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mmes	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mme	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mmes	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
M.	MANDA Pierre	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie

M. YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie moléculaire

4.ASSISTANTS

M.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé publique
	BLAO-N'GUESSAN Amon Rebecca J.	Hématologie
M.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, chimie thérapeutique
M.	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mmes	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
M.	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie

	KOUAME Jérôme	Santé publique
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
M.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie organique, chimie thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN-AMONKOU Anne Cynthia	Législation
	ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie organique, chimie thérapeutique
	TANOH-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M.	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mme	TUO Awa	Pharmacie Galénique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme	YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie

5.CHARGEES DE RECHERCHE

Mme	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Santé publique

6.ATTACHE DE RECHERCHE

M.	LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique
----	-------------------------	---------------------

7.IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

I. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. PROFESSEURS

M.	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2. MAITRES DE CONFERENCES

M.	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3. MAITRE-ASSISTANT

M.	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
----	---------------------	------------------------

4. NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
	COULIBALY Gon	Activité sportive
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM	KOFFI ALEXIS	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE
L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé
	Chef de département	
Professeurs	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Maître-Assistant
	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître-Assistant
	APETE Sandrine	Assistante
	DJATCHI Richmond Anderson	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire
	Chef de Département	
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis	Maître-Assistant
	YAYO Sagou Eric	Maître-Assistant
	KONE Fatoumata	Assistante
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Assistante
	YAPO-YAO Carine Mireille	Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire
		Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Professeur Titulaire
	DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Maitre-Assistant
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Maitre-Assistant
	AYE-YAYO Mireille	Maitre-Assistant
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Maitre-Assistant
	ADIKO Aimé Cézaire	Assistant
	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Assistante
	KABLAN-KASSI Hermance	Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
	N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S.	Assistante
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle	Professeur Titulaire
	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
	GBASSI Komenan Gildas	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BROU Amani Germain	Assistant
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Assistant
	TRE Eric Serge	Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur OUATTARA Mahama Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeur YAPI Ange Désiré Maître de Conférences Agrégé

Docteur COULIBALY Songuigama Assistant

KACOU Alain Assistant

KOUAHO Avi Kadio Tanguy Assistant

N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul Assistant

SICA-DIAKITE Amelanh Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur MENAN Eby Ignace H. Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs YAVO William Professeur Titulaire

DJOHAN Vincent Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ANGORA Kpongbo Etienne Maître-Assistant

BARRO KIKI Pulchérie Maître-Assistant

KASSI Kondo Fulgence Maître-Assistant

KONATE Abibatou Maître-Assistant

VANGA ABO Henriette Maître-Assistant

MIEZAN Jean Sébastien Assistant

TANOH-BEDIA Valérie Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE,

1. COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur KOFFI Armand A. Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeurs AMARI Antoine Serge G. Maître de Conférences Agrégé

	DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S.	Maître-Assistant
	N'GUESSAN Alain	Maître-Assistant
	ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille	Assistante
	LIA Gnahoré José Arthur	Attaché de recherche
	NGUESSAN Kakwokpo Clémence	Assistante
	N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia	Assistante
	TUO Awa	Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGRAMIE,

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold	Maître-Assistant
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistant
	ADIKO N'dri Marcelline	Chargée de recherche
	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Assistante
	ODOH Alida Edwige	Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal	Professeur Titulaire
		Chef de Département
	KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Professeur Titulaire
	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AMICHIA Attoumou M	Assistant
	BROU N'Guessan Aimé	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé
		Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Maître-Assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire
		Chef de département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	MANDA Pierre	Maître-Assistant
	DIAKITE Aissata	Maître-Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-Assistante
	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-Assistante
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Chargée de Recherche
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Assistante
	KOFFI Kouamé	Assistant
	NGBE Jean Verdier	Assistant



DEDICACES

A l'Eternel Dieu Tout puissant

*Toi qui
représente
la lumière
de mon existence.*

Que de grâces reçues de ta part.

*A toi le très Haut, le très Grand, le Clément,
l'Omniscient, l'Omnipotent, le Tout Puissant,
le très miséricordieux,
merci d'avoir permis à ce parcours d'aboutir à son terme.
Que l'Honneur et la Gloire te reviennent d'éternité en éternité.*

A ma très chère mère TCHOTCHO YOU NAOMIE,

*Affable, honorable, aimable : Tu représentes 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 me rappellerai toujours de l'enfance où tu te
battaais acharnement pour assurer notre subsistance .Ta prière et ta
bénédictio n m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes
études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour
exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de
me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge
adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants
suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce
travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout
puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur*

A mon feu père,

Homme modeste, humble, l'admiration que j'ai pour toi est sans limite.

L'amour que tu as porté en si peu de temps à tes enfants, la dignité, l'éducation et le sens de l'honneur nous servent de modèle. A peine mes 10 ans, je ne t'ai plus revu jusqu'aujourd'hui et je ne te reverrai plus jamais mais je n'oublierai jamais quand tu me disais « Quand tu tiens une machette, taches toi de la tenir solidement jusqu'à ce que l'arbre tombe ». Ce travail est le tien. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais décevoir ta mémoire. Cette thèse, t'est dédiée à titre posthume.

A Mon père adoptif AGNEROH SOUH JOEL,

Toi qui n'a jamais su faire la différence entre tes enfants et ceux des autres parce que pour toi tous les enfants étaient les tiens. Toi qui m'a toujours dit de prioriser les études. Toi qui as semé en moi à tout point de vue et qui m'as fait la grâce de prononcer aussi le mot papa. Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A Madame AGNEROH,

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

A une personne qui m'a tout donné sans compter.

Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi. J'implore Dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide à te compenser tous les malheurs passés. Je te dédie cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements. Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études. J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect. Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

A Mon oncle pasteur TCHOTCHO EBOU NICODEME et son EPOUSE ABLE THERESE,

Pour votre amour, vos prières et vos encouragements qui m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Je suis sûr que vous êtes fiers de moi aujourd'hui. Vous êtes pour moi une source inépuisable de sagesse. Il y a tant de chaleur dans la bonté de vos cœurs. Vous qui avez semé en moi en tout point de vue. Vous qui avez achevé mon éducation. Il n'y a aucun mot qui suffit pour vous dire merci, je vous aime énormément et je suis vraiment très fier d'être votre fils

J'implore Dieu pour qu'il vous garde en bonne santé et qu'il me permette de profiter de ma présence à vos côtés.

A vous mes frangins SESS, SORO, DJE et DELPIERRE

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères sur qui je peux compter. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A Mes amis de la faculté,

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée. Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles

A mes frères et sœurs,

Mes frères AGNEROH, AKADJE, LASME et sœurs BLANDINE, ESSI, WRONG et YEDIANE qui m'ont été « le père et la mère », les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Vous m'avez toujours accompagné dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite

A mes cousins, cousines, tantes et oncles,

*NAMEL, GNAGNE, DEMEL, ETEKOU, ABAH,
YANN, OUTOU, OUTOUMEL, M'BAFOUET,
AMARI, LOYOU, MELEME, AKPODJE, NANE, ANI, BOTTI,
AKME, WANWE, OLIVIER, JC, KOCK,
LOKPYOW, BADI, AGNESS, MAROUANE, YEBLE*

En témoignage de mon attachement et de ma grande considération. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'avais depuis toujours pour vous honorer.

A tous mes amis,

*Je pense à NANDO, GUYZO, ELADE, LES TIAPANI, DELMAS,
BILYBILY, LATH, AFFI*

Merci pour votre soutien.

*A DOCTEUR KOFFI ETTE ET A TOUT LE PERSONNEL DE LA
PHARMACIE CARREFOUR KOWEIT DE YOPOUGON*

Merci pour votre soutien, encouragement et compréhension.

*Je vous dédie particulièrement cette thèse que vous m'avez aidé à
réaliser.*

A tous ceux que je n'ai pas cités

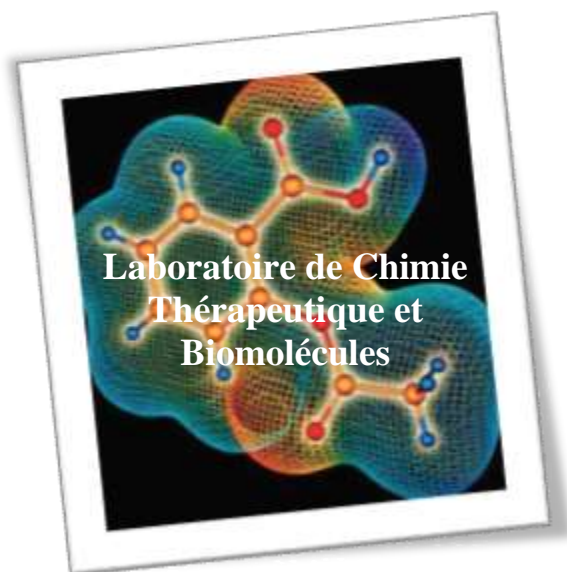
*Je voudrais en fin exprimer ma sincère reconnaissance envers toutes
les personnes qui m'ont aidé tout au long de ce travail pour leur
sympathie, aide et encouragement.*

A tout le monde merci du fond du cœur.

Que Dieu vous bénisse!!!



REMERCIEMENTS



AU PROFESSEUR OUATTARA MAHAMA

Je voulais vous exprimer toute ma reconnaissance pour votre contribution à la réussite de ce travail. Votre très grande humilité, vaillance et votre quête insatiable de l'amour du savoir m'ont dirigé vers des réflexions qui m'ont permis d'assimiler davantage les composantes de ce projet. Il vous revient le mérite de nous avoir prodigué un enseignement profitable et une formation complète. Soyez assuré de mon profond respect et de ma vive reconnaissance pour m'avoir fait bénéficier de votre expérience, de votre rigueur scientifique et professionnelle.

AU PROFESSEUR YAPI DESIRE

Merci pour la formation rigoureuse reçue de votre part.

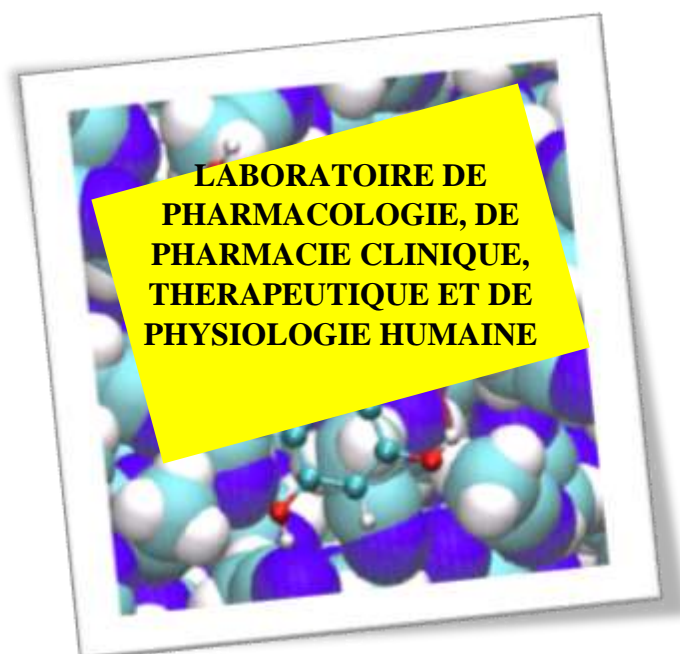
Veillez trouver ici cher maître, l'expression de toute ma reconnaissance et de l'infini respect que nous vous témoignons.

Aux Docteurs COULIBALY SONGUIGAMA et N'GUESSAN JEAN PAUL

Je souhaite également souligner ma reconnaissance envers mes conseillers, Dr. Jean P. et Dr. Coulibaly pour leur temps et l'entraide qu'ils m'ont apportés. Je suis certain que vous serez d'éminents chercheurs qui traverseront toute une galaxie de connaissances scientifiques dans votre carrière professionnelle. Un merci particulier à Dr Jean P qui s'est décarcassé de façon inconditionnelle à s'impliquer dans la rédaction intégrale de ce travail.

À toute l'équipe du département de chimie organique et thérapeutique.

Merci pour votre soutien et votre collaboration.



AU PROFESSEUR KOUAKOU SIRANSY GISELE

J'exprime mes profonds remerciements et ma vive reconnaissance à **Mme KOUAKOU SIRANSY**, pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique. Votre incommensurable humilité et patience ont accompagné toutes les étapes de ce travail. La qualité de vos conseils, le soutien, la confiance et vos critiques constructives que vous m'avez accordés, m'ont permis de réaliser ce présent travail dans les meilleures conditions. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude pour m'avoir accueilli au sein de votre laboratoire. Soyez assurée de mon profond respect et de ma vive reconnaissance.

AU DOCTEUR KOUAKOU LANDRY

Des remerciements sont minimes pour vous signifier toute ma gratitude pour votre intégrale implication dans ce travail. Vous m'avez initié aux techniques de la recherche scientifique ainsi qu'à l'art de la manipulation de la pharmacologie expérimentale. Votre sobriété a brisé toutes les barrières entre nous et m'a aidé à avancer au travers de discussions toujours pertinentes. Permettez-moi de vous rappeler que ce travail est aussi le vôtre car vous êtes pour cette thèse ce que représente la boîte noire pour un avion. Que Dieu vous accorde assez de grâce aussi bien dans votre vie professionnelle que dans la vie active. Merci et merci encore Docteur.

A TOUT LE PERSONNEL DU DEPARTEMENT DU LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE

Je n'oublie pas de remercier les membres d'équipes du laboratoire de Pharmacologie en l'occurrence Docteurs Djadji, Effe, Kamenan et de façon plus particulière Mr Clément surtout pour son précieux apport au cours des multiples manipulations au sein du laboratoire.



A MONSIEUR LE DIRECTEUR

DU CENTRE SUISSE DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE EN COTE D'IVOIRE (CSRS).

Vous avez très gentiment accepté de nous ouvrir les portes de l'institution que vous dirigez pour la réalisation de nos travaux.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde admiration et de nos remerciements les plus sincères.

AU PERSONNEL

DU CENTRE SUISSE DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE EN COTE D'IVOIRE (CSRS).

Nous remercions également tout le personnel du CSRS pour avoir contribué à l'évaluation de l'activité antioxydante de nos molécules.

.

**A MES CHERS MAITRES ET
JUGES**

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur MENAN EBY HERVE

- *Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan,*
- *Chef du département de Parasitologie-Mycologie-Zoologie-Biologie Animale de l'UFR SPB,*
- *Docteur ès sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université de Montpellier I (Thèse unique, PhD),*
- *Directeur du Centre de Diagnostic et de recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS),*
- *Officier supérieur (Colonel) du Service de Santé des Armées de la RCI, Directeur General du CESAM, laboratoire du Fonds de Prévoyance Militaire,*
- *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan (Lauréat du concours 1993)*
- *Lauréat du prix PASRES—CSRS des 3 meilleurs chercheurs ivoiriens en 2011,*
- *Membre du Conseil Scientifique de l'Université FHB,*
- *Membre du Comité National des Experts Indépendants pour la vaccination et les vaccins de Côte d'Ivoire,*
- *Vice-Président du Groupe scientifique d'Appui au PNLP,*
- *Ex-Président de la Société ivoirienne de Parasitologie (SIPAM),*
- *Vice-Président de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP),*
- *Membre de la Société Française de Parasitologie,*
- *Membre de la Société Française de Mycologie médicale.*

Cher Maître,

Malgré vos charges, vous avez accepté spontanément de présider notre jury de thèse. Vous êtes d'une simplicité et d'une humilité qui étonnent, mais qu'on ne peut qu'admirer.

Nous avons eu la chance et le plaisir de profiter de vos enseignements limpides.

Nous en sommes à la fois honorés et reconnaissants.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici notre vive gratitude et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Madame le professeur KOUAKOU SIRANSY GISELE

- *Professeur Titulaire en pharmacologie ;*
- *Titulaire d'une thèse de doctorat unique en pharmacologie de l'université Félix Houphouët-Boigny ;*
- *Titulaire d'un DEA en physiologie animale ;*
- *Membre de la Société Française de la Pharmacologie et de la thérapeutique ;*
- *Pharmacien hospitalier au CHU de Cocody ;*
- *Ancien interne des hôpitaux ;*
- *Membre de la Société Française d'Ethnopharmacologie ;*
- *Membre de la Société de Pharmacologie et de Toxicologie du Burkina Faso ;*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie.*

Cher Maître,

Votre indéfectible sens du travail bien fait et votre disponibilité ont contribué à la bonne conduite de ce travail.

Nous vous remercions infiniment d'avoir accepté d'encadrer ce travail. Nous retenons de vous, l'image d'un enseignant humble avec des qualités exceptionnelles, intellectuelles et professionnelles.

Trouvez en ces mots, cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur OUATTARA MAHAMA

- *Professeur Agrégé de Chimie Médicinale*
- *Pharmacien, Docteur es Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Montpellier I.*
- *Directeur Adjoint de la Direction de la Pharmacie, Médicament et des Laboratoires de Côte d'Ivoire, chargé de l'inspection pharmaceutique*
- *Inspecteur des Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution des Médicaments à usage humain,*
- *Membre du Comité technique consultatif «inspection pharmaceutique» de la Cellule pour l'Harmonisation de la Règlementation et la Coopération Pharmaceutique (CHRCP) de l'UEMOA*
- *Membre de la Liste des Experts du Médicament Vétérinaire (LEMV) de l'UEMOA*
- *Lauréat du prix de Recherche Santé 2003 du Ministère de la Recherche Scientifique de la République de Côte d'Ivoire*
- *Thématique de recherche lauréate du Prix Scientifique KOUAME Egnankou 2013 des UFR Sciences de la Santé*
- *Thématique de recherche lauréate du Programme d'Appui Stratégique à la Recherche Scientifique en Côte-d'Ivoire de 2015 (PASRES)*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)*
- *Membre du Réseau de Substances Bioactives Ouest Africain (ReSBOA)*
- *Membre de la Société de Chimie Thérapeutique de France (SCt France)*
- *Président de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*

Cher Maître,

Vous n'êtes pas pour nous qu'un formateur, vous êtes aussi comme un père. Toujours à nous motiver, nous orienter, nous inculquer la notion d'assiduité, de dynamisme et du travail bien fait. Vous vous êtes montré toujours disponible pour nous malgré vos nombreuses occupations.

Ce travail est le votre. Trouvez ici l'expression de nos vifs remerciements et profonds respects. Soyez-en sûr, nous continuerons à toujours vous faire honneur. Soyez béni.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur AKE EDJEME N'GUESSAN ANGELE,

- *Professeur agrégé de Biochimie clinique et Biologie moléculaire à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny-Cocody, Abidjan.*
- *Doctorat d'Université de Reims champagne Ardenne (France)*
- *DEA de conception, réalisation et évaluation de médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle*
- *CES de Biochimie Clinique*
- *Responsable chargée de la formation à l'unité Biochimie Clinique et Hématologie à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire*
- *Pharmacienne Biologiste des hôpitaux à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire et au CHU de Cocody*
- *Membre de l'Observatoire de la Résistance aux Anti-infectieux en Côte d'Ivoire (ORMICI)*
- *Membre de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française*

Cher Maître,

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans le jury de cette thèse malgré vos nombreuses occupations nous a émus.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements pour votre contribution à la réussite de ce travail.

Que DIEU vous bénisse !

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur AMIN N'CHO CHRISTOPHE

- *Professeur agrégé en Chimie Analytique, Bromatologie à l'Université Félix Houphouët-Boigny*
- *Chef de service adjoint du laboratoire d'hygiène de l'Institut National d'Hygiène Publique (INHP)*
- *Docteur en pharmacie diplômé de l'Université de Cocody*
- *Docteur ès sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université Montpellier 1*
- *Titulaire DESS contrôle qualité des médicaments, aliments et produits cosmétiques, du DEA en conception, réalisation, valorisation du médicament issu de la pharmacopée africaine option chimie analytique et bromatologie, du CES de biochimie clinique, du CES d'hématologie-biologie, du CES d'immunologie générale et médicale, de la maîtrise professionnalisée option santé publique de l'université Félix Houphouët-Boigny.*
- *Ancien Interne des Hôpitaux*
- *Membre de la (SOACHIM) Société Ouest Africaine de Chimie*
- *Membre de la (SOPHACI) Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire.*

Cher Maître,

Vous nous avez impressionné par vos qualités scientifiques et humaines qui font de vous un grand maître. Ce travail je l'espère aura répondu à vos exigences de scientifique averti.

Que Dieu vous bénisse.

SOMMAIRE

Liste des acronymes-----	XL
Liste des figures -----	XLII
Liste des tableaux-----	XLIII
Liste des photos-----	XLIV
Introduction -----	1
Première partie : revue de la littérature.....	5
Chapitre I : la douleur et les analgésiques -----	7
I- Généralités sur la douleur-----	7
I-1-Définition de la douleur -----	7
I-2. Neurophysiologie de la douleur-----	7
I-2-1-Les voies de transmission et de perception de la douleur-----	8
I-2-1-1-Au niveau du système nerveux périphérique (SNP)-----	9
I-2-1-2-Au niveau du système nerveux central (SNC)-----	13
I-3-Le contrôle physiologique de la douleur -----	15
I-3-1-A la périphérie -----	15
I-3-2- le contrôle médullaire ou théorie du « gate control »-----	15
I-3-3- Contrôle des centres supérieurs du SNC -----	15
I-4. Différents types de douleur -----	16
I-4-1-La classification selon les mécanismes physiopathologiques -----	16
I-4-1-1-La douleur nociceptive-----	16
I-4-1-2-La douleur neuropathique -----	16
I-4-2- la classification selon la durée -----	17
I-4-2-1-La douleur aiguë -----	17
I-4-2-2-La douleur chronique -----	17
I-4-3-Autres douleurs -----	17
II-les analgésiques : traitement de la douleur -----	19
II-1-Principes généraux du traitement de la douleur -----	19
II-2-La classification des analgésiques et propriétés pharmacologiques -----	20
II-2-1-Classification pharmacologique-----	20

II-2-2-La classification des antalgiques selon l'OMS (OMS, 2000)-----	22
II-2-3-Propriétés pharmacologiques et effets indésirables-----	24
II-3-Mécanisme d'action des analgésiques-----	25
II-3-1-Les analgésiques périphériques-----	25
II-3-2-Les analgésiques opioïdes-----	25
II-3-2-1-Les analgésiques opioïdes faibles-----	26
II-3-3-2-Les analgésiques opioïdes puissants -----	26
III-Méthodes d'évaluation de l'efficacité analgésique-----	27
1. Méthodes d'orientation -----	27
2. Méthodes d'identification-----	27
Chapitre II : Généralités sur les oxydants et les antioxydants -----	29
I- Les oxydants et le stress oxydatif-----	29
I-1-oxygène et oxydation-----	29
I-2. Définition d'un radical libre-----	29
I-3. Le stress oxydatif -----	30
I-4-Espèces réactives de l'oxygène(ERO)-----	31
I-4-1Origine et production des espèces réactives oxygénées -----	31
I-4-1-1-Métabolisme de l'oxygène-----	31
I-4-1-2- L'inflammation-----	31
I-4-1-3-Les sources cytosoliques -----	31
I-4-1-4 - facteurs pouvant contribuer à la formation des radicaux libres -----	32
I-5.Différents types d'espèces réactives de l'oxygène (ERO)-----	33
I-5-1-Source des espèces réactives de l'oxygène-----	33
II. Les antioxydants-----	36
II-1. Le pouvoir antioxydant -----	37
II-1-1 Prévention passive -----	37
II-1-2-Systèmes antioxydants enzymatiques -----	37
II-1-3-Systèmes antioxydants non-enzymatiques -----	38
II-1-3-1-Systèmes antioxydants endogènes -----	38
II-1-3-2-Systèmes antioxydants exogènes -----	40

III-Méthodes de dosage de l'activité antioxydante et antiradicalaire -----	43
III-1- Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) -----	44
III-2-Le 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) -----	44
III-3- Reduction du fer: Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) -----	45
Chapitre III : Toxicité aigüe selon la méthode OCDE -----	46
I-Définition -----	46
II-2-Criteres de classification des substances -----	46
Chapitre IV : Les chalcones -----	47
I-Origine des chalcones -----	47
I-1. Definition des chalcones-----	47
I-2-Origine et classification-----	48
II-Propriétés biologiques des chalcones-----	50
II-1-L'activité analgésique-----	50
II-2-L'activité anti oxydante-----	51
III-Le noyau imidazopyridine -----	53
III-1-Définition et préparation-----	53
III-2-Structure de quelques imidazopyridinyls actifs -----	54
III-3-Propriétés pharmacologiques-----	56
III-3-1-Activité analgésique -----	56
III-3-2-Activité antioxydante-----	56
IV- Conceptualisation des imidazopyridinyl-chalcones à visée analgésique et antioxydante-----	57
Deuxième partie : étude expérimentale	
Chapitre I : matériels et méthodes -----	63
I-1-Cadre de l'étude-----	63
I-2-Type et durée de l'étude -----	63
I-3- Substance d'essai : structure chimique et caractères physico-chimiques -----	63
I-3-1-Structure chimique -----	64
I-3-2-Caractéristiques physico-chimiques-----	64
I-3-3-Identification -----	64

I-3-4- Caractère organoleptique-----	65
I-4-Matériels pour l'étude de l'activité analgésique _	66
I-4-1- Matériel animal -----	66
I-4- 2-Produits chimiques et substances pharmaceutiques de référence -----	67
I-4-3. Equipements-----	67
I-5-Matériels pour l'étude de l'activité antioxydante _	68
I-5-1. La substance à évaluer _	68
I-5-2. Substances de références _	68
I-5-3. Réactifs chimiques _	68
I-5-4. Matériel de laboratoire-----	68
II. Méthodes-----	70
II-1- Protocole expérimental _	70
II-1-1- Préparation des animaux _	70
II-1-2.Préparation de la suspension de la chalcone d'essai pour la réalisation des différents tests -----	70
II-2-Mise en évidence de l'activité analgésique d'une substance -----	71
II-3-Détermination de l'activité antioxydante : recherche du pouvoir réducteur du fer _	75
II-4. Méthode d'évaluation de la toxicité aiguë méthode par classe de toxicité aiguë : Méthode OCDE n°423 (OCDE 423, 2001) -----	76
III- Analyse statistique _	77
Troisième partie : Résultats	
I-Activité analgésique-----	79
I-1- Effet de l'imidazopyridinyl- Chalcone sur la douleur chez la souris 30min après administration-----	79
I-2 Effet de l'imidazopyridinyl- Chalcone sur la douleur chez la souris 1h après administration-----	80
I-3- Effet de l'imidazopyridinyl- Chalcone sur la douleur chez la souris 1h30 après administration _	81
I-4- Les différents pourcentages d'inhibition de la douleur de la chalcone d'essai aux doses testées-----	83
I-5- Effet comparé de la chalcone et des des substances de référence sur la douleur chez la souris -----	84

I-5-1-La chalcone d'essai -----	85
I-5-2-Substances de référence-----	85
II- Activité antioxydante -----	87
III La Toxicité -----	89
III-1-Le témoin -----	89
III-2-La chalcone d'essai-----	90
Discussion -----	90
I-Effet analgésiques -----	91
II-Activité antioxydante -----	94
III- Recherche de la toxicité aiguë -----	95
Conclusion et perspectives -----	95
Références bibliographiques -----	100
Annexes -----	120

LISTE DES ACRONYMES

AA	: acide arachidonique.
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
AIS	: Anti-inflammatoires stéroïdiens.
ATP	: Adénosine triphosphate
AV. J.C.	: Avant Jésus Christ
β	: Beta
C	: Celsius
CAT	: Capacité antioxydante totale (Total antioxidant capacity).
CCK	: Cholécystokinine
CMC	: Carboxyl-méthylcellulose
COX	: Cyclo-oxygénase.
DPPH	: 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
DMSO	: Diméthylsulfoxyde
EDTA	: Acide éthylenediaminetetraacétique
ERO	: Espèces réactives de l'oxygène.
Fig.	: Figure
FLACC	: Face Leags Activity Cry Consol Alibily
FRAP	: Capacités réductrices ferriques d'antioxydants (Ferric reducing/antioxidant power).
GK	: Glucokinase.
GPx	: Glutathion peroxydase.
H ₂ O ₂	: Peroxyde d'hydrogène.
H ⁺	: Proton
IASP	: Association Internationale pour l'étude de la douleur
IL	: Interleukine.
K	: Kappa
Kcl	: Chlorure de potassium
LPL	: Lipoprotéine-lipase.
LT	: Leucotriène.

M	: Million.
Mg/Kg	: Milligramme / par Kilogramme
NADPH	: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.
Nb	: Nombre
NO	: Monoxyde d'azote
Nm	: Nanomètre
OH	: Groupe hydroxyle.
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
OCDE	: Organisation de coopération et de développement économiques
O ₂	: Dioxygène
O ₂ ²⁻	: Superoxyde
PA	: Potential d'Action
PC	: Poids Corporels
PK	: Pyruvate kinase.
PG	: Prostaglandine
RL	: Radicaux Libres
ROS	: Espèces réactives oxygénées.
SOD	: Superoxyde dismutase.
SP	: Substance P
SNC	: Système Nerveux central
SNP	: Système Nerveux Péripherique
TNF α	: Facteur de nécrose tumorale.
TX	: Thromboxane.
T	: Temps
T°	: Température
UV	: Ultra-violet
μ	: mu
VIP	: Vasoactive intestinal peptide (peptide intestinal vasoactive)
σ	: Sigma
°	: Degré
%	: Pourcent

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Voie de la douleur
- Figure 2 : Nocicepteurs périphériques au niveau de la peau
- Figure 3 : Résumé du métabolisme de l'acide arachidonique
- Figure 4 : site de production intracellulaire des ERO
- Figure 5 : Schématisation des molécules intervenant dans les protections cellulaires
- Figure 6 : Structure générale d'une chalcone
- Figure 7 : Schema des squelette chalcone (a) et flavanone (b).
- Figure 8 : Différentes chalcones antioxydantes isolées à partir de *Glycyrrhiza inflata*
- Figure 9 : Imidazo[1,2-a] pyridine
- Figure 10 : Structure du Zolpidem
- Figure 11 : Structure du composé X22
- Figure 12 : Entités chimiques du profil des imidazopyridinylchalcones
- Figure 13 : Structure des Chalcones ou 1,3-diphenylpropènonnes
- Figure 14 : Conception et profil chimique d'hybride imidazopyridinyl-chalcone
- Figure 15 : Structure du dérivé 4-chloro de l'imidazopyridine-chalcone
- Figure 16 : Effet de l'imidazopyridinyl-Chalcone 30 minutes après administration sur les contorsions induites par l'acide acétique
- Figure 17 : Effet de l'imidazopyridinyl-Chalcone 1h après administration sur les contorsions induites par l'acide acétique
- Figure 18 : Effet de l'imidazopyridinyl-Chalcone 1h30 après administration sur les contorsions induites par l'acide acétique
- Figure 19 : Effet du paracétamol, du tramadol et du nefopam
- Figure 20 : Courbes de réduction du fer de l'imidazopyridinyl-chalcone, du paracétamol et de l'acide ascorbique par la méthode de FRAP

LISTE DES TABLEAUX

- TABLEAU I** : Caractéristiques et signification fonctionnelle des trois catégories de fibres sensibles contenues dans un nerf d'origine cutanée
- TABLEAU II** : Classification pharmacologique des Analgésiques
- TABLEAU III** : Classification des antalgiques selon l'OMS (OMS, 2000)
- TABLEAU IV** : Propriétés pharmacologiques, indication et effets indésirables des analgésiques
- TABLEAU V** : Récepteurs opioïdiques
- TABLEAU VI** : Espèces réactives de l'oxygène du stress oxydatif
- TABLEAU VII** : Antioxydants endogènes
- TABLEAU VIII** : Principaux antioxydants non enzymatiques et sources alimentaires associée
- TABLEAU IX** : Catégories de danger de toxicité aiguë et valeurs approximatives de la DL_{50} ou CL_{50} définissant les différentes catégories
- TABLEAU X** : Substances administrées et les doses auxquelles elles ont été administrées
- TABLEAU XI** : Catégories de danger et élément d'étiquetage de toxicité aiguë selon le système de classification globalement harmonisé (SCGH)
- TABLEAU X II** : Pourcentage d'inhibition des contorsions par la chalcone d'essai
- TABLEAU XIII** : Différents pourcentages d'inhibition de la douleur des substances de référence
- Tableau XIV** : Répartition selon le poids

LISTE DES PHOTOS

PHOTO 1 : Imidazopyridinylchalcone sous forme de poudre jaune en flacon

PHOTO 2 : souris en cage avec eau de boisson

PHOTO 3 : Gamme de dilution de l'Imidazopyridinyl-chalcone

PHOTO 4 : Gavage d'une souris

PHOTO 5 : Injection intrapéritonéale d'une souris

PHOTO 6 : Contorsion d'une souris

PHOTO 7 : Tubes contenant la chalcone d'essai mise en contact avec le
ferricyanure de potassium

INTRODUCTION

La douleur selon l'IASP (International Association for the Study of Pain) est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en termes d'une telle lésion" [1]. La douleur est vécue au quotidien par de nombreuses personnes à travers le monde entier et se présente comme une situation préoccupante pour les autorités en charge de la santé des populations. La douleur impacte sur la vie de ces personnes sur le plan moral et socio-économique [2]. De plus, les répercussions émotionnelles de la douleur sont autant préjudiciables que les répercussions physiques [3]. Nous comprenons dès lors qu'en plus de la douleur vécue par ces personnes, celle-ci leur provoque d'autres souffrances sur leur vie de tous les jours et représente de ce fait, une préoccupation pour les différentes autorités au point où l'algologie fait parti des droits du patient comme c'est le cas en France : Loi n° 2002.303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé [4]. Vu l'importance du problème, des plans et programmes [5,6] de lutte contre la douleur ont été instaurés pour l'amélioration de la santé des personnes. La douleur dans certaines situations s'associe de période de fatigue comme c'est le cas dans la fibromyalgie [7], l'arthrose [8] ou chez le sportif [9]. Chez ce dernier, la sensation douloureuse fait suite le plus souvent à une production excessive de radicaux libres (RL) [10] qui sont des substances produites au cours de l'oxydation des cellules de notre organisme et qui, dans les conditions normales, sont générées en faible quantité et jouent un rôle de messagers [11] secondaires capables, notamment, de réguler le phénomène de l'apoptose ou d'activer des facteurs de transcription [11]. Cependant, dans d'autres conditions, les RL produits pendant l'effort pourraient dépasser la capacité antioxydante de l'organisme [12], et contribuer à la fatigue musculaire, à l'inflammation, ainsi qu'aux dommages tissulaires provoqués par l'oxydation des macromolécules (ADN, protéines, phospholipides membranaires) reconnu sous le vocable de

stress oxydatif [13,14]. L'organisme possède néanmoins des moyens de défense qu'il faut optimiser en lui apportant des substances qualifiées d'antioxydant [9,15].

La prise en charge de cette problématique fait intervenir l'utilisation de médicaments appelés analgésiques ou antalgiques [16, 17].

Malheureusement, ces médicaments font l'objet de nombreux abus [18,19] et occasionnent de nombreux effets indésirables souvent incompatibles avec l'état physiopathologique des patients [20, 21].

Des études récentes ont montré que des chalcones d'origine végétale [22, 23] ou synthétique [24,25] peuvent être douées de propriétés antalgiques et antioxydantes.

Ces propriétés qu'on leur reconnaît sont prometteuses et focalisent les recherches scientifiques vers l'identification de nouveaux produits potentiels candidat-médicaments efficaces sur les douleurs associées au stress oxydatif et dénués d'effets indésirables.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés dans une approche particulière à la recherche des nouvelles molécules aux propriétés analgésiques et antioxydantes coexistantes à l'instar de nombreux pharmaco-chimistes qui se sont intéressés aux chalcones pour l'élaboration de nouvelles molécules analgésique et antioxydante. Cet intérêt se justifie par le fait que les chalcones ont démontré des activités ubiquitaires [26] notamment analgésique [27] antioxydantes [28] avec des effets indésirables moindres [29].

C'est ainsi que le département de chimie thérapeutique de l'UFR des Sciences pharmaceutiques de l'Université Félix Houphouët Boigny se consacre depuis quelques années à la mise au point de nouvelles chalcones de Synthèse.

Dans le but de proposer une alternative au traitement analgésique et antioxydant classiques, en collaboration avec le département de pharmacologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny, nous nous sommes proposé d'évaluer les activités analgésiques et antioxydantes d'une chalcone de synthèse (une Imidazopyridinyl-Chalcone) plus précisément de la (E)-3-(4-chlorophenyl)-1-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)prop-2-en-1-one dont nous utiliserons le terme générique de dérivé 4-chloro de l'imidazopyridine-chalcone.

De façon spécifique, il s'agira de :

- d'évaluer l'activité analgésique par un test de contorsion à l'acide acétique sur un modèle animal (souris de laboratoire)
- Rechercher le pouvoir réducteur de l'imidazopyridinyl-Chalcone.
- Déterminer la toxicité aiguë de cette chalcone selon la méthode OCDE.

Ainsi le présent travail se décline-t-il en trois parties :

- La première partie est relative à la revue de la littérature sur la douleur et les analgésiques. Cette même partie abordera les généralités sur les oxydants et antioxydants ainsi que la conception des imidazopyridinyl-chalcones.
- La deuxième partie, de type expérimental abordera successivement la description de la méthodologie d'évaluation des activités analgésiques et antioxydantes
- Quant à la troisième partie, elle consistera à l'analyse des résultats obtenus suivi d'une discussion de type pharmacologique et pharmaco-chimique. Notre travail s'achèvera par la conclusion et les perspectives qui en découlent.

Première partie:
REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I : LA DOULEUR ET LES ANALGESIQUES

I- GENERALITES SUR LA DOULEUR

I-1- Définition de la douleur

La douleur est une sensation qui résulte de la détection par le système nerveux d'un stimulus nociceptif, c'est-à-dire d'un signal d'alarme de l'organisme [30] dont les caractéristiques peuvent être très différentes et dont l'intensité peut aller du désagréable à l'insupportable [31]. La douleur a différentes classes (éthologique, physiopathologique) dont nous pouvons distinguer trois groupes : provoquée par un traumatisme, par une maladie, ou qui découle d'un dysfonctionnement du système nerveux qui est responsable de sa transmission [30].

La douleur est, heureusement, la plupart du temps légère et sans conséquence, néanmoins elle peut aussi être intolérable et nécessiter un traitement. Dans le pire des cas, elle peut persister dans le temps et donc devenir chronique, réduisant ainsi les activités de la personne souffrante et lui rendant la vie insupportable

I-2- Neurophysiologie de la douleur

Le terme nociception découle des observations de Sherrington [32]. La nociception a une fonction défensive, d'alarme. C'est l'ensemble des phénomènes permettant l'intégration au niveau du système nerveux central d'un stimulus douloureux via l'activation des nocicepteurs (récepteurs à la douleur) cutanés, musculaires et articulaires. Le transport de l'information sensorielle par les nerfs se fait de la périphérie au niveau des terminaisons des fibres amyéliniques jusqu'au système nerveux central. Il faut que la stimulation dépasse un certain seuil de dépolarisation de la membrane pour qu'il y ait un déclenchement de PA [30] (potentiel d'action).

I-2-1-Les voies de transmission et de perception de la douleur

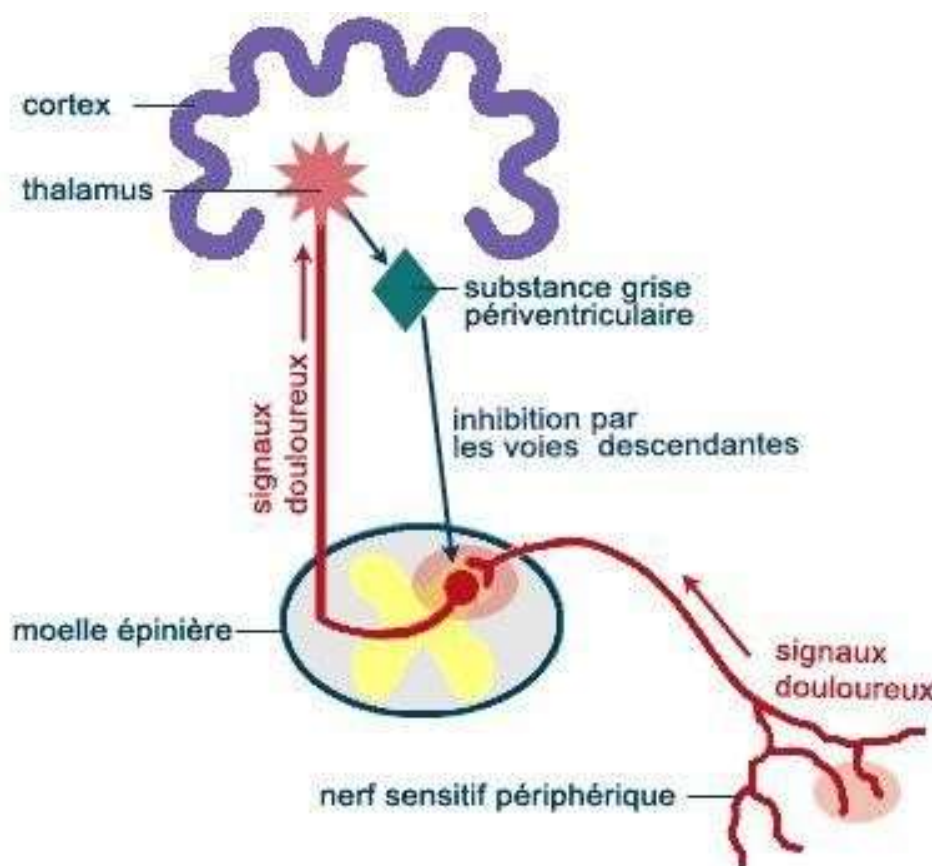


Figure 1 : Voie de la douleur [33]

La voie de la douleur comprend trois types de neurones : le premier véhicule le message des nocicepteurs vers la moelle épinière, où s'effectue un premier relais synaptique.

Ce dernier traverse la moelle et conduit l'information jusqu'à différentes régions des complexes du thalamus où s'établit un contact synaptique avec le troisième neurone qui conduit enfin l'information nociceptive vers le cortex [34] et les structures limbiques.

Il est très important de noter qu'à chaque fois que l'un des trois neurones établit un contact synaptique, il y a une intégration de l'information qui subit des

influences inhibitrices ou excitatrices. Ce sont des régions d'intégration qui sont les cibles de la plupart des médicaments antalgiques [35].

I-2-1-1-Au niveau du système nerveux périphérique (SNP)

❖ Les récepteurs périphériques de la douleur ou « nocicepteurs ».

Ce ne sont pas des structures individualisées mais des terminaisons libres des fibres nerveuses sensibles [36,37].

Ces structures sont activées par des stimulations thermiques, chimiques, électriques ou mécaniques [36] qui partent de la peau, des viscères, des muscles et des articulations.

Ces nocicepteurs sont principalement polymodaux [34,35], c'est à dire peuvent être activés par différents stimuli générateurs de douleur (douleur, chaleur, pression légère, stimuli chimiques) et ce, au niveau de la peau, ou quelques fois unimodaux (douleur) [35] au niveau des structures profondes comme la cornée, la dentine, le périoste... Le message nociceptif prend naissance grâce à la modification de la perméabilité des membranes qui engendre un potentiel d'action [30,34] qui va se propager le long de la fibre nerveuse jusqu'à la moelle. Nous arrivons à bien localiser la douleur au niveau de la peau à cause de la répartition homogène de ces récepteurs in situ contrairement aux autres tissus où la localisation de la douleur s'avère difficile [34].

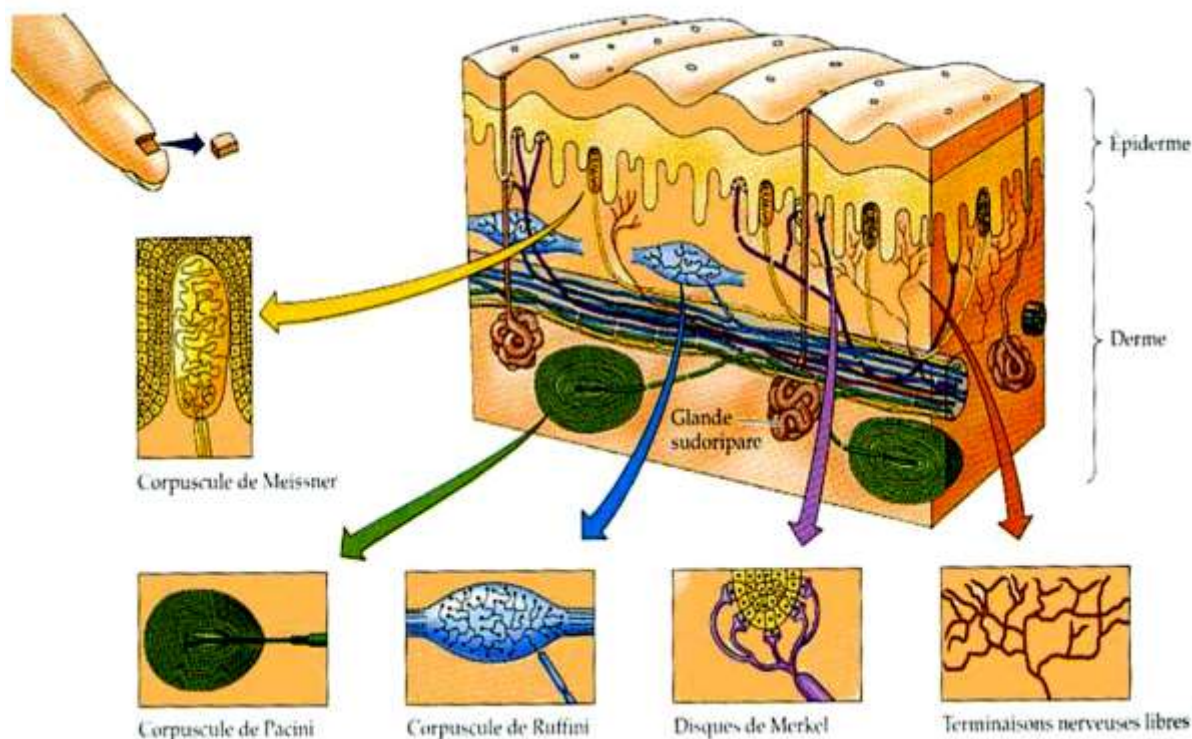


Figure 2: Nocicepteurs périphériques au niveau de la peau [36]

Corpuscule de Meissner	→	Récepteur au touché
Corpuscule de Pacini	→	Récepteur à la pression
Terminaisons nerveuses libres	→	Récepteur de la douleur

▲ Les fibres nociceptives

Elles conduisent le message douloureux et sont de petit diamètre. En effet, les nerfs afférents sont constitués de nombreuses fibres de différents calibres [34].

On en distingue trois types:

- les fibres A alpha ($A\alpha$) et A bêta ($A\beta$), entourées de myéline, à conduction rapide transmettent la sensation tactile, proprioceptive.
- les fibres A delta ($A\delta$), myélinisées et de petit diamètre, à conduction lente, transmettent des informations mécaniques et thermiques. Ces fibres

sont responsables de la première sensation au cours d'un phénomène douloureux, qui est bien localisée ("épicrotique"), à type de piquêre.

- les fibres C, de très petit diamètre, amyéliniques, à conduction très lente, transmettent la douleur à type de brûlure [35]. D'apparition plus tardive, cette sensation est aussi plus diffuse.

TABEAU I : Caractéristiques et signification fonctionnelle des trois catégories de fibres sensibles contenues dans un nerf d'origine cutanée [35]

Types de fibres	A β	A δ	C
Diamètre (microns)	5-15	1-5	0,3-1,5
Gaine de myéline	+++	+	-
Vitesse de conduction (mètre/seconde)	40-100	5-40	1-2
Récepteurs périphériques	Spécialisés, encapsulés	Mécanonocicepteurs, Terminaisons libres	Nocicepteurs polymodaux
Stimulus spécifique	Pression légère	Pression forte	Pression forte
Sensation produite	Tact, proprioception	Douleur rapide	Douleur lente

❖ Les médiateurs périphériques

Les stimulations thermiques et mécaniques activent directement les nocicepteurs tandis que les lésions à type traumatique, inflammatoire ou encore ischémique vont provoquer la libération de substances par les tissus lésés qui activent directement les nocicepteurs [35]: on parle de substances :

- 🚦 **Allogènes** : Bradykinine (mastocyte), Histamine (mastocyte), Sérotonine (plaquettes), H⁺ (ischémie), Kcl (lyse cellulaire), le glutamate, la substance P, peptide vasodilatateur à l'origine de l'inflammation algogène [38].
- 🚦 **Sensibilisatrices** : prostaglandine (dérivés de l'acide arachidonique par la voie de la cyclo-oxygénase), Sérotonine, Acétylcholine, SP, CCK, VIP (réflexe d'axone) [38,39].

❖ La synthèse des prostaglandines.

L'acide arachidonique, élément constitutif majeur des membranes lipidiques, est libéré au cours de l'hydrolyse des phospholipides membranaires sous l'action des phospholipases A2 [40,41]. Ensuite, l'AA peut être oxydé par trois voies métaboliques [42]:

- La voie du cytochrome P450
- La voie des lipo-oxygénases
- La voie des cyclo-oxygénases.

Le cytochrome P450 convertit l'AA en acide époxyarachidonique.

Les lipo-oxygénases introduisent une molécule d'oxygène dans l'AA produisant ainsi une série d'hydropéroxydes et de leucotriènes.

Les cyclo-oxygénases oxydent l'AA en prostanoides qui serviront de précurseurs à la synthèse du thromboxane A2 [42] et des prostaglandines dont la PGE2 intervient dans l'inflammation aiguë et chronique, dans la douleur inflammatoire ainsi que dans le phénomène de la fièvre [43].

La cyclo-oxygénase 1 est consécutive dans les tissus et la cyclo-oxygénase 2 est induite par les phénomènes inflammatoires [41, 44,45, 46].

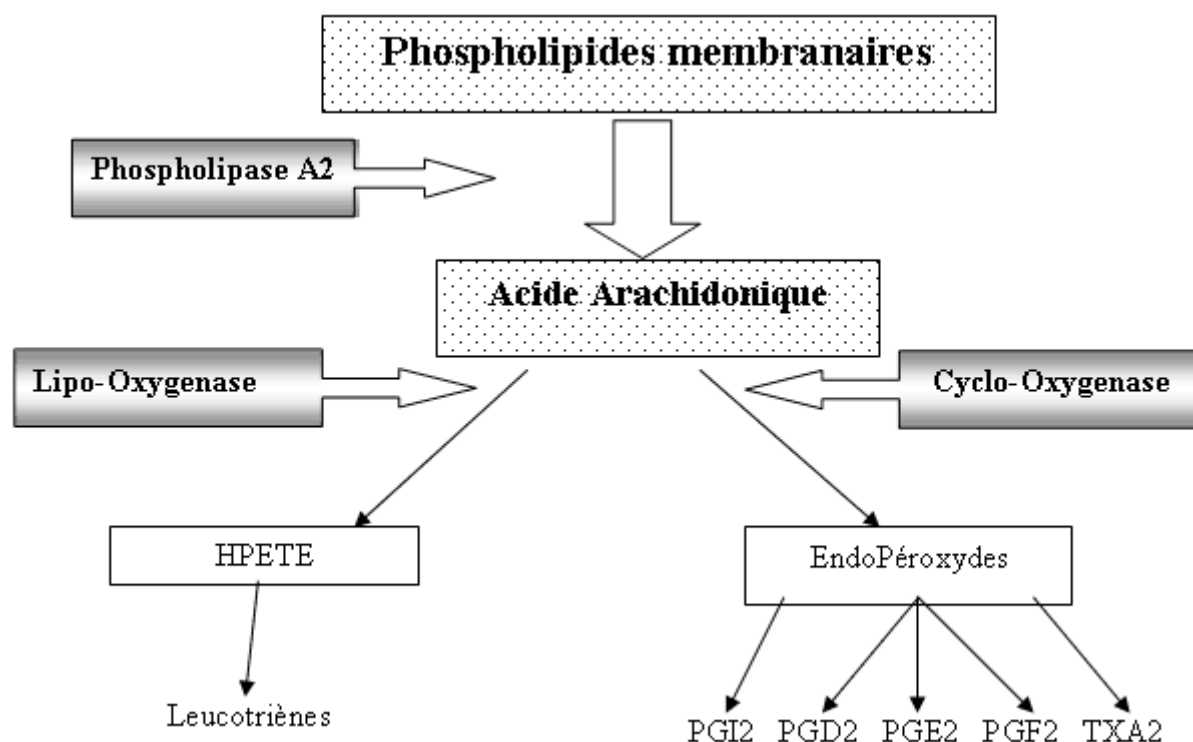


Figure 3 : Résumé du métabolisme de l'acide arachidonique [47]

I-2-1-2-Au niveau du système nerveux central (SNC)

Les fibres nociceptives rejoignent la moelle par les racines dorsales puis, par les voies ascendantes médullaires, le message douloureux est transmis aux centres supérieurs [38]

❖ Entrée dans la moelle

Dans la corne dorsale, les neurones de projection relaient l'information vers l'encéphale quand les interneurons inhibiteurs participent au contrôle du message nociceptif dans les couches I et II [34, 35,38] (la substance grise de la moelle est divisée en 10 couches appelées lames de Rexed).

A ce niveau, des neurotransmetteurs (le glutamate et la substance P) sont sécrétés dans les espaces postsynaptiques et le cheminement de l'influx douloureux emprunte trois neurones :

Le protoneurone conduit l'influx des nocicepteurs jusqu'à la corne postérieure de la moelle. Il fait synapse sur un deutoneurone de la substance grise spinale.

Le deutoneurone assure la transmission spino-thalamique (voies ascendantes). On distingue:

- les neurones nociceptifs dits spécifiques (couches I et II)

Ils reçoivent exclusivement des fibres A δ et C et ne déclenchent une activité qu'à partir d'un certain seuil de stimulation. Il existe également à ce niveau des phénomènes de convergence

- les neurones nociceptifs dits non spécifiques (couche V).

Ces neurones reçoivent des informations non nociceptives et nociceptives.

Des messages musculaires, viscéraux et cutanés se projettent sur des neurones non spécifiques communs, on parle de sensation de douleurs projetées. Le troisième neurone assure la transmission thalamocorticale.

❖ De la moelle au thalamus

Après les lames médullaires, le message nociceptif emprunte des voies ascendantes jusqu'au thalamus.

On distingue 2 voies principales:

- voie de la composante sensorielle discriminative de la douleur (emplacement, intensité, nature de la douleur) qui correspond au faisceau spino-thalamique
- la voie de la composante émotionnelle, affective (caractère désagréable, déclenche la fuite, la défense) ou voie spino-réticulaire

I-3-Le contrôle physiologique de la douleur

I-3-1-A la périphérie

Les endomorphines interviennent comme inhibiteurs de sécrétion de substance P de façon certaine et il existe probablement d'autres mécanismes non encore identifiés [34].

I-3-2- Le contrôle médullaire ou théorie du « gate control »

D'après cette théorie, si les influx qui empruntent les fibres de la douleur dépassent en nombre les influx qui sont acheminés par le toucher, le portillon s'ouvre et les influx douloureux sont transmis et perçus. A l'inverse le portillon est fermé par les interneurons libérant de l'enképhaline situés dans la moelle épinière [38].

Les collatérales des grosses fibres bloquent l'arrivée du message plus spécifiquement douloureux et plus lent des petites fibres. Cette inhibition se fait par l'intermédiaire des interneurons de la substance gélatineuse [35] et persiste tant que le message est faible. C'est cette propriété qui est utilisée en thérapeutique avec la neurostimulation transcutanée, la cryothérapie et l'acupuncture, qui vont avec des faibles stimulations, activer les grosses fibres : c'est la contre-stimulation [34].

I-3-3- Contrôle des centres supérieurs du SNC

À partir du tronc cérébral et du thalamus, les afférences nociceptives établissent des liens directs et indirects, vers le système limbique et le cortex frontal. Ces régions sont étroitement associées à la mémoire et aux émotions. Avec d'autres

structures cérébrales, elles affectent la perception de la douleur et ayant pour but de moduler surtout l'aspect désagréable de la douleur (Composante motivo-affective).

I-4- Différents types de douleur

Les douleurs peuvent être classées selon leurs mécanismes physiopathologiques et leur durée d'évolution.

I-4-1-La classification selon les mécanismes physiopathologiques

I-4-1-1-La douleur nociceptive

La douleur nociceptive ou douleur par excès de nociception est généralement aiguë et fait suite à une stimulation mécanique, thermique ou chimique. Elle joue un rôle important dans les réflexes de retrait et est donc nécessaire pour la survie. Elle est provoquée par la mise en jeu normale des voies neurophysiologiques de la douleur et est transmise par le système nerveux intact. Ce type de douleur est le plus répandu (brûlure, entorse, fracture...) [48].

I-4-1-2-La douleur neuropathique

La douleur neuropathique provient directement d'une affection du système nerveux. Elle est liée à un défaut majeur de la transmission douloureuse avec genèse d'influx douloureux au sein des voies de la douleur. Elle est causée par une destruction ou une lésion d'une structure du système nerveux [49]. C'est le type de douleur caractérisant un zona, une amputation ou un traumatisme [48].

I-4-2- La classification selon la durée

I-4-2-1-La douleur aiguë

La douleur aiguë est une douleur immédiate, et généralement brève [48]. Elle est causée par une stimulation nociceptive de l'organisme, telle qu'une lésion tissulaire, pouvant se produire sous la forme d'un stimulus thermique (contact de la peau avec du feu) ou mécanique (un pincement, un coup). La douleur aiguë s'atténue habituellement d'elle-même si la cause est supprimée. La durée d'évolution est l'élément prépondérant qui permet de distinguer une douleur aiguë "signal d'alarme" et une douleur chronique "douleur maladie".

I-4-2-2-La douleur chronique

Une douleur chronique est une douleur qui évolue pendant 3 à 6 mois. La douleur qui persiste et qui est rebelle aux antalgiques usuels est soit continue (douleur cancéreuse, algie post-zostérienne, céphalées de tension chronique...), soit intermittente (névralgie faciale, migraine, algie vasculaire de la face, crise drépanocytaire...) [48]. Au stade de la douleur chronique, elle représente pour le patient l'essentiel de sa maladie avec un fort impact psychologique et social.

I-4-3-Autres douleurs

► La douleur mixte.

La douleur est une douleur ayant une composante nociceptive et une composante neuropathique [48,50].

Exemple : hernie discale avec sciatalgie

► La douleur psychogène.

La douleur psychogène existe en l'absence de lésion [48,50]. Elle est dépendante du psychisme et par conséquent des processus relevant de l'esprit, de l'affectivité... Elle est liée aux problèmes psychologiques, psychiques ou sociaux de l'individu et c'est en traitant ces problèmes que l'on traite ces douleurs. Elle reste réellement ressentie par l'individu. Les mécanismes physiologiques de ces douleurs ne sont pas clairement définis mais l'utilisation d'antalgiques semble inefficace [48]. Elle est la manifestation somatique d'un trouble émotionnel (anxiété, dépression) au niveau d'un membre ou d'un organe
Ex : céphalées, maux d'estomac [49]

II-LES ANALGESIQUES : TRAITEMENT DE LA DOULEUR

II-1-Principes généraux du traitement de la douleur

L'usage pharmacologique dans le but de réduire le phénomène douloureux est essentiel et repose sur la connaissance des mécanismes physiologiques ainsi que sur les caractéristiques propres à la personne [51]. Une méthodologie commune a été adoptée en vue d'effectuer la meilleure approche pharmaceutique possible [52]. Dans un premier temps il faut déterminer le type de douleur, sa localisation et son intensité, dans un deuxième temps, l'évolution temporelle et le facteur déclenchant, et dans un dernier temps l'écoute des informations du patient. On débutera le traitement de la douleur par l'antalgique faible et les antalgiques puissants seront réservés pour les douleurs fortes tout en privilégiant la voie orale. Ces règles élémentaires sont souvent observées au cours de la prescription :

- ⊕ Utiliser le produit adapté au type de douleur et à son intensité
- ⊕ Respecter une hiérarchie dans la prescription des antalgiques en choisissant en 1ère intention le moins toxique
- ⊕ Utiliser une voie d'administration appropriée à l'état du patient en privilégiant la voie orale sauf si urgence
- ⊕ Administrer les antalgiques à intervalles réguliers
- ⊕ Connaître la pharmacologie des produits : intervalle entre chaque prise, dose minimale efficace, dose plafond
- ⊕ Prévenir et corriger les effets secondaires
- ⊕ Eviter les associations médicamenteuses néfastes

- ⊕ Envisager toutes les méthodes thérapeutiques : médicaments, rééducation, chirurgie
- ⊕ Réévaluer régulièrement l'efficacité du traitement et proposer une adaptation individuelle

II-2-La classification des analgésiques et propriétés pharmacologiques

La classification se fait selon des paliers et repose sur l'intensité de la douleur [53]. Elle est basée sur la classification OMS [54] (voir tableau II)

II-2-1-Classification pharmacologique

La classification pharmacologie selon Y. COHEN et Al. 1981 et le VIDAL 2010, nous donne deux classes d'analgésique à savoir [54]:

- Les Analgésiques Non Morphiniques (ANM)
- Les Analgésiques Morphinique

Ces deux classes sont résumées dans le tableau II:

TABLEAU II : Classification pharmacologique des Analgésiques (Y. COHEN et Al. 1981 ; VIDAL 2010)

TYPE	SPECIFICITES		QUELQUES EXEMPLES
Analgésiques morphiniques	non	Purs	Néfopam
		Antipyrétiques	Paracétamol
			Ibuprofène
		Antipyrétiques Anti-inflammatoires	Salicylés
Analgésiques morphiniques		Anti-inflammatoires (AINS)	<ul style="list-style-type: none"> • arylcarboxylique (diclofenac, ketoprofène) • oxicams (piroxicam), • coxibs (celecoxib) • fenamates (acide niflumique) • indolés (indométacine) • pyrazolés (butazolidine) • autres AINS (nimésulide)
		Faibles Agonistes	Codéine
			Tramadol
		Forts Agonistes	Morphine
			Péthidine
		Antagonistes	Nalbuphine
		Agonistes mixtes	Buprenorphine
			Pentazocine

II-2-2-La classification des antalgiques selon l'OMS (OMS, 2000)

La classification selon l'OMS nous donne quatre (04) groupes d'antalgiques [54] qui sont :

- Niveau I ou Palier I : antalgiques périphériques correspondant à une douleur légère à modérée.
- Niveau II ou Palier II : antalgiques opioïdes faibles correspondant à une douleur modérée à sévère.
- Niveau III ou Palier III : antalgiques opioïdes forts : correspondant à une douleur sévère à intense.
- Les co-analgésiques.

Nous avons plusieurs exemples selon le tableau III.

TABEAU III : La classification des antalgiques selon l'OMS (OMS, 2000)

NIVEAU	QUELQUES EXEMPLES		
NIVEAU I Antalgiques non opioïdes	Paracétamol		(Doliprane*)
	Acide acétylsalicylique		(Aspirine*)
	Anti-inflammatoires Non stéroïdiens		
	Diflunisal		(Dolobis*)
	Néfopam		(Acupan*)
NIVEAU II Antalgiques opioïdes faibles	Codéine ± paracétamol		(Codoliprane*)
	Codéine + paracétamol + AAS		(Sedaspir*)
	Tramadol ± paracétamol		
	Poudre ou extrait d'opium		(Antalgex T*)
NIVEAU III Antalgiques opioïdes forts	Purs	Fentanyl	(Durogésic*)
	Agonistes	Hydromorphone	(Sophidone*)
		Morphine	(Actiskenan*)
		Péthidine	(Dolosal*)
	Agonistes	Buprenorphine	(Temgesic*)
	Mixtes	Nalbuphine	(Nubain*)
		Pentazocine	(Fortal*)
	Antagonistes		
Co-analgésiques	Anti-comitiaux (carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium, clonazépam)		
	Neuroleptiques (phénothiazines)		
	Spasmolytiques		
	Antidépresseurs Tricycliques		

II-2-3-Propriétés pharmacologiques et effets indésirables

Tableau IV : Propriétés pharmacologiques, indication et effets indésirables des analgésiques [55]

	Action	Indications	Effets indésirables
Paracétamol	Antalgique antipyrétique	• Douleurs légères à modérées et/ou états fébriles, douleurs d'arthroses	Rares cas d'allergies cutanées ou de thrombopénie
Acide acétylsalicylique ou Aspirine	Antalgique anti-inflammatoire	douleurs légères à modérées et/ou des états fébriles	• Douleurs abdominales, syndromes hémorragiques, céphalées, vertige. Urticaires.
Floctafénine	Antalgique pur	Douleurs légères à modérées	• Somnolence, vertige, nausées, • Excitabilité, hallucination, abus, pharmacodépendance.
Néfopam	Antalgique / anti-cholinergique	Douloureuses aiguës (douleurs pot opératoires)	• Confusions, rarement hallucinations avec ou pas de délires, des convulsions • Effets secondaires des opioïdes : nausées, somnolence, céphalées, vertiges, hypersudation, sensation de malaise sécheresse buccale, constipation au long cours.
Codéine	Antalgique	Douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques seuls	• Sédation, Euphorie, dysphorie, Myosis, rétention urinaire, • Prurit, urticaire et rash, constipation, nausées, somnolence, vertige, bronchospasme, dépression respiratoire, syndrome douloureux abdominal aigu (très rare)
Morphine	Antalgique	Douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques seuls	Constipation, nausées, vomissements, dysurie, sueur, prurit, somnolence à respecter.

II-3-Mécanisme d'action des analgésiques

II-3-1-Les analgésiques périphériques

Les analgésiques périphériques inhibent la synthèse des prostaglandines par inhibition des cyclo-oxygénases [56] qui interviennent dans la transformation de l'acide arachidonique.

L'aspirine agit sur les cyclo-oxygénases périphériques et centrales tandis que le paracétamol agit seulement sur les centrales [55,56, 57].

II-3-2-Les analgésiques opioïdes

Ils agissent par fixation sur des récepteurs spécifiques liés à une protéine G lesquels récepteurs localisés dans les régions cérébrales et médullaires impliqués dans la transmission et la modulation du message douloureux [56]. Ils ont comme effets sur les neurones:

- Ils inhibent l'entrée du Ca^{2+} dans le neurone présynaptique conduisant à la diminution de la libération du neuromédiateur [33,56]
- Ils augmentent l'entrée du K^{+} (inhibition) dans le neurone postsynaptique aboutissant à une hyperpolarisation [33,56]

TABLEAU V : Récepteurs opioïdiques [33,56]

Récepteurs	Endomorphines	Effets
μ	$\mu 1$	Analgésie spinale, myosis, nausée et vomissement, constipation, rétention urinaire, prurit, euphorie
	$\mu 2$	Apnée, sédation, myosis, dépression respiratoire, bradycardie
	κ	Analgésie spinale, nausée et vomissement, prurit
	δ	Analgésie spinale, sédation, myosis Dépression respiratoire

II-3-2-1-Les analgésiques opioïdes faibles

Ils sont des agonistes purs qui activent principalement les récepteurs opioïdes médullaires et supra-médullaire μ de façon totale [56].

II-3-3-2-Les analgésiques opioïdes puissants

- Certains possèdent une action agoniste : agonistes purs : ils agissent en activant les récepteurs médullaires et supra-médullaires μ totale : pas d'effet plafond [57]
- D'autres ont à la fois une action agoniste / antagoniste : agonistes partiels antagonistes : ils activent les récepteurs μ de façon partielle tout en antagonisant les récepteurs kappa (κ). Ils possèdent un effet plafond [56, 57,58]
- D'autres encore ont une action antagoniste : ils se fixent sur un des récepteurs opioïdes mais ne l'activent pas et empêchent l'agoniste d'agir [56,58].

III- METHODES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE ANALGESIQUE

Plusieurs méthodes sont utilisées pour l'évaluation de l'activité analgésique de substances chimiques comme la nôtre. Ces méthodes sont réparties en deux groupes selon qu'elles soient d'orientation ou d'identification.

1-Méthodes d'orientation

Il s'agit du « Writhing » test ou test de contorsions abdominales chez les souris. C'est un test peu prédictif et très sensible qui est réservé au criblage « screening » initial pour ne pas rater une substance potentiellement analgésique dans une préparation nouvelle [59].

2-Méthodes d'identification

Il s'agit ici d'évaluer l'activité analgésique périphérique ou centrale.

Ces tests sont plus prédictifs.

- quand la recherche de l'activité analgésique est périphérique, les tests plus utilisés sont :
 - le test d'irritation de la patte du rat au formaldéhyde [60,61].
 - le test de Randall et Selitto basé sur l'utilisation d'une stimulation mécanique nociceptive appliqué à la patte du rat [60].
- quand la recherche de l'activité analgésique est centrale on utilise [54] :
 - un stimulus thermique sur la queue de la souris.
 - le test d'Amour et Smith : en irradiant la queue du rat par un stimulus thermique.

Nous avons d'autres tests qui explorent l'activité analgésique à savoir la méthode de "foot soaking" qui consiste à introduire la patte gauche du rat dans l'eau chaude maintenue à 50°C après administration de la substance à tester puis à mesurer le temps de retrait de la patte de l'animal et test de la plaque chaude [54].

CHAPITRE II : GENERALITES SUR LES OXYDANTS ET LES ANTIOXYDANTS

I-LES OXYDANTS ET LE STRESS OXYDATIF

I-1-oxygène et oxydation

Découverte indépendamment en 1772 par le suédois Carl Wilhelm Scheele à Uppsala et en 1774 par le britannique Joseph Priestley, l'oxygène a été nommé ainsi par le français Antoine Lavoisier [62]. Dans sa vie de tous les jours, l'homme a besoin de l'oxygène pour pouvoir vivre car elle intervient dans de nombreuses réactions chimiques aussi bien en dehors de l'organisme qu'en in vivo.

Malheureusement cet oxygène au cours des nombreuses réactions dans l'organisme produit des radicaux libres dont certains vont se révéler toxiques à l'organisme.

I-2- Définition d'un radical libre

Les radicaux libres (RL) sont des espèces chimiques (atomes ou molécules) qui possèdent un ou plusieurs électrons célibataires (non apparié) sur leur couche externe [63], ils jouent un rôle essentiel dans le bon déroulement de la réaction immunitaire ; la phagocytose et la communication cellulaire [64].

Les radicaux libres (RL) sont très instables et réagissent rapidement avec d'autres composants, essayant de capturer l'électron nécessaire pour acquérir leur stabilité. Ils sont capables de déclencher une réaction en chaîne lorsqu'ils attaquent la molécule stable la plus proche en lui volant son électron, et la molécule attaquée devient alors elle-même un RL. Bien que le terme de radical libre ait souvent été assimilé à une espèce réactive ou un oxydant, il est important de signaler que tous les radicaux libres ne sont pas forcément des oxydants. De même que tous les oxydants ne sont pas des radicaux libres [65]. Parmi toutes les espèces réactives oxygénées (ERO), on distingue un ensemble

restreint de ces composés qui jouent un rôle particulier en physiologie et que nous appelons les radicaux primaires à savoir : l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le radical hydroxyle ($\cdot OH$), le monoxyde d'azote (NO^{\cdot}), le radical peroxyde (ROO^{\cdot}) et le radical alkoxy (RO^{\cdot}). Les autres radicaux libres, dits radicaux secondaires telles que l'oxygène singulet 1O_2 , le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le nitroperoxyde ($ONOO^-$), se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule [66].

I-3- Le stress oxydatif

Le stress oxydant est le déséquilibre entre la génération des espèces réactives de l'oxygène et la capacité du corps à les neutraliser et à réparer les dommages oxydatifs, ce déséquilibre a pour conséquences l'apparition de dégâts souvent irréversibles pour les cellules [66,67]. Les cibles biologiques les plus vulnérables à cet endommagement oxydatif sont : l'acide désoxyribonucléique (ADN) (modification des bases, cassure des brins), les protéines (modification structurales et fonctionnelles) et les lipides (peroxydation lipidique) [66]. Le stress oxydant est impliqué dans de très nombreux désordres et maladies : athérosclérose [68], la cancérogenèse, l'arthrite, l'asthme, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, le mongolisme [69], les maladies cardiovasculaires, arthrose, le diabète, chute de cheveux et le vieillissement [70].

I-4-Espèces réactives de l'oxygène(ERO)

I-4-1-Origine et production des espèces réactives oxygénées

I-4-1-1-Métabolisme de l'oxygène

La chaîne respiratoire est une source permanente de production des ROS. Selon certains auteurs, environ 1 à 7% de l'oxygène utilisé par la mitochondrie sont incomplètement réduit et produisent des anions superoxyde, de l'eau oxygénée et éventuellement des radicaux hydroxyles [66].

I-4-1-2- L'inflammation

L'inflammation est par ailleurs une source importante de radicaux oxygénés produits directement via les cellules phagocytaires.

L'activation de ces cellules immunitaires par des stimuli exogène ou endogène s'accompagne d'une accélération de leur consommation d'oxygène avec activation d'une enzyme membranaire, la NADPH oxydase qui catalyse la réduction de cet oxygène en anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$). Ce dernier donne le (H_2O_2) par dismutation. L' $O_2^{\cdot-}$ et H_2O_2 participent à la libération d'hypochlorite sous l'influence d'une enzyme leucocytaire, la myéloperoxydase [64].

A côté de ces sources majeures des ROS (*Reactive Oxygen Species*), d'autres sources existent.

I-4-1-3-Les sources cytosoliques

Les sources cytosoliques, constituées essentiellement de peroxysome qui constitue une source importante de la production cellulaire de H_2O_2 [71], la xanthine oxydase qui produit de $O_2^{\cdot-}$ et H_2O_2 et les enzymes de réticulum endoplasmique lisse (cytochrome P450 qui oxyde les acides gras insaturés et les xénobiotiques) [72].

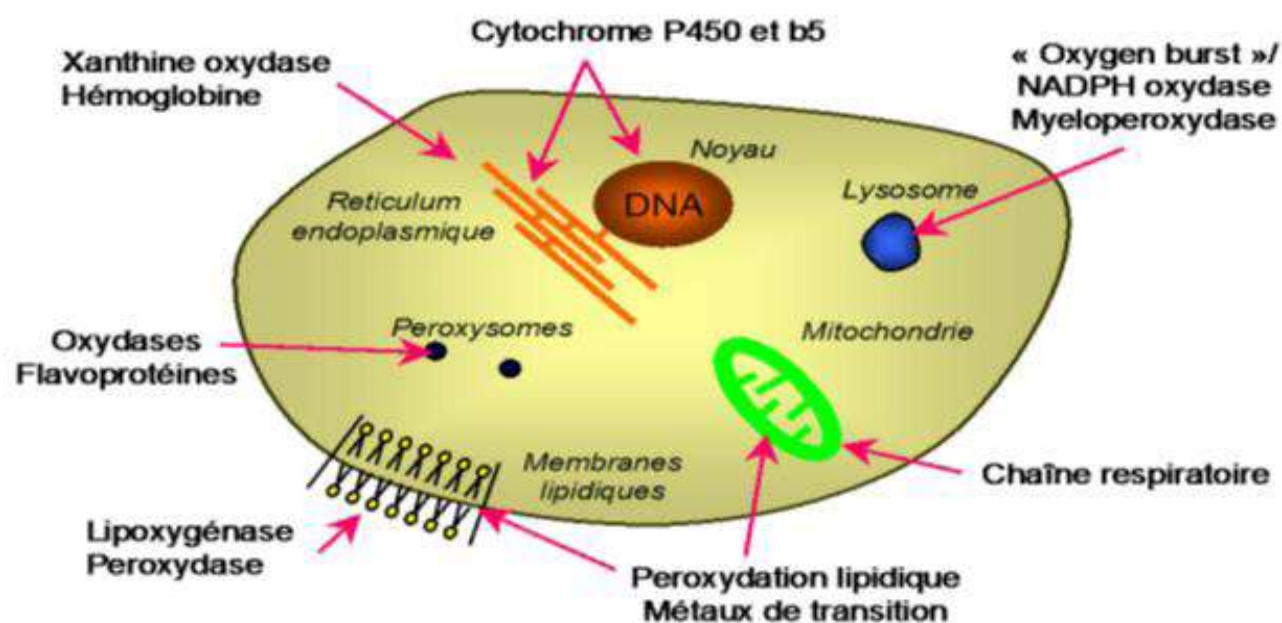


Figure 4 : site de production intracellulaire des ERO [73]

I-4-1-4 - Facteurs pouvant contribuer à la formation des radicaux libres.

Parmi facteurs pouvant contribuer à la formation des radicaux libres nous pouvons citer entre autres :

- ✓ Les rayonnements UV : ceux-ci sont capables de générer des anions superoxyde ou de l'oxygène singulet. Les rayons X sont aussi capables de couper la molécule d'eau en deux radicaux par l'intermédiaire d'agents photosensibilisants [74] ;
- ✓ Les poussières d'amiante et de silice sont des sources des ROS [66].
- ✓ Les fumées de combustion (cigarettes), la consommation de l'alcool et l'effort physique intense sont aussi des paramètres à ne pas écarter [75].
- ✓ Les infections bactériennes ou virales : selon Aurousseau (2002), elles seraient responsables de phénomènes radicalaires à caractère exponentiel

après augmentation de la population des macrophages impliqués dans leur élimination.

I-5-Différents types d'espèces réactives de l'oxygène (ERO)

I-5-1-Source des espèces réactives de l'oxygène

- **L'anion-radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$)** : est issu de la réaction de l'oxygène avec un électron, souvent au niveau de la chaîne de transport des électrons de la membrane mitochondriale ou au cours de la lutte des leucocytes contre les bactéries et les virus. Il semble être impliqué dans la protéolyse non enzymatique du collagène.
- **Le peroxyde d'Hydrogène (H_2O_2)** : provient d'une réaction entre deux anions superoxydes qui met fin au processus radicalaire. IL s'agit d'un oxydant beaucoup moins puissant.
- **Le radical hydroxyle (HO^{\cdot})** : est le produit de la réaction du peroxyde d'Hydrogène avec les ions métalliques comme par exemple le fer. le radical hydroxyle est le plus instable et le plus réactif de toutes les espèces dérivées de l'oxygène
- **L'oxyde nitrique (NO^{\cdot})** : produit par la NO synthétase, est un vasodilatateur physiologique et joue aussi un rôle de messenger interneuronal. Il peut avoir un rôle néfaste.
- **L'oxygène singulet (1O_2)** : est produit en présence de rayonnement UV ou par les leucocytes. Il est à l'origine du vieillissement cutané, de la cataracte, de la dégénérescence musculaire liée à l'âge et de certains cancers de la peau.

- **L'anion hypochlorite (ClO^-)** : est produit à partir du peroxyde d'hydrogène par la myéloperoxydase (MPO). Il n'est présent que lors des infections.
- **Le peroxynitrite (ONOO^-)** : est issu de la réaction entre (O_2^\bullet) et (NO^\bullet)
Très néfaste pour les protéines et les gènes, il est impliqué dans l'athérosclérose, la polyarthrite rhumatoïde.

TABEAU VI : Espèces réactives de l'oxygène du stress oxydatif [76].

Nomenclature	Structure	Principales réactions
Superoxyde	$\bullet\text{O}=\text{O}\bullet$	Catalyseur de la réaction de Haber-WeiB par recyclage de Fe^{2+} et Cu^+ ; formation du peroxyde d'hydrogène et peroxydinitrite
Peroxyde d'hydrogène	$\text{HO}=\text{OH}$	Formation du radical hydroxyle ; inactivation d'enzymes : oxydation de biomolécules
Radical hydroxyle	$\bullet\text{OH}$	Abstraction de l'hydrogène, production de radicaux libres et peroxydes lipidiques, oxydation des thiols
Ozone	$\bullet\text{O}=\text{O}^*=\text{O}$	Oxydation de biomolécules, spécialement celles contenant des doubles liaisons, formations des ozonides et des aldéhydes cytotoxiques
Oxygène singulet	$\bullet\text{O}=\text{O}\bullet$	Réaction avec les doubles liaisons, formations de peroxydes, décomposition des aminoacides et nucléotides
Oxyde nitrique	$\bullet\text{N}=\text{O}$	Formation de peroxydinitrite, réaction avec les autres radicaux
Peroxydinitrite	$\text{O}=\text{N}=\text{O}=\text{O}\bullet$	Formation du radical hydroxyle, oxydation des groupements thiols et aromatiques, conversion de la xanthine déshydrogénase en xanthine oxydase, oxydation des biomolécules
Hypochlorite	$\text{Cl O}\bullet$	Oxydation des groupements amine et sulfure, formation de chlore
Radical	$\text{R}\bullet$	Abstraction de l'hydrogène, formation de radicaux peroxy et autres radicaux
Radical peroxy	$\text{R}=\text{O}=\text{O}\bullet$	Abstraction de l'hydrogène, formation de radicaux, décomposition de lipides et autres biomolécules
Hydro peroxyde	$\text{R}=\text{O}=\text{OH}$	Oxydation de biomolécules, destruction de membranes biologiques
Ions fer et cuivre	$\text{Cu}^{2+}\text{Fe}^{3+}$	Formation du radical hydroxyle par la réaction de Fenton et Haber-WeiB

II- LES ANTIOXYDANTS

Toute substance qui, lorsqu'elle est présente en faible concentration comparée à celle du substrat oxydable, retarde ou prévient de manière significative l'oxydation de ce substrat est appelée antioxydant. Le terme de substrat oxydable inclut toutes sortes de molécules *in vivo*.

Le radical arrache un électron à l'antioxydant et non pas aux constituants de nos cellules. Grace à cette réaction, le radical libre devient stable et ne présente aucun danger, il sera éliminé naturellement par l'organisme. L'antioxydant, auquel il manque un électron, à l'avantage de ne pas se transformer en radical libre. Il devient inactif.

Il existe un très grand nombre de molécules antioxydantes. Elles peuvent être biologiques (naturellement fabriquées par notre organisme) ou bien apportées par l'alimentation. Chaque antioxydant a une localisation bien spécifique et cible des radicaux libres particuliers.

Un bon antioxydant devra respecter quelques critères [72] :

- Être capable de piéger directement et spécifiquement les radicaux libres.
- Chélater des ions de métaux de transition (Fe^{2+} , Cu^{+}) d'importance biologique, capables de promouvoir la production de radicaux libres par la réaction de Fenton.
- Interagir avec d'autres antioxydants et, dans la mesure du possible, les régénérer.
- Avoir un effet positif sur l'expression génique.
- Être rapidement absorbé.
- Avoir une concentration qualifiée dans les tissus et les fluides biologiques.
- Être efficace en milieu aqueux et/ou dans le milieu membranaire.

II-1- Le pouvoir antioxydant

Les systèmes de lutte contre les ERO sont classés dans trois catégories : la prévention passive, la détoxification active suite à une attaque oxydante et la détoxification passive [77].

II-1-1 Prévention passive

Ce type est un système qui agit en permanence pour but de prévenir la surproduction de radicaux libres de l'oxygène en inactivant les molécules endogènes (Fe, Cu) ou exogènes (quinone) susceptibles de les générer. Par exemple, la liaison de la transferrine (protéine chélatrice) avec deux atomes de fer ferrique par molécule à pH physiologique rend ce métal incapable d'être impliqué dans les mécanismes d'oxydoréduction générateurs de radicaux libres.

II-1-2-Systèmes antioxydants enzymatiques

Les plus efficaces [76] sont :

- Les superoxydes dismutases (SOD) qui sont des métalloprotéines dismutant l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène et en eau
- La catalase (CAT) qui réagit avec une molécule de peroxyde d'hydrogène générant de l'eau et l'O₂,
- Le glutathion peroxydase (GP_x) qui réduit le peroxyde d'hydrogène en eau en oxydant le GSH en GSSG. Il neutralise aussi directement l'anion superoxyde et le radical hydroxyle.

Ceux ayant une faible action sont :

- glutathion réductase,
- thioredoxine réductase,
- glutathion transférase [64].

II-1-3-Systèmes antioxydants non-enzymatiques

II-1-3-1-Systèmes antioxydants endogènes

- Le glutathion peut aussi participer à l'activité non-enzymatique en détoxifiant le peroxyde d'hydrogène [78].
- Les forme oxydée et réduite de l'acide lipoïque, grâce à leurs groupements thiols, sont capables de piéger les HO•, RO₂•, l'HOCl et l'¹O₂ [74].
- L'acide urique possède des propriétés antioxydantes contre HO• et RO₂•, tout comme la bilirubine, les mélanines et la mélatonine [64,79].

Tableau VII : Antioxydants endogènes [75].

Antioxydant	Phase	Action
Superoxyde dismutase (SOD)	Hydrophile	Dismute d'O ₂ [*] en H ₂ O ₂ et O ₂
Catalase	Hydrophile	Dismute d' H ₂ O ₂ en H ₂ O et O ₂
Glutathion peroxydases (GPX)	Hydrophile Ou Lipophile	Réduction de R-OOH en R-OH
Glutathion réductase (GSR)	Hydrophile	Réduction du glutathion oxydé
Glutathion-S-transférase (GST)	Hydrophile	Conjugaison de R-OOH au GSH (→ GS-OR)
Métallothionéines	Hydrophile	Fixation aux métaux de transition (=neutralisation)
Thiorédoxines	Hydrophile	Réduction R-S-S-R en R-SH
Glutathion	Hydrophile	Réduction R-S-S-R en R-SH Piégeur des radicaux libres Cofacteur de la GPX et GST
Ubiquinol	Lipophile	Piégeage des radicaux libres Recyclage des tocophérols (Vitamine E) Maintient les enzymes dans les états réduits
Rétinoïdes (vit A) et caroténoïdes	Lipophile	Piégeage des radicaux libres Désactiver oxygène singulet ¹ O ₂
Tocophérols (vit E)	Lipophile	Piégeage des radicaux libres (prévient LPO) Augmenter l'absorption du sélénium
Sélénium	Amphiphile	Constituant de la GPX et Thiorédoxines

II-1-3-2-Systèmes antioxydants exogènes

Tableau VIII : Principaux antioxydants non enzymatiques et sources alimentaires associée [76].

Principaux nutriments antioxydant	Sources alimentaires
Vitamine C	Agrume, melon, fraise, kiwi, chou, poivron
Vitamine E	Huile de tournesol, de soja, de maïs, beurre, œufs, noix
β-carotène	Légumes et fruits
Sélénium	Poisson, œufs, viandes, céréales, volaille
Zinc	Viande, pain complet, légumes verts, huîtres, produits laitiers
Flavonoïdes	Fruits, légumes, thé vert
Acide phénoliques	Céréale complètes, baies, cerises
Tanins	Lentilles, thé, raisins

Les antioxydants chimiques exogènes (**Détoxification passive**) eux, comprennent majoritairement les vitamines C et E, les caroténoïdes et des composés phénoliques.

La vitamine C ou acide ascorbique est une molécule hydrosoluble présente dans la plupart des fruits et légumes (non synthétisée par l'Homme). Elle est connue pour son action protectrice contre l'oxydation membranaire. Son caractère antioxydant provient de sa forme ionisée abondante (AscH^-) qui peut aisément réagir avec des radicaux et produire le radical ascorbate tricarbonyle (AscH^\bullet), stabilisé par résonance. Du fait de son très faible pK, la forme non protonée radicalaire faiblement réactive est privilégiée ($\text{Asc}^{\bullet-}$) [74]. Paradoxalement, les études *in vivo* de la supplémentation en vitamine C montrent, pour la plupart, une réduction de l'oxydation de l'ADN, des protéines et de la lipoperoxydation, alors que certains auteurs relatent l'effet pro-oxydant *in vitro* de cette molécule dans des milieux tamponnés contenant du fer en accélérant la réaction de Fenton [71].

La vitamine E est le terme générique utilisé habituellement pour désigner les différents tocophérols et tocotriénols. Ce sont de bons antioxydants alimentaires, mais surtout leur rôle physiologique chez l'Homme, comme protecteurs des structures membranaires et des lipoprotéines ou pour lutter contre le stress oxydant. Elle prévient l'apparition d'hydropéroxydes en piégeant les radicaux LOO^\bullet .

De plus, il faut noter que la vitamine C associée à la vitamine E régénère la forme réduite de l' α -tocophérol par une réaction de transfert d'hydrogène.

Les caroténoïdes (le β -carotène, le lycopène, la lutéine et le rétinol : sont des pigments issus des plantes et microorganismes, et sont regroupés en deux grandes familles : les carotènes et les xanthophylles. L'activité antioxydante de ceux-ci est liée à leur longue chaîne polyénique qui leur permet de réagir avec les radicaux ROO^\bullet , HO^\bullet , $\text{O}_2^{\bullet-}$, R^\bullet par simple addition électrophile et transfert d'électron. Ils protègent les lipides membranaires contre les radicaux en neutralisant l'oxygène singulet [71].

Les composés phénoliques, et en particulier les flavonoïdes, sont des métabolites secondaires des plantes caractérisés par une structure commune de type 2-phénylbenzopyrane. Leur capacité antioxydante réside dans leur capacité à neutraliser les radicaux libres par des mécanismes de transfert d'électrons et de protons, et à chélater les ions des métaux de transition capables de catalyser la peroxydation lipidique. De façon générale, l'activité biologique des composés phénoliques et spécialement les flavonoïdes est fortement dépendante de la nature et de la position des substituants, en particulier le nombre des groupements hydroxyles.

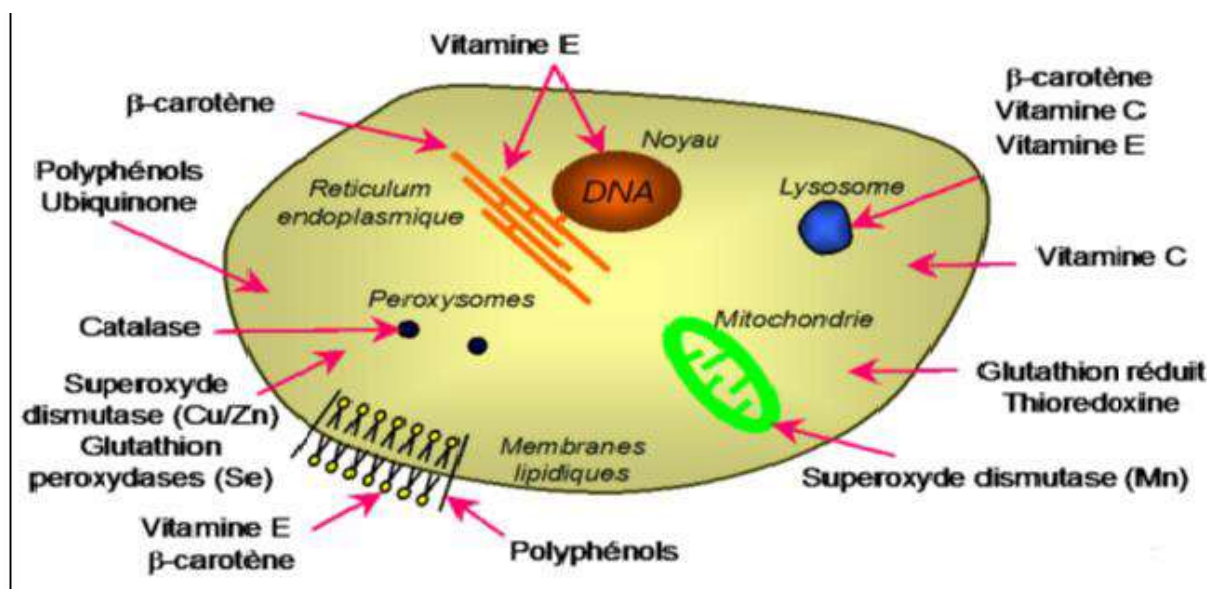


Figure 5: Schématisation des molécules intervenant dans les protections cellulaires [72]

III-METHODES DE DOSAGE DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE ET ANTIRADICALAIRE

Il existe plusieurs méthodes qui visent soit à mesurer l'oxydation dans un système donné (chimique ou biologique), soit à évaluer le potentiel antioxydant de composés divers. Aucune de ces méthodes à elle seule n'est suffisante pour caractériser l'oxydation ou la protection contre l'oxydation, mais chacune contribue à la caractérisation globale des activités biologiques des composés ou mélanges testés[79]. Ces méthodes se subdivisent en tests *in vitro* chimiques et en tests biologiques.

- Les tests *in vitro* chimiques :
 - Pour les molécules de nature hydrophile et lipophile, les tests utilisés sont :
 - Le test au DPPH
 - Le test à l'ABTS
 - Le test ORAC
- D'autres tests peuvent être réalisés comme :
 - Le test mesurant l'activité antioxydant au moyen de caroténoïdes.
 - Le test mesurant l'activité antioxydant contre le lysozyme.
 - Le test évaluant l'activité par le phosphomolybdate.
 - Le test de piégeage du peroxyde d'hydrogène
 - Le test piégeage des radicaux d'hydroxyles.
- Quant aux molécules de nature hydrophile, seul le test au FRAP est réalisé.
- Les tests biologiques sont des tests difficilement accessibles en raison de leur caractère commercial (brevets). Parmi ces tests on peut citer :

- Le test du KRL
- Le test au CAP-E
- Le test au ROS-PMN

L'examen des données bibliographiques fait apparaître qu'en pratique les méthodes de détermination de l'activité antioxydante les plus utilisées sont des méthodes spectrométriques [78].

Ce qui suit n'est pas une liste exhaustive de tous les tests disponibles, mais plutôt un aperçu des principaux tests utilisés.

III-1- Capacité d'Absorbance des Radicaux Oxygénés (ORAC)

La méthode consiste à suivre la perte de fluorescence (λ_{ex} : 485/ λ_{em} : 530nm) de la fluorescéine (3',6'-dihydroxyspiro[isobenzofuran-1[3H],9'[9H]-xanthen]-3-one) lorsqu'elle est oxydée par les radicaux peroxydes générés à partir du AAPH[2,2'-Azobis(2-méthylpropionamide) dihydrochloride]. L'activité de composés testés, traduite par un délai de la perte de fluorescence, est comparée avec celle du 6-Hydroxy-2,5,7,8-tetraméthylchroman-2-carboxylic acid (Trolox) pour obtenir un indice d'activité en équivalent Trolox ($\mu\text{mol Trolox} / \text{mg de produit testé}$), le Trolox étant la version hydrosoluble de la vitamine E (a-tocopherol liposoluble) [80].

III-2-Le 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH)

Lorsque le DPPH réagit avec oxydant donneur d'hydrogène, il perd sa couleur violette et vire au jaune [80]. L'intensité de coloration du milieu réactionnel est mesurée au spectrophotomètre à 517 nm en comparaison avec l'activité réductrice d'une substance antioxydante de référence [80].

III-3- Reduction du fer: Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP)

La méthode FRAP est une méthode pour investiguer le pouvoir antioxydant d'un extrait en évaluant son pouvoir de réduction du cation ferrique (Fe^{3+}).

La capacité totale en antioxydant de chaque extrait est déterminée par la méthode Hinneburg adaptée par Lamien- Meda *et al.* en 2008. Le dosage consiste à réduire le complexe tripyridyltriazine ferrique [(Fe(III)-TPTZ] de couleur jaune en complexe ferreux [(Fe(II)-TPTZ] de couleur bleu, sous l'action d'un antioxydant par un transfert d'électron. La variation de la coloration est mesurée 700 nm [78].

CHAPITRE III : TOXICITÉ AIGÛE SELON LA METHODE OCDE

I-Définition

Chez les mammifères, la toxicité aigue d'une substance chimique correspond aux effets défavorables apparaissant après administration par voie orale ou cutanée d'une dose unique, ou de plusieurs doses réparties sur un intervalle de temps de 24 heures, ou suite à une exposition par inhalation de 4 heures [81].

II-Critère de classification des substances

Les produits chimiques peuvent être répartis en cinq catégories de toxicités basées sur la toxicité aiguë par voie orale ou cutanée ou par inhalation selon des critères numériques exprimés en valeurs approximatives de la DL_{50} (orale, cutanée) ou DL_{50} (inhalation). Ces critères figurent dans le tableau suivant [81].

Tableau IX : Catégories de danger de toxicité aiguë et valeurs approximatives de la DL_{50} OU CL_{50} définissant les différentes catégories

Voie d'exposition	Catégorie1	Catégorie2	Catégorie3	Catégorie4	Catégorie5
Orale (mg/kg de poids corporel)	5	50	300	2000	Destiné à l'identification de substances dont la toxicité est relativement faible mais qui peuvent, sous certaines conditions, être dangereuse pour des populations vulnérables.
Cutanée (mg/kg de poids corporel)	50	200	1000	2000	
Gaz (ppmV)	100	500	2500	5000	
Vapeurs (mg/l)	0,5	2,0	10,0	20,0	
Poussières et brouillards (mg/l)	0 ,05	0,5	1,0	5,0	

CHAPITRE IV : LES CHALCONES

I- ORIGINE DES CHALCONES

I-1-Définition des chalcones

Les chalcones sont des énone aromatiques (**figure 6**) qui appartiennent à la famille des flavonoïdes, elles peuvent exister sous forme de deux stéréoisomères *Z* et *E*, dont les stéréoisomères *E* sont les plus abondantes.

Les chalcones ont des propriétés biologiques importantes telles que les activités [82]: antibactérienne, fongicide, antitumorale et anti-inflammatoire, De plus, elles sont des précurseurs dans la synthèse des flavonoïdes.

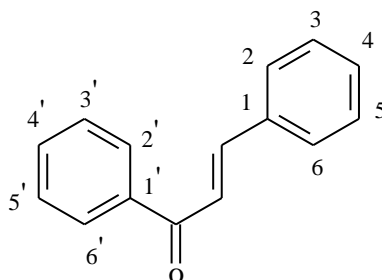


Figure 6: Structure générale d'une chalcone

Les chalcones et par défaut les dihydrochalcones sont uniques au sein de la famille des flavonoïdes. Dépourvus du cycle C central, les deux cycles A et B sont reliés par une chaîne tricarbonée cétonique, insaturée (saturée dans le cas des dihydrochalcones). Les cycles A et B sont équivalents aux cycles A et B des autres flavonoïdes mais leurs numérotations sont inversées (**Figure 7**)

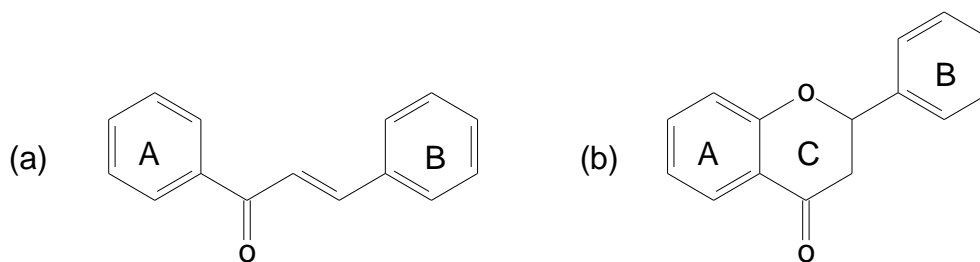


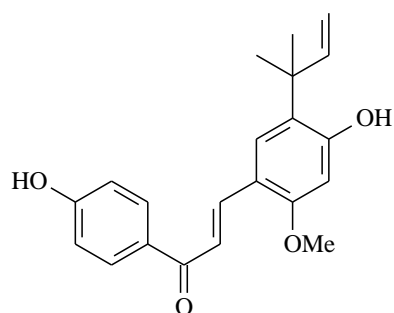
Figure 7: schéma des squelettes chalcone (a) et flavanone (b)

La présence d'une double liaison conjuguée confère aux chalcones une couleur jaune. En conséquence, les dihydrochalcones sont généralement incolores. La configuration de la double liaison est généralement E dans les chalcones naturelles [82]. Ces composés sont rarement substitués sur le cycle B.

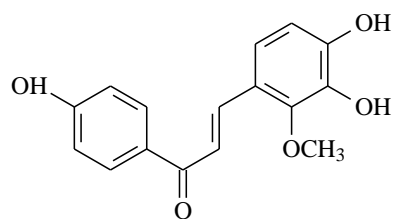
I-2-Origine et classification

Les chalcones pour la plus part, ont été isolées des plantes productrices de flavonoïdes. Elles peuvent se diviser en deux types, les chalcones naturelles et celles synthétiques. Par exemple, des chalcones naturelles possédant des activités antioxydantes ont été isolées de la plante *Glycyrrhiza inflata*. [83]

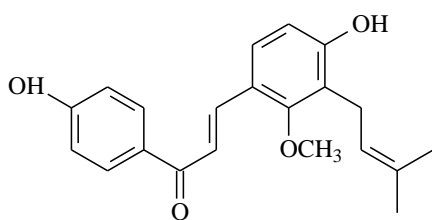
(Figure 8) ; d'autres possédant des activités antiémétiques ont été isolées à partir des graines de *Alpinia katsumadai*



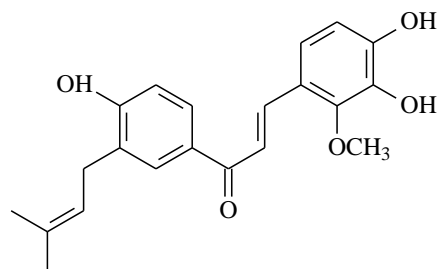
Lichochalcone A



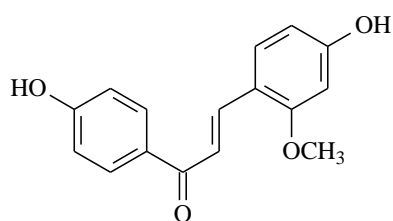
Lichochalcone B



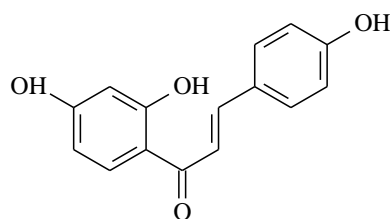
Lichochalcone C



Lichochalcone D



Enchinatin



Isoliquinitigenin

Figure 8: Différentes chalcones antioxydantes isolées à partir de *Glycyrrhiza inflata* [83]

II-PROPRIETES BIOLOGIQUES DES CHALCONES

Les chalcones et les dihydrochalcones ont été étudiées pour leurs propriétés anticancéreuses [84], anti-inflammatoires [85], antioxydantes [84], analgésiques [86], antimicrobiennes [85], antiparasitaires [85], antiagrégants plaquettaires [87] et antiplasmodiales [88].

Les activités analgésique et antioxydante retiendront notre attention dans le cadre de notre étude.

II-1-L'activité analgésique

La littérature rapporte l'activité analgésique des chalcones au cours de plusieurs études menées par de nombreux chercheurs.

En effet, des investigations menées par Fatima de Campos et *al* autour des chalcones obtenues à partir de la xanthoxyline ont montré que la majorité des composés 2',4'-dimethoxy-6'-hydroxychalcones testés ont manifesté des activités analgésiques comparables à celles de l'aspirine et du paracetamol [89].

Dans la même perspective, le 3-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(5-methylfuran-2-yl)prop-2-en-1-one (DMFP), a été rapporté par Nur Izzati I et *al* comme possédant des propriétés analgésiques doublées d'une toxicité moindre [90].

Dans la série des APCAs (Asymmetrical Pyrazole Curcumin Analogues), Shravan Y. Jadhav et *al* ont mis en évidence des propriétés analgésiques supérieures de ces chalcones, comparées à celles de l'ibuprofène [91].

Au cours d'un screening analgésique, R Correa et *al* ont dépisté des chalcones aux propriétés analgésiques comparables à celles de l'aspirine, du paracetamol et du diclofenac [92]. Leurs travaux ont porté aussi bien dans

- la série des cinnamaldehydechalcones :

Ex : (2E,4E)-1-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-penta-2,4dien-1-one; (2E,4E)-1-(4-bromophenyl)-5phenylphenyl-penta-2,4-dien-1-one

- la série des 2-pyridine carboxaldehydechalcones :

Ex : (2E)-1-(Phenyl)-3-pyridin-2-yl-propenone

que dans

- la série des salicylaldehydechalcones :

Ex : (2E)-1-(4bromophenyl)-3-(2-hydroxyphenyl)-propen-1-one.

Par ailleurs, de nouveaux dérivés de chalcones agissent par inhibiton de la cyclo-oxygénase-2 [93].

II-2-L'activité anti oxydante

La consultation de la littérature nous permet de constater que de nombreuses chalcones ont été étudiées pour leur propriétés antioxydantes. Ainsi des composés tels que le (E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-1-(4-(2-(piperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)prop-2-en-1-one et le(E)-1-(4-(2-(Diethylamino)ethoxy)phenyl)-3(3,4dihydroxyphenyl)prop 2-en-1-one ont prouvé des activités antioxydantes d'après les travaux de Hyoung Ja Kim et *al* [94].

Quant à Prakasha et Rohini, ils ont décelé une activité antioxydante modérée du 2-Hydrazino-N-{4-[3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-acryloyl]-phenyl}-acetamide comparativement à la vitamine C [95].

Parmi les composés de la série des APCAs (Asymmetrical Pyrazole Curcumin Analogues) dont l'activité analgésique a déjà été démontrée, certains possèdent des propriétés antioxydantes [91].

Anastasia D et *al* ont aussi prouvé les activités antioxydantes des 2'-hydroxy-chalcones et des aurones [96].

III-LE NOYAU IMIDAZOPYRIDINE

III-1-Définition et préparation

Le noyau imidazopyridine est un hétérocycle résultant de la fusion d'un cycle phényle et d'un cycle imidazole. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés au squelette imidazo[1,2-*a*]pyridine en raison de sa présence dans la composition de nombreux composants naturels ainsi que dans une large gamme de produits synthétiques à efficacité démontrée [97]

Parmi les nombreux composés à structure imidazo[1,2-*a*]pyridine décrits dans la littérature, plusieurs activités biologiques ont été rapportées dont une activité antivirale [98], une activité anti-acide [98], une activité antipyrétique, antiinflammatoire et analgésique [99] ; certains sont des inhibiteurs des canaux calciques ou présentent une activité anesthésique [100], tandis que d'autres sont des ligands des plaques β -amyloïde [101].

Mais la structure la plus utilisée en thérapeutique est le Zolpidem, Stilnox® (Figure 9) pour son effet hypnotique et largement prescrit comme somnifère.

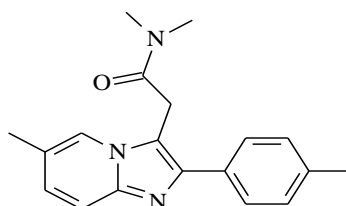


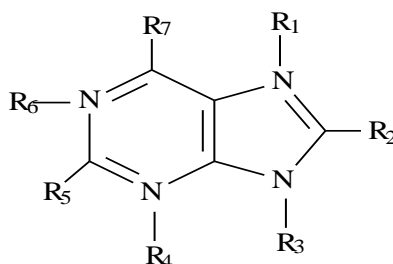
Figure 9 : Structure du Zolpidem

La grande variété de propriétés biologiques associées au noyau imidazopyridinyl en fait une structure privilégiée pour la conception et la synthèse de nouvelles molécules à visée thérapeutique.

Parmi les nombreuses méthodes de cyclisation décrites pour l'obtention des imidazo[1,2-*a*]pyridines, la réaction multicomposants entre aldéhydes, isonitriles et 2aminopyridines, ainsi que la cyclisation par condensation d'une halocétone et de la 2aminopyridine sont de loin les plus utilisées pour la synthèse d' imidazo[1,2-*a*]pyridine [102,103].

III-2-Structure de quelques imidazopyridines actifs

⊕ Les imidazo[4-5*b*]pyridines



Imidazo[4-5*b*]pyridine

- R_1 = 1-éthoxy-2,6-bis(p-chlorophényl)-3,5-diméthyl pipéridin-4-one

→ 1-[2-(Imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)éthoxy]-2,6-bis(p-chlorophényl)-3,5-diméthyl pipéridin-4-one.

C'est un puissant antibactérien contre les bacillus et les *Staphylococcus aureus* ; il possède également une activité antimycotique contre *Aspergillus flavus* [104].

- R_1 = 2-[methylsulfoxy]- 3,5-dimethyl-4-methoxy-pyridinyl

R_5 = methoxyl

→ au Ténatoprazole

Décrit dans le brevet EP 254.588-1, le ténoprazole fait partie des médicaments inhibiteurs de la pompe à protons [104].

- R_1 = CO

R_7 = Phényle

→ 1,3-dihydro-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridin-2-one qui s'est révélé efficace pour le traitement de l'inflammation[104].

⊕ Les imidazo[1,2-*a*]pyridines

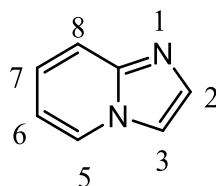


Figure 10 : Imidazo [1,2-*a*] pyridine

- R₂= méthylphényle
R₃= N,N-diméthylacetamide
R₆= méthyle

→ au Zolpidem qui est un hypnotique.

- R₈= Ethylphényl
R₂= Méthyl
R₃= Cyanométhyle

→ 3-(cyanométhyle)-2-méthyl-8-(2-phényléthyle) imidazo [1,2-*a*]pyridine.

C'est un antisecretoire gastrique et cytoprotecteur [105]

- R₂= Chlorophenyl
R₈= Méthyl
R₃= Methoxyphenylprop-2-en-1-one

→ (2Z)-3-[2-(4-chlorophenyl)-8-méthyl imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-yl]-1-(4-methoxyphényl)prop-2-en-1-one

C'est un antibactérien et antifongique actif sur les germes Gram positif et Gram négatif ainsi que sur *Aspergillus niger* [106]

- R₆=3-cyano pyridin-2-one

→Olprinone qui est un cardiotonique [107]

III-3-Propriétés pharmacologiques

III-3-1-Activité analgésique

Parmi les diverses propriétés des imidazopyridines rapportées dans la littérature, l'activité analgésique des acides 2-méthylimidazo(1,2-a)pyridine-3-acétiques a été prouvée comparable à celle de l'indométacine [99].

Campbell et *al* ont synthétisé des 8-(fluorométhyl)-3-(4-fluorophenyl)-2-(4-méthanesulfonylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridines qui se sont révélés de véritables inhibiteurs de la COX-2 utilisés dans le traitement de la douleur [108,109].

III-3-2-Activité antioxydante

Dans la littérature, il a été rapporté que ce dérivé imidazopyridine (figure 11) possède des propriétés antioxydantes qui seraient associées à l'activation du facteur nucléaire de Nrf 2 et kappa B (NF-KB) [110].

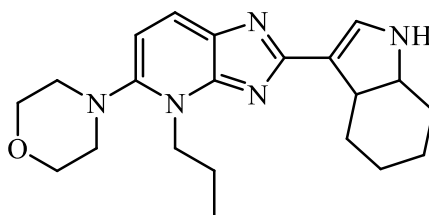


Figure 11: Structure du composé X22

A la recherche d'une activité antioxydante par l'application du test au DPPH, les résultats ont montré que le 6-Bromo-2-(2-p-tolylvinyl)-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine possède une activité antioxydante élevée comparable à celle de la vitamine E et de la curcumine tandis que le 6-Bromo-2-(2,3,4,5-tetrafluorophenyl)-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine et le 6-Bromo-2-(4-bromophenyl)-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine ont montré une activité modérée [111].

IV- CONCEPTION DES IMIDAZOPYRIDINYL-CHALCONES A VISEE ANALGESIQUE ET ANTIOXYDANTE

Dans le contexte d'utilisation de puissants analgésiques aux propriétés antioxydantes supplémentaires aux effets indésirables amoindris et présentant une grande innocuité pour une meilleure prise en charge de la douleur à composante oxydative, l'élaboration de nouvelles molécules susceptibles d'être plus efficaces reste un enjeu. Ainsi, nous nous sommes intéressés à la série chimique des imidazopyridinyl-chalcones dans le cadre de nos activités de recherche pour la mise au point de nouvelles biomolécules à visée antalgique et antioxydante.

Le profil chimique **imidazopyridinyl-chalcone** a été conceptualisé selon les méthodologies pharmacochimiques de modélisation d'entités à potentialité antalgique et antioxydante.

Dans ce profil chimique, un accepteur de Michaël en occurrence une aryl-propénone ou cétone α,β -aryl-éthylénique, est porteur en sa position 1 d'un diaza-hétéroaryle de nature imidazopyridine (**Figure 12**).

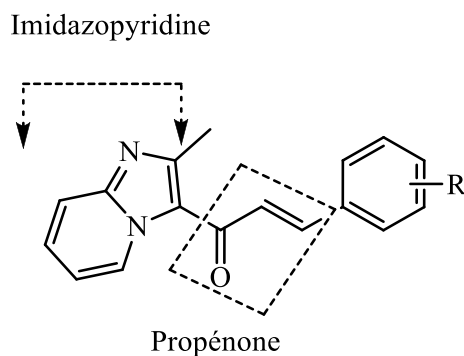


Figure 12 : Entités chimiques du profil des imidazopyridinylchalcones

Le choix de ces deux entités chimiques se justifie par leur forte aptitude intrinsèque à induire des activités biologiques d'intérêt thérapeutique.

L'Imidazopyridine est un hétérocycle diazoté qui possède de nombreuses propriétés se déclinant en activités anti-infectieuses (antiparasitaires, antibactériennes, antifongiques, antivirales) [112], anti-inflammatoires, analgésiques antipyrétiques [99], antiulcéreuses [113], anticancéreuses **et antioxydantes** [110]. Par ailleurs, l'imidazopyridine est un isostère du benzimidazole par suite de l'internalisation de l'azote pyrrolique de ce dernier en azote pyridinique [114].

L'on comprend dès lors pourquoi l'imidazopyridine constitue à l'heure actuelle le vecteur pharmacophore de nombreuses molécules médicamenteuses ou à visée médicamenteuse.

En ce qui concerne particulièrement les propriétés analgésique du noyau imidazopyridine, elles ont été rapportées par Abignente et al en 1986 [99]. Par ailleurs le Zolpidem, hypnotique récent à vecteur pharmacophore imidazo[1,2-*a*]pyridine est utilisé en thérapeutique analgésique pour traiter les troubles du sommeil associés à la douleur [115,116].

Pour ce qui est des chalcones ou 1,3-diarylpropénones (**Figure. 13**), elles tiennent leurs multiples activités biologiques en particulier analgésique [93] de la présence dans leur molécule du groupement fonctionnel de type propénone ou carbonyle α,β -éthylénique, accepteur de Michaël.

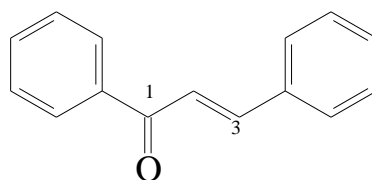


Figure 13 : Structure des chalcones ou 1,3-diphenylpropénones

Cet enchaînement fonctionnel porté par un groupement aryle, serait en effet responsable de l'inhibition par complexation de certaines enzymes à fonction thiol [80].

Dès lors, de nombreux pharmacochimistes se sont investis dans des travaux de recherche médicamenteuse autour du noyau imidazopyridine [117] et de l'enchaînement arylpropénone [118] du fait de leurs multiples potentialités pharmacologiques en particulier analgésiques et antioxydantes.

C'est la raison pour laquelle, les pharmacochimistes du laboratoire de chimie thérapeutique de l'UFR des sciences pharmaceutiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny, se sont eux aussi consacrés dans des travaux de recherche médicamenteuse autour du noyau imidazopyridinyl et l'enchaînement arylpropénone, du fait de leurs multiples potentialités pharmacologique en l'occurrence antioxydante et analgésique. C'est pour cela qu'ils ont conçu et synthétisé une série de composés imidazopyridinyl-Chalcones par juxtaposition du groupe aryle propenone et de l'imidazopyridinyl qui se différencient les uns des autres par la nature des modulateurs introduits sur l'homocycle pyridinique.

Aussi pour notre part, en appliquant des concepts pharmacochimiques de juxtaposition d'entités bioactives à la fois analgésiques et antioxydantes, et de modélisation moléculaire, il nous a semblé logique de concevoir un nouveau profil chimique associant l'imidazopyridine et l'arylpropénone.

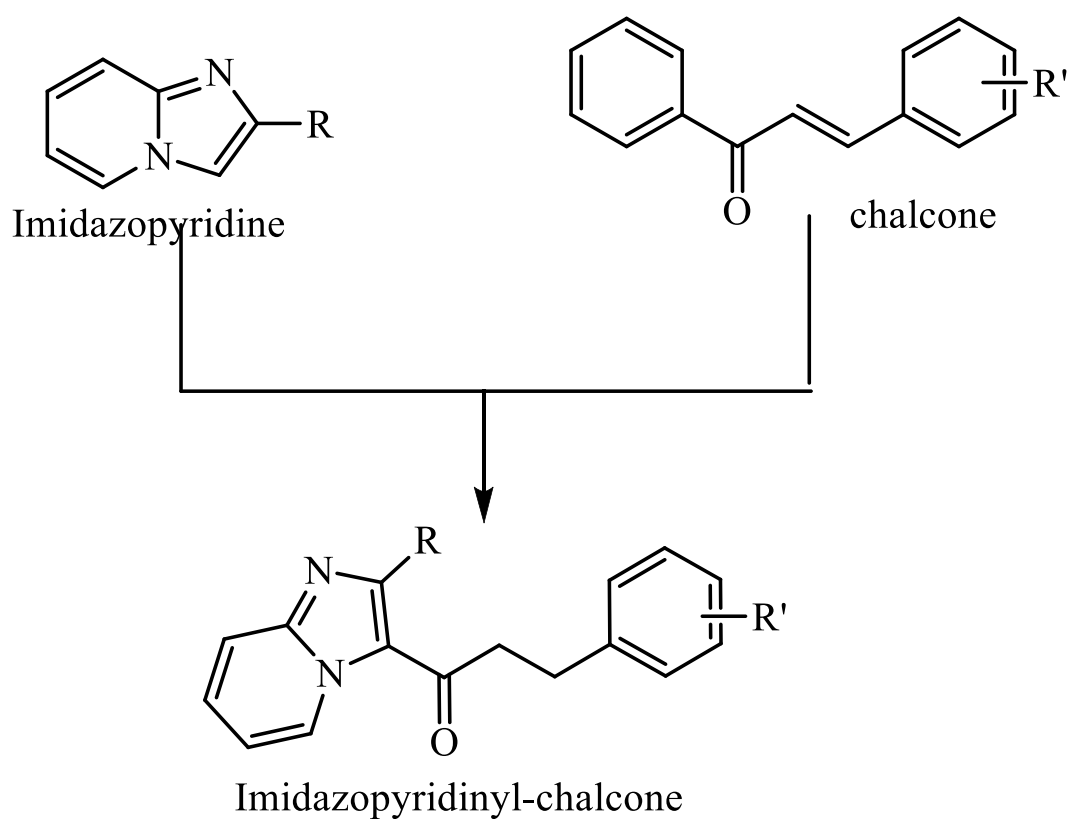


Figure 14: Conception et profil chimique d'hybride imidazopyridinyl-chalcone

Deuxième partie:
ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES

I-MATERIELS

I-1- Cadre de l'étude

Notre étude s'est déroulée à Abidjan en plusieurs lieux ;

- A l'unité de formation et de recherche des sciences pharmaceutiques et biologiques (UFR SPB) de l'Université Félix Houphouët Boigny de Cocody précisément
 - au laboratoire de pharmacologie pour la réalisation des tests pharmacologiques (effet analgésique et toxicité aigüe)
 - Au Laboratoire de Chimie Thérapeutique et Biomolécules de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques d'Abidjan en ce qui concerne la synthèse de la chalcone
- Quant à l'évaluation des activités antioxydantes des molécules, elle a été réalisée au laboratoire du Centre Suisse de Recherche Scientifique (CSRS) en Côte d'Ivoire.

I-2-Type et durée de l'étude

Nous avons réalisé une étude expérimentale sur un modèle animal qui s'est déroulée sur une période de 10 mois précisément de novembre 2015 jusqu'en août 2016.

I-3- Substance d'essai : structure chimique et caractères physico-chimiques

Le produit utilisé pour la réalisation de notre étude est une chalcone de synthèse de profil chimique hétéroarylchlcone de formule imidazo[1,2-*a*]pyridinyl-chalcone.

I-3-1-Structure chimique

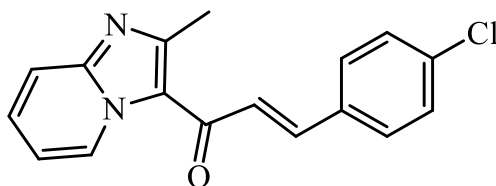


Figure 15: Structure du **dérivé 4-chloro de l'imidazopyridine-chalcone**

I-3-2-Caractéristiques physico-chimiques

La chalcone d'essai est une poudre jaune de texture fine, insoluble dans l'eau et soluble dans les solvants organiques tels que le DMSO, une suspension de CMC à 2% et le PEG 80. La présence dans sa molécule de l'Imidazole et de la pyridine lui confère un caractère basique faible.

I-3-3-Identification

1. Mesure du point de fusion Pf: 173-175 ° C
2. Formule chimique : $C_{17}H_{13}ClN_2O$
3. Analyse élémentaire : C, 68,81 ; H, 4,42 ; Cl, 11,95 ; N, 9,44 ; O, 5,39
 - Masse moléculaire : 297,75 g/mol
 - m/z : 296,07(100,0%), 298,07(32,1%), 297,07(19,1%), 299,07(6,2%), 298,08(1,8%)
4. Spectre 1H , ^{13}C RMN (DMSO-d₆, δ ppm) de -C = N, CH₃, -CO-CH = CH:

1H : 7, 80 (1H, d, $J = 15, 6$ Hz, CH=CH); 7, 51 (1H, d, $J = 15, 9$ Hz, CH=CH); 2, 79 (3H, s, CH₃).

^{13}C : 180, 0 (C=O); 152, 6 (C=N); 139, 8 (CH=CH); 120, 9 (CH=CH); 18,1 (CH₃).

5. Recristallisation à partir d'hexane / DCM (3: 1). Rendement: 72%.

I-3-4- Caractère organoleptique

La chalcone est sous forme de poudre fine de couleur jaune, inodore et de saveur amère.



Photo 1 : Dérivé 4-chloro de l'imidazopyridine-chalcone sous forme de poudre jaune en flacon

I-4- Matériels pour l'étude de l'activité analgésique

I-4- 1- Matériel animal

Des souris de l'espèce *Mus musculus* dont le poids était compris entre 16 et 29 grammes ont permis à la réalisation de notre expérience.

Dix lots homogènes de 16 à 29 grammes de douze souris chacun ont été constitués.

❖ Mise des animaux dans des conditions expérimentales

Les souris ont été acclimatées, nourries et hydratées à l'animalerie du département de pharmacologie de l'UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny de Cocody pendant 3 à 4Mois.



Photo 2: Souris en cage avec eau de boisson

I-4- 2-Produits chimiques et substances pharmaceutiques de référence

Les produits chimiques utilisés pour la réalisation de notre étude étaient :

- La carboxyméthylcellulose à 2% (Emergency made in Italy Novara)
- Le paracétamol (Perfalgan® ; BRISTOL-MYERS SQUIBB) (500mg/50ml), solution pour perfusion
- Le nefopam (Acupan® ; BIOCODEX, France) (20mg/ml), solution injectable
- Le tramadol (Trabar®, ACINO SWITZERLAND,ALLEMAGNE) (20mg/2ml), solution injectable
- L'acide acétique à 1%(PROLABO made in EEC EMB 45053)

I-4-3. Equipements

- Une balance de marque Schimedzu AUX-320
- Assiettes en porcelaine
- Béchers
- Sonde à gavage
- Verre de montre
- Pipette graduée 10ml
- Des flacons
- Un mortier et un pilon
- Une seringue à insuline 1 ml
- Seringue 2 ml
- Seringue 10ml
- Pissette

I-5-Matériels pour l'étude de l'activité antioxydante

I-5-1. La substance à évaluer

L'imidazo[1,2-*a*]pyridine-chalcone sous forme de poudre jaune constitue la substance dont nous rechercherons le pouvoir réducteur.

I-5-2. Substances de références

-La vitamine C (WR PROLABO ; ALLEMAGNE)

-Le Paracétamol (Perfalgan[®])

I-5-3. Réactifs chimiques

- Tampon phosphate (0,2M ; PH 6,6)
- Ferricyanure de potassium à 1%
- Acide trichloracétique à 10%
- Eau distillée
- Chlorure de fer à 0,1%

I-5-4. Matériel de laboratoire

Balance de précision

Marque : METTLER TOLEDO

TYPE : AG204 DELTA RANGE

MAX : 210g

d: 1mg/0.1mg

Made in SUISSE

Bain marie

Marque : SALVIS AG 6015

TYPE: SBK 25D

Made in GERMANY

Centrifugeuse

Marque: SUPER MINOR CENTRIFUGE

S/N: SK 1308A

Made in GERMANY

Appareil à distiller l'eau

Marque : GFL

TYPE: 2102

N/S: 12097706J

Made in GERMANY

Spectrophotomètre

Marque : HACH

TYPE: DR2400

S/N : 030400001699

Made in USA

Vortex

Marque : BENDER ET HOBEIN AG

TYPE: K-550-GE

S/N: 21647

Made in SUISSE

Micropipettes

1-Marque : SOCOREX : 500µl

2-Marque : GILSON : 10-1000 µl

3-Distributeur de volume BRAND : 1-20ml

4-Pipette à usage unique : 10ml

II. METHODES

II-1- Protocole expérimental

II-1-1- Préparation des animaux

Les protocoles de préparation des animaux diffèrent selon qu'il s'agisse d'évaluer l'activité analgésique de la substance d'essai ou de rechercher la toxicité comme suit :

➤ Pour le test de l'activité analgésique :

- peser les animaux pour former dix lots homogènes de 12 souris.
- Mettre les animaux à jeun 12h avant l'expérience sans supprimer l'eau de boissons afin d'éviter les interactions d'ordre pharmacocinétique.

➤ Pour la recherche de la toxicité

- le choix est porté sur les souris femelles non gravides âgées de 8 à 12 semaines selon la méthode OCDE [86].
- Les animaux sont mis dans ce cas 3 à 4h à jeun avant l'expérience (pas de suppression d'eau de boisson).

NB : les animaux doivent être repesés avant toute administration par gavage ou injection.

II-1-2-Préparation de la suspension de la chalcone d'essai pour la réalisation des différents tests

La CMC (carboxyméthylcellulose) à 2% a permis à l'obtention d'une solution homogène de notre chalcone d'essai pour l'étude de la façon suivant : La poudre de chalcone a été triturée dans un mortier puis additionnée à 2g de CMC plus 100ml d'eau distillée préalablement porté à ébullition ; le tout nous a permis

d'avoir une suspension homogène après refroidissement pour la réalisation de nos différents tests.

II-2- Mise en évidence de l'activité analgésique d'une substance

Test d'évaluation de l'effet analgésique: Test du Writhing

II-2- 1-Principe

La méthode utilisée est décrite par Koster et al. (1951), modifiée par Collier et al. (1968) [119].

Le principe de ce test est le suivant :

L'injection intra péritonéale de l'acide acétique à 1% chez la souris provoque un syndrome douloureux qui se traduit par des contorsions caractéristiques à type de mouvement d'étirement des pattes postérieures du muscle dorso-ventral.

II-2-2-protocole opératoire

Par dilution successive au 10^{ème}, nous avons obtenu une gamme de dilution de la chalcone d'essai comme suite : 100, 10, 1, 10⁻¹, 10⁻² et 10⁻³ mg/kg pc.



Photo 3 : Gamme de dilution de l'imidazopyridinyl-chalcone

Tableau X : les substances administrées et les doses auxquelles elles ont été administrées

Lot	Substance administrée	Dose(mg/kg de PC)
Témoin	CMC	
Référence 1	Paracétamol (Perfalgan [®])	100
Référence 2	Tramadol (Trabar [®])	10
Référence 3	Nefopam (Acupan [®])	10
Lot 1	Chalcone de synthèse	100
Lot 2	Chalcone de synthèse	10
Lot 3	Chalcone de synthèse	1
Lot 4	Chalcone de synthèse	0,1
Lot 5	Chalcone de synthèse	0,01
Lot 6	Chalcone de synthèse	0,001

Trente minutes après l'administration de la CMC, des différentes références et des différentes doses de la substance chimique aux souris, une injection intra-péritonéale de l'acide acétique à 1% est effectuée à chaque souris.

Cinq minutes après l'injection de l'acide acétique, soit à T₁ nous avons comptabilisé pendant dix minutes le nombre de mouvements d'étirement des pattes postérieures et de torsion de la musculature dorso-abdominale caractérisant le syndrome douloureux.

Vingt minutes après T₁, nous avons comptabilisé le nombre de mouvement d'étirement des pattes postérieures et de torsion de la musculature dorso-abdominale. Ce deuxième temps est appelé T₂.

T₃ est le troisième temps de comptabilisation du nombre de mouvements d'étirement Vingt minutes après T₂.

Pour chaque dose, nous avons déterminé le pourcentage d'inhibition des crampes selon la formule suivante : % inhibition= $[(\text{Nb témoin}-\text{Nb traité}) / \text{Nb témoin}] \times 100$



Seringue
pour gavage

Photo 4: Gavage d'une souris



Photo 5 : Injection intra péritonéale d'une souris



Photo 6: Contorsion abdominale (crampe) d'une souris et une autre sans contorsion

II-3-Détermination de l'activité antioxydante : recherche du pouvoir réducteur du fer

1. Principe

La méthode utilisée est celle de Yildirim et *al.*, en 2001[120], elle est basée sur la réaction de réduction du Fe^{3+} présent dans le complexe ferrocyanure de potassium en Fe^{2+} , la réaction est révélée par le virement de la couleur jaune du fer ferrique (Fe^{3+}) en couleur bleu vert du fer ferreux (Fe^{2+}), l'intensité de cette coloration est mesurée par spectrophotométrie à 700 nm.



Photo 7: Tubes contenant la chalcone d'essai mise en contact avec le ferrocyanure de potassium.

2. Mode opératoire

A 500 μl de la chalcone d'essai, de la vitamine c et du paracétamol à différentes concentrations, on ajoute 2,5ml de tampon phosphate (0,2M ; PH6,6) et 2,5ml de ferricyanure de potassium à 1% contenus dans des tubes à essai et portés au bain marie à 50 $^{\circ}\text{C}$ et incubé pendant 30min. Le stoppage de la réaction est réalisé par l'ajout de 2,5ml d'acide trichloracétique à 10% au milieu réactionnel suivi d'une centrifugation à 3000 trs/min pendant 10min. Après la

centrifugation, on récupère 2,5ml du surnageant de chaque tube auquel on ajoute 2,5ml d'eau distillée et 0,5ml de chlorure de fer à 0,1%. Puis incubé à nouveau les tubes pendant 10min à température ambiante. Il s'ensuit la mesure de l'absorbance au spectrophotomètre à 700nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions.

L'augmentation de l'absorbance des échantillons indique une augmentation du pouvoir réducteur.

II-4- Méthode d'évaluation de la toxicité aiguë méthode par classe de toxicité aiguë : Méthode OCDE n°423 (OCDE 423, 2001)

1. Principe

Cette méthode permet l'estimation de la DL50, et les résultats permettent de classer une substance pour la toxicité aiguë selon le système Général Harmonisé de Classification et d'Etiquetage des Produits Chimiques. Cette ligne directrice utilise des lots de trois rongeurs. Le premier lot de trois animaux reçoit une dose choisie. S'il y a mort le second lot reçoit une dose inférieure. S'ils sont vivants, ils reçoivent une dose supérieure.

2. Mode opératoire

Cinq lots de 3 souris sont établis. De l'eau physiologique et notre substance ont été administrées à raison de 0,2 ml pour 20g de poids corporel (pc) aux différents lots de la manière suivante :

- Un lot témoin traité par de l'eau physiologique par gavage
- Un lot essai traité par la chalcone d'essai à 5mg/kg pc
- Un lot essai traité par la chalcone d'essai à 50mg/kg pc
- Un lot essai traité par la chalcone d'essai à 300 mg/kg pc
- Un lot essai traité par la chalcone d'essai à 2000 mg/kg pc

Les souris sont mises à jeun avant l'administration de la chalcone pendant 3 à 4 heures. Après la période de jeun, les animaux sont pesés puis la substance leur est administrée. Les animaux sont observés individuellement au moins une fois pendant les premières 30 minutes et régulièrement pendant les premières 24 heures après le traitement. Une attention particulière s'impose pendant les premières 4 heures et quotidiennement pendant 14 jours.

NB: l'intérêt de cette méthode est de classer la toxicité d'une substance dans une catégorie selon la dose, la voie d'administration et permet l'étiquetage de cette substance selon le tableau suivant [81] :

TABLEAU XI : Catégories de danger et élément d'étiquetage de toxicité aiguë selon le système de classification globalement harmonisé (SCGH)

Voie d'exposition	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	Catégorie 5
Orale (mg/kg de poids corporel)	5	50	300	2000	5000
Oral	Mortel en cas d'ingestion	Mortel en cas d'ingestion	Toxique en cas d'ingestion	Nocif en cas d'ingestion	Peut-être nocif En cas d'ingestion

III-ANALYSE STATISTIQUE

Nous avons recours au test Wilcoxon au risque 5%. La comparaison des moyennes et des pourcentages d'inhibition des contorsions des différentes doses de l'Imidazo pyridinechalcone à ceux du lot témoin et des produits de référence ainsi que la détermination des taux de signification se sont faites en utilisant le logiciel SPSS version 18.0

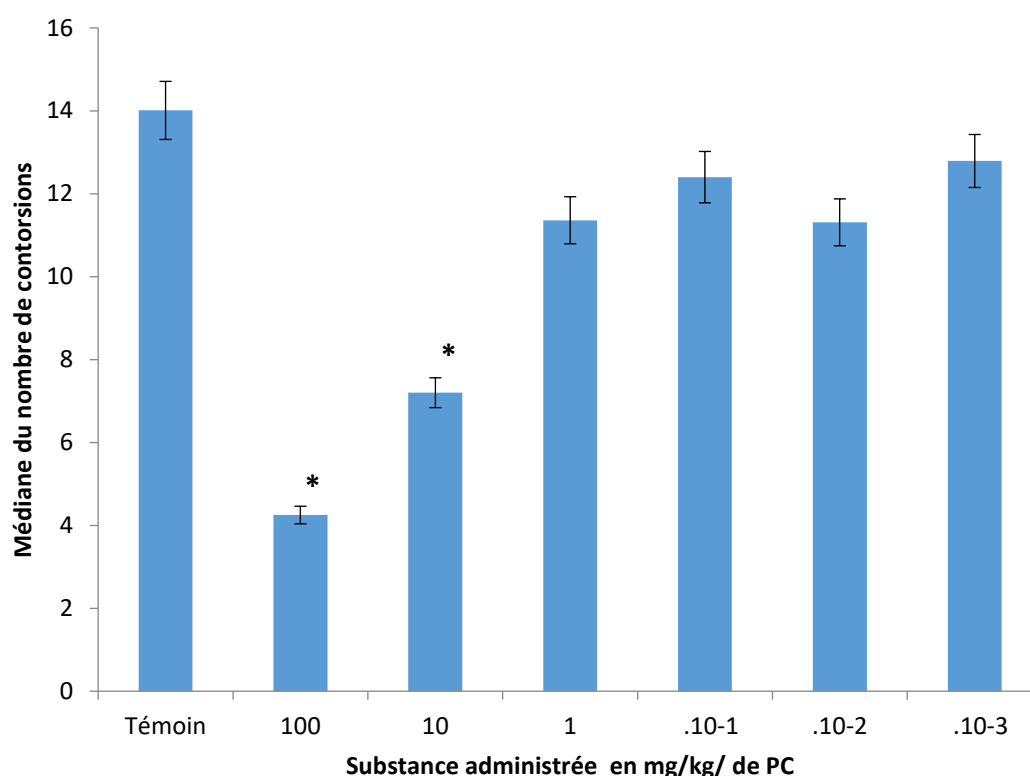
Lorsque le p est inférieur à 0,05 la différence est significative.

Troisième partie:
RESULTAS

I-ACTIVITE ANALGESIQUE

L'ensemble des résultats, des tests de protection des contorsions, obtenu avec l'Imidazopyridinyl-chalcone à T1, T2 et T3 après induction des contorsions par l'acide acétique a été consigné dans figures 16, 17,18 et le tableau XII.

I-1 Effet de l'imidazopyridinyl-chalcone sur la douleur chez la souris 30 après administration.



$p = 0,002$ pour 100 mg/kg

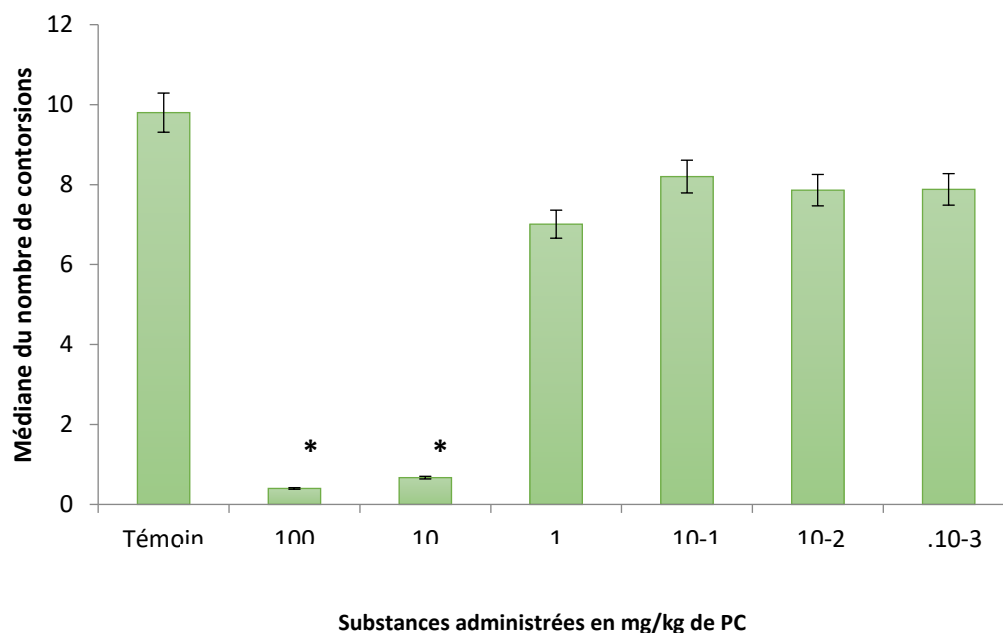
* : $p < 0,05$

$p = 0,003$ pour 10 mg/kg

Figure 16. Effet de l'imidazopyridinyl-chalcone 30 min après administration sur les contorsions induite par l'acide acétique.

- ✓ Trente minutes après administration de la chalcone, la dose 100mg/kg a montré une médiane de contorsion significativement inférieure à la moitié de la médiane du témoin avec $p\text{-value} = 0,002$ et la dose 10mg/kg a donné une médiane voisine de la moitié de celle du témoin avec $p = 0,003$. Les pourcentages de protection sont respectivement 69 et 49% pour 100 et 10mg/kg.
- ✓ Quant aux autres doses (1mg/kg ; 0,1mg/kg ; 0,01mg/kg et 0,001mg/kg) aucune différence significative n'a été observée par rapport au lot témoin car $p > 0,05$ et toutes ces doses ont leur médiane largement supérieure à la moitié de celle du témoin.

I-2 Effet de l'imidazopyridinyl-chalcone sur la douleur chez la souris 1h après administration



* : $p < 0,05$

$p = 0,002$ pour 100 mg/kg

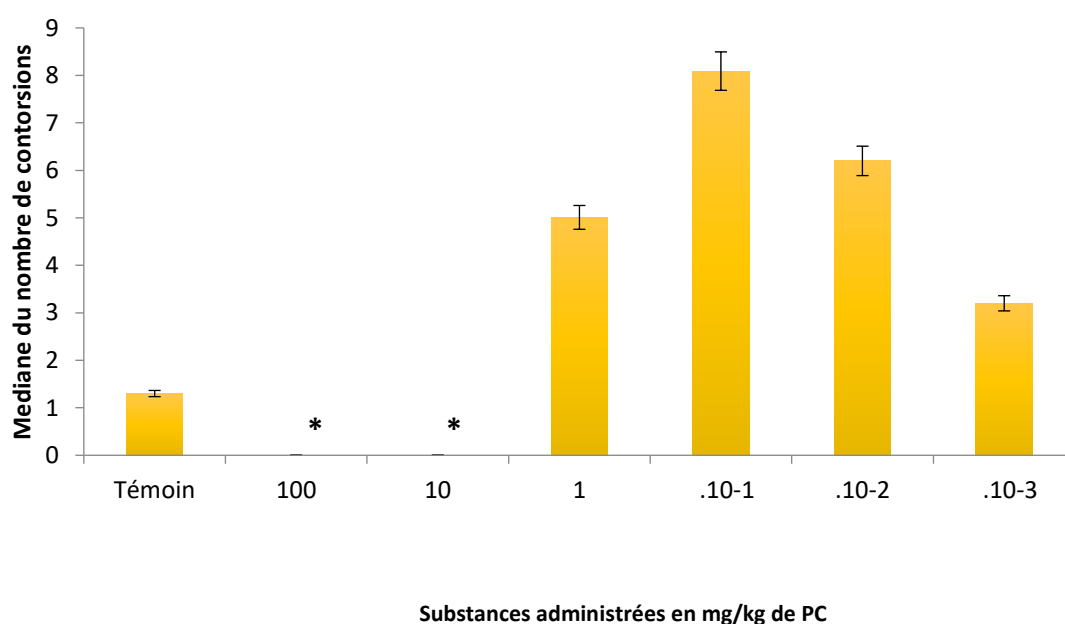
$p = 0,002$ pour 10 mg/kg

Figure 17 : Effet de l'imidazopyridinyl-chalcone 1h après administration sur les contorsions induites par l'acide acétique.

- ✓ Soixante minutes après l'administration de la chalcone, on observe une protection des animaux pour les doses de 100mg/kg et 10mg/kg contre les contorsions provoquées par l'acide acétique comparativement au lot témoin avec respectivement les valeurs de p : 0,002 et 0,002 ; avec leur médiane significativement inférieure à la moitié de celle du témoin et des pourcentages de protection respectifs dans l'ordre 96 et 93%.

- ✓ Quant aux autres doses aucune différence significative n'a été observée car leurs médianes respectives sont nettement supérieures à la moitié de la médiane du témoin.

I-3- Effet de l'Imidazopyridinyl- Chalcone sur la douleur chez la souris 1h30 après administration



* : $p < 0,05$

Figure 19 : Effet de l'imidazopyridinyl-chalcone 1h30 après administration sur les contorsions induites par l'acide acétique

- ✓ Quatre-vingt dix minutes après l'administration de la chalcone, on observe une totale protection des animaux pour les doses de 100mg/kg et 10mg/kg contre les contorsions provoquées par l'acide acétique avec respectivement 100% de protection pour ces deux doses par rapport au lot témoin.

- ✓ Les autres doses ($1, 10^{-1}, 10^{-2}$ et 10^{-3} mg/kg de pc) n'ont montré aucune protection car leurs médianes sont même supérieures à la médiane du témoin. Il existe une différence significative dans le sens d'une majoration de la douleur.

I-4- Les différents pourcentages d'inhibition de la douleur de la chalcone d'essai aux doses testées

TABLEAU XII : Pourcentage d'inhibition des contorsions par la chalcone d'essai

	Dose en mg/kg	T1(%)	T2(%)	T3(%)
Chalcone d'essai	100	69	96	100
	10	49	93	100
	1	19	28	-91
	10^{-1}	11	16	-204
	10^{-2}	20	15	-135
	10^{-3}	9	13	-138

T1 = 30 minutes après administration

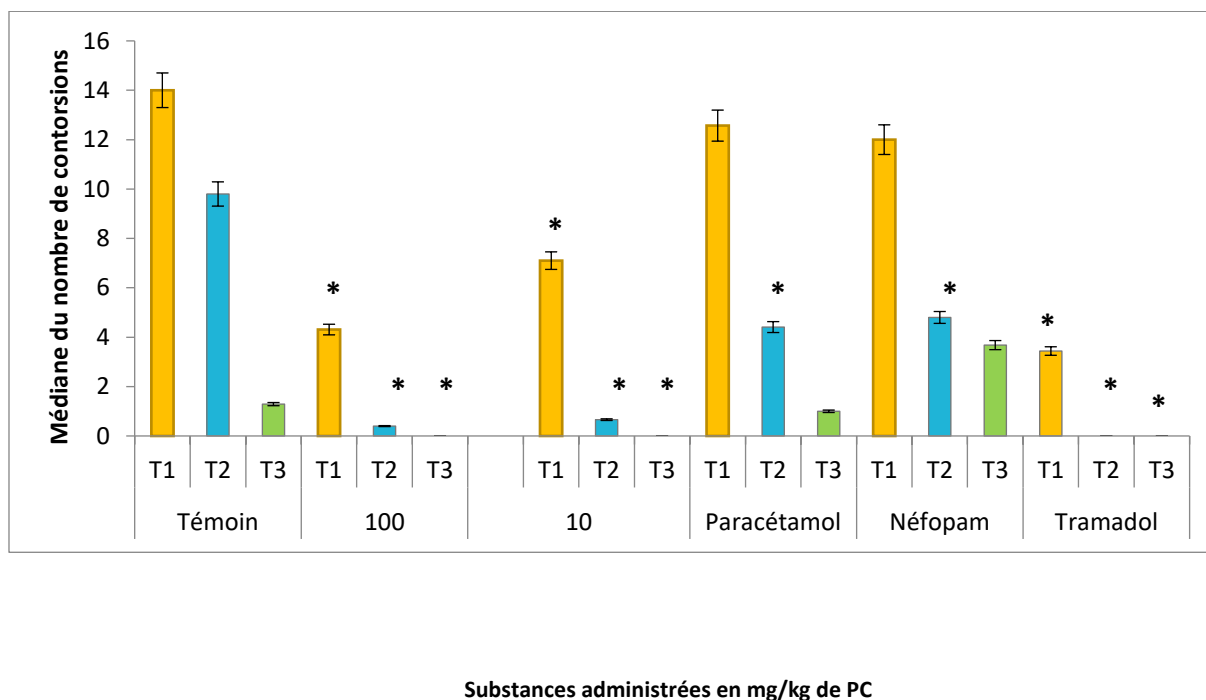
T2 = 1h après administration

T3 = 1h30 après administration

Trente minutes après administration de l'agent algogène, le pourcentage d'inhibition de la chalcone d'essai sur la douleur aigue est compris entre 9 et 69 % ; alors qu'il est de l'ordre de 13 à 96% une heure après administration pour toutes les doses administrées.

Seules les doses de 100 et 10 mg/kg pc ont montré des pourcentages d'inhibition dans l'ordre de 100% une heure trente (1h30) après administrations.

I-5- Effet comparé de la chalcone et des substances de référence sur la douleur chez la souris



* : $p < 0,05$

Figure 19 : Comparaison de l'effet de la chalcone à ceux des substances de références

T1 = 30 minutes après administration

T2 = 1h après administration

T3 = 1h30 après administration

- ✓ La chalcone aux doses de 100 et 10 mg/kg à T1 a montré une inhibition élevée comparativement au paracétamol et au nefopam. Mais cette inhibition reste inférieure à celle manifestée par le tramadol contre les contorsions.

- ✓ La chalcone à 100 et 10 mg/kg comme le tramadol à T2 inhibe de façon importante les contorsions induites par l'acide acétique. En effet cette inhibition est largement supérieure à celle du paracétamol et du nefopam.
- ✓ Il n'a été observé aucune contorsion avec la chalcone à 100 et 10 mg/kg comme le tramadol à T3. Comparée au paracétamol et au néfopam, la chalcone a montré une totale inhibition.

TABEAU XIII : Les différents pourcentages d'inhibition de la douleur des substances de référence

	Dose en mg/kg	T1(%)	T2(%)	T3(%)
Paracétamol	100	11	55	31
Tramadol	10	75	100	100
Nefopam	10	7	54	-182

Les résultats présentés par le tableau XIII font ressortir que :

- ✓ Trente minutes après administration, seul le Tramadol entraine une réduction considérable des contorsions induites par l'acide acétique. En effet, il inhibe la douleur avec un pourcentage d'inhibition qui est de 75% contrairement au Paracétamol et le Nefopam qui ont des pourcentages respectifs de 11 et 7 %.
- ✓ Une heure après administration, il y a une différence significative entre les contorsions observées chez le lot traité avec le paracétamol ($p=0,002$) et le lot témoin. Le nombre de contorsions observé 1h après administration du nefopam chez les souris est sensiblement égal au nombre de contorsions observé avec le paracétamol. Le paracétamol et le nefopam ont inhibé la douleur avec des pourcentages d'inhibition respectifs qui sont 55 et 54%. On en déduit que le nefopam protège les souris contre la

douleur 1h après administration comme le paracétamol. Le tramadol a totalement inhibé la douleur avec un pourcentage d'inhibition égal à 100%

- ✓ Une heure trente après administration des substances, il n'y a pas de différence significative entre l'effet des substances sur la douleur comparé au témoin aussi bien pour le paracétamol ($p = 0.336$) que pour le nefopam. Le paracétamol a une légère inhibition de la douleur (31%), le tramadol maintient son inhibition totale de la douleur (100%) alors que le nefopam n'inhibe pas la douleur, car le pourcentage est inférieur à zéro (-182%).

II- ACTIVITE ANTIOXYDANTE

Notre chalcone de synthèse a été testée par la méthode de FRAP et les résultats obtenus nous ont permis de faire une comparaison avec la vitamine C reconnue pour ses propriétés antioxydantes. Le résultat de la réduction du fer par l'Imidazopyridinyl-chalcone est présenté dans la figure 20. Le paracétamol a servi de témoin négatif.

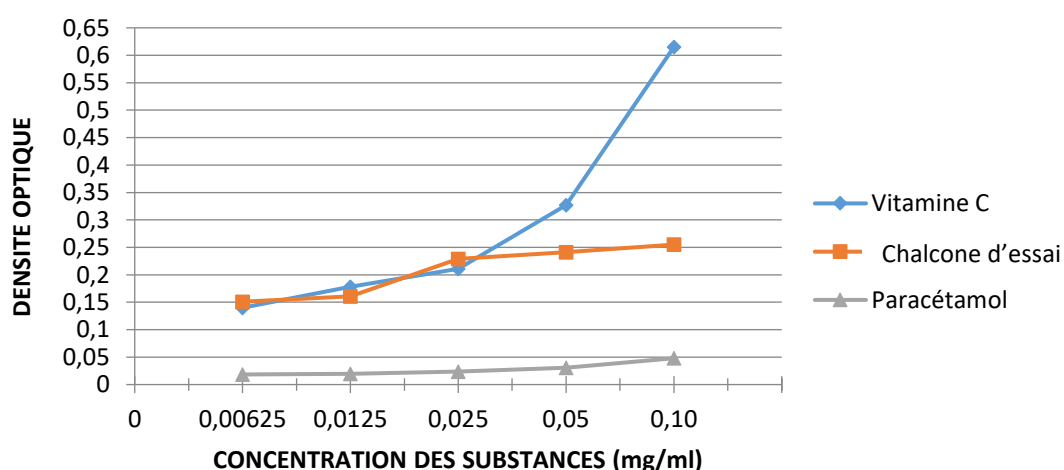


Figure 20: Courbes comparatives de réduction du fer de l'Imidazopyridinyl-chalcone, du paracétamol et de l'acide ascorbique par la méthode de FRAP

- La chalcone et la vitamine C présentent presque le même pouvoir réducteur pour les concentrations de 0,00625mg/ml ; 0,0125mg/ml et 0,025mg/ml.
- A partir de 0,025mg/ml, la vitamine C présente un pouvoir réducteur nettement supérieur à celui de la chalcone d'essai et atteint une valeur jusqu'à 2,4 fois supérieur à la concentration de 0,10mg/ml par rapport à

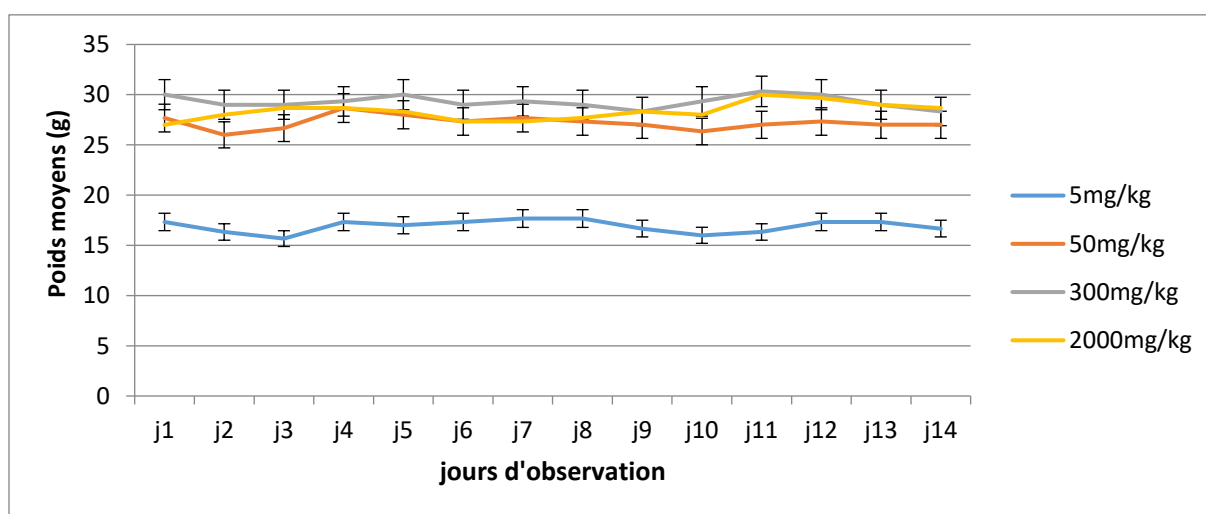
celui de la chalcone dont le pouvoir réducteur n'a pas significativement varié entre 0,025 et 0,10mg/ml.

Nous concluons que puisque la Chalcone réduit le fer (Fe^{3+}), elle pourrait posséder une activité antioxydante.

III LA TOXICITE

TABLEAU XIV : Répartition selon le poids

Produits administrés		Poids moyen à J1 (g)	Poids moyen à J14 (g)	Variation du poids	Test de Student
Eau distillée (témoin)		25,46	27,00	1,54	p=0,67
Chalcone d'essai	5 mg/kg	17,33	16,67	-0,66	p=0,58
	50 mg/kg	27,67	27,00	-0,67	p=0,67
	300 mg/kg	30,00	28,33	-1,67	p=0,66
	2000 mg/kg	27,00	28,67	1,67	p=0,67



III-1-Le témoin

Du 1^{er} au 14^{ème} jour d'observation, il y a eu une prise de poids de 1,54g. Cette prise de poids n'est pas significative car p =0,67.

III-2-La chalcone d'essai

A 5, 50 et 300mg/kg de pc, les souris ont perdu respectivement 0,66 ; 0,67 et 1,67g de poids. Cette perte de poids n'est pas significative, car les p sont de façon respective 0,58;0,67 et 0,66.

A la dose de 2000mg/kg les souris ont gagné 1,67g (prise de poids). Cette prise de poids n'est pas significative car $p = 0,67$.

Durant la période d'observation des 14 jours pour les doses 5 ; 50 ; 300 et 2000 mg/kg PC aucun signe de toxicité n'a été observé.

A la dose 2000mg/kg, nous n'avons observé aucune mort de souris. La chalcone d'essai est classée ni mortelle, ni toxique, ni nocive selon le système de classification général harmonisé (SCGH).

DISCUSSION

Notre étude vise à rechercher l'activité analgésique, le pouvoir antioxydant ainsi que la détermination de la toxicité aigue du dérivé 4-chloro de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine chalcone.

I-Effet analgésique

La recherche de l'activité analgésique de notre chalcone a consisté à évaluer l'effet protecteur de cette dernière sur la douleur aiguë. Les modèles animaux sont communément utilisés pour évaluer l'activité analgésique des substances [121]. Le test du Writhing ou test de contorsions abdominales est un test de screening. Il n'est pas spécifique à la douleur car les substances anti convulsivantes répondent également à ce test, mais il se caractérise par sa très bonne sensibilité [122]. Les résultats du Writhing test ont montré une inhibition de la douleur induite par l'acide acétique 30minutes (T1) après administration de la chalcone d'essai avec un pourcentage d'inhibition dans l'ordre de 49 à 69%. Cet effet protecteur se manifeste déjà 30 minutes après administration de la chalcone mais reste de faible intensité comparativement à celui observé 1h30 après administration. L'on pourrait parler d'une probable précocité d'effet de la chalcone à travers ce résultat.

Une heure après administration de la chalcone d'essai (T2), les pourcentages d'inhibition se situent entre 93 et 96 %. Ce résultat est significativement plus important que le résultat obtenu par Selvakumar *et al.* (2012) qui ont obtenu entre 12,80 et 32,31 % comme pourcentage d'inhibition de la douleur dans leur étude sur des benzimidazolyl-chalcone 1h après administration à 10mg/kg de pc [123]. Ce résultat est encore plus important que celui obtenu par Fatima de Campos-Buzzi *et al.* (2006) qui ont testé l'activité analgésique des chalcones de profil chimique 2',4'-dimethoxy-6'-hydroxychalcone à 100mg/kg de pc avec des pourcentages d'inhibition allant de 2,2 à 62,7% [89]. Cette inhibition de notre chalcone testée est surtout plus importante que l'inhibition de la douleur

par paracétamol et le nefopam car cet effet se manifeste à une dose 10fois inférieure à celle du paracétamol et à la même dose que celle du nefopam.

-1h30 après administration (T3), les doses de 1, 10^{-1} , 10^{-2} et 10^{-3} mg/kg de pc n'ont pas inhibé la douleur. Elles ont au contraire provoqué la douleur. Cela pourrait être dû à une libération de médiateurs proinflammatoires par la chalcone à faible dose [124]. Seules les doses de 100 et 10 mg/kg de pc ont totalement inhibé la douleur dans l'ordre de 100%. La chalcone d'essai à la même dose que le paracétamol (100mg/kg de pc) a un effet significativement plus important et plus prolongé que le paracétamol car 100% d'inhibition pour la chalcone contre 31% pour le paracétamol. La chalcone d'essai à la même dose que nefopam (10 mg/kg de pc) a un effet significativement plus important et plus prolongé que le nefopam car 100% d'inhibition pour la chalcone alors que le nefopam a entraîné une augmentation de la douleur. La comparaison des médianes des différentes doses testées de la chalcone d'essai à la médiane du lot témoin nous permet de dire que la chalcone d'essai présente un effet analgésique significatif car la médiane des doses actives (10 et 100mg/kg) est en dessous de la moitié de la médiane du lot témoin. L'effet analgésique de la chalcone d'essai est significativement supérieur à celui du paracétamol (dosé à 100mg/kg de pc) et du nefopam (dosé à 10mg/kg de pc) qui ont des effets protecteurs contre la douleur provoquée par l'acide acétique.

L'acide acétique met en jeu des mécanismes périphériques de la douleur, il induit la libération de nombreux médiateurs chimiques tels l'histamine, les prostaglandines PGE₂, PGE_α, la sérotonine, la bradykinine en proportions élevées dans les exsudats péritonéaux des rongeurs [125]. L'administration du paracétamol à 100mg/kg PC en traitement préventif aux souris a inhibé de façon significative l'action algogène de l'acide acétique (1h après administration per os).

Cette activité analgésique du paracétamol serait le résultat de la suppression de la formation des médiateurs de la douleur dans les tissus périphériques, car il inhibe la cyclo-oxygénase 3 (au niveau central, enzyme impliquée dans la biosynthèse de prostaglandines) [126]. Il a été démontré que le paracétamol agit en inhibant au niveau central la production de prostaglandines impliquées dans les processus de la douleur, par le biais d'une action inhibitrice sur l'enzyme prostaglandine H2 synthase (PGHS), qui comporte notamment un site actif « cyclo-oxygénase » (ou COX), sur lequel agirait le paracétamol [127].

Dans la littérature, il a été rapporté par Herencia *et al.* (1999) que des chalcones inhibent la COX-2 et l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) [93]. Selon certains auteurs, l'activité inhibitrice de dérivés de chalcone sur la COX-2 a montré l'effet favorable de la présence d'un groupement (methanesulfonylphenyl, fluoromethyl, fluorophenyl, trimethoxy, méthylsulfone, méthanesulfonamide, méthyle, azide ou méthoxyle) sur l'un des deux noyaux aromatique, associé à un substituant (atome d'halogène ou groupement méthyle) sur l'autre noyau [93, 109, 124].

Notre châssis moléculaire (hybride de chalcone) ayant une activité comparable, même plus élevée que celle du paracétamol agirait sur le site actif des cyclo-oxygénases. Cet effet analgésique serait lié à la présence du noyau imidazopyridine associé à la chalcone. En effet, il a été démontré que lors de la conceptualisation des Imidazopyridinyl-chalcones, la juxtaposition du noyau imidazopyridine à la phénylpropénone des chalcones, s'avère être une méthode pharmacochimique pertinente d'élaboration de biomolécules d'intérêt thérapeutique.

- ✓ De plus, la présence d'un halogène (chlore) en para sur l'homocycle benzénique de l'arylpropénone, conduit à une exaltation de l'activité analgésique. .

II-Activité antioxydante

La capacité réductrice d'un composé peut servir comme un indicateur significatif de son activité antioxydante potentielle [128]. Des travaux antérieurs ont indiqué qu'il y a une relation directe entre les activités antioxydantes et la puissance de réduction des composants de quelques plantes [120]. La chalcone a réduit le fer et a montré donc un effet antioxydant aux concentrations de 0,00625mg/ml ; 0,0125mg/ml et 0,025mg/ml.

De même que l'accolement des entités Imidazopyridine et Chalcone a induit une activité analgésique parce que possédant tous deux une activité analgésique, il en est autant pour l'activité antioxydante car ces entités ont montré des activités antioxydantes [96, 111].

Le concept d'hybridation moléculaire consistant à associer le noyau imidazopyridine à l'enchaînement arylpropénone des chalcones, a permis d'induire des activités anti-oxydantes. En effet, ces activités croissent et sont proportionnelles à l'augmentation de la concentration de la chalcone et demeurent comparables à celles de la vitamine C jusqu'à une certaine concentration (0,025mg/ml) où elles restent constantes.

D'une façon générale, l'activité antioxydante des flavonoïdes comme celle des chalcones est liée à leur capacité à chélater les métaux, à piéger des anions superoxydes et à donner des hydrogènes [129]. De même, la curcumine analogue structural des chalcones, est un puissant antioxydant et accepteur d'électron dans la réaction de Michael [130]. Cette dernière déploierait son mécanisme antioxydant grâce à sa structure incluant la forme énol de la β -dicétone et les phénols méthoxylés [131].

En outre, Anto *et al.* (1995) ont montré que la présence d'un Cl en position para sur le noyau benzénique est favorable à l'apparition d'une activité antioxydante [84]. Ainsi, l'activité antioxydante de notre dérivé 4-chloro de

l'imidazopyridine-chalcone pourrait être due par la présence dans sa structure de la forme émol et du groupement parachlorophenyle.

Les résultats montrent que l'adjonction d'un 4-chlorophenylpropénone au noyau imidazopyridine est favorable à une activité antioxydante.

III-Recherche de la toxicité aiguë

Pour ce qui est de la toxicité, nous n'avons pas observé de mort de souris à la dose de 2000mg/Kg. Conformément aux éléments d'étiquetage de toxicité aiguë selon la méthode OCDE (2001), la chalcone d'essai n'est ni toxique, ni nocive et mortelle en cas d'ingestion jusqu' à la dose de 2000mg/Kg.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ce travail de thèse de type expérimental, s'inscrit dans le cadre de la recherche de nouvelles substances analgésiques.

L'évaluation de l'activité analgésique par le test de contorsion a montré une efficacité analgésique du dérivé 4-chloro de l'imidazopyridine-chalcone, avec un pourcentage d'inhibition du stimulus induit par l'acide acétique compris entre 49-96 % et s'est révélée plus efficace que le paracétamol et le nefopam comme substances médicamenteuses de référence utilisées en thérapeutique.

Ces résultats nous permettent ainsi de valider le profil chimique hybride de l'imidazopyridinyl-Chalcone comme nouveau pharmacophore d'activités analgésiques potentielles.

Quant à la recherche de l'activité antioxydante de notre hybride de chalcone par la détermination de son pouvoir réducteur du fer, il s'avère que notre chalcone a un pouvoir réducteur qui s'exerce à 0,00625 mg/ml. Cette chalcone présente donc un double avantage sur le paracétamol. En effet, en plus de posséder une activité analgésique plus importante que celle du paracétamol, elle a une activité antioxydante que le paracétamol qui est analgésique sans être antioxydant. Les études de toxicité aiguë révèlent que le dérivé 4-chloro de l'imidazopyridine-chalcone est ni toxique, ni nocive et ni mortelle selon le système de classification général harmonisé.

❖ Perspectives

Le test de contorsion utilisé pour l'évaluation de l'activité analgésique est un test non spécifique. C'est pourquoi l'on pourrait déterminer le mode d'action analgésique (centrale ou périphérique) de l'imidazopyridinyl-chalcone.

Par ailleurs, l'évaluation de l'activité antioxydante a été faite suivant une seule méthode parmi tant d'autres. Il nous paraît donc nécessaire de poursuivre ces travaux de recherche par la réalisation d'autres tests antioxydants sur l'imidazopyridinyl-chalcone.

D'un point de vue chimique, il serait intéressant d'entreprendre d'autres pharmacomodulations telle que :

- Le remplacement du groupement chlore par d'autres substituants électrodonneurs comme l'hydroxyle, le méthoxyle, tertibutyle etc.
- Le remplacement de l'hétérocycle imidazo[1,2-*a*]pyridine par imidazo[4,5-*b*]pyridine.
- Le blocage des sites de métabolisations potentiels du noyau imidazopyridine par introduction des différents modulateurs
- Le remplacement des hétérocycles par un groupement de type triméthoxyphenyl
- Le remplacement du noyau imidazopyridine par un isostère de type Benzimidazole, Benzoxazole ou Benzothiazole.

Les résultats obtenus dans ce travail de thèse font de la chalcone, un candidat médicament sous réserve des études toxicologiques et pharmacocinétiques pour une alternance thérapeutique en matière de prise en charge de la douleur. Les études approfondies pourraient faire de cette chalcone, une molécule bénéfique dans le cas de douleurs associées à la production de radicaux libres telle que la

douleur au cours d'un effort physique ou au cours de douleurs liées à une inflammation.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Merskey H.

Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pains terms.

IASP Book Subcommittee on Taxonomy, Pain Suppl. 1986; 3:1-226

2. Serrie A.

Un français sur deux souffre actuellement d'une douleur : selon l'enquête « les Français et la douleur » réalisée par CSA pour Sanofi.

Paris, 2014; 1-3 (Consulté le 17 septembre 2016)

« www.sanofi.fr »

3. Dow L.

Pain Study Tracking Ongoing Responses for a Year.

Eropean Journal of Pain. Ed John Wiley & Sons. 2009 ;13(1):215-216

4- République française. Ministère des affaires sociales, de la santé et des Droits des Femmes.

Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

5. Annie C, Bernadecte V, Henri P.

Conférence nationale de santé : *Avis du 17 Septembre 2013 sur le projet de programme national de douleur* (2013-2017). 2013; 2-9.

6. Xavier B.

Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010. Modèle de circulaire, FHP-SSR ,France 2006 ; 20p

7. Blotman F, Jasson M.C.

La fibromyalgie. *Encyclopédie Orphanet Grand Public.* 2006 ; 12p
(Consulté le 24 Novembre 2016)

« www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Fribromyalgie »

8. Hawker G.

Programme de recherche sur la douleur et la fatigue dues à l'arthrose.

L'arthrose et vous. Canada, 2006 ; 3-4.

9. Leglise A.S.

Le stress oxydant provoqué par l'exercice : une fatalité ?

Médecine Sportive. 2016 ; 2-4.

10. Reboh S, Tachini P, Rochat G.

Le sport, un stress oxydant ? *Conférence "flash-découverte"*. Sen'Su Pharmacie, Rue St-Pierre 4, 1003 Lausanne.2016. (Consulté le 20 septembre 2016)

« www.sensu.ch/sensu_events.php »

11. Heleng J, Pincemail J, Defraigne J.O et al.

Le stress oxydant. *Rev. Med. Liege* 2007; 62(10): 628-638.

12. Avignon S.

Le stress oxydant .

Cours de médecine L3 –*Mention Entraînement Sportif*. 2015; 48p

13. Ferreira L.F, Reid M.B.

Muscle-derived ROS and thiol regulation in muscle fatigue.

Journal of Applied Physiology, 2008 ; 104:853–860.

14. Massart A.

Supplémentation en oméga 3 et antioxydant et stress oxydant au cours d'un entraînement de judo. 191p. Th Sc et Tech des Activités Physiques et Sportives : Orléans. Université d'Orléans, 2011

15. Margaritis I.

Stress oxydant et antioxydants ; vitamines et éléments trace. 146p.

MASTER PRO PESAP : Nice. Université de Nice Sophia-Antipolis. UFR
Sc et Tech des Activités Physiques et Sportives, 2005

16. Heinz L, Klaus M, Ziegler A.

Les Analgésiques. Atlas de poche de pharmacologie. 2^e éd, Flammarion
Médecine-Sciences, 2001. P192-214

17. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Paris.

Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. Paris :
AFSSAPS, 2010, 2-16.

18. Virideau L.

La céphalée par abus médicamenteux. 72p. Th Méd : Toulouse. Faculté de
Médecine Rangueil, 2013

19. Ohnr, Monica E.

Antalgiques en automédication : quels sont les risques ?
Rev Med Suisse 2010 ; 6 : 1338-1341

20. Vidal.

Vidal 2014: Le Dictionnaire. 90^e éd, Issy-les-Moulineaux. 2013; 3287p.

21. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

Paris. Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses : mise au
point. Paris : AFSSAPS, 2011 ; 1-16.

22. Collot.

Les flavonoïdes.

L2 Pharmacie-Substance d'origine naturelle, 2014 ; 22p

23. Rath Research Institute.

Les effets protecteurs des phyto nutriments sur la santé: curcumine. *Vrai-la
santé est une question de confiance*. 35^e éd, 2015 ; 1-2.

24. Lesieur D.

Chalcones hétérocycliques décrits comme possédant des propriétés antalgiques. *European Journal of Medicinal Chemistry*.1974 ; 9(1): 497-500.

25. Campos-Buzzi F, Padaratz P, Corrêa R et al.

4-Acetamidochalcone derivatives as potential antinociceptive agents. *Molecules*. 2007; 12: 896-906

26. Rahman M.

A valuable Insight into the Recent Advances and Potential Pharmacological Activity. Faculty of pharmacy, Integral University, Dasauli, Kursi Road, Luck now 226026 (UP).
India Chemical Sciences Journal. 2011: 16 P.

27. Srinivasa A.R.

Synthesis and analgesic Activity of some Chalcones.
Asian Journal of Chemistry. 2011; 23(10): 4373-4376.

28. Yogesh M, Ashish G and Pradeep M.

Synthesis and Antioxidant Activity of Some Chalcones and Flavanoïds.
International Journal of Pharm Tech Research. April-June 2013; 5(2): 811-818

29. Marion T.

Développement de nouveaux agents antiparasitaires : vers la Synthèse totale de la cissampeloflavone et de dérivés. 392 P.
Th Chimie Organique : Paris. Université de Paris-Sud, 2013

30. Vogrig A.

Synthèse et évaluation d'antalgiques originaux : les inhibiteurs de protéines

à domaines PDZ. 276p.

Th Chimie Médicinale : Clermont-Ferrand. Université de Blaise Pascal -
Clermont-Ferrand II, Sc agricoles, 2012

31. Lüllmann H, Mohr K, Duval D.

Atlas de poche de pharmacologie.

2^e éd, Paris : Flammarion Médecine -Sciences, 1998. 375p.

32. Sherrington C.

The integrative action of the nervous system.

New Haven: Yale University press, 1906. 411p.

33. Fournier V.

Les antalgiques. Formation du CLUD : CHLVO, 2008. 30 P.

34. Mann C.

Neurophysiologie de la douleur.

Centre antidouleur CHU de Montpellier ; 2006-2007. 5 P

35. Sol J-C., Chaynes G. et Lazorthé Y.

Chapitre 2-douleurs : bases anatomique, physiologiques et Psychologiques.

27 P. (Consulté le 10 octobre 2016)

« [www.medicineups-tlse.fr/DECM2/Module6/arielle/ chapitre 02 PDF](http://www.medicineups-tlse.fr/DECM2/Module6/arielle/chapitre%2002%20PDF) »

36. Corbinau J.P.

Physiopathologie des douleurs. Soins palliatifs catho. 2015. 32p

37. Pierre M.

Physiologie de la nociception. SAR3 CHU DE BORDEAUX.

Reanesth, 2012. 27p

38. Bécamel C.

Régulation de la nociception, 98p.

39. Le Bars D, Willer J.C.

Physiologie de la douleur. In : EMC Anesthésie-Réanimation 1.

Elsevier-Masson, 2004. 227-266.

40. Godesky F.

Métabolisme de l'acide arachidonique : Cours Capacité-DESC du 9 Janvier 2014. Lyon : CH Lyon Sud. Service d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 2014.50p

41. Cryer B, Dubois A.

Prostaglandins and Other Lipid Mediators.

Am J Med 1998; 56 (5–6): 341-361.

42. Eschwège P, Camilli T, Kulkani S et al.

Prostaglandines, inflammation et oncologie.

La presse médicale 2001; 30(10):508-510.

43. Robinson.

Regulation of prostaglandin synthesis by anti-inflammatory drugs.

The journal of Rheumatology .1997; 24(47):32-39.

44. Dubois R.N, Abramson S.B, Crofford L et al.

Cyclo-oxygenase in biology and disease.

FASEB Journal 1998; 12(12):1063-1073.

45. Blackwell, Pilbeam C.

Prostaglandins in bone: bad cop, good cop?

Trends Endocrinol Metab. 2010; 21: 294-301.

46. Park J.Y, Pillinger M.H, Abramson S.B.

Prostaglandin E2 synthesis and secretion : the role of PGE2 synthase.

Clin Immunol. 2006; 119: 229-240.

47. Abbal M, Alric L, Cantagrel A et al.

Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques, conduite à tenir.

DCEM 2, module 8 : 2016, 112 P.

48. Les différents types de douleurs (Consulté le 12 novembre 2016)

« <http://www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id> »

49. Boulanger A.

Le traitement pharmacologique de la douleur. 2012 ; 55p.

50. Moch C.

Traitement de la douleur.

Cours infirmier. France 2012 ; 64p.

51. Boccard, Deymier V.

Pratique du traitement de la douleur.

A Editorial , 2006 ;199

52. Relouzat R., Thiollet J.P.

Combattre la douleur.

Anagramme 2008 ; 1(8) : 209-231.

53. Vergne-Salle P.

Les paliers analgésiques de l'OMS: Sont-ils appropriés pour la douleur articulaire ? De l'AINS aux opioïdes.

Ed IASP Press 2016: Fact sheet No. 18, 2016; 1-3.

54. Ebi jean E.

Evaluation de l'efficacité , l'innocuité et la qualité du remède

SERANTA.117p

Th Ph: Abidjan. Université Felix Houphouet Boigny, 2014

55. Lechat P.

Livre pharmacologie niveau DCEM1 chapitre 12 et 13.

Université Pierre et Marie Curie. Service de pharmacologie clinique, 2006-2007 ; 3499 P.

56. Les antalgiques. 45p (consultée le 12 Décembre 2016)

« www.medecine.upstlse.fr/du_diu/fichers/Sallerin/antalgiques ».

57. Ferran A.

Les opioïdes. Avril 2010 ; 48p

58. Monassier.

Les analgésiques centraux.

Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Générale
DCEM1 2005/2006 ; 11p.

59. Loux J, Smith S, Salem H.

Comparative analgesic testing of various compounds in mice using writhing techniques.

*Arzneim Forsh.*1978; 28: 1644-1647.

60. Dubuisson D, Dennis S.G.

The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of Morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats' cats.

Pain. 1977; 4(2):161-174.

61. Randall L.O et Sellito J. J.

A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue.

Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1957; 111: 409-419.

62. Lavoisier A.

Traité élémentaire de chimie. Paris. 1864 ; p48

63. Brin A.J.

Composition cosmétique ou pharmaceutique antiradicaux libres pour application topique.

EP0629397A1, 1998 ; 16p.

64. Peynet J, Beaudeux J, Legrand A.

Stress oxydant et athérosclérose.

In: **Delattre J, Beaudeux J.L, Bonnefont-Rousselot D.**

Radicaux libres et stress oxydant, aspects biologiques et pathologiques.

2005. p45-86.

65. Anderson D.

Radicaux libres et antioxydants.

Dev Neurosci. 1996 ; 18(5-6) :397-404.

66. Favier A.

Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique.

L'Actualité Chimique. 2003 ; 108-115. (Consulté le 20 juin 2016)

« www.andrecontrelasla.be. »

67. Aravodis E.

Antioxidant potential of African medicinal plants.

African Journal of Biotechnology. 2005; 128-133.

68. Harrison D, Griendling K.K, Landmesser U et al.

Role of oxidative stress in atherosclerosis.

American Journal of Cardiology, Supplement. 2003; 91(3) :7-11.

69. Cavin A.

Investigation phytochimique de trois plantes indonésiennes aux propriétés antioxydantes et antiradicalaires, *Tinospora crispa* (Menispermaceae) ;

Merremia emarginata (convolvulaceae) et *Orphea enneandra* (Annonaceae).
243p.

Th. Lausanne, 1999

70. Tohda M, Marikami Y, Mastsumoto K et al.

Antioxydant and free radical-scavenging activity of choto-san and its related constituents.

Biological Pharmaceutical Bulletin. 2004; 38-46.

71. Valko M, Rhodes C.J, Moncol J te al.

Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer.

Chemico-Biological Interactions. 2006 ; 1-40.

72. Massion P, Preise.J.C et Balligand J.L.

Les espèces réactives de l'azote : bénéfiques ou délétères.

Nutrition Clinique et Métabolisme. 2002 ; 16: 248-252.

73. Machlin LJ et Bendich A.

Free radical tissue damage : protective rôle of antioxydant nutriments.

The FASEB Journal. 1987; 1(6): 441-445.

74. Tamer Fouad, M.D.

Free Radicals, Types, Sources and Damaging Reactions.

Internal Medicine Articles. 2003

75. Pincemail J, Defraigne J.D.

Les antioxydants: un vaste réseau de défenses pour lutter contre les effets toxiques de l'oxygène, Symposium « antioxydant et alimentation » institut Danone. 2004 ; 1-2.

76. Zohra M.

Etude phytochimique et Activités Biologique de quelques plantes

médicinales de la région Nord et Sud-ouest de l'Algérie. 170 P.

Th Biol : Tlemcen. Université Abou Berk Belkaid, 2013

77. Virot S.

Les petites protéines de stress et leur rôle dans la mort cellulaire.

Etude de leur fonction chaperon à travers l'exemple de la mutation R1 β 0G de l' $\alpha\beta$ -cristalline. 254p.

Th : Lyon. Université Claude Bernard-Lyon1, 2004

78. Karl GL.

Test cellulaire basé sur l'oxydation de la DCFH-DA pour évaluer le potentiel pro et antioxydant de produits et mélanges complexes: Analyse de jus de fruits et légumes.

Food Chemistry. 2009; 115(2):720-726

79. Frankel, Edwin N, Meyer et al.

The problems of using one dimensional method to evaluate multifunctional food and biological antioxidants.

Journal of the Science of Food and Agriculture. 2000; 80: 1925-1940.

80. Huang, Ou, Prior.

The chemistry behind antioxidant capacity assays.

Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2005; 53: 1841-1856.

81. Lignes directives de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, section 4 : effet sur la santé essai N°423 et 420 ,2002 ; p14-15.

82. Harborne J.B.

The flavonoids: advances in research since 1986.

London: Chapman & Hall/CRC, 1993. 676p

83. Hua S.Z, Luo J.G, Wang X.B et al.

Two novel monoterpene-chalcone conjugates isolated from the seeds of *Alpinia katsumatai*.

Bioorg. Med. Chem Lett, 2009; 19(10): 2728

84. Anto RJ, Sukumaran K, Kuttan G et al.

Anticancer and antioxidant activity of synthetic chalcones and related compounds. *Cancer Lett*, 1995; 97(1):33-37

85. Nowakowska, Z.

A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones.

Eur. J. Med. Chem. 2007; 42: 125-137.

86. Heidari M.R, Foroumadi A, Amirabadi A et al.

Evaluation of Anti-inflammatory and Analgesic Activity of a Novel Rigid 3,4-Dihydroxy Chalcone in Mice.

Annals of the New York Academy of Sciences. 2009; 1171: 399–406.

87. Zhao L.M, Jin H.S, Sun L.P et al.

Synthesis and evaluation of antiplatelet activity of trihydroxychalcone derivatives.

Bioorg. Med. Chem. Lett, 2005; 15:5027-5029

88. Mahama O, Drissa S, Yavo W et al.

Synthèse et criblage antiplasmodial de quelques benzimidazolyl-chalcones.

Int. J. Biol. Chem. Sci, June 2015; 9(3): 1697-1710.

89. Campos-Buzzi F, Pereira de Campos J, Corrêa R et al.

Antinociceptive Effects of Synthetic Chalcones Obtained from Xanthoxylene.

Arch. Pharm. Chem. Life Sc, 2006; 339(7):361-365.

90. Nur Izzati I, Lee M-T, Lajis N et al.

Antinociceptive Effect of 3-(2,3-Dimethoxyphenyl)-1(5-methylfuran-2-yl)prop-2-en-1-one in Mice Models of Induced Nociception.

Molecules. 2016; 21(8):1077-1092

91. Shravan Y, Jadhav.

PEG Mediated Synthesis and Biological Evaluation of Asymmetrical Pyrazole Curcumin Analogues as Potential Analgesic, Anti-Inflammatory and Antioxidant Agents.

Chem Biol Drug Des. 2015; 85: 377-384.

92. Corrêa R, Fenner B.P, Buzzi F de C et al.

Antinociceptive Activity and Preliminary Structure-Activity Relationship of Chalcone-Like Compounds.

Santa Catarina : 2008, p831-836

93. Herencia F, Ferrandiza M.L, Ubeda A et al.

Novel anti-inflammatory chalcone derivatives inhibit the induction of nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in mouse peritoneal macrophages.

FEBS Letters.1999; 453: 129-134.

94. Hyoung J.K.

Synthesis of 4-(2-Amino)ethoxy-3,4-dihydroxychalcones and Their Antioxidant and Cytotoxic Effects on Human Tumor Cells.

Bull Korean Chemical Society. 2015; 36:1335-1339.

95. Prakasha K.

Synthesis and in vitro biological activities of chalcones and their heterocyclic derivatives.

Der Pharma Chemica.2015; 7(8):30-35.

96. Anastasia D.

Natural and synthetic 2'-hydroxy-chalcones and aurones: Synthesis, characterization and evaluation of the antioxidant and soybean lipoxygenase inhibitory activity.

Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2009; 17: 8073-8085.

97. Zhang G.L, Zong B.X and Jian P.X.

One-Pot Synthesis of 2-Phenylimidazo[1,2- α]pyridines from Acetophenone, [Bmim]Br₃ and 2-Aminopyridine under Solvent-Free Conditions.

Molecules. 2012; 17: 13368-13375.

98. Gudmundsson, Williams, Drach et al.

Synthesis and antiviral activity of novel erythrofuranosyl imidazo[1,2- α]pyridine C-nucleosides constructed via palladium coupling of iodoimidazo[1,2- α]pyridines and dihydrofuran.

J. Med. Chem, 2003; 46:1449-1455.

99. Abignente E, Arena F, Saturnino C et al.

Recherch on Heterocyclic compounds 2-Methylimidazo[1,2- α]pyridine-3-acetic Acids.

Farmaco Sc, 1986; 41(2):119-130.

100. Sanfilippo, Urbanski, Press et al.

Synthesis of (aryloxy)alkylamines. 2. Novel imidazo-fused heterocycles with calcium channel blocking and local anesthetic activity.

Journal Med. Chem.1988; 31: 2221-2227.

101. Zhuang Z.P, Kung M.P, Wilson A et al.

Structure-Activity Relationship of Imidazo[1,2- α]pyridines as Ligands for Detecting β -Amyloid Plaques in the Brain.

Journal Med. Chem. 2003; 46: 237-43.

102. Amaury G. D.

Synthèse de ligands du récepteur de l'Urotensine II et des récepteurs de la Melatonine. Composés à noyau pyrido[2,3-d]pyrimidine ou imidazo[1,2-a]pyridine. 267p.

Th Chimie et Physicochimie des composés d'intérêt biologique : Orleans.
Université d'Orleans, 2008

103. Bel S.C, Caldwell W.T

The synthesis and reactions of some imidazo[1,2-a]pyrimidines.

J. Am. Chem. Soc. 1960 ; 82 : 1469-1471.

104. El Ouedghiri K.

Synthèse et modélisation de nouvelles imidazo

[4,5-b] pyridines à visées thérapeutiques. 44p.

Master Sc Tech : Chimie des Molécules Bio Actives. 2010

105. James J, Kaminski, Perkins D. G et al.

Antiulcer agents 3. structure-activity-relationships of substituted imidazo[1,2-a]pyridines and a related imidazo[1,2-a]pyrazine.

Journal Med. Chem. 1987; 30: 2047-2051.

106. Rupala, Rajesh G.

Studies on Some Heterocyclic Entities of Medicinal Interest 192p. Th

PhD: Saurashtra University, 2011

107. Ueda T, Mizusgige K, Yukiiri K et al.

Cerebrovasc Dis., Synthesis and antimicrobial screening of Mannich bases of Imidazo[1,2-a]pyridine. 2003;16: 396p.

108. Sondhietal S.M. Heterocyclic Inflammation Inhibitors .

Central European Journal of Chemistry. 2004; 2(1):141-187

109. Campbell I.B. and Naylor A.

Preparation of cyclooxygenase-2 inhibiting- 2,3-diphenylimidazo[1,2-a]pyridine antiinflammatories.

Chem., Abstr. 1997;126:8117

110. Zhang Y, Qian Y.

Inhibition de l'inflammation et le stress oxydatif par un imidazopyridine dérivé X22, prévenant les blessures du cœur de l'obésité.

*Journal of Cellular and Molecular Medecine.*2016; 20(8):1427-1447.

111. Lavanya P, Suresh M, Kotaiah Y et al.

synthesis, antibacterial, antifungal and antioxidant activity studies on 6bromo-2-substitutedphenyl-1h-imidazo [4, 5-b] pyridine.

Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2011; 4(4): 69-73.

112. Rewankar, Matthews, Robins.

Synthesis and antimicrobial activity of certain imidazo[1,2-a]pyrimidines.

Journal Med. Chem. 1975;18: 1253-1255.

113. Kaminsky, Puchalski, Solomon et al.

Antiulcer agents: Conformational considerations and the antiulcer activity of substituted imidazo[1,2-a]pyridines and related analogs.

Journal Med. Chem. 1989; 32: 1670-1686

114. Sissouma D, Ouattara M, Menan H.E et al.

Synthesis and in vitro nematocidal activity of new chalcones vectorised by imidazopyridine, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology.*2011; 518: 2086-2093.

115. Langer S.Z, Arbilla S, Benavides et al J.

Zolpidem and Alpidem:two imidazopyridines with selectivity for omega 1 and omega 3 receptorsubtypes.

Adv. Biochem. Psychopharmacol. 1990;46: p61-72.

116. Trapani , Franco, Ricciardi.

Synthesis and Binding Affinity of 2-Phenylimidazo[1,2-a]pyridine
Derivatives for both Central and Peripheral Benzodiazepine Receptors.
A New Series of High-Affinity and Selective Ligands for the Peripheral
Type.

Journal Med. Chem. 1997; 40: 3109-18.

117. Joshi M.J, Vekariya P.B, Dodiya B.L et al.

Synthesis and Biological Study of Some New Chalcones and
Oxopyrimidines
Containing Imidazo[1,2-a]Pyridine Nucleus.
J. Heterocyclic Chem. 2012; 49 (130):130-134

118. Padaratz P, Campos-Buzzi F, Corrêa R et al.

Antinociceptive Activity of a New Benzofuranone Derived from a Chalcone.
Journal compilation Nordic Pharmacological Society. *Basic & Clinical
Pharmacology & Toxicology.* 2009; 105:257–261

119. Collier H.O, Dinneen L.C, Johnson C.A et al.

The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs
in the mouse.
Br J. Pharmac Chemother. 1968; 32:295–310.

120. Yildirim A, Mavi A, Kara A.

Determination of antioxidant and antimicrobial activities of *Rumex crispus*
L. extracts.
Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2001; 411-420.

121. Le bars D, Gozariu M, Cadden S.

Animal's models of nociception.

Pharmacological Reviews, 2001; 53: 628- 651.

122. Loux JJ, Smith S, Salem H.

Comparative analgesic testing of various compounds in mice using writhing techniques.

Arzneim Forsch/Drug Res. 1978; 28:1644–1677.

123. Selvakumar S, Sudeer B.I , Chidambaranathan N.

pharmacological evaluation of some potent 2 substituted benzimidazolyl chalcones for analgesic, anti-inflammatory, anthelmintic and central nervous system activities.

International Journal of Phytopharmacology , 2012; 3(2): 163-172.

124. Guèye R.

Conception, synthèse et évaluation biologique de nouveaux dérivés flavonoïdiques inhibiteurs potentiels de la cyclooxygénase-2. 199p.

Th Chimie Org : Limoges .Université de limoges ; 2013

125. Chandrasekharan N.V, Dai H, Roos K.L.

COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression.

Pro Nat Acad Sc. USA. 2002; 99:13926-13931.

126. Botting R, Ayoub SS.

Revue prostaglandins Leukot Essent Acids Gras: cox-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen.2005; 72(2):85-87.

127. Brian J.A.

Review article, pediatric anesthesia, paracetamol (acetaminophen): mechanisms of action. Department of Anaesthesiology, University of Auckland, New Zealand. 2008, 18: 915-921.

128. Yang J.

In vitro antioxydant properties of rutin.

Food science and technology.2008; 41: 1060-1070.

129. Hedhili L.

Les antioxydants dans les aliments.

Institut préparatoire aux études d'ingénieurs de Nabeul. Tunisie.49p

130. Bouguerne B.

Conception et synthèse des dérivés phénoliques hautement fonctionnalisés
et étude de leurs propriétés biologiques vis-à-vis des maladies
cardiovasculaires. 256p. Th Chimie Biol Santé, 2012.

131. Hombourger C.

Le Curcuma, de l'épice au médicament. 222p.

Th Pharm. 2010.

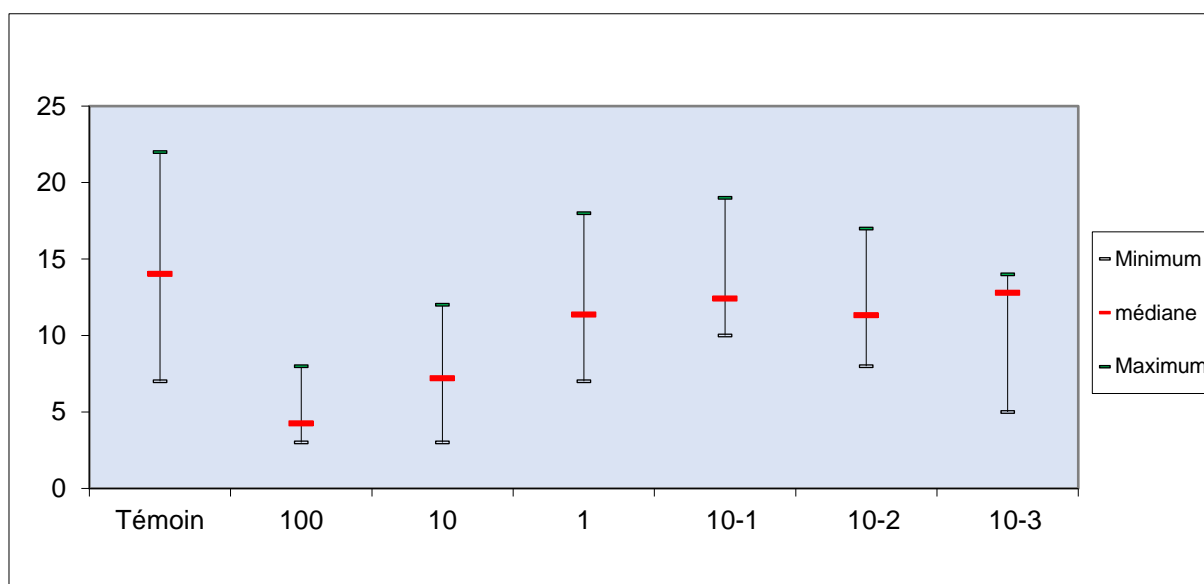
ANNEXES

ANNEXES

VALEURS MOYENNES DU NOMBRE DE CONTORSION

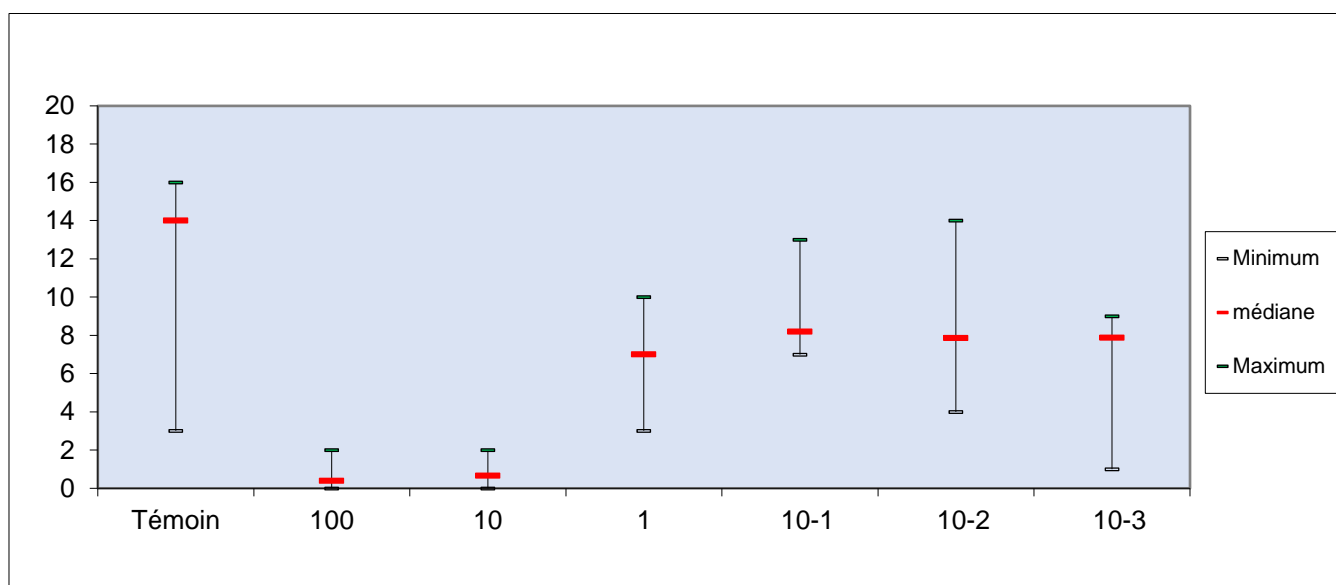
T1

	Témoin	100	10	1	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
Total	169	52	87	137	150	136	154
Moyenne	14,08	4,33	7,25	11,42	12,52	11,33	12,81
Médiane	14,01	4,25	7,2	11,36	12,4	11,31	12,79
Minimum	7	3	3	7	10	8	5
Maximum	22	8	12	18	19	17	14



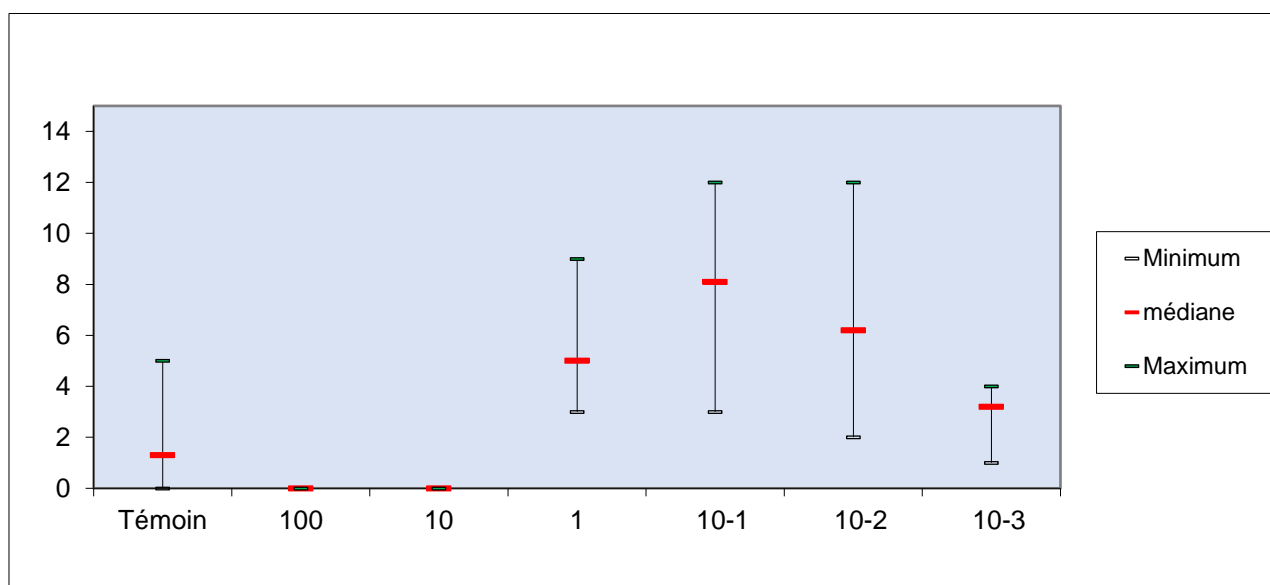
T2

	Témoin	100	10	1	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
Total	118	5	8	85	99	100	103
oyenne	9,83	0,42	0,67	7,08	8,25	8,33	8,55
Médiane	9,8	0,4	0,67	7,01	8,2	7,86	7,88
Minimum	3	0	0	3	7	4	1
Maximum	16	2	2	10	13	14	9



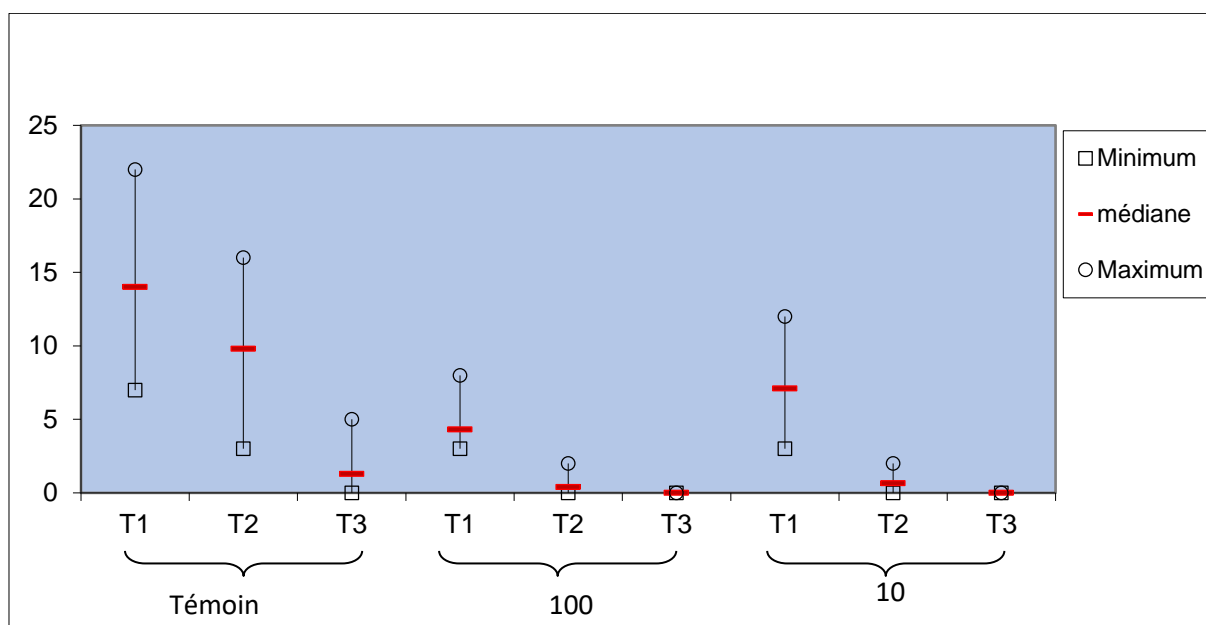
T3

	Témoin	100	10	1	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
Total	16	0	0	61	97	75	39
Moyenne	1,33	0	0	5,08	8,08	6,25	3,21
Médiane	1,3	0,0	0,0	5,01	8,09	6,2	3,2
Minimum	0	-	-	3	3	2	1
Maximum	5	-	-	9	12	12	4

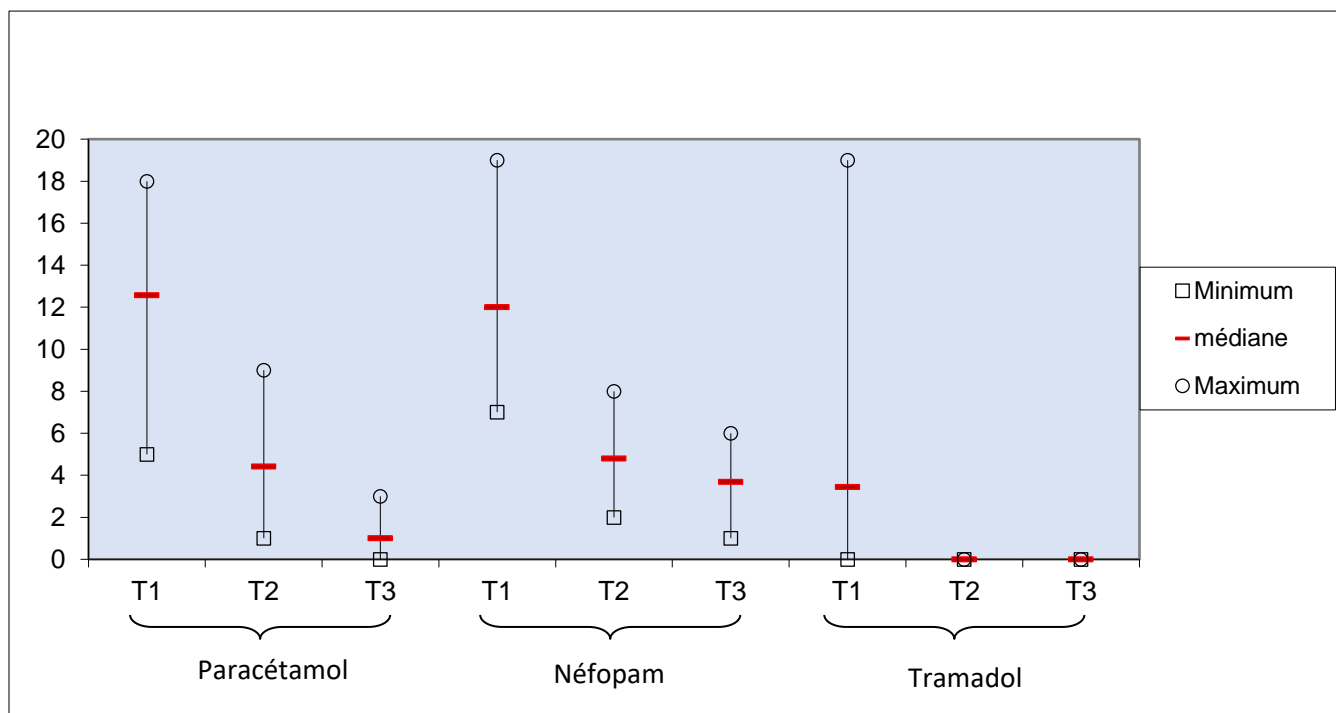


Comparaison chalcone-références

	Témoin			100			10		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
Total	169	118	16	52	5	0	87	8	0
Moyenne	14,08	9,83	1,33	4,33	0,42	0	7,25	0,67	0
Médiane	14,0	9,8	1,29	4,31	0,4	0	7,1	0,66	0
Minimum	7	3	0	3	0	-	3	0	-
Maximum	22	16	5	8	2	-	12	2	-



	Paracétamol			Néfopam			Tramadol		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
Total	151	53	12	156	58	45	42	0	0
Moyenne	12,58	4,42	1	13	4,83	3,75	3,50	0,00	0,00
Médiane	12,57	4,41	1	12	4,8	3,68	3,44	0	0
Minimum	5	1	0	7	2	1	0	-	-
Maximum	18	9	3	19	8	6	9	-	-



RESUME

Justification : Les chalcones, molécules d'origine naturelle du groupe des flavonoïdes, mais également obtenues par synthèse chimique, sont de plus en plus explorées pour leurs propriétés pharmacologiques. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'activité analgésique et antioxydante d'un hybride chalcone, le dérivé 4-chloro de l'imidazopyridine-chalcone afin d'identifier un chef de fil antioxydant et analgésique potentiel, puis entreprendre son développement pharmacochimique.

Matériel et méthode : le dérivé 4-chloro de l'imidazopyridine-chalcone fourni par le département de chimie thérapeutique de l'UFR SPB d'Abidjan, a été préalablement obtenu par synthèse chimique totale et caractérisé par les méthodes spectroscopiques habituelles. La recherche du pouvoir antioxydant et de l'activité analgésique de l'imidazopyridinyl-chalcone a été réalisée respectivement par la méthode de FRAP (pouvoir réducteur des ions ferriques) avec les doses allant de 0,00625 à 0,10 et le test de contorsion abdominale induit par l'acide acétique 1% chez les souris avec les doses allant de 100 à 10^{-3} mg/kg de pc.

Résultats : Les résultats montrent que l'hybride chalcone est doué d'activité analgésique avec des pourcentages de protection contre la douleur compris entre 13 à 96% pour toutes les doses testées (100, 10, 1, 10^{-1} , 10^{-2} et 10^{-3} mg/kg). En effet cet effet analgésique est plus important que celui du paracétamol aux fortes doses tandis que les faibles doses n'engendrent pas d'effet analgésique significatif. Aussi cet hybride détient un même pouvoir réducteur du fer identique à celui de la vitamine C pour les concentrations de 0,00625 ; 0,0125 et 0,025 mg/ml et posséderait par ricochet, une activité antioxydante similaire à celle de la vitamine C aux dites concentrations.

Conclusion : Notre approche pharmacochimique a permis de valider l'enchaînement imidazopyridinyl-chalcone comme nouveau pharmacophore à la fois analgésique et antioxydant. Ces résultats nous offrent des voies de recherches en vue de la constitution d'une nouvelle classe d'analgésiques et/ou d'antioxydants de synthèse.

Mots clés : Analgésique, Pouvoir antioxydant, oxydant et antioxydant, imidazopyridine, Chalcone, imidazopyridinyl-chalcone, Douleur, Espèce réactive de l'oxygène.