



N°1830/17

Année : 2016 – 2017

## THESE

Présentée en vue de l'obtention du  
**DIPLOME D'ÉTAT DE  
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

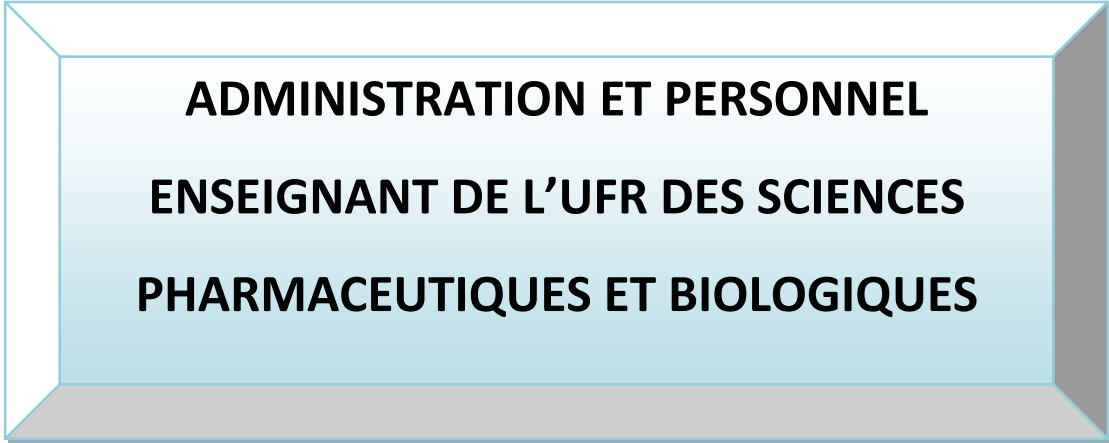
**KONE FATOUMATA YENIN MARYLISE**

**Evaluation des activités analgésique et antioxydante  
de la benzimidazo-para-diméthyl amine chalcone**

*Soutenue publiquement le 27 Avril 2017*

### **COMPOSITION DU JURY :**

Président : **Madame SAWADOGO DUNI**, Professeur titulaire  
Co-Directeur de thèse : **Madame KOUAKOU SIRANSY**, Maître de conférences agrégé  
Co-Directeur de thèse : **Monsieur OUATTARA MAHAMA**, Maître de conférences agrégé  
Assesseurs : **Monsieur AHIBOH HUGUES**, Maître de conférences agrégé  
**Madame IRIE N'GUESSAN AMENAN**, Maître de conférences agrégé



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

## **I- HONORARIAT**

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

## **II- ADMINISTRATION**

Directeur	Professeur KONE BAMBA Diéneba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur Ag 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**

Mme AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
M ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
MM KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
MALAN KlaAnglade	Chimie Anal., contrôle de qualité
MENAN Eby Ignace Hervé	Parasitologie - Mycologie
MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme SAWADOGO Duni	Hématologie
M YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

## 2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
MM AMARI Antoine Serge G.	Législation
AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
DEMBELE Bamory	Immunologie
GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
INWOLEY Kokou André	Immunologie
KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM 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
YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
YAVO William	Parasitologie - Mycologie
ZINZENDORF NangaYessé	Bactériologie-Virologie
BONY François Nicaise	Chimie Analytique
DALLY LabaIsmael	Pharmacie Galénique
DJOHAN Vincent	Parasitologie –Mycologie
Mmes IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique

SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie

POLNEAU VALLEE Sandrine Mathématiques-Statistiques

### 3- MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

### 4- MAITRES ASSISTANTS

MM ADJAMBRI AdiaEusebé Hématologie

Mme AFFI-ABOLI Mihessé Roseline Immunologie

AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S. Pharmacie Galénique

M ANGORA Kpongbo Etienne Parasitologie - Mycologie

Mme BARRO KIKI Pulchérie Parasitologie - Mycologie

CLAON Jean Stéphane Santé Publique

Mme DIAKITE AISSATA Toxicologie

Mme FOFIE N'Guessan Bra Yvette Pharmacognosie

M KASSI Kondo Fulgence Parasitologie-Mycologie

Mmes KONATE Abibatou Parasitologie-Mycologie

KOUASSI AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie

M MANDA Pierre Toxicologie

Mmes SANGARE Mahawa Biologie Générale

VANGA ABO Henriette Parasitologie-Mycologie

M YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie moléculaire

### 5- ASSISTANTS

MM ADIKO Assi Aimé Césaire Hématologie

ADJOUNGOUA Attoli Léopold Pharmacognosie

AMICHIA Attoumou Magloire Pharmacologie

Mmes ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille Législation

	APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
	AYE YAYO Mireille	Hématologie
	BEDIAKON née GOKPEYA Kemontingni M.	Santé publique
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
	CABLAN Mian N'DdeyAsher	Bactériologie-Virologie
	COULIBALY Songuigama	Chimie Thérapeutique
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mme	DONOU née N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Santé Publique
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE SawaAndre Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	N'GUESSAN née AMONKOU Anne C.	Législation

N'GUESSAN-BLAO Amino Rebecca	Hématologie
M N'GUESSAN DétoUrsul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique
Mmes N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
TANOH NEE BEDIA Akoua Valérie	Parasitologie-Mycologie
M TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes TUO Awa	Pharmacie Galénique
YAO ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme YAPO NEE YAO Carine Mireille	Biochimie

#### **6- ATTACHES DE RECHERCHE**

Mme ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
M LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique

#### **7- IN MEMORIUM**

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOIE 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

#### **IV- ENSEIGNANTS VACATAIRES**

##### **1- PROFESSEURS**

MMe ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
DIAINE Charles	Biophysique
OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
ZOUZOU Michel	Cryptogamie

## **2- MAITRES DE CONFERENCES**

MM KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
SAKO Aboubakar	Physique (Mécanique des fluides)
Mme TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
M YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

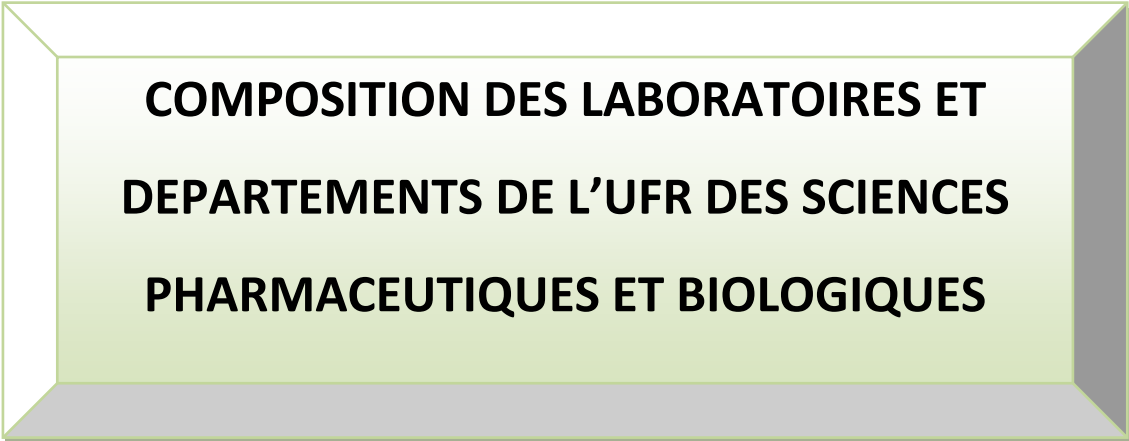
## **3- MAITRE-ASSISTANT**

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

## **4- NON UNIVERSITAIRES**

MM. AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
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 LABORATOIRES ET  
DEPARTEMENTS DE L'UFR DES SCIENCES  
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

**I- BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE**

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

**II- BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE**

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

**III- BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

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

**IV- CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Professeur ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire
	Chef du Département
Professeurs MALAN KllaAnglade	Professeur Titulaire
AKE Michèle Dominique	Professeur Titulaire
YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire
Professeurs AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
GBASSI K. Gildas	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs BONY Nicaise François	Maître de conférences agrégé
BROU Amani Germain	Assistant

KPAIBE Sawa Andre Philippe Assistant

TRE Eric Serge Assistant

**V- CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Professeur YAPI Ange Désiré Maître de Conférences Agrégé  
Chef du Département

Professeur OUATTARA Mahama Maître de Conférences Agrégé

Docteur KACOU Alain Assistant

N'GUESSAN Deto Jean-Paul Assistant

COULIBALY Songuigama Assistant

SICA NEE DIAKITE Amelanh Assistante

**VI- PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE**

Professeur MENAN Eby Ignace H. Professeur Titulaire  
Chef du Département

Professeur YAVO William Maître de Conférences Agrégé

DJOHAN Vincent Maître de Conférences Agrégé

Docteurs BARRO KIKI Pulchérie Maître-assistante

KASSI Kondo Fulgence Maître-assistant

VANGA ABO Henriette Maître-assistante

ANGORA Kpongbo Etienne Maître-Assistant

KONATE Abibatou Maître-Assistante

TANOH NEE BEDIA Akoua Valérie Assistante

**VII- PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE**

Professeur KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
Professeur AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé
Docteur AKA-ANY Grah Armelle A.S.	Assistante
N'GUESSAN Alain	Assistant
BOKA Paule Mireille épouse A.	Assistante
N'GUESSAN Kakwopko C.	Assistante
TUO Awa Nakognon	Assistante
N'GUESSAN NEE AMONKOU A.C.	Assistante

**VIII- PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTO GAMIE**

Professeur KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef du Département
Docteurs FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistante
ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Assistant
ODOH ALIDA EDWIGE	Assistant
OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Assistante
Attaché de recherche ADIKO Marceline	

**IX- PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE, ET PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeurs KABLAN Brou Jérôme	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
ABROGOUA Danho Pascal	Maître de Conférences Agrégé
KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Maître de Conférences Agrégé
IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs AMICHIA Attoumou M.	Assistant

DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
EFFO Kouakou Etienne	Assistant
KAMENAN Boua Alexis	Assistant
KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant
BROU N'GUESSAN Aime	Assistant

**X- PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE**

Professeur ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteur POLNEAU VALLEE Sandrine	Maître-assistante

**XI- SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE**

Professeur KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef du département
DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
SANGARE TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé
SACKOU KOUAKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs CLAON Jean Stéphane	Maître-assistant
MANDA Pierre	Maître-assistant
DIAKITE Aissata	Assistante
HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante
N'GBE Jean Verdier	Assistant
KOFFI Kouamé	Assistant
BEDIAKON NEE GOKPEYA K. M.	Assistante
KOUAME Jérôme	Assistant



**A NOS MAITRES ET JUGES**

## **A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY**

### ***Madame le Professeur SAWADOGO Duni***

- *Docteur en Pharmacie de l'Université d'Abidjan,*
- *Biologiste des hôpitaux,*
- *Docteur en Biologie Cellulaire option Hématologie de l'Université de Navarre, Pampelune, Espagne,*
- *Professeur Titulaire en Hématologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques à Abidjan,*
- *Chef du département de Biologie générale (Histologie-Cytologie-Cytogénétique) d'Hématologie et d'Immunologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques à Abidjan,*
- *Chef de l'Unité d'hématologie du laboratoire central du CHU de Yopougon,*
- *Responsable de l'enseignement d'Hématologie-Biologie au DES de Biologie.*
- *Membre de la Commission Nationale Permanente de Biologie Médicale (CNPBM)*
- *Membre de plusieurs sociétés savantes :*
  - *Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*
  - *Société Ivoirienne d'Hématologie, Immunologie, Oncologie Transfusion Sanguine (SIHIO-TS)*
  - *Société Africaine Francophone d'Hématologie (SAFHEMA)*
  - *Société Française d'Hématologie (SFH)*
  - *European Hematology Association (EHA)*
  - *American Society of Hematology (ASH).*
  - *American Society of Hematology oncology (SOHO)*

***Cher Maître,***

*La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail ne nous surprend pas ; vous vous êtes montré toujours disponible.*

*Vos solides connaissances, votre simplicité, votre humilité et surtout votre indéfectible sens de la perfection font de vous un enseignant admirable.*

*Soyez assuré de notre profonde gratitude et de notre profond respect.*



## A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

*Madame le Professeur KOUAKOU SIRANSY Gisèle*

- *Professeur agrégé 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,*

*Nous vous sommes reconnaissants pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Vous vous y êtes grandement impliqués par vos directives, vos remarques et suggestions, mais aussi par vos encouragements dans les moments clés de son élaboration.*

*Nous tenons à vous remercier aussi pour votre manière de penser et de procéder, votre manière d'être.*

## **A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE**

### ***Monsieur le Professeur OUATTARA MAHAMA***

- *Maître de Conférences 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 (DPML)*
- *Inspecteur des Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution des Médicaments,*
- *Membre du Comité technique consultatif «inspection pharmaceutique» de la Cellule pour l'Harmonisation de la Règlementation et la Coopération Pharmaceutique (CHRCP) de l'UEMOA*
- *Expert UEMOA pour l'homologation des Médicaments Vétérinaires*
- *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,***

*Votre enseignement, mais également votre rigueur et votre ardeur au travail creusent un chemin qu'il est agréable à tout étudiant de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de suivre.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude, vous qui avez été, êtes et serez toujours notre maître.*

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

### ***Monsieur le Professeur AHIBOH Hugues***

- *Professeur Agrégé de Biochimie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny, Abidjan*
- *Docteur es Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, option biochimie, Université Félix Houphouët-Boigny, Abidjan*
- *Docteur en Pharmacie, Université de Cocody Abidjan*
- *Pharmacien-Biologiste, responsable de l'unité de biochimie du Centre de Diagnostic et de Recherches sur le Sida et maladies opportunistes (CeDReS, CHU de Treichville)*
- *Membre de la société savante Pharmaceutique de CI (SOPHACI)*
- *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan*

*Cher Maître,*

*Vous nous avez impressionnés 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.*

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

***Madame le Professeur IRIE N'GUESSAN Amenan***

- *Maître de Conférences Agrégé en Pharmacologie ;*
- *Enseignante-Chercheure en Pharmacologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY*
- *Docteur de l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY en Pharmacologie ;*
- *DES de Pharmacothérapie*
- *DEA de Physiologie Animale*
- *CES de Parasitologie*
- *CES d'Immunologie*
- *CES d'Hématologie-Biologie*
- *Pharmacien au Service de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire de Cocody Abidjan ;*
- *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan ;*
- *Membre de la SOPHACI (Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire) ;*
- *Membre de la SOPHATOX-Burkina (Société de Pharmacologie et de Toxicologie du Burkina) ;*
- *Membre de la SFE (Société Française d'Ethnopharmacologie).*

*Cher Maître,*

*Toujours ouverte, disponible, accueillante et bonne conseillère, votre rigueur scientifique, nous impose une grande admiration et un profond respect.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre infinie gratitude et surtout notre profonde admiration.*

*Que Dieu vous bénisse.*

## SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS-----	XXXIII
LISTE DES FIGURES-----	XXXVI
LISTE DES TABLEAUX-----	XXXVII
LISTE DES PHOTOS-----	XXXVIII
INTRODUCTION-----	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE-----	4
Chapitre I : DOULEUR ET ANALGESIQUES-----	5
I- GENERALITES SUR LA DOULEUR-----	5
II- ANALGESIQUES : TRAITEMENT DE LA DOULEUR-----	18
III- METHODES D'EVALUATION DE L'EFFET ANALGESIQUE-----	24
CHAPITRE II : GENERALITES SUR LES OXYDANTS ET LES ANTIOXYDANTS-----	26
I- OXYDANTS ET STRESS OXYDATIF-----	26
II- ANTIOXYDANTS-----	30
III- METHODES DE DETERMINATION DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE-----	36
CHAPITRE III : TOXICITE AIGUE SELON LA METHODE OCDE-----	39
I- DEFINITION-----	39
II- CRITERES DE CLASSIFICATION DES SUBSTANCES-----	39
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE -----	48
MATERIEL ET METHODES-----	49
I- MATERIEL-----	49
II- METHODES-----	55
RESULTATS-----	64
DISCUSSION-----	77
CONCLUSION ET PERSPECTIVES -----	84
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES-----	86

## LISTE DES ABREVIATIONS

ABTS= 2-2 Azinobis Thiazoline sulphonic acid

ADN = Acide Désoxyribonucléique

AVC = Accident Vasculaire Cérébral

AS = Arsenic

AV. J.C. = Avant Jésus Christ

IASP = Association Internationale pour l'étude de la douleur

ABTS= 2-2 Azinobis Thiazoline sulphonic acid

$\beta$  = Beta

Cd =Cadmium

CMC = Carboxyméthylcellulose

C = Celsius

KCl = Chlorure de potassium

CCK = Cholécystokinine

COA = Coenzyme A

COX = Cyclo-oxygénase

$^{\circ}$  = Degré

$\delta$  = Delta

DMSO = Diméthylsulfoxyde

O<sub>2</sub> = Dioxygène

DPPH =2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyle

ERO = Espèce réactive de l'oxygène

FRAP = Ferric reducing antioxidant power

K = Kappa

LDL = Low Density Lipoprotein

mg/kg = milligramme par Kilogramme

$\mu$  = mu

Nm = nanomètre

NADPH = Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit

Nb = nombre

Hg =Mercure

NO = Monoxyde d'azote

OCDE = Organisation de coopération et de développement économiques

OMS = Organisation Mondial de la Santé

ORAC =Oxygen radical absorbance capacity

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = Peroxyde d'hydrogène

Pb =Plomb

PC = Poids Corporel

PEG 80= polyéthylène glycol 80

% = Pourcent

H<sup>+</sup> = Proton

PG = Prostaglandine

RL = Radicaux Libres

ROS = Reactive oxygen species

$\sigma$  = Sigma

SP = substance P

$O_2^-$  = Anion Superoxyde

SNC = Système Nerveux Central

T° = Température

T = Temps

PLA<sub>2</sub> = Thromboxane A<sub>2</sub>

UV = Ultra-violet

VIP = Vasoactive Intestinal Peptide (peptide intestinal vasoactif)



## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : Récepteur nocicepteurs au niveau de la peau-----	7
FIGURE 2 : Résumé du métabolisme de l'acide arachidonique-----	11
FIGURE 3 : Etapes de la transmission de la douleur-----	14
FIGURE 4 : Schéma de la voie de transmission d'un influx nerveux et de la réponse à cet influx-----	15
FIGURE 5 : Site de production intercellulaire des ERO-----	27
FIGURE 6 : Schématisation des molécules intervenant dans les protections cellulaires. -----	35
FIGURE 7 : Structure des flavonoïdes -----	40
FIGURE 8 : Noyau Benzimidazole. -----	42
FIGURE 9: Conception et profil chimique d'hybride Benzimidazolyl-Chalcones-----	47
FIGURE 10 : Structure de la benzimidazo-para-dimethyl amine Chalcone-----	50
FIGURE 11 : Effet de la benzimidazolyl-Chalcone30 minutes après administration sur les contorsions induites par l'acide acétique-----	65
FIGURE 12 : Effet de la benzimidazolyl-Chalcone1h après administration sur les contorsions induites par l'acide acétique-----	66
FIGURE 13 : Effet de la benzimidazolyl-Chalcone1h30 après administration sur les contorsions induites par l'acide acétique-----	67
FIGURE 14 : Effet du paracétamol, du tramadol et du nefopam sur les contorsions induites par l'acide acétique-----	68
FIGURE 15 : Courbe d'évolution des poids des animaux (souris) -----	74
FIGURE 16 : Courbes de réduction du fer de la chalcone d'essai, du paracétamol et de la vitamine C-----	76

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : Différents types de fibres sensibles au niveau cutané-----	9
TABLEAU II : Douleur aigue-douleur chronique-----	17
TABLEAU III : Classification pharmacologique des analgésiques -----	20
TABLEAU IV : Classification des antalgiques selon l’OMS-----	22
TABLEAU V : Propriétés pharmacologiques, indication et effets indésirables des analgésiques-----	23
TABLEAU VI : Molécules de stress oxydatif-----	29
TABLEAU VII : Antioxydant endogène-----	32
TABLEAU VIII : Principaux antioxydants non enzymatiques et sources alimentaires associées-----	33
TABLEAU IX : Catégories de danger de toxicité aigüe et valeurs approximatives de la DL <sub>50</sub> ou CL <sub>50</sub> définissant les différentes catégories. -----	39
TABLEAU X : Formules de quelques Benzimidazoles-----	43
TABLEAU XI : Substances administrées et doses auxquelles elles ont été administrées. -----	58
TABLEAU XII : Catégorie de danger et élément d’étiquetage de toxicité aiguë- -----	62
TABLEAU XIII : Pourcentage d’inhibition des contorsions de la chalcone et des substances de référence. -----	70
TABLEAU XIV: Médiane du témoin, des références et de la chalcone d’essai-----	72
TABLEAU XV: Répartition selon le poids. -----	74

## LISTE DES PHOTOS

PHOTO 1 : poudre de la chalcone d'essai-----	51
PHOTO 2 : souris en cage avec eau de boisson-----	52
PHOTO 3 : gamme de dilution de la benzimidazo para dimethyl amine Phenylpropenone-----	57
PHOTO 4 : gavage d'une souris-----	59
PHOTO 5 : injection intrapéritonéale d'une souris-----	59
PHOTO 6 : contorsion d'une souris-----	60
PHOTO 7 : souris sans contorsion-----	60
PHOTO 8 : tube contenant la chalcone d'essai mise en contact avec le ferricyanure de potassium-----	61

# INTRODUCTION

La douleur est définie par l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP) comme étant "une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans des termes évoquant une telle lésion"[1,2].

Chaque être humain fait l'expérience de la douleur [3].

Dans ces manifestations aiguës ou chroniques, les personnes victimes de la douleur décrivent un impact négatif sur le rendement, le sommeil, l'humeur, les relations familiales et interpersonnelles, sur le travail [4,5].

La prise en charge de la douleur se fait par des molécules analgésiques qui se répartissent en trois paliers : I, II et III selon l'OMS [6, 7, 8]. C'est aussi un traitement symptomatique nécessaire accompagnant tout traitement étiologique (état infectieux sévère, maladie métabolique...)

Les chalcones sont des précurseurs des flavonoïdes et des isoflavonoïdes. Ils constituent le noyau central d'une variété de composés biologiques importants obtenus à partir de végétaux et également par voie de synthèse. Ils sont actuellement utilisés dans l'élaboration de nombreux candidats-médicaments [9].

C'est dans ce contexte que de nombreux pharmaco-chimistes se sont intéressés aux chalcones pour l'élaboration de nouvelles molécules analgésique et antioxydante. Cet intérêt se justifie par le fait que , les Chalcones sont des molécules d'origine naturelle qui ont démontré des activités ubiquitaires [10] notamment analgésique [11], antioxydante [12]avec des effets indésirables moindres [13].

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

Dans la quête de molécules analgésique et antioxydante plus efficaces, en collaboration avec le département de pharmacologie de l'UFR des Sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny, nous nous

sommes proposé d'évaluer l'activité analgésique et antioxydante d'une chalcone de synthèse une benzimidazolyl-Chalcone en occurrence la benzimidazo-para-diméthyl amine chalcone.

De façon spécifique, il s'agira de :

**-mesurer le pouvoir protecteur de la chalcone de synthèse vis-à-vis des contorsions abdominales en utilisant un modèle animal (souris de laboratoire).**

**-rechercher le pouvoir réducteur de la Chalcone de synthèse.**

**-déterminer la toxicité aiguë de la chalcone de synthèse**

Aussi le présent travail se décline-t-il en deux 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 benzimidazolyl-Chalcones.

-la deuxième partie, de type expérimental, abordera successivement la description de la méthodologie d'évaluation des activités analgésiques et antioxydantes puis l'analyse des résultats obtenus suivie d'une discussion de type pharmacologique et pharmaco-chimique. Notre travail s'achèvera par la conclusion et les perspectives qui en découlent.

# PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE

## **CHAPITRE I : DOULEUR ET ANALGESIQUES**

### **I- GENERALITES SUR LA DOULEUR**

#### **I-1-Historique de la douleur**

Autrefois qualifiée de « maladie imaginaire » [14], la douleur était ressentie comme une sanction par Dieu [4], et les moyens pour une prise en charge de cette douleur étaient inexistantes puisqu'étant un châtement divin (Dieu seul en était le remède) [14]. A cette époque, selon les Grecs et les Romains, il fallait implorer ce Dieu irrité pour obtenir la guérison [14].

Par la suite, les prêtres médecins firent place aux philosophes médecins pour qui, la douleur et plaisir sont des affections touchant l'ensemble du corps et ressenties par le cœur centre de l'âme de l'homme, bien qu'étant des sensations opposées.

Aristote, quant à lui, bien qu'épousant la même idée que les philosophes, savait déjà que si la douleur est trop intense, elle peut avoir un effet nuisible et destructeur [15].

Selon Hippocrate clinicien-philosophe ainsi que ses élèves (430-380 av J.C), la douleur est un phénomène naturel et non pas une punition divine. Ils utilisaient déjà à cette époque certains remèdes pour soulager des céphalées et des douleurs articulaires. Ils utilisaient des drogues d'origine végétale (la belladone, jusquiame, etc.) pour leurs vertus sédatives, narcotiques et analgésiques [16].

Ainsi, il a fallu attendre jusqu'en 1660 pour que l'opium soit utilisé par un médecin anglais nommé Thomas de SYDENHAM comme sédatif de la douleur pour soulager les patients qui en souffraient. C'est à ce moment qu'elle a été mesurée, évaluée et décrite [14].

#### **I-2- Définition de la douleur**

La douleur est définie par l'Association internationale pour l'Etude de la douleur (IASP) comme étant "une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans des termes évoquant une telle lésion"[1,2].



La douleur est le résultat de différents facteurs incluant des facteurs lésionnels et des facteurs émotionnels [17].

La douleur constitue un signal d'alarme de l'organisme pour signifier une remise en cause de son intégrité physique [17].

La douleur a des origines diverses et peut être modulée par des facteurs physiologiques et psychologiques. Chaque patient doit être un cas unique dont les composantes physiologiques, émotives et cognitives font partie intégrante de la douleur [18].

### **I-3-Neurophysiologie**

La perception de la douleur émerge d'un système sensoriel de régulation chargé de conserver l'intégrité du corps [19].

#### **I-3-1-Voies de transmission et de perception de la douleur**

##### **I-3-1-1-Au niveau du système nerveux périphérique (SNP)**

La neurophysiologie de la douleur implique plusieurs récepteurs :

#### **-Les récepteurs périphériques de la douleur ou « nocicepteurs »**

Les stimuli nociceptifs activent les récepteurs sensoriels périphériques de la douleur autrement appelés les nocicepteurs. Les messages nocicepteurs sont ensuite véhiculés aux nerfs, par différentes fibres myélinisées ou non [20].

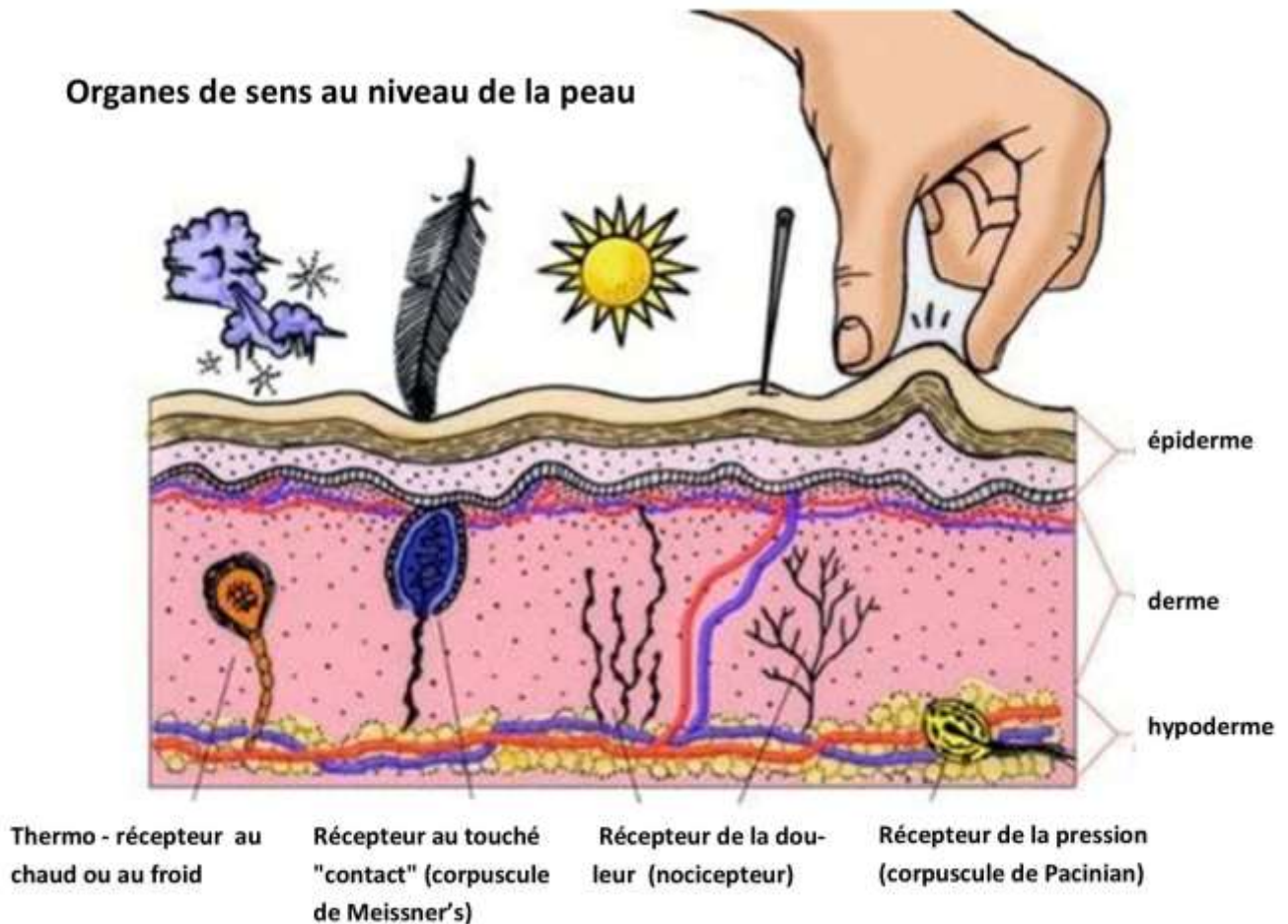
Ces récepteurs sont ainsi chargés de détecter tout phénomène physique, thermique ou chimique dangereux. Ils sont situés au niveau des terminaisons nerveuses libres, qui sont distribuées sur l'ensemble de la surface du corps [17].

Ainsi, ils sont :

- Mécanorécepteurs : déformation, stimuli mécaniques
- Thermorécepteurs :  $T^{\circ} < 5C$  ou  $> 42^{\circ}c$
- Nocicepteurs silencieux : stimulations très intenses [21].

Ils sont pour la plupart polymodaux, c'est-à-dire dire qu'ils peuvent être activés par différents stimuli générateurs de douleur. Leur répartition au niveau de la peau est

homogène, contrairement aux autres tissus entraînant des difficultés de localisation de douleurs d'origine profonde [22].



**Figure 1** : Récepteurs nocicepteurs au niveau de la peau [21].

### **-Les fibres nociceptives**

Les afférences nociceptives somatiques présentes dans le corps sont chargées d'acheminer jusqu'au système nerveux central les informations générées en réponse à la stimulation des nocicepteurs. Elles assurent alors la transmission des messages nociceptifs entre toutes les zones nerveuses périphériques du corps et de la moelle épinière [19].

Il en existe trois types :

- Les fibres  $A\beta$ , myélinisées, à conduction rapide transmettant la sensation tactile et proprioceptive ;
- Les fibres  $A\delta$ , myélinisées et de petit diamètre, à conduction lente, transmettant les informations mécaniques et thermiques et responsables de la première sensation au cours d'un phénomène douloureux à type de piquêre ;
- Les fibres C, amyélinisées et de petit diamètre, à conduction très lente, transmettant la douleur de brûlure [22,23, 24].

Au niveau de la peau, par exemple, les nocicepteurs sont représentés par les fibres de petit calibre ( $A\delta$  et C). Les fibres de gros diamètre ( $A\beta$ ) sont impliquées dans la perception des stimuli tactiles non douloureux, mais participent également à la modulation des messages nociceptifs [19].

**Tableau I :** Différents types de fibres sensibles au niveau cutané [19]

Type de fibre	A $\beta$	A $\delta$	C
Diamètre	6 à 12 $\mu\text{m}$ très	1 à 5 $\mu\text{m}$	0,2 à 1,5 $\mu\text{m}$
caractéristique	myélinisée	myélinisée	amyélinisée
Vitesse de conduction	35 à 75 m/s	5 à 30 m/s	0,5 à 2 m/s
Rôle	Toucher léger	Température (non nociceptive) Nociception (mécanique et thermique)	Nociception (thermique et chimique)

### -Les médiateurs périphériques

Les stimulations thermiques et mécaniques activent directement les nocicepteurs tandis que les lésions de type traumatique, inflammatoire ou encore ischémique vont provoquer la libération de substances par les tissus lésés qui activent directement les nocicepteurs [19]: on parle de substances :

- Algogènes : Bradykinine (mastocyte), Histamine (mastocyte), Sérotonine (plaquettes), H<sup>+</sup> (ischémie), Kcl (lyse cellulaire) [24].
- Sensibilisatrices : prostaglandine (dérivés de l'acide arachidonique par la voie de la cyclo-oxygénase), Sérotonine, Acétylcholine, SP, CCK, VIP (réflexe d'axone) [24].

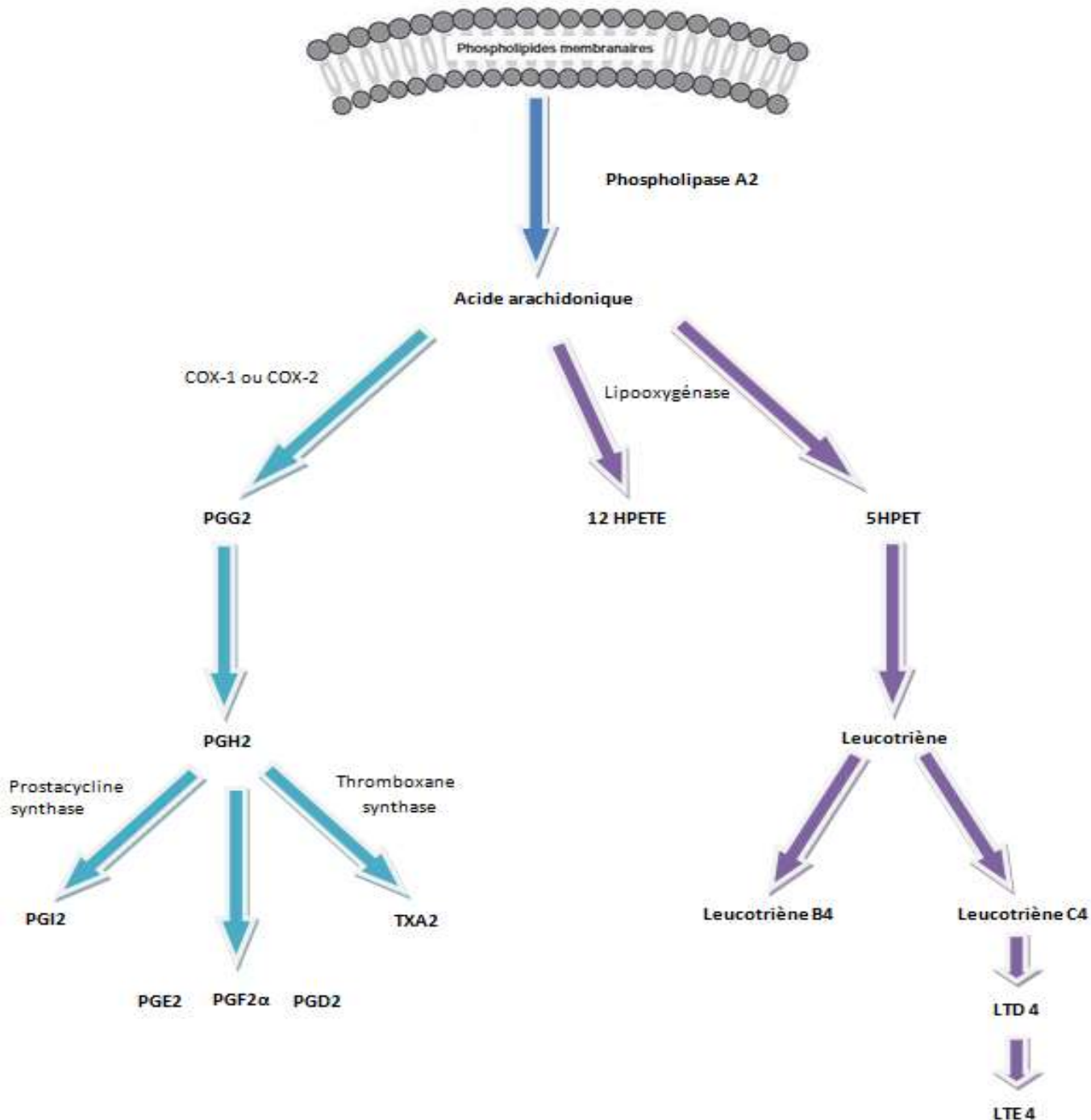
Le message nociceptif est ensuite véhiculé par un système nerveux intact. La substance P est un peptide vasodilatateur à l'origine de l'inflammation algogène [19].

### -La synthèse des prostaglandines

Les prostaglandines et les leucotriènes ont pour origine métabolique l'hydrolyse des phospholipides membranaires [25]. Cette biotransformation est mise en route lors de

l'activation du phospholipase A2 qui transforme certains phospholipides membranaires en acide arachidonique [26].

L'acide arachidonique sera ensuite métabolisé en produits oxygénés par les cytochromes P450 en lipo-oxygénases et/ou en cyclo-oxygénases [26]. La voie des cytochromes P450 des cyclo-oxygénases conduit à la formation des prostanoïdes qui servent de base à la synthèse des prostaglandines et du tromboxane A2 [25]. La cyclo-oxygénase 1 est constitutive dans les tissus et la cyclo-oxygénase 2 est induite par les phénomènes inflammatoires [25].



PGG2= Prostaglandine endoperoxyde G2 ; PGH2= Prostaglandine endoperoxyde H2 ;PGI2= Prostacycline  
 PGE2= Prostaglandine E2 ; PGF2α = Prostaglandine F2α ; PGD2= Prostaglandine D2 ;  
 TXA2= Thromboxane A2 ; 12 HPEETE = Acide Hydroperoxyeicosatetraenoïques ; 5 HPET = Acide  
 Epoxyeicosatriénoïques ; LTD4 = Leucotriène D4 ; LTE4 = Leucotriène E4

**Figure 2:** Résumé du métabolisme de l'acide arachidonique [25].

### **I-3-1-2-Etage médullaire : la moelle épinière comme premier relais**

La grande majorité des fibres nociceptives pénètre dans la moelle épinière. Les fibres de petit calibre vont se distribuer dans différentes couches de la moelle épinière tandis que les fibres de gros calibres ne font que passer [27].

La transmission de l'influx nerveux se fait grâce à des neuromédiateurs comme la substance P sécrétée par les fibres amyéliniques. Il en existe une multitude, mais leur rôle n'est pas bien défini.

Dans la corne postérieure de la moelle épinière, les fibres nociceptives entrent en contact avec deux types de neurones. Certains de ces neurones peuvent être spécifiques d'un type de fibre nociceptive, mais la plupart présentent une réception à la fois des fibres A $\beta$ , A $\delta$  et C. Ce sont des neurones à convergence. Ces derniers vont alors recevoir des afférences provenant de différents territoires, aussi bien cutanés que viscéraux, articulaires ou encore musculaires [20].

Grâce à cette organisation, les neurones à convergence présentent des champs récepteurs périphériques larges et complexes. Par conséquent, la lésion d'un neurone à convergence peut générer des douleurs irradiant dans tout le champ récepteur qu'ils contrôlent.

Ces douleurs ne découlent pas de réels stimuli externes, mais d'une interprétation tronquée par le système nerveux central : il est alors question de douleur neurogène [20].

### **I-3-1-3- Etage supramédullaire**

Les grosses fibres vont alors se terminer au niveau du bulbe inférieur, un deuxième neurone va ensuite rejoindre le thalamus et un troisième neurone termine cette voie ascendante au niveau du cortex somesthésique. Ce sera ce dernier neurone qui va renseigner sur la topie, les modalités, l'intensité et la durée des stimulations périphériques [19].

Les petites fibres vont se projeter soit sur le thalamus, soit sur le cortex, soit sur le bulbe, pour conduire la sensibilité douloureuse, informer sur le caractère nociceptif du message.

### **I-3-2-Contrôle physiologique de la douleur**

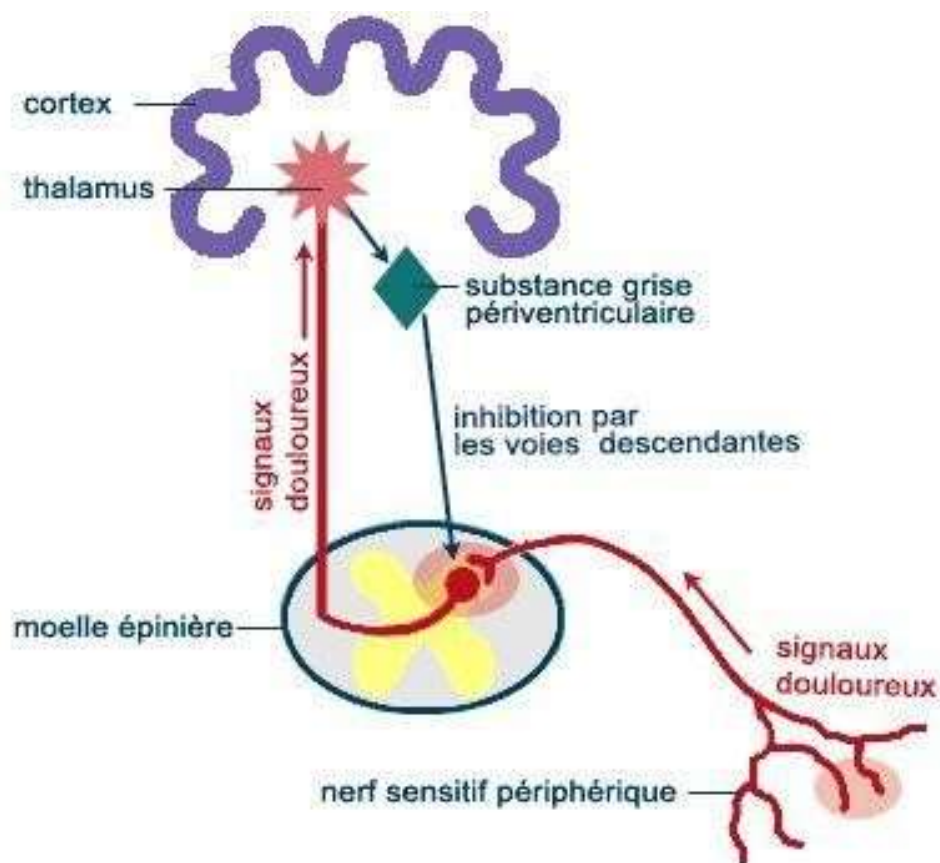
Tout le long du trajet du message douloureux, des points de modulation de ce message existent. Ce contrôle s'effectue alors à différents niveaux :

- à la périphérie, par les endomorphines, inhibitrices de la sécrétion de la substance P ;
- à l'étage médullaire, grâce au système de « gâte control » inhibant les messages nociceptifs dont la transmission par les fibres de petit calibre est lente, par des messages non douloureux produits par les fibres myélinisées de gros calibre de conduction rapide [20]. Ce blocage s'effectue par l'intermédiaire d'interneurones et persiste tant que le message est faible. Au-delà d'un certain seuil, le message douloureux continuera son chemin. Cette propriété est d'ailleurs utilisée en thérapeutique avec la cryothérapie ou encore l'acupuncture ;
- à l'étage supramédullaire, le contrôle de la douleur s'exerçant par le biais d'endomorphines, de la sérotonine ou encore la noradrénaline.

L'action des endomorphines n'est pas encore complètement expliquée, mais un certain nombre de faits ont été démontrés, comme leur forte concentration à tous les niveaux de la transmission douloureuse, l'action inhibitrice de la substance P et qu'il existe trois types d'endomorphines : les endorphines, les enképhalines et les dynorphines [28].

Les récepteurs de ces substances sont appelés des récepteurs opiacés mu ( $\mu$ ) delta ( $\delta$ ), eta ( $\eta$ ) sigma ( $\sigma$ ) et kappa ( $K$ ). Ils sont répartis sur l'ensemble du système nerveux ainsi qu'au niveau des fibres nerveuses du tractus digestif et urologique [28].





**Figure 3 :** étapes de la transmission douloureuse [24,29].

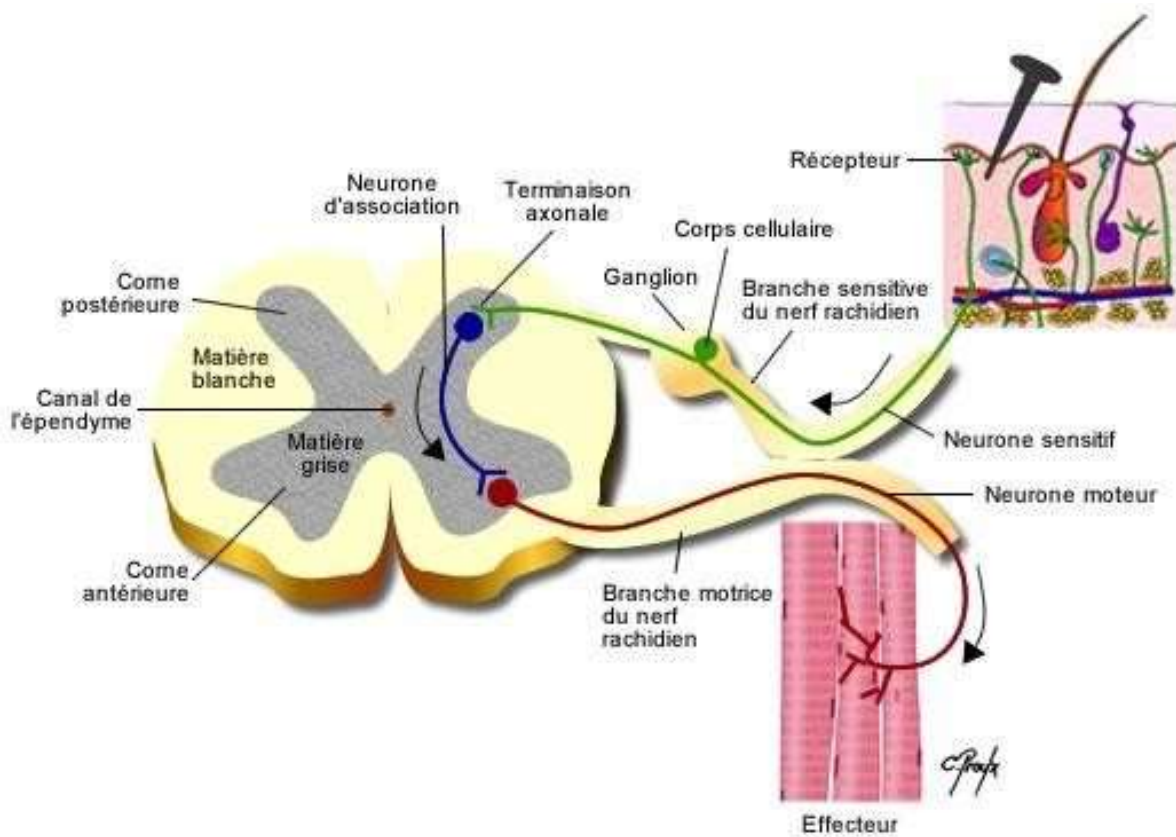
### I-3-3-Mécanisme de la transmission douloureuse

La stimulation des nocicepteurs se fait directement par le stimulus ou indirectement par des substances algogènes endogènes.

Le nocicepteur fait une transduction de l'influx nerveux nociceptif (+/- réaction inflammatoire « libération de PG. ») au neurone sensitif (nerf sensible périphérique). Cet influx passe par le ganglion spinal, la corne postérieure médullaire, puis l'interneurone (production de neuromédiateurs = substance P et endomorphines), cette zone est la zone de régulation du message douloureux. Cet influx, lorsqu'il

atteint le thalamus situé au niveau du diencéphale, se produit la sensation douloureuse.

Ainsi, s'en suit la réaction qui est la réponse motrice qui revient par le nerf efférent au niveau des voies descendantes jusqu'au récepteur.



**Figure 4** : schéma de la voie de transmission d'un influx nerveux et de la réponse à cet influx [24].

## **I-4-Différents types de douleurs**

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

### **I-4-1-Classification selon les mécanismes physiopathologiques**

#### **I-4-1-1-Douleur nociceptive**

C'est une activation des voies de la douleur à partir des nocicepteurs par une stimulation nociceptive (lésion tissulaire, musculaire, viscérale). C'est donc une stimulation excessive des récepteurs périphériques.

Elle peut être de rythme mécanique ou inflammatoire. Le processus pathologique peut être inflammatoire, traumatique, infectieux ou dégénératif [7].

La douleur est immédiate, elle peut être reproduite par une manœuvre et l'examen neurologique est normal [7].

#### **I-4-1-2-Douleur neuropathique**

Encore appelée douleur de désafférentation ou neurogène, elle s'oppose à la douleur nociceptive (excitation périphérique) par son mécanisme qui est central.

Elle est une interruption des voies de nociception due à des lésions du système nerveux périphérique (amputation, diabète, zona), lésions du système nerveux central (SNC).

Elle peut être spontanée ou déclenchée. On distingue 2 composantes :

- Allodynie : c'est une douleur provoquée par une stimulation non douloureuse [7].
- Hyperpathie : c'est une douleur retardée et d'une durée supérieure à celle de la stimulation (extension dans le temps et dans l'espace) [7].

On distingue 2 types de douleurs neuropathiques :

-les douleurs neuropathiques périphériques : leur distribution peut concerner un tronc nerveux, une racine, un plexus .Elles sont les plus fréquentes, 90% des douleurs de type neuropathiques [30].

-les douleurs neuropathiques centrales : la lésion touche les voies sensitives centrales : cordon postérieur, voie spinothalamique ou système de contrôle (thalamus, cortex, insulaire, préfrontal) [30].

## I-4-2- Classification selon la durée

### I-4-2-1-Douleur aiguë

La douleur aiguë est récente, transitoire, traumatique, utile et protectrice [31].

### I-4-2-2-Douleur chronique

La douleur chronique est une douleur persistante depuis plus de 3 à 6 mois. Elle est inutile, destructive et dépressive [31].

**Tableau II:** Douleur aiguë-douleur chronique [32].

	Douleur aiguë	Douleur chronique
	<b>Signal d'alarme : utile, protectrice, participe au diagnostic</b>	Douleur maladie : inutile, pas de fonction ni objectif biologique
• Mécanisme générateur	Unifactoriel	Plurifactoriel
• Aspect évolutif	Transitoire	Permanente, récurrente, répétitive
• Réactions végétatives	Tachycardie, polypnée, mydriase, sueurs	Entretien : cercle vicieux
• Retentissement psychologique	Anxiété	Dépression
• Objectif thérapeutique	Curatif	Pluridimensionnel (somato-psycho-social)

### **I-4-3-Autres douleurs**

#### **-Douleur mixte**

Elle associe deux composantes : nociceptive et neuropathique [7].

#### **-Douleur idiopathique**

Ces douleurs sont évoquées devant la négativité de toutes les explorations.

C'est l'absence d'argument en faveur d'une origine organique ou psychogène qui fait retenir le diagnostic [7].

#### **-Douleur psychogène**

Ces douleurs sont en rapport avec une problématique psychotique (suite de deuil.....) ou psychopathologique (angoisse.....) caractérisée [7].

## **II- ANALGESIQUES : TRAITEMENT DE LA DOULEUR**

### **II-1-Principes généraux du traitement de la douleur**

Le traitement est basé sur plusieurs objectifs et la prescription doit tenir compte de l'intensité, du caractère et de la nature du syndrome douloureux. Dans le traitement, les produits les plus puissants sont utilisés en dernier recours et la voie orale est la voie de choix pour le traitement, sauf si elle n'est pas utilisable [19].

Le but du traitement est d'améliorer la qualité de vie des patients.

✓ Objectifs du traitement :

- Identifier l'étiologie de la douleur,
- Prévenir la douleur,
- Supprimer la mémoire de la douleur,
- Faciliter l'administration des médicaments.

Ainsi, les professionnels de la santé ont-ils recours aux analgésiques (antalgiques).

## **II-2-Classification des analgésiques et propriétés pharmacologiques**

La classification se fait selon des paliers et repose sur l'intensité de la douleur [33].

Elle est basée sur la classification OMS [33] (voir tableau)

### **II-2-1-Classification pharmacologique**

La classification pharmacologique selon COHEN et Al. 1981 et le VIDAL 2016, nous donne deux classes d'analgésiques à savoir [33]:

- Les analgésiques non morphiniques (ANM)
- Les analgésiques morphiniques

Ces deux classes sont résumées dans le tableau:

**Tableau III : Classification pharmacologique des analgésiques**

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

## **II-2-2-Classification des analgésiques selon l'OMS**

La classification selon l'OMS nous donne quatre (04) classes d'antalgiques [33] qui sont :

- Niveau I ou Palier I : antalgiques non opioïdes 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 IV.



**Tableau IV : Classification des antalgiques selon l'OMS**

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

## II-2-3-Propriétés pharmacologiques et effets indésirables

**Tableau V : Propriétés pharmacologiques, indication et effets indésirables des analgésiques [34]**

	Action	Indication	Effets indésirables
<b>Paracétamol</b>	Antalgique antipyrétique	• Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles, et des douleurs d'arthroses	Rares cas d'allergies cutanées ou de thrombopénie, toxicité hépatique
<b>Acide acétylsalicylique ou Aspirine</b>	Antalgique/anti-inflammatoire	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastro-intestinaux, douleurs abdominales, hémorragies digestives. Hématologiques : syndromes hémorragiques.</li> <li>• Sur le système nerveux : céphalées, vertige. Hypersensibilité : urticaires, réactions anaphylactiques</li> </ul>
<b>Floctafénine</b>	Antalgique pur	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolence, vertige, nausées, vomissements,</li> <li>• Excitabilité, hallucination, abus, pharmacodépendance.</li> </ul>
<b>Néfopam</b>	Antalgique / anti-cholinergique	Traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës (douleurs post opératoires)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles neuropsychiques : confusion plus rarement hallucinations associées ou non à des délires, des convulsions</li> <li>• Effets secondaires des opioïdes : nausées, vomissements, somnolence, céphalées, vertiges hypersudation, sensation de malaise sécheresse buccale, constipation en cas de traitement au long cours.</li> </ul>
<b>Codéine</b>	Antalgique	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense ne répondant pas à l'utilisation d'antalgique non opioïdes seuls	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sédation, Euphorie, dysphorie, Myosis, rétention urinaire,</li> <li>• Réaction hyper-sensibilité (prurit) urticaire et rash, constipation, nausées, vomissements, somnolence, états vertigineux, bronchospasme, dépression respiratoire, syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique pancréatite (très rare)</li> </ul>
<b>Morphine</b>	Antalgique	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques non opioïdes seuls	Constipation, nausées, vomissements, dysurie, sueur, prurit, somnolence.

## **II-3-Mécanisme d'action des analgésiques**

### **II-3-1-Analgésiques morphiniques**

Ils sont ceux qui exercent leurs activités analgésiques en se fixant sur les récepteurs morphiniques encore appelés récepteurs opioïdes [34]. Comme exemples on peut citer : la morphine, la nalbuphine, la buprenorphine...

#### **II-3-1-1-Analgésiques opioïdes faibles**

Ils sont des agonistes purs qui activent principalement les récepteurs opioïdes médullaires et supra-médullaires  $\mu$  de façon totale.

#### **II-3-1-2-Analgésiques opioïdes puissants**

Ces opioïdes sont exogènes. On distingue :

- Action agoniste : agonistes purs : agissent en activant les récepteurs médullaires et supra-médullaires  $\mu$  totale : pas d'effet profond
- Action agoniste / antagoniste : agonistes partiels antagonistes : ils activent les récepteurs  $\mu$  de façon partielle tout en antagonisant les récepteurs kappa (K). Effet profond
- Action antagoniste : ils se fixent sur un des récepteurs opioïdes, mais ne l'activent pas et empêchent l'agoniste d'agir [35].

### **II-3-2-Analgésiques non morphiniques**

Ils exercent leurs activités analgésiques via d'autres cibles que les récepteurs opioïdes. Exemples : le nefopam, le paracétamol, l'aspirine...

## **III- METHODE D'EVALUATION DES ANALGESIQUES.**

Plusieurs méthodes sont utilisées pour l'évaluation de l'activité analgésique de produits chimiques de synthèse comme la chalcone d'étude ou des préparations

traditionnelles à base de plantes. Ces méthodes sont réparties en deux groupes selon qu'elles soient d'orientation ou d'identification [33].

### **III- 1-Méthodes d'orientation**

Le test utilisé est le « Writhing » test ou test de contorsions abdominales chez les souris. Test décrit par : Koster et al. (1951), modifié par Collier et al.(1968).

C'est un test peu prédictif mais très sensible qui est réservé au criblage « Screening » initial pour ne pas ignorer une substance potentiellement analgésique [33].

### **III- 2-Méthodes d'identification**

Les tests utilisés sont plus prédictifs et permettent l'évaluation de l'activité analgésique périphérique ou centrale :

- quand la recherche de l'activité analgésique est périphérique, les tests les plus utilisés sont :
  - le test d'irritation de la patte du rat au formaldéhyde [36].
  - le test de Randall et Selitto basé sur l'utilisation d'une stimulation mécanique nociceptive appliquée à la patte du rat [37].
- quand la recherche de l'activité analgésique est centrale, on utilise : [33]
  - le test d'Amour et Smith : en irradiant la queue du rat par un stimulus thermique.

Il existe 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 le test de la plaque chauffante [33].

## **CHAPITRE II : GENERALITES SUR LES OXYDANTS ET LES ANTIOXYDANTS**

### **I- OXYDANTS ET STRESS OXYDATIF**

#### **I-1- Définition d'un radical libre**

Les radicaux libres (RL) sont des espèces chimiques (atomes ou molécules) qui possèdent un ou plusieurs électrons célibataires (non appariés) sur leur couche externe. Ils jouent un rôle essentiel dans le bon déroulement de la réaction immunitaire : la phagocytose et la communication cellulaire [38].

Les radicaux libres (RL) sont très instables et réagissent rapidement avec d'autres composants, essayant de capturer l'électron nécessaire pour acquérir leur stabilité. Une réaction en chaîne débute lorsqu'un RL attaque la molécule stable la plus proche en lui arrachant son électron, et la molécule attaquée devient alors elle-même un RL [39,40].

Tous les radicaux libres ne sont pas forcément des oxydants et tous les oxydants ne sont pas des radicaux libres [38].

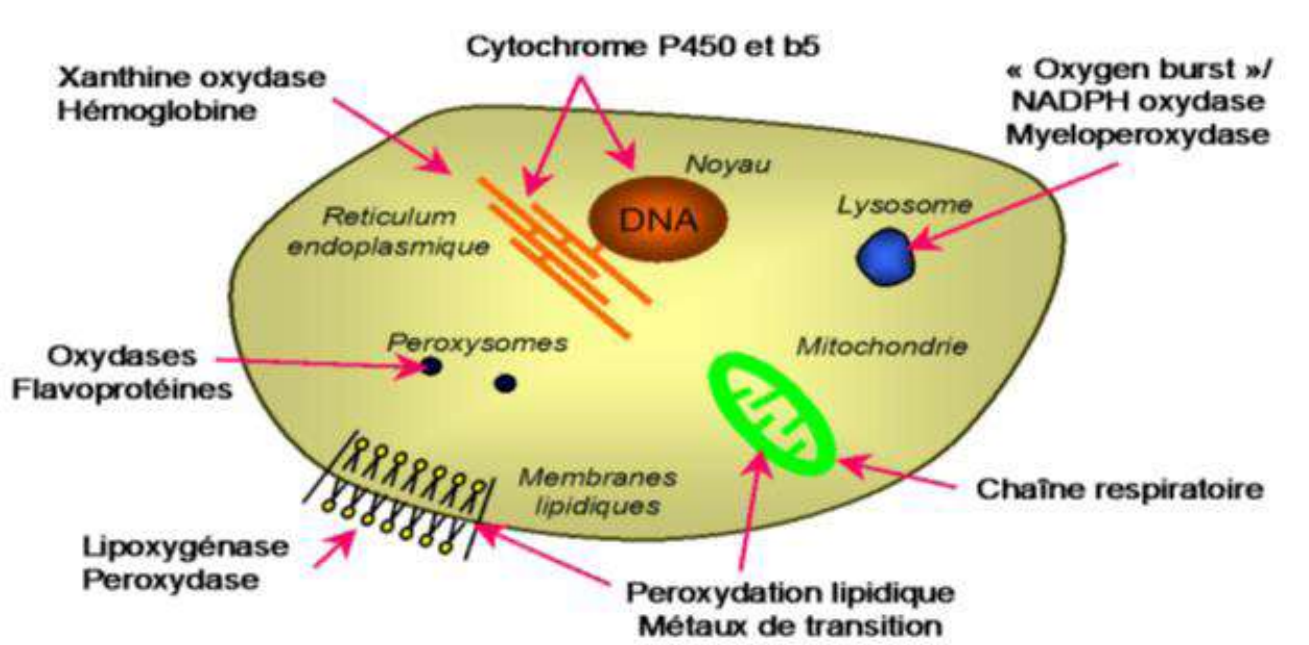
#### **I-2- Production des radicaux libres**

Il existe des voies de production des espèces réactives de l'oxygène (appelées radicaux libres). Les radicaux libres résultent du métabolisme de l'oxygène [39,41].

##### **I-2-1- Production intracellulaire (dans l'organisme humain)**

- Cette voie est d'origine enzymatique et les enzymes intervenant sont : le NADPH oxydase membranaire et le complexe enzymatique mitochondrial de la chaîne respiratoire [42].
- La voie de la xanthine oxydase qui réduit l'oxygène moléculaire en ion super oxyde.

- La voie des peroxysomes qui sont source de peroxyde d'hydrogène et les lipo-oxygénases (enzymes de la voie de l'acide arachidonique).
- Les radicaux libres de l'oxygène peuvent provenir des cellules phagocytaires activées au cours d'une réaction inflammatoire due à une infection bactérienne et production massive d'anion super oxyde par le mécanisme leucocytaire.
- Les NO synthases produisent les radicaux NO et des anions super oxydes [41].



**Figure 5:**site de production intracellulaire des ERO [41]

### I-2-2-Production extracellulaire

L'environnement et le mode de vie sont aussi responsables de la création de radicaux libres dans l'organisme.

- Au niveau de l'environnement, l'on note :
  - Les agents cancérigènes non génotoxiques (xénobiotiques, activation des leucocytes).

- Les rayonnements UV induisent la synthèse de  $O_2$ ,  $O_{H^\bullet}$ ,  $O_2$  et d' $H_2O_2$  [41].
- Au niveau de notre mode de vie, on a :
- L'oxyde d'azote (NO) et le dioxyde d'azote ( $NO_2$ ) (le tabagisme, les radiations ionisantes, les champs électriques, les polluants industriels...)
  - Alimentation chimique (raffinée, riche en graisses saturées, en sucre et consommation d'alcool...) [38,41].

### I-3-Différents types d'espèces radicalaires de l'oxygène (ERO) [42].

**Tableau VI : Les espèces réactives de l'oxygène**

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



## **I-4-Stress oxydatif**

Le stress oxydatif est le déséquilibre entre la génération des Radicaux Libres (ou ERO) et la capacité du corps à les neutraliser et à réparer les dommages oxydatifs, ce déséquilibre conduit à des conséquences souvent irréversibles pour les cellules [42].

### ➤ **Les cibles biologiques des ERO (espèces réactives de l'oxygène)**

Les cibles biologiques les plus vulnérables sont :

- L'acide désoxyribonucléique (ADN) (modification des bases, cassure des brins),
- Les protéines (modifications structurelles et fonctionnelles).
- Les lipides (peroxydation lipidique) [41,42].

## **II- 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 [43].

Le radical arrache un électron à l'antioxydant et non pas aux constituants de nos cellules et devient stable, l'antioxydant qui a perdu son électron devient inactif [41].

Il existe plusieurs molécules antioxydantes ; elles peuvent être biologiques ou apportées par l'alimentation [41,42].

### **II-1- Systèmes antioxydants enzymatiques.**

Les systèmes antioxydants enzymatiques les plus efficaces sont : le super oxyde dismutase, la catalase et le glutathion peroxydase.

Les systèmes antioxydants enzymatiques ayant une faible action sont : le glutathion réductase, lethioredoxine réductase, le glutathion transférase [38].

## **II-2- Système antioxydants non enzymatiques**

### **II-2-1-Systèmes antioxydants endogènes**

- Les systèmes antioxydants non enzymatiques sont : le glutathion, la forme oxydée et réduite de l'acide lipoïque et l'acide urique [42].

**Tableau VII : Antioxydants endogènes [42].**

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

## II-2-2-Systèmes antioxydants exogènes

**Tableau VIII : Principaux antioxydants non enzymatiques et sources alimentaires associées [42].**

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

Les antioxydants chimiques exogènes comprennent : les Vitamine C et E [59], les Caroténoïdes et des composés phénoliques, les oligo-éléments [41].

- La Vitamine C ou acide ascorbique est un puissant réducteur et joue un rôle important dans la régénération de la Vitamine E. on retrouve principalement la Vitamine C dans les aliments suivants : les légumes, le poivron, le persil, les agrumes et le kiwi.

La Vitamine C est une molécule hydrosoluble. Elle empêche l'oxydation des LDL (lipoprotéines) produites par divers systèmes générateurs d'espèces réactives de l'oxygène (neutrophiles activées, cellules endothéliales activées, myéloperoxydase) [44].

- Les caroténoïdes sont des pigments liposolubles de couleur jaune, orangée à rouge.

Ils exercent différentes fonctions biologiques, dont certaines préviennent ou contrôlent efficacement la génération de radicaux libres .Il s'agit de :

- La  $\beta$ -carotène (Provitamine A) possède la capacité de capter l'oxygène singulet.

La constitution polygénique de la  $\beta$  -carotène lui confère une capacité de piégeage de l'oxygène par la formation d'un dioscétane (addition d'une olifine et d'une molécule d'oxygène) ou par production d'hydro peroxydes (insertion d'oxygène dans toutes liaisons C-H conjuguées d'une double liaison) susceptibles d'être réduits à leur tour [42].

La  $\beta$  -carotène est essentielle au bon fonctionnement de la communication cellulaire, de la différenciation cellulaire et de reproduction [42].

- Le lycopène pigment rouge extrait de la tomate, piège les radicaux libres avec efficacité supérieure d'au moins 70% à celle de la  $\beta$  -carotène.

Le lycopène présente un grand intérêt du fait de ses propriétés anti mutagènes [42].

- Le sélénium est un oligo-élément indispensable à l'enzyme antioxydante appelé la glutathion peroxydase.

Le sélénium est capable d'interagir dans l'organisme avec de nombreux métaux (As, Cd, Pb, Hg) et est, de ce fait, susceptible de moduler leur toxicité.

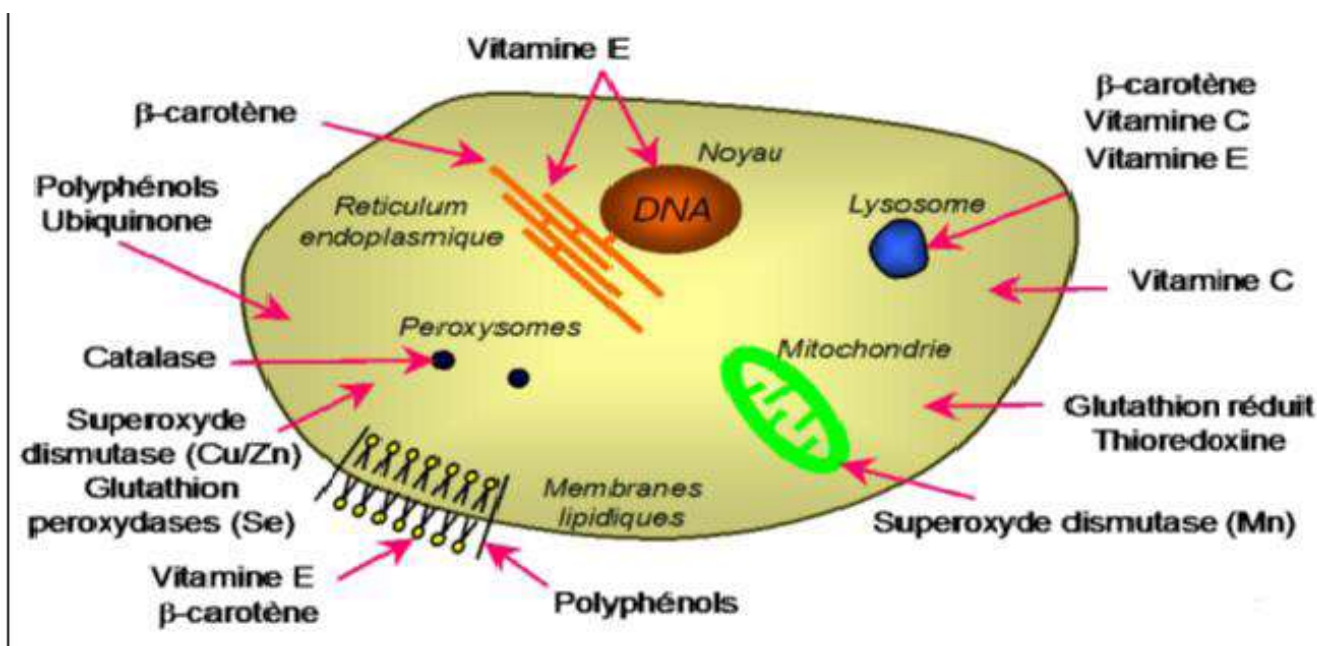
Il est responsable des effets anticancéreux et anti-vieillessements [41,42].

- Le zinc joue un rôle important dans la prévention des effets toxiques dus aux radicaux libres.

- Les poly phénols :

- Les poly phénols naturels (poly phénols végétaux) ont été étudiés pour leurs effets protecteurs, les pathogènes ou le rayonnement UV, le cancer et les maladies chroniques [42].

- Les flavonoïdes sont « veino-actifs ». Ils sont des agents antioxydants capables de piéger les radicaux libres (RL). Ils inactivent et stabilisent le RL grâce à leur groupement hydroxyle fortement réactif (C3-OH)  
Ils sont capables de chélater les ions métalliques largués à partir de leur protéine de fixation ou de transport [45].
- Les tanins possèdent des propriétés antioxydantes significatives et agissent comme capteurs et donneurs de protons face aux radicaux libres lipidiques produits lors de la peroxydation [42].
- Les coumarines ont la capacité de capter les radicaux hydroxydes, super oxydes et peroxydes [42].
- Les xanthones possèdent des propriétés inhibitrices envers la monoaminoxydase. Ils sont antimicrobiens et cytotoxiques, ils inhibent la peroxydation des lipides en plus du captage des radicaux libres [42].



**Figure 6:** Schématisation des molécules intervenant dans les protections cellulaires [41].

### III-METHODE DE DETERMINATION DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE

Les méthodes de détermination de l'activité antioxydante se répartissent en 2 groupes [42,45] :

- Les tests *in vitro* chimiques, qui permettent de déterminer l'activité antioxydante à partir de substrats chimiques obtenu dans le commerce. Ainsi :
  - Quand les molécules testées sont de nature hydrophile et/ou lipophile les tests utilisés sont :
    - Le test au DPPH (2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyle)
    - Le test à l'ABTS (2-2 Azinobis Thiazoline sulphonic acid)
    - Le test ORAC (oxygen radical absorbance capacity)
  - Quand les molécules testées sont de nature hydrophile uniquement, un seul test est réalisé .Il s'agit du test au FRAP.
- Les tests *in vitro* biologiques : avec ces tests on n'a recours aux mêmes tests cités précédemment mais on utilise des substrats d'origine biologique notamment des prélèvements sanguins.
- 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.

Dans la pratique, les méthodes les plus couramment utilisées pour la détermination de l'activité antioxydante sont des méthodes spectrophométriques.

Selon OZEN et AL. 2006 parmi ces méthodes spectrophotométriques, plus utilisées sont : [45].

- Le test de l'acide 2,2-azino-bis-3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique (ABTS)
  - Le test du 2,2-diphényl picrylhydrazyl (DPPH)
- Le test utilisant le pouvoir réducteur des ions ferriques (FRAP) = ferric reducing antioxidant power.

### **III-1-Test d'ABTS**

La substance à tester est mise en contact avec les radicaux libres d'ABTS préformés et l'absorbance est lue au spectrophotomètre à 734nm. Les radicaux libres d'ABS sont fondamentalement créés de deux manières [45] :

- à partir de l'ABTS et du Persulfate de potassium  $K_2 S_2 O_8$  : les deux produits en solution aqueuse sont mélangés et mis à l'abri de la lumière pendant 12-16 H ; l'absorbance de la solution ainsi obtenue est ajusté à 0,700I0, 020 à 734nm avant l'usage.
- A partir de l'ABTS et du chlorure du 2,2'-azobis-2-aminopropane dihydrochloride (AAPH) jouant le rôle d'initiateur de réaction dans tampon phosphate salin (PBS) à PH 7,4. Le mélange est chauffé à 68°C, l'absorbance de la solution (bleu-vert) ajusté à 0,650I0, 020 à 734nm [45].

Dans les deux cas, on assiste à une oxydation partielle de l'ABTS

L'activité antioxydante de la substance traitée est comparée à celle d'un oxydant de référence en terme d'équivalence ou en terme d'inhibition.

### **III-2-Test au DPPH**

Test selon lequel le radical libre DPPH de couleur violette a la capacité de capter l'hydrogène d'un oxydant et donner une couleur jaune mesurable à 517 nm au



spectrophotomètre. Cette capacité de réduction est déterminée par une diminution de l'absorbance induite par des substances antiradicalaires [46].

L'activité antioxydante de la substance testée est comparée à celle d'un antioxydant de référence [46].

### **III-3-Test de la réduction du fer FRAP (ferric reducing-antioxidant power)**

Le pouvoir réducteur du fer ( $Fe^{3+}$ ) dans les extraits est déterminé selon la méthode décrite par OY AIZ (1986). La méthode de la réduction de fer est basée sur la réduction de fer ferrique en sel de fer par les antioxydants qui donnent la couleur bleu [46].

## CHAPITRE III : TOXICITÉ AIGÛE SELON LA METHODE OCDE

### I-Définition

Chez les mammifères, la toxicité d'une substance chimique correspond aux effets indésirables qui se manifestent après administration par voie orale ou cutanée d'une dose unique, ou de plusieurs doses réparties sur un intervalle de temps de vingt quatre (24) heures, ou suite à une exposition par inhalation de quatre (4) heures [48]. On observe les souris pendant quatorze (14) jours après ingestion par voie orale pour la recherche de la toxicité aiguë.

### 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 [48].

**Tableau IX :** Catégories de danger de toxicité aiguë et valeurs approximatives de la

$DL_{50}$  OU  $CL_{50}$  définissant les différentes catégories

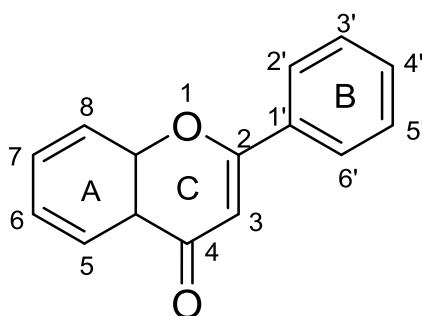
Voie d'exposition	Catégorie1	Catégorie2	Catégorie3	Catégorie4	Catégorie5
<b>Orale (mg/kg de poids corporel)</b>	5	50	300	2000	Destiné à l'identification de substances dont la toxicité est relativement faible mais qui peuvent, sous certaines conditions, être dangereuse pour des populations vulnérables.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

## CHAPITRE IV : CONCEPTION DES BENZIMIDAZOLYL-CHALCONE A VISEE ANALGESIQUE ET ANTIOXYDANTE

### I- ORIGINE DES CHALCONES

Les flavonoïdes représentent une classe de métabolites secondaires largement répandus dans le règne végétal. Ce sont des pigments quasiment universels des végétaux qui sont en partie responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles [49]. Ces flavonoïdes ont des propriétés variées : veinotonique, antitumorale, antiradicalaire, anti-inflammatoire, analgésique, antiallergique, antispasmodique, antibactérienne, hépatoprotectrice, estrogénique et/ou antiestrogénique etc. [49,50].

Les flavonoïdes résultent de la condensation de 3 unités C<sub>2</sub> (sous forme de 3 malonyl-COA) qui va former le noyau A et d'un acide cinnamique activé (le 4-coumaroyl COA) qui sera à l'origine du noyau B et chaîne pro-panique qui est une chaîne carbonée en C<sub>3</sub> (issus respectivement des glucides et de celui de phénylalanine) [50,55, 57,59]. Cette condensation est catalysée par la Chalcone synthétase, enzyme-clé dans la formation des flavonoïdes qui conduit à un précurseur, la Chalcone [50]. Les chalcones et leurs dérivés peuvent être obtenus par extraction à partir des plantes contenant des flavonoïdes mais aussi et surtout par synthèse chimique [10, 11,12].



**Figure 7** : Structure des flavonoïdes

## **II-PROPRIETES BIOLOGIQUES DES CHALCONES.**

Ces composés chimiques possèdent, par ailleurs, plusieurs propriétés biologiques à savoir [50]: antimicrobienne, antituberculeuse, antifongique, antivirale, analgésique, antioxydante, antimalarique, anti-inflammatoire.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux activités analgésiques et antioxydantes des chalcones.

### **II-1-L'activité analgésique des chalcones**

Il a été reporté dans la littérature que les dihydroxychalcones ont une activité analgésique. L'effet analgésique des dihydroxychalcones est plus significatif avec les dérivés benzofuran-3-one [51].

La recherche en série de Diazipine, Pyrimidine fusionnées à la Triazolopyrimidine et aux dérivés imides, a donné des composés présentant une faible toxicité. Parmi ces composés, il a été prouvé que beaucoup ont une bonne activité analgésique comparable à la valdécoxib, la carbamazépine et la prednisolone [52].

Les études de Keri et al. sur la série des 4-[4-(6-phenyl-pyrimidin-4-yl)-phényl-méthyl]-chromén-2-ones ont montré que, parmi ces composés, la 5,6-benzo-4-[4-(6-phenyl-pyrimidin-4-yl)-phényl-méthyl]-chromén-2-ones et la 6-chloro-4-[4-(6-phenyl-pyrimidin-4-yl)-phényl-méthyl]-chromén-2-ones ont une activité analgésique comparable à celle de l'Analgin<sup>R</sup> [52].

L'activité inhibitrice de dérivés de la chalcone sur la COX-2 a montré l'effet favorable de la présence d'un pharmacophore (groupement méthyle sulfone, méthane sulfonamide ou azide) sur l'un des deux noyaux aromatiques, associé à un substituant (atome de fluor ou groupement méthyle) sur l'autre noyau [60].

## II-2-Activité antioxydante des chalcones

Dans la littérature, il a été démontré que dans la série des 2'-hydroxychalcone, la 1-[2'-hydroxyphenyl]-3-[2-chlorophenyl]-2-propen-1-on et 1-[2'-hydroxyphenyl]-3-[2-bromophenyl]-2-propen-1-one présentent une bonne activité antioxydante [47].

En série des 3-hydroxyflavones, 3-hydroxy-4'-methoxyflavone et 3-hydroxy-4'chloroflavone ont une activité antioxydante maximale par rapport à 3-hydroxy-3',4',5'-trimethoxyflavone, 3-hydroxy-2-chloroflavone [47].

L'activité antioxydante des chalcones est de 80-90% et est comparable à celles de l'acide ascorbique et de  $\alpha$ -tocophérol qui sont des références positives [54].

## III- NOYAU BENZIMIDAZOLE

Le noyau Benzimidazole est un composé hétérocyclique résultant de la fusion d'un cycle de benzène et d'un cycle imidazole [55].

C'est un analogue structural de la purine. Au sein de la N-ribosyl-diméthylbenzimidazole, il sert de ligand pour le cobalt dans la Vitamine B12 [55].

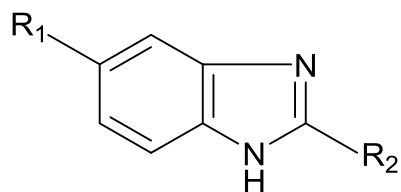
Il est généralement préparé par condensation d'orthrophénylènediamine avec l'acide formique ou avec l'équivalent orthoformite de triméthyleHC

(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ;

La méthode de Phillips (1928) est la méthode par excellence de préparation directe des Benzimidazoles à partir de l'O-phénylènediamine et de divers acides carboxyliques [55,56]. La méthode nécessite un milieu réactionnel de type acide minéral dilué dont le rôle est de favoriser la cyclocondensation par augmentation de l'électrophilie du carbone acide. L'acide minéral est l'acide chlorhydrique [55]

### III-1-Structure des benzimidazoles [57].

Tous les benzimidazoles possèdent la même structure centrale : le noyau benzimidazole :



**Figure 8 :** Noyau benzimidazole

On distingue deux groupes différents :

- Les thiazolyl- benzimidazoles ( $R_2 = 4 - \text{thiazolyl}$ )
- Les benzimidazoles – carbonates ( $R_2 = \text{NH-CO}_2\text{-CH}_3$ )

**Tableau X :** formules de quelques benzimidazoles [57].

R1	Nom
<b>Groupe des THIAZOLYL-BENZIMIDAZOLES</b>	
H-	Thiabendazole
$(\text{CH}_3)_2\text{CH-O-CO-NH-}$	Cambendazole
<b>Groupe des BENZIMIDAZOLE-CARBAMATES</b>	
H-	Carbendazim
$\text{C}_3\text{H}_7\text{-S-}$	Albendazole
$\text{C}_3\text{H}_7\text{-SO-}$	Ricobendazole
Phenyl-S-	Fenbendazole
Phenyl-SO-	Oxfendazole
Phenyl-CO-	Mébendazole
$\text{F-C}_6\text{H}_4\text{-CO-}$	Flubendazole
$\text{C}_3\text{H}_7\text{-O-}$	Oxibendazole
$\text{C}_4\text{-H}_9\text{-}$	Parbendazole

### III-2-Propriétés pharmacologiques du benzimidazole et de ses dérivés

Le benzimidazole et ses dérivés représentent l'une des classes les plus biologiquement actives de composés possédant un large éventail d'activités bien documentés. Le benzimidazole entre dans la composition de substances naturelles telles que la vitamine B. Ces composés présentent une large gamme d'actions

pharmacologiques à savoir : analgésique, anti-inflammatoire, anticonvulsivante, anticancéreuse, antihypertensive, antimicrobienne, anthelminthique tranquillisante, antioxydante, immunosuppressive, antitumorale et les activités antivirales [51]

### **III-2-1-Activité antioxydante de dérivés benzimidazolés**

Le composé 1-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-oxo-éthyl]-2-(2'-pyridinyl)-1H-benzimidazol-1-ium chloride par la méthode de chélateur de fer a une activité antioxydante fortement significative [51].

En utilisant la méthode au DPPH et celle de chélateur de fer, les composés 1-[2-(2'-nitrophenyl)-2-oxo-éthyl]-2-(2'-pyridinyl)-1H-benzimidazol-1-ium bromide, 1-[2-(4'-nitrophenyl)-2-oxo-éthyl]-2-(2'-pyridinyl)-1H-benzimidazol-1-ium bromide et 1-[2-(4'-fluorophenyl)-2-oxo-éthyl]-2-(2'-pyridinyl)-1H-benzimidazol-1-ium bromide donnent des activités antioxydantes significatives [51].

Les composés, ayant des groupes nitro en des positions différentes dans le cycle phényle, possèdent des activités antioxydantes comparables à des références comme la vitamine C [51].

Les dérivés contenant deux groupes hydroxyles en position ortho et para sur le noyau phényle expriment une activité anti-oxydante hautement significative [51].

Le groupe phénolique est responsable de l'activité antioxydante du benzimidazole [51].

### **III-2-2-Activité analgésique de dérivés benzimidazolés**

Dans la littérature, il a été démontré que le 1-acyl-2-alkylthio-1, 2,4-triazolo [2,3-a]-benzimidazole a une activité analgésique puissante comparativement à l'indométacine [58].

La méthode de Koster modifié (1951) a été réalisée avec les dérivés benzimidazoles 1, 2,5-trisubstitués. C'est ainsi que le (1-diéthylaminométhyl)-2-(P-chlorophényl)-5-nitro benzimidazolhydrochloride a donné une activité analgésique plus forte que l'acide acétylsalicylique et l'indométacine [58].

Une bonne activité analgésique a été remarquée en série des N-(acridin-9-yl)-4-(benzo[d]imidazol/oxazol-2-yl) benzamides [58].

## **V- CONCEPTUALISATION DES BENZIMIDAZOLYL-CHALCONES**

Depuis quelques années, le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par un nouveau concept, celui du « stress oxydatif », qui serait associé à plusieurs maladies qui s'accompagnent le plus souvent de douleurs [52]

Aussi, depuis plus de 10 ans, la lutte contre la douleur constitue-t-elle une priorité de santé publique et les mesures mises en place témoignent de la volonté des pouvoirs publics d'améliorer la prise en charge de la douleur [52]

Il est donc très important de juguler du fait des conséquences du stress oxydatif et de la douleur sur la morbidité et la mortalité [52, 53].

Dans ce contexte de lutte contre les oxydants et d'amélioration de la prise en charge de la douleur, l'élaboration de nouvelles molécules susceptibles d'être plus efficaces reste une arme essentielle. Ainsi, au vu des propriétés des chalcones et des benzimidazoles nous nous sommes intéressés à la série chimique de benzimidazolyl-chalcone pour la mise au point de nouvelles biomolécules à visée antioxydante et analgésique.

Dans ce profil chimique, le benzimidazole est porteur d'un enchaînement fonctionnel aryl prop-2-enone ou groupement carbonyle  $\alpha$ ,  $\beta$  éthylénique, accepteur chimique de Michaël. Le choix de ces deux entités chimiques se justifie par leur forte aptitude intrinsèque à induire des activités biologiques d'intérêt thérapeutique. Par ailleurs, le



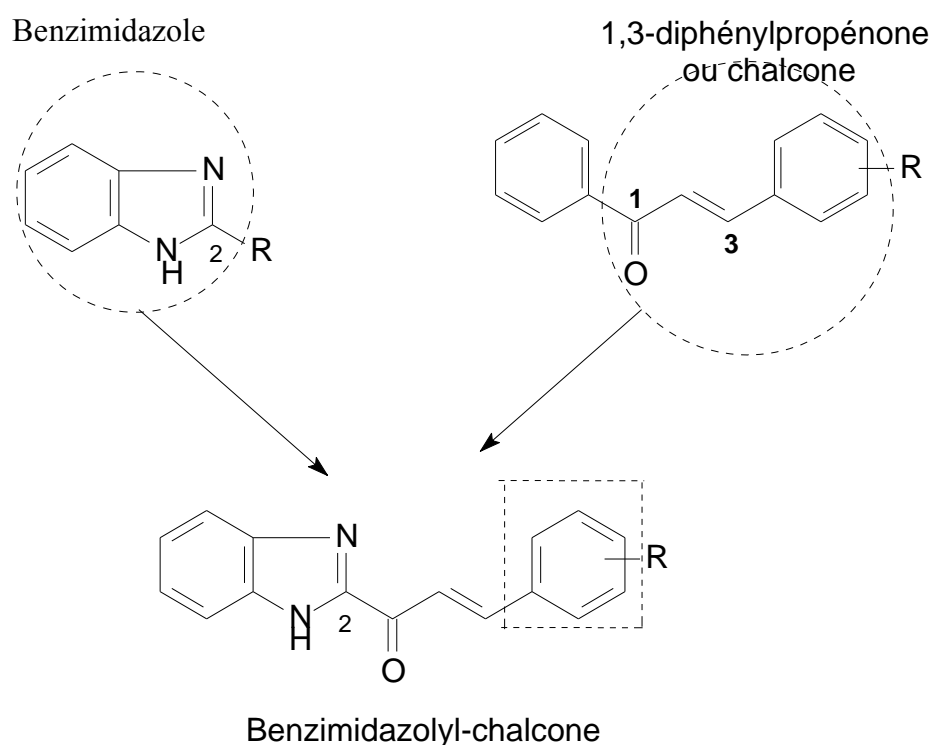
benzimidazole est un hétérocycle diazoté qui constitue le support aromatique de nombreuses molécules actives en thérapeutique [51].

En effet, outre ses propriétés anti-inflammatoires, antimicrobiennes, anthelminthiques, antivirales, cet hétérocycle est également le support aromatique de nombreuses biomolécules à visée antioxydante et analgésique [51].

En ce qui concerne les chalcones, l'enchaînement fonctionnel, de ceux-ci est l'entité arylpropénone. Les chalcones ou 1,3-diphényle-2-propène-1-ones sont des cétones  $\alpha$ ,  $\beta$  éthyléniques à support diaryle dont la disposition conformationnelle révèle que les isomères de type « E » sont préférentiellement les formes biactives [59]

Les chalcones et leurs dérivés sont des composés naturels qui se retrouvent dans les fruits, les légumes et les épices. Ces dernières années, à cause de leur propriété antimutogènes, mais surtout de la diversité de leurs propriétés pharmacologiques, les chalcones font l'objet de nombreuses études [60,61]. En outre, l'apparence, l'orientation et l'optimisation de la diversité des propriétés biologiques des chalcones dépendent notamment de trois éléments structuraux : l'intégrité de l'énorme fragment des cycles aryle (A et B), les positions 1 et 3 dans ce genre de groupe fonctionnel, la nature et la position des modulateurs R et R' sur les noyaux aryles. Les chalcones sont considérés comme des précurseurs des flavonoïdes et des iso flavonoïdes et constituent le noyau central d'une variété de composés biologiques importants obtenus à partir des végétaux et même par synthèse présentement utilisés dans l'élaboration de nombreux candidats-médicaments. L'intérêt de cette entité chimique est que le groupement fonctionnel de type propénone peut être utilisé en tant que modulateur ou inducteur d'activité pharmacologique en particulier antioxydante et analgésique [51] Il faut noter que le groupement carbonyle  $\alpha$ ,  $\beta$  éthylénique est un accepteur de Michaël qui serait à l'origine de l'inhibition de certaines cibles biologiques à fonction thiol qui, cependant, explique ses propriétés biologiques [62].

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



**Figure 9:** Conception et profil chimique d'hybride benzimidazolyl-chalcones [62].

**DEUXIEME PARTIE :**  
**ETUDE EXPERIMENTALE**

## **CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES**

### **I-MATERIELS**

#### **I-1-Cadre de l'étude**

Notre étude s'est déroulée à Abidjan en deux lieux :

- A l'unité de formation et de recherche des sciences pharmaceutiques et biologiques (UFR SPB) de l'Université Félix Houphouët Boigny de Cocody au sein duquel :
  - Le département de Chimie thérapeutique et Biomolécules ou la synthèse de la benzimidazolyl-chalcone a été faite.
  - Le département de Pharmacologie, Pharmacie clinique et thérapeutique pour la réalisation des tests pharmacologiques (effet analgésique et toxicité aiguë).
- Au laboratoire du Centre suisse de Recherche scientifique (CSRS) en Côte d'Ivoire a été réalisée l'évaluation de l'activité antioxydante de la benzimidazolyl-chalcone.

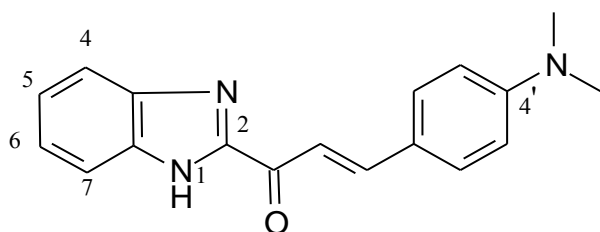
#### **I-2-Type et durée de l'étude**

Nous avons réalisé une étude expérimentale sur un modèle animal, qui s'est déroulée sur une période de 10 mois précisément du 5 Novembre 2015 jusqu'au 5 septembre 2016.

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

La substance utilisée pour la réalisation de notre étude est une chalcone de synthèse de profil chimique arylchalcone et de formule benzimidazo para diméthyl amine phénylpropenone.

#### I-3-1-structure chimique



**Figure 10** : Structure de la benzimidazolyl para diméthyl amine chalcone

#### I-3-2 -Caractères physico-chimiques

La chalcone de synthèse soumise à notre étude est sous forme de poudre qui est insoluble dans l'eau. Elle est soluble dans du DMSO, dans une suspension de CMC (carboxyméthylcellulose) et dans du PEG 80. Cette chalcone a un caractère acido-basique qui est faible, c'est donc une base faible par la présence de l'imidazole et de la diméthyl amine.

#### I-3-3-Identification

1. Mesure du point de fusion PF = 260°C
2. Spectre IR: IR (KBr): 3430 (N-H str.), 2913 (C-H Str., CH<sub>3</sub>), 1663 (C=O Str.), 1601 cm<sup>-1</sup> (C=N Str.)
3. H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.21 (s, 1H, NH), 7.79-7.27 (m, 8H, Ar-H), 5.61 (d, 1H, =CH-Ar) 3.19 (s, 6H, N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

### **I-3-4-Caractères organoleptiques**

La chalcone est de texture fine, de couleur rouge et inodore.



**Photo1:** Poudre de la chalcone d'essai

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

#### **I-4-1-Matériel animal**

Nous avons utilisé au cours de notre expérience des souris d'espèce *Mus musculus* dont le poids était compris entre 16 et 29 grammes, provenant de l'animalerie du laboratoire de pharmacologie de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny de Cocody.

Douze lots homogènes en poids de douze souris ont été constitués.



**Photo 2:**Souris en cage avec eau de boisson

#### **I-4-2-Réactifs chimiques et substances de références**

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

- Une suspension de carboxyméthylcellulose à 2% (Emergency made in Italy Novara )
- Le paracétamol (Perfalgan®) (500mg/50ml), solution pour perfusion
- Le nefopam (Acupan®) (20mg/2ml), solution injectable
- Le tramadol (Trabar®) (20mg/2ml), solution injectable
- L'acide acétique à 1% (PROLABO made in EEC EMB 45053)

### **I-4- 3-Matériel de laboratoire**

-Une balance de marque Schimedzu AUX-320






- Béchers
- Verres à monte
- Spatules
- Flacons de verre
- Seringues 10cc et 5cc
- Seringues à insuline 1 ml
- Seringues de 2ml
- Sondes à gavage
- Gants propres
- Une balance de précision
- Un chauffe-eau
- Solvants (eau distillée, CMC)
- Mortier et pilon en porcelaine
- Pissettes
- Eprouvettes graduées

### **I-5-Matériel pour l'étude de l'activité antioxydante**

#### **I-5-1- Substances de références**

- La vitamine C (WR PROLABO ; ALLEMAGNE)
- Le paracétamol

#### **I-5-2- Réactifs chimiques**

-  Tampon phosphate (0,2M ; PH 6,6)
-  Ferricyanure de potassium à 1%
-  Acide trichloracétique à 10%
-  Eau distillée
-  Chlorure de fer ( $\text{FeCl}_3$ = chlorure ferrique) à 0,1%



### **I-5-3-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**

La préparation des animaux pour évaluer l'activité analgésique de la substance d'essai est différente de celle faite pour la recherche de la toxicité Ainsi :

- Pour le test de l'activité analgésique, douze lots de 12 souris ont été mises à jeun 12 heures avant l'expérience avec un libre accès à l'eau de boisson.
- Pour la recherche de la toxicité, 5 lots de 3 souris femelles non gravides, âgées de 8 à 12 semaines selon la méthode OCDE [48], ont été mises à jeun 3 à 4h avant l'expérience avec un accès libre à l'eau.

**NB :** les animaux sont à nouveau pesés avant toute administration par gavage ou injection intra péritonéale.

#### **II-1-2-Préparation d'une suspension de la chalcone d'essai**

La chalcone de synthèse a été mise en suspension dans une solution de CMC à 2%.

Cette solution de CMC 2% a été obtenue comme suit : il a été porté à ébullition un mélange 2g de CMC et de 100 ml d'eau distillée pour solubiliser la CMC : après dissolution complète de la CMC dans l'eau distillée, on laisse refroidir la solution obtenue à la température du laboratoire.

La chalcone, sous forme de poudre, est triturée dans un mortier de laboratoire en porcelaine, puis on ajoute la solution de CMC 2% au fur et à mesure qu'on la triture

jusqu'à l'obtention d'une solution homogène destinée à être administrée aux animaux.

## **II-2-Mise en évidence de l'activité analgésique**

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

#### **➤ Principe**

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

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 mouvements d'étirement des pattes postérieures du muscle dorso-ventral (crampes) et de creusement des flancs.

#### **➤ Protocole opératoire**

La gamme de dilution de la chalcone d'essai préparée est la suivante : 100 ; 10 ; 1 ;  $10^{-1}$  ;  $10^{-2}$  ;  $10^{-3}$  ;  $10^{-4}$  et  $10^{-5}$  mg/kg pc obtenu par dilutions successives au  $10^{\text{ème}}$



**Photo 3 :** Gamme de dilution de la benzimidazo para dimethyl amine phenylpropenone.

Les différentes concentrations de la chalcone d'essai, les substances de références et la suspension de carboxymethylcellulose ont été administrées par gavage à raison de 0,2ml pour 20g de poids corporel(PC) (soit 10 ml/kg pc) aux différents lots de la manière suivante :

**TableauXI :** Substances administrées et les doses auxquelles elles ont été administrées.

Lot	Substance administrée	Dose (mg/kg de PC)
<b>Témoin</b>	CMC	
<b>Référence 1</b>	Paracétamol (Perfalgan <sup>®</sup> )	100
<b>Référence 2</b>	Tramadol (Trabar <sup>®</sup> )	10
<b>Référence 3</b>	Nefopam (Acupan <sup>®</sup> )	10
<b>Lot 1</b>	Chalcone de synthèse	100
<b>Lot 2</b>	Chalcone de synthèse	10
<b>Lot 3</b>	Chalcone de synthèse	1
<b>Lot 4</b>	Chalcone de synthèse	10 <sup>-1</sup>
<b>Lot 5</b>	Chalcone de synthèse	10 <sup>-2</sup>
<b>Lot 6</b>	Chalcone de synthèse	10 <sup>-3</sup>
<b>Lot 7</b>	Chalcone de synthèse	10 <sup>-4</sup>
<b>Lot 8</b>	Chalcone de synthèse	10 <sup>-5</sup>

Trente minutes après l'administration de la CMC, des différentes substances de références et des différentes doses de la chalcone d'essai aux souris, selon les lots une injection intra-péritonéale de l'acide acétique à 1% est effectuée à chaque souris.

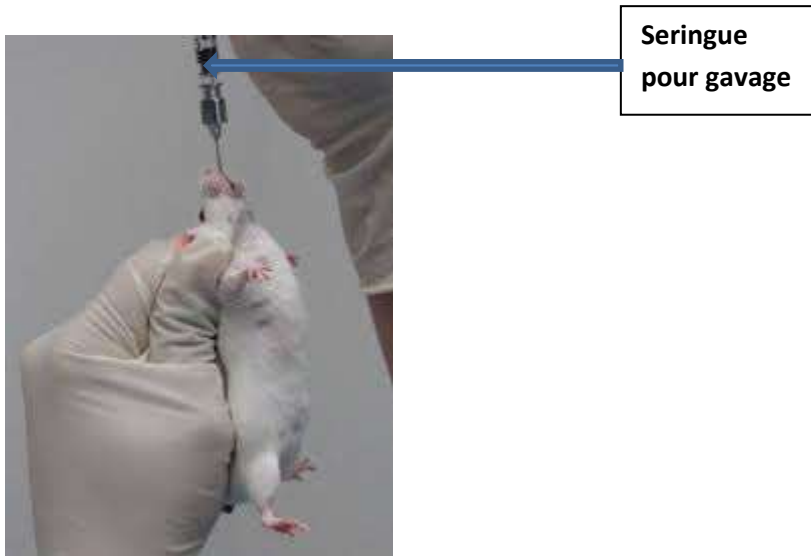
Cinq minutes après l'injection de l'acide acétique, temps appelé T<sub>1</sub> nous avons comptabilisé pendant dix minutes le nombre de mouvements d'étirement des pattes postérieures et de torsion de la musculature dorso-abdominale caractérisant le syndrome douloureux (contorsions).

Vingt minutes après T<sub>1</sub>, nous avons comptabilisé le nombre de contorsions. Ce temps deuxième est appelé T<sub>2</sub>.

T<sub>3</sub> est le troisième temps de comptabilisation du nombre de contorsions vingt minutes après T<sub>2</sub>.

Pour chaque dose, nous avons déterminé le pourcentage d'inhibition des crampes selon la formule suivante : % inhibition= ((Nb témoin-Nb traité)/ Nb témoin) ×100

Nb= nombres de contorsions.



**Photo4 :** Gavage d'une souris



**Photo 5:** Injection intra péritonéale d'une souris



**Photo 6 :** Contorsion d'une souris



**Photo 7:** Souris sans contorsion

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

#### **➤ Principe**

La méthode utilisée est celle de **Yildirim et al. en 2001**, 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 virage 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 8:** Tube contenant la chalcone d'essai mise en contact avec le ferricyanure de potassium

#### ➤ **Mode opératoire**

A 500 $\mu$ l, de la chalcone d'essai, de la vitamine C ou du paracétamol à différentes concentrations, 2,5ml de tampon phosphate (0,2 M ; PH 6,6) et de ferricyanure de potassium à 1% sont ajoutés dans différents tubes à essai. Ces mélanges sont portés au bain marie à 50°C pour une incubation de 30min. Après incubation 2,5ml d'acide trichloracétique à 10% est ajoutée à chaque milieu réactionnel pour stopper la réaction. Le stoppage de la réaction est suivi d'une centrifugation à 3000 tours/min pendant 10min. A 2,5ml du surnageant de chaque tube, 2,5ml d'eau distillée et 0,5ml de chlorure de fer à 0,1% sont ensuite ajoutés. De nouveaux les tubes sont incubés pendant 10min à température ambiante. On mesure enfin 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 du fer par la chalcone d'essai.



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

Cette méthode permet d'estimer la DL50, et les résultats permettent de classer une substance pour la toxicité aiguë selon le système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques. Elle permet 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 [48] :

**Tableau XII: Catégories de danger et élément d'étiquetage de toxicité aiguë**

Voie d'exposition	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	Catégorie 5
<b>Orale(mg/kg de poids corporel)</b>	5	50	300	2000	5000
<b>Mention de danger</b>					
<b>Oral</b>	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

### ➤ Principe

Le principe de ce test est basé sur l'administration par gavage des souris femelles de 5 doses précises de manière séquentielle de la chalcone d'essai et l'observation de ces souris durant 14 jours à compter du jour d'administration.

Le nombre de mort qui surviendrait à une dose donnée nous permettra de classer la chalcone d'essai dans une catégorie selon le système général harmonisé.

L'absence ou la manifestation de mortalité liée à la substance dans un groupe ayant reçu une dose à une étape donnée détermine l'étape suivante, c'est-à-dire :

- Arrêt de l'essai,
- Administration de la même dose à trois animaux supplémentaires,
- Administration de la dose immédiatement supérieure ou inférieure à trois animaux supplémentaires.

## **Protocole opératoire**

Cinq (5) lots de 3 souris sont établis. De l'eau physiologique et la chalcone d'essai ont été administrées à raison de 0,2 ml pour 20 g de poids corporel (pc) aux différents lots de la manière suivante :

- Un lot témoin traité par le CMC à 2% 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

## **III-ANALYSE STATISTIQUE**

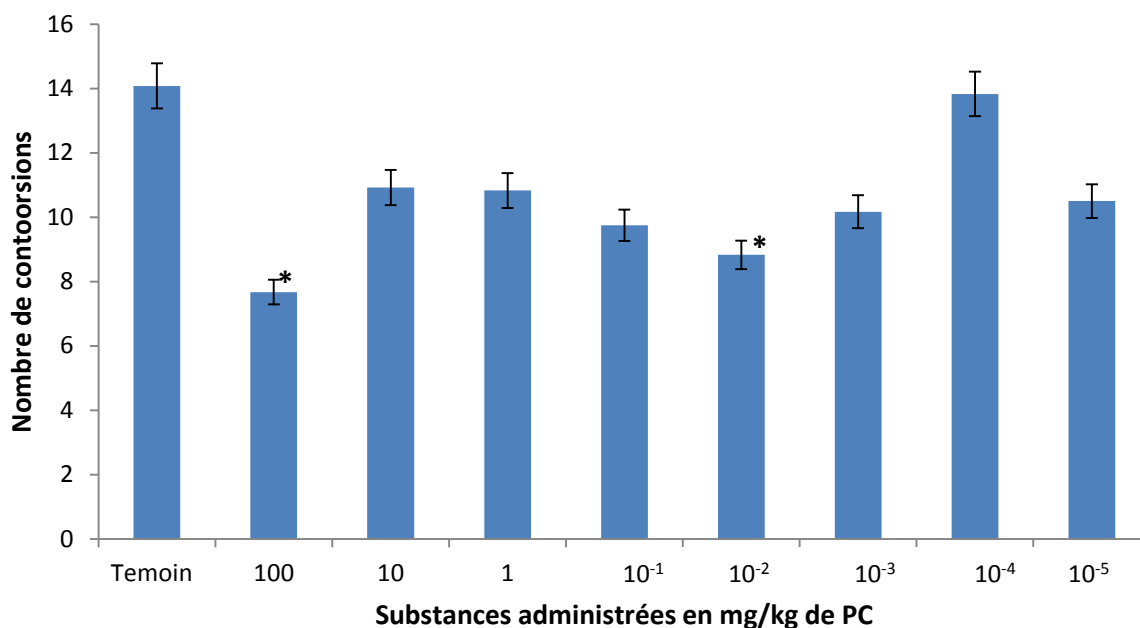
L'analyse statistique a été faite à partir du test Wilcoxon au risque 5%. Il s'agit de comparer les moyennes et les pourcentages d'inhibition des contorsions des différentes doses de la benzimidazolyl-chalcone à ceux du lot témoin et des produits de référence ainsi que la détermination des taux de signification utilisant le logiciel SPSS version 18.0

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

# RESULTATS

## I-ACTIVITE ANALGESIQUE

### I-1-Effet de la benzimidazolyl- chalcone 30 minutes après administration, sur la douleur chez la souris

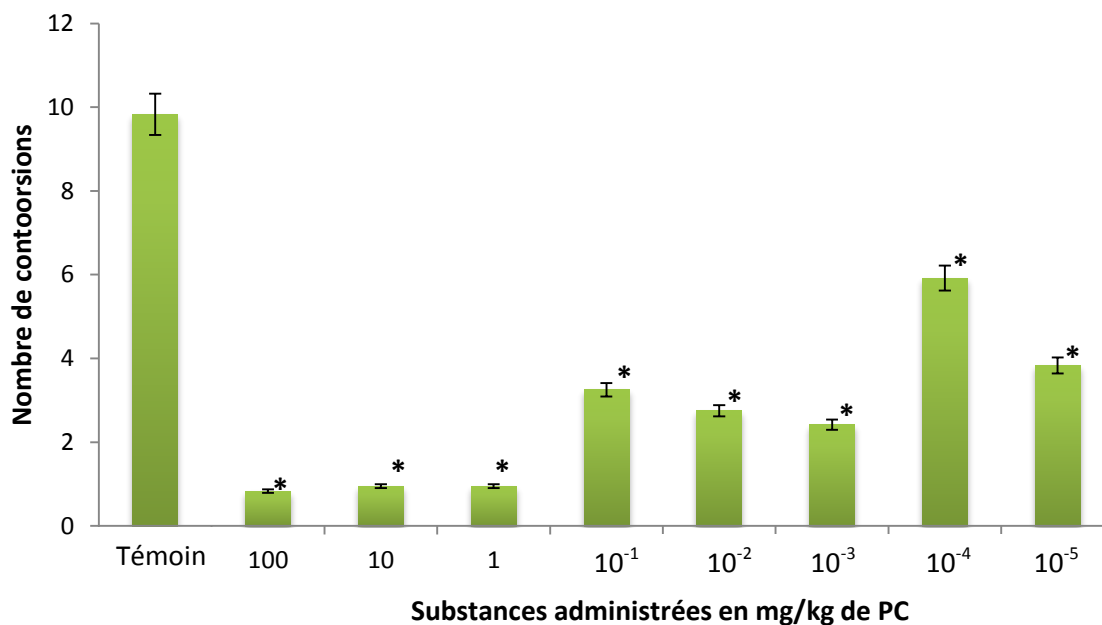


\* : p<0,05

**Figure 11 :** Effet de la benzimidazolyl-Chalcone 30 minutes après administration sur les contorsions induites par l'acide acétique

- Trente minutes après administration de la substance, les doses de 100mg/kg et de 10<sup>-2</sup> ont montré une moyenne des contorsions significativement inférieure à celle du lot témoin et avec un pourcentage de protection contre la douleur qui était respectivement 45,56 et 37,28%.
- Les autres doses (10 ; 1 ; 10<sup>-1</sup> ; 10<sup>-3</sup> ; 10<sup>-4</sup> et 10<sup>-5</sup> mg/kg de pc) n'ont pas montré de différence significative au même temps. Les p sont respectivement 0,1636 ; 0,1313 ; 0,235 ; 0,0726 et 0,227.

## I-2-Effet de la benzimidazolyl- Chalcone1h après administration, sur la douleur chez la souris

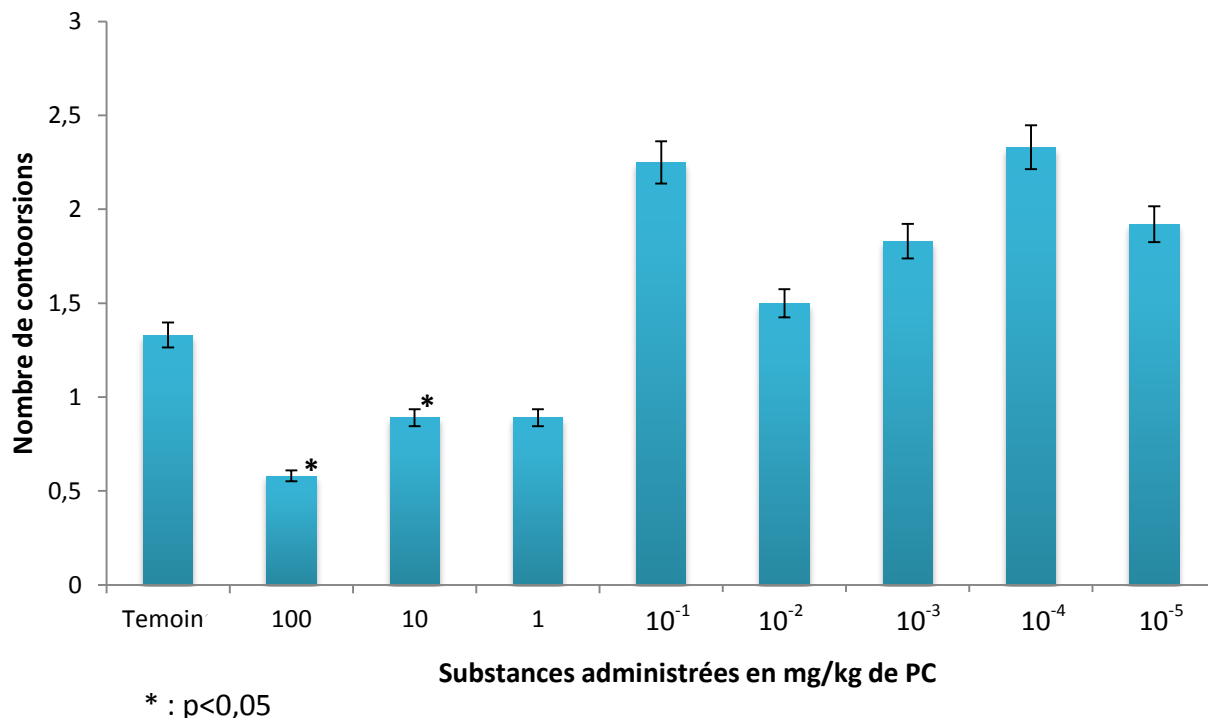


\* : p<0,05

**Figure 12 :** Effet de la benzimidazolyl-Chalcone1h après administration sur les contorsions induites par l'acide acétique.

- Une heure après administration de la substance avec toutes les doses (100 ; 10 ; 1 ; 10<sup>-1</sup> ; 10<sup>-2</sup> ; 10<sup>-3</sup> ; 10<sup>-4</sup> et 10<sup>-5</sup>mg/kg PC), on observe une protection des animaux contre les contorsions provoquées par l'acide acétique et cette protection est très significative comparativement au lot témoin avec un P<0,05. La valeur des p est respectivement 0,0001 ; 0,0003 ; 0,0002 ; 0,0009 et 0,0006.
- Les pourcentages de protection à ce temps se situent entre 39-95%.

### I-3-Effet de la benzimidazolyl-Chalcone 1h30 après administration sur la douleur chez la souris

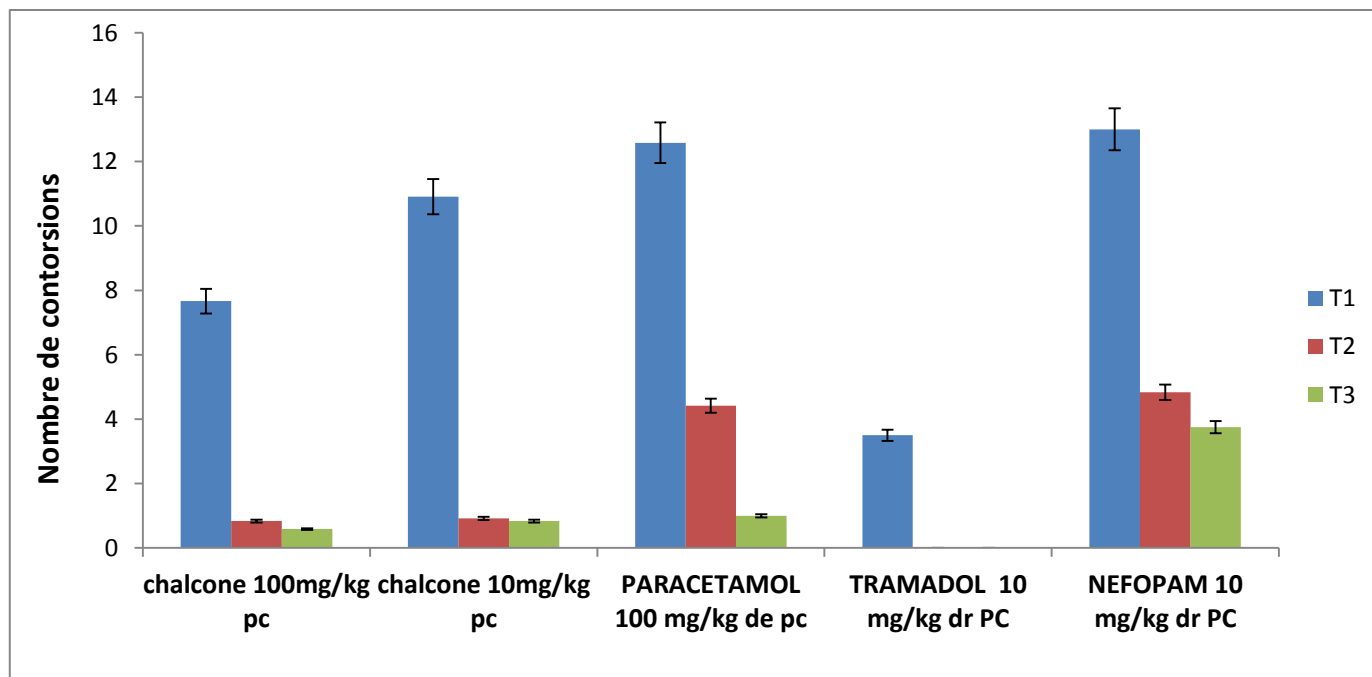


**Figure 13 :** Effet de la benzimidazolyl-Chalcone 1h30 après administration sur les contorsions induites par l'acide acétique.

1h30 après administration avec deux doses (100 et 10 mg/kg de pc), on observe une protection des animaux contre les contorsions provoquées par l'acide acétique, car les p sont inférieurs à 0.05. Les pourcentages de protection sont respectivement 56,39 et 33,08%.

1h30 après administration, aux doses (1, 10<sup>-1</sup>, 10<sup>-2</sup>, 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-4</sup> et 10<sup>-5</sup> mg/kg de pc) on observe une majoration de la douleur comparativement au lot témoin.

#### I-4-Effet comparé de la chalcone et des substances des références sur la douleur chez la souris



-T3 : 1h30 après administration

##### ➤ Paracétamol

- Il y a une différence significative entre les contorsions observées chez le lot traité avec le paracétamol (100mg/kg de pc) et le lot traité avec la chalcone (100mg/kg de pc) 30 minutes après administration car le pourcentage d'inhibition de la chalcone à 100 mg/kg de pc est de 45,56% et celui du paracétamol à 100 mg/kg est de 10,65%.
- Les contorsions observées 1h après administration du paracétamol à 100mg/kg PC sont significativement inférieures aux contorsions du lot traité avec la chalcone à 100 mg/kg de pc et les pourcentages d'inhibition sont respectivement 55,03 et 94,08%.
- Une heure trente (1h30) après administration, le nombre de contorsion observées avec le paracétamol est plus élevé que le nombre de contorsion du lot traité avec la chalcone.

##### ➤ Tramadol

- Trente minutes après administration du tramadol, il y a une réduction très importante des contorsions induites par l'acide acétique.
- Aucune contorsion n'a été observée chez les souris 1h et 1h30 après administration du tramadol, donc le tramadol a protégé les souris contre la douleur induite par l'acide acétique dans l'ordre de 100%.

➤ Nefopam

La moyenne des contorsions obtenues 30 minutes après administration du nefopam était significativement inférieure à celle de la chalcone, donc pas de protection contre la douleur 30 minutes après administration du nefopam.

- Le nombre de contorsions observées 1h après administration du nefopam chez les souris est sensiblement égal au nombre de contorsions observées avec le paracétamol. 1h après administration, le nefopam protège contre la douleur provoquée par l'acide acétique.
- 1h30 minutes après administration le nombre de contorsion du lot traité avec le nefopam (10 mg/kg de pc) est plus élevé que celui de la chalcone (10 mg/kg de pc). 1h30 après administration, le nefopam ne protège pas contre la douleur induite par l'acide acétique.

**I-5-Différents pourcentages d'inhibition de la douleur par la chalcone d'essai aux doses testées et par substances de référence**



**Tableau XIII : Pourcentage d'inhibition des contorsions par la chalcone d'essai et par Substances de référence**

	Dose en mg/kg	T1(%)	T2(%)	T3(%)
<b>Chalcone d'essai</b>	100	45,56	94,08	56,39
	10	22,49	90,33	33,08
	1	23,08	83,43	-44,36
	10 <sup>-1</sup>	30,77	76,92	-69,17
	10 <sup>-2</sup>	37,28	80,47	-12,78
	10 <sup>-3</sup>	27,81	82,84	-37,59
	10 <sup>-4</sup>	1,78	39,78	-75,19
	10 <sup>-5</sup>	25,43	72,78	-44,36
<b>Paracétamol</b>	100	10,65	55,03	30,82
<b>Nefopam</b>	10	7,67	54,22	-181,95
<b>Tramadol</b>	10	73,36	100	100

T1 = 30 minutes après administration

T2 = 1h après administration

T3 = 1h30 après administration

### **I-5-1-Chalcone d'essai**

Trente minutes après administration, le pourcentage d'inhibition de la chalcone d'essai sur la douleur aiguë induite par l'acide acétique est entre 22 et 46% pour toutes les doses administrées.

Une heure après administration le pourcentage d'inhibition de la chalcone d'essai sur la douleur induite par l'acide acétique est entre 39 et 95% pour toutes les doses administrées.

Une heure trente (1h30) après administrations les doses de 100 et 10 mg/kg pc ont des pourcentages d'inhibition respectifs de 56,39 et 33,08%. Les autres doses ont des pourcentages inférieurs à zéros, car les pourcentages sont négatifs.

### **I-5-2-Substances de référence**

Trente minutes après administration, seul le tramadol inhibe la douleur avec un pourcentage d'inhibition qui est de 73,36% contrairement au paracétamol et le nefopam qui ont des pourcentages respectifs de 10,65 et 7,67 %.

Une heure après administration le paracétamol et le nefopam ont inhibés la douleur avec des pourcentages d'inhibition respectifs qui sont 55,03 et 54,22%.

Le tramadol a totalement inhibé la douleur puisque le pourcentage d'inhibition est 100%.

Une heure trente après administration le paracétamol a une légère inhibition de la douleur (30,82%), le tramadol possède toujours son inhibition totale de la douleur (100%) alors que le nefopam n'inhibe pas la douleur, car le pourcentage est inférieur à zéro (-181,95%).

Le test statistique de wilcoxon nous montre que la chalcone d'essai à la dose de 100 et 10 mg/kg de pc a protégé les souris contre les contorsions douloureuses aux trois

temps ( $T_1$ ,  $T_2$  et  $T_3$ ) d'observation plus que le paracétamol et le nefopam, mais moins que le tramadol.

### I-6-Médianes

**Tableau XIV: Médianes du nombre de contorsion du témoin du paracétamol, du nefopam, du Tramadol et de la Chalcone d'essai**

	Dose	médiane	minimum	Maximum	P
<b>Témoin</b>		8,00	0	22	-
<b>Paracétamol</b>		4,50	0	18	0,001
<b>Nefopam</b>		5,00	1	19	0,244
<b>Tramadol</b>		3,50	0	9	0,002
<b>Chalcone d'essai</b>	100mg/kg	1,00	0	19,0	0,001
	10mg/kg	3,50	0	18,0	0,001
	1mg/kg	3,00	0	20,0	0,001
	$10^{-1}$	3,00	0	17,0	0,001
	$10^{-2}$	3,00	0	15,0	0,001
	$10^{-3}$	3,00	0	21,0	0,001
	$10^{-4}$	6,00	0	25,0	0,001
	$10^{-5}$	4,00	0	22,0	0,001

-La médiane du lot témoin est 8.

-La médiane du lot ayant reçu le paracétamol est 4,5, ce qui n'est pas très éloigné de la moitié de la médiane du lot témoin. Ce résultat témoigne de l'effet analgésique du paracétamol.

-La médiane du lot ayant reçu le tramadol est 3,5. Ce résultat est en dessous de la moitié de la médiane du lot témoin, ce qui justifie l'effet analgésique du tramadol.

-La médiane du lot ayant reçu le nefopam est 5, ce qui est au-dessus de la moitié de la médiane du lot témoin. Ce résultat démontre le faible effet analgésique du nefopam par rapport au paracétamol et au tramadol.

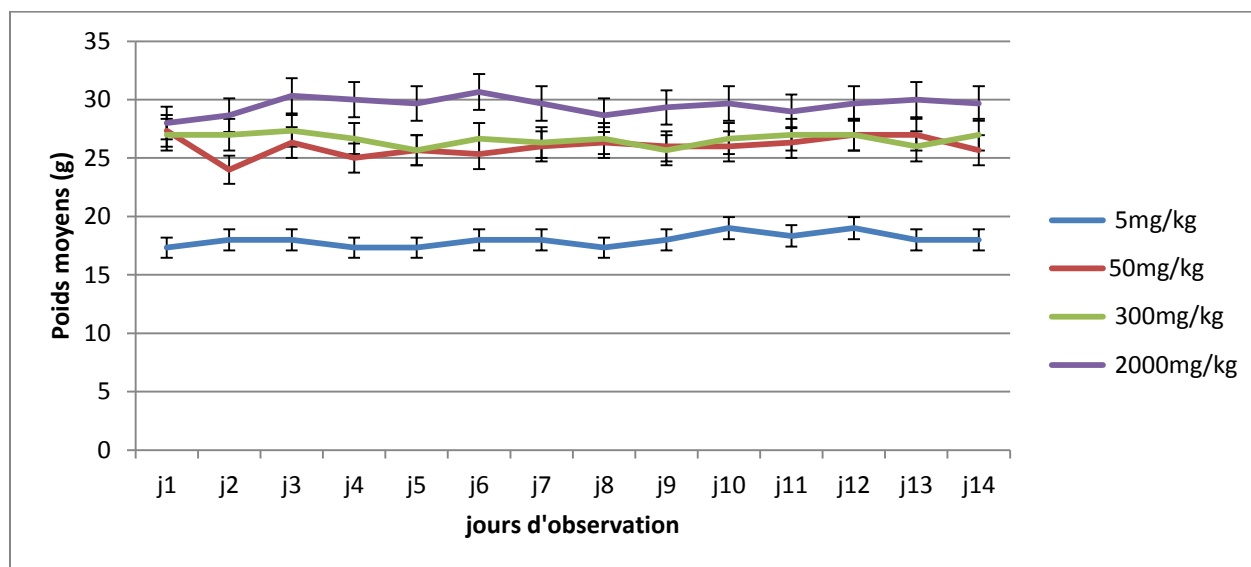
-La médiane des lots ayant reçu les doses de 10,  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$  et  $10^{-5}$  mg/kg de pc se situe entre 3 et 4 (en dessous de la moitié ou égale à la moitié de la médiane du lot témoin).

-La médiane du lot ayant reçu la dose de 100 mg/kg de pc est de 1. Ce résultat n'est pas très éloigné de celui d'une inhibition totale. Ce résultat justifie l'effet analgésique très significatif de la chalcone de synthèse à dose élevée.

## II- TOXICITE

**Tableau XV: 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)		16,33	17	0,67	p=0,41
Chalcone d'essai	5 mg/kg	17,33	18,33	1	p=0,42
	50 mg/kg	27,33	26	-1,33	p=0,43
	300 mg/kg	27	26,66	-0,34	p=0,4
	2000 mg/kg	28	27,66	-0,34	p=0,62



**FIGURE 15** : Courbe d'évolution des poids des souris

### II-1-Témoin

Du 1<sup>er</sup> au 14<sup>ème</sup> jour d'observation, il y a eu une prise de poids de 0,67g. Cette prise de poids n'est pas significative car  $p = 0,41$ .

## **II-2-Chalcone d'essai**

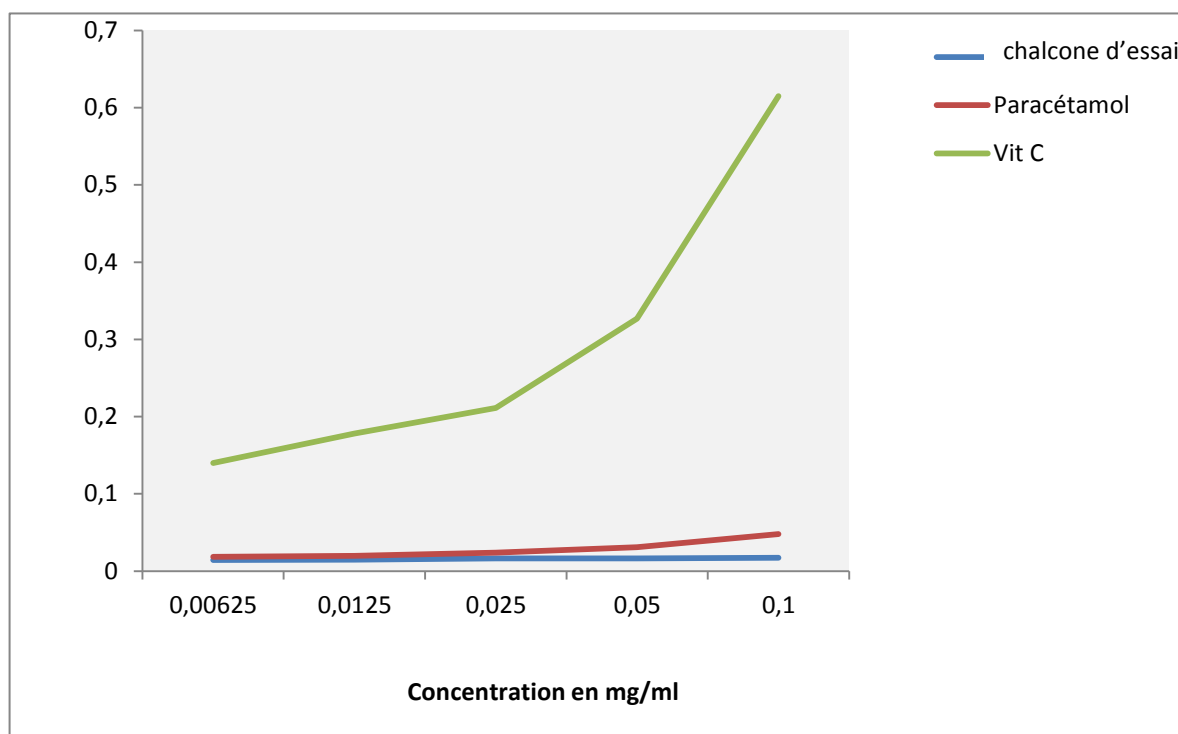
A la dose de 5mg/kg les souris ont gagné 1g (prise de poids). Cette prise de poids n'est pas significative car  $p = 0,42$ .

A 50, 300 et 2000mg/kg de pc les souris ont perdu respectivement 1,33 et 0.34g de poids. Cette perte de poids n'est pas significative, car les p sont respectivement 0,43;0,4 et 0,62.

Durant la période d'observation de 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 n'est ni mortelle, ni toxique, ni nocive en cas d'ingestion à la dose de 2000 mg/kg de pc.

### III- POUVOIR ANTIOXYDANT



**Figure 16 :** Courbes de réduction du fer par la benzimidazolyl-chalcone, le paracétamol et la vitamine C.

La chalcone d'essai, ainsi que le paracétamol n'ont entraîné aucune réduction du ferrocyanure de potassium aux concentrations étudiées.

# DISCUSSION



Notre étude avait pour but de rechercher l'activité analgésique, antioxydante et l'innocuité d'une Benzimidazolyl-Chalcone (chalcone d'essai).

### **I-Effet analgésique**

La recherche de l'activité analgésique a consisté à évaluer l'effet inhibiteur de la douleur aiguë de cette chalcone d'essai.

Les modèles animaux sont communément utilisés pour évaluer l'activité analgésique des substances.

Le test du Writhing ou le test de contorsion abdominale 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 [69]. Les résultats du test de contorsion ont montré une inhibition de la douleur, induite par l'acide acétique 30 minutes après administration de la substance (T1) avec un pourcentage d'inhibition compris entre 22 et 46 %. Ce résultat nous montre que la chalcone d'essai a un effet inhibiteur de la douleur, mais que cet effet est de faible intensité 30 minutes après administration de la substance, comparative à ce qui est observé 1h et 1h30 après administration. Selon ce résultat, la chalcone pourrait avoir un effet précoce sur la douleur.

- 1h après administration de la chalcone d'essai (T2), les pourcentages d'inhibition obtenus sont entre 39 et 95%. Ce résultat est significativement plus important que le résultat obtenu par Selvakumar et al. (2012) qui ont obtenu 24,39 ; 26,21 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. L'inhibition de la douleur par la chalcone d'essai est plus importante que celle des chalcones utilisées par Selvakumar et al. (2012). Cette inhibition induite par la 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 100.000 fois inférieure à celle du paracétamol et 10.000 fois inférieure à celle du nefopam.

-1h30 après administration (T3), les doses de 1,  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$  et  $10^{-5}$  mg/kg de pc n'ont pas inhibé la douleur. Par contre, les doses de 100 et 10 mg/kg de pc ont inhibé la douleur avec un pourcentage d'inhibition respectif de 56,39 et 33,08%. 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. 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.

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. L'effet analgésique de la chalcone d'essai est significativement supérieur à celui du paracétamol (dosé à 100mg/kg de pc) et du tramadol (dosé à 100mg/kg de pc) qui ont des effets protecteurs contre la douleur provoquée par l'acide acétique.

L'administration intra péritonéale d'acide acétique chez les souris a entraîné de vives contractions abdominales.

Ces contractions sont dues à la production et à la libération des médiateurs algogènes via la cyclo-oxygénase (COX) et la biosynthèse des prostaglandines [33], notamment la PGE2 produite par la COX. Ces médiateurs libérés sensibilisent les nocicepteurs cholinergiques et histaminiques péritonéaux.

Le test à l'acide acétique permet la mise en évidence des effets analgésiques, mais ces effets sont non spécifiques [63], car il n'est pas possible d'indiquer si ce potentiel analgésique est le résultat d'une action périphérique ou centrale [33].

L'administration du paracétamol à 100mg/kg PC en traitement préventif aux souris a inhibé de façon significative l'action 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) [64].

Comparativement aux résultats de Selvakumar et al. , labenzimidazolyl-chalcone de notre étude a présenté un pourcentage d'inhibition de la douleur supérieur à 10 mg/kg de pc [65]. Cette supériorité de notre benzimidazolyl-chalcone pourrait être liée aux conditions expérimentales (CMC 1%, acide acétique 3%).

Les chalcones ont une structure analogue à celle des flavonoïdes [66].

Dans la littérature, il a été reporté que les flavonoïdes peuvent altérer les sécrétions des cellules inflammatoires [66], que l'activité inhibitrice de dérivés de la chalcone sur la COX-2 a montré l'effet favorable de la présence d'un pharmacophore (groupement méthyle sulfone, méthane sulfonamide ou azide) sur l'un des deux noyaux aromatiques, associé à un substituant (atome de fluor ou groupement méthyle) sur l'autre noyau [60].

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 [69].

La chalcone d'essai ayant une structure analogue aux flavonoïdes et activité comparable, même plus élevée que celle du paracétamol agirait sur le site actif des cyclo oxygénase et donc sur les cellules inflammatoires.

Les chalcones possèdent une activité analgésique [67] et le noyau benzimidazolé est également doué d'activité analgésique [70]. Ainsi, l'association benzimidazole et chalcone (comme notre chalcone d'essai) agirait comme les deux molécules prise séparément et donc une synergie d'action qui pourrait potentialiser l'effet analgésique.

A la suite de l'évaluation de l'activité analgésique de la Benzimidazo para-diméthylamino-chalcone, les études de relations structure-activité permettent d'établir que :

- ✓ la juxtaposition du noyau benzimidazole à la phénylpropénone des chalcones s'avère être une méthode pharmacochimique pertinente d'élaboration de biomolécules d'intérêt thérapeutique. En effet, le remplacement de l'homocycle Benzénique en position 1 de l'enchaînement 1,3-diphénylpropénone ou Chalcone par l'hétérocycle Benzimidazolé a permis d'induire une activité analgésique à la dose de 100 mg/kg de pc.
- ✓ La présence d'un groupe diméthylamine en para sur l'homocycle Benzénique de l'arylpropénone, conduit à une importante activité analgésique ;celle-ci est d'abord 7 fois plus importante que celle du paracétamol (100 mg/kg de pc) et du Néfopam (10 mg/kg de pc) 30 mn après son administration à  $10^{-5}$ mg/kg PC .Son activité à une dose jusqu'à 100000 fois inférieure à celle du paracétamol, devient comparable à celle du paracétamol et du Néfopam (aux doses respectives de 100 et 10 mg/kg PC)1h après administration. Au bout d'une heure et demie (1h30), il y a une perte totale de l'activité.

## **II-Absence d'activité antioxydante**

- ✓ Le concept d'hybridation moléculaire consistant à associer le noyau benzimidazole à l'enchaînement arylpropénone des chalcones, n'a pas été suffisant pour induire des activités anti-oxydantes. En effet, ces activités sont presque nulles à la dose de 0,1mg/ml.

D'une façon générale, il est connu que les Chalcones réagissent avec les radicaux libres, ce qui aboutit à des radicaux phénoxy en ortho et para des molécules de chalcone grâce à la forte réactivité du groupe hydroxyle [67]. Les noyaux benzéniques dihydroxylés délocalisent les électrons. L'activité antioxydante des

chalcones est de 80-90 % et est comparable à celle de l'acide ascorbique et à  $\delta$ -tocophérol [67].

De plus, les dérivés benzimidazoles contenant deux groupes hydroxyles en position ortho et para dans le noyau phényle donnent des résultats antioxydants hautement significatifs. Le groupe phénolique peut être le responsable de cette activité [68].

Cependant, les résultats obtenus montrent que l'adjonction d'un para diméthyl amine phénylpropénone au noyau benzimidazole n'a aucune activité antioxydante. Ce résultat peut s'expliquer par l'absence de groupe hydroxyle phénolique sur l'homocycle benzénique [51].

L'on pourrait donc penser qu'à l'instar des groupes phényle, méthoxy ou d'halogène [67], l'introduction d'un groupe diméthylamine sur le noyau benzénique ne joue aucun rôle dans l'inhibition des radicaux libres.

### **III- Absence de toxicité**

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

# CONCLUSION

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

L'évaluation de l'activité analgésique par le test de contorsion a montré une efficacité analgésique de la Benzimidazolyl para diméthyl amine chalcone, avec un pourcentage d'inhibition de la douleur induite par l'acide acétique compris entre 39-95%.

Comparativement au paracétamol et au néfopam, molécules de référence utilisées en thérapeutique, la benzimidazolyl-chalcone s'est révélée significativement plus analgésique.

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

Quant à la recherche de l'activité antioxydante de notre hybride de chalcone pour la détermination de son pouvoir réducteur du fer, il s'avère que celle-ci a un pouvoir réducteur presque nul à la concentration de 0,1mg/ml, contrairement à la vitamine C utilisée comme référence.

Les études de toxicité aiguë révèlent que la benzimidazolyl para diméthyl amine chalcone n'est ni mortelle, ni toxique, ni nocive à la dose 2000mg/kg de pc selon le système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques.

### ❖ 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 ultérieurement le mode d'action analgésique (centrale ou périphérique) de la para diméthyl amine benzimidazolyl-Chalcone par des tests plus spécifiques comme le test au formaldéhyde.

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

- Le remplacement du groupement diméthylamine par d'autres substituants électrodonneurs comme l'hydroxyle, le méthoxyle etc.
- Le blocage des sites de métabolisations potentiels du noyau Benzimidazole (C5 et/ou C6) par introduction de différents modulateurs.
- Le remplacement du noyau Benzimidazole par un isostère de type imidazopyridine, Benzoxazole ou Benzothiazole.

Les résultats obtenus dans ce travail de thèse constituent des fondements solides, sous réserve des études toxicologiques (toxicité subaigüe et chronique) et pharmacocinétiques pour un candidat médicament en matière de prise en charge de la douleur.



# **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

**1-Sidibé K.** utilisation des antalgiques ou analgésiques dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologie de l'hôpital Gabriel Touré. Thèse de pharmacie : 2002-2003 ; 79 P.

**2-Miqyass L.** Evaluation du contenu et de modalités d'enseignement de la prise en charge de la douleur en troisième cycle de médecine générale en France. Mars 2013 : 49 P

**3-Geiger L.B.** Lycée-collège de sion documentation C.E.R. l'expérience Humaine du mal. les éditions du cerf 1969 :24 p.

**4-Association Québécoise de la douleur chronique.** Zoom sur la douleur chronique 2009 : 40 P [www.douleurchronique.org](http://www.douleurchronique.org)

**5-Ferber T.** Brochure "la douleur" Edition: Mundipharma Medical Company St. Alban-Rheinweig 74, 4006 Bâle. 1998; 44 P

**6-Tita K.** Les nouvelles formes galéniques des médicaments antalgiques. Thèse de pharmacie Avril 2012 ; 112 P

**7-Classine A.** Prise en charge des douleurs neuropathiques chroniques. Thèse de médecine Octobre 2011 ; 159 P.

**8-Référentiels inter régionaux en soins oncologique de support.** Prise en charge de la douleur chez l'adulte, 2010 ; 68p

**9-Portet B.** Recherche bio guidée de molécules antipaludiques d'une plante Guyanaise Piper hostmannianum Var. Berbicense. Université de Toulouse III- Paul Sabatier. Thèse de chimie, 2007 ; 270 P.

**10-Ma R.** A valuable Insight into the Recent Advances and Potential Pharmacological Activity. Faculty of pharmacy, Integral University, Dasauli, KursiRoad, Luck now 226026 (UP), India Chemical Sciences Journal, volume 2011: CSJ-29 16 P.

**11- Srinivasa R.A.** Synthesis and analgesic Activity of some Chalcones. ASION Journal of Chemistry Vol. 23, no. 10 -2011) 4373-4376

**12-Yogesh M., Ashish G., and Pradeep M.** Synthesis and Antioxidant Activity of Some Chalcones and Flavanoïds, 0974-4304 April-June 2013: International Journal of Pharm Tech Research CODEN (USA): IJPRIF vol. 5 no. 2 PP 811-818

**13-Marion T.** Développement de nouveaux agents antiparasitaires : vers la Synthèse totale de la cissampeloflavone et de dérivés. Thèse de chimie organique Université de Paris-Sud. Septembre 2013 ; 392 P.

**14-Cadart A-C.** Lorin F. douleur-entourage familial. Douleur : données historiques et Anthropologiques. La douleur des origines à nos jours, la dimension de la souffrance chez le malade douloureux chronique, Paris 1995, 29-31 Masson P24-37 (14 P)

**15-Danel V.** Cours petite histoire de la médecine occidentale. Université Joseph Fourier de Grenoble-tous droits. [www.medatrice-crenoble.fr](http://www.medatrice-crenoble.fr)2010-2011 ; 65 P.

**16-Lazorthé Y.** Cours : Evolution de la prise en charge de la douleur dans l'histoire de la médecine. 11 P. [www.medicineups-tlse.fr/DCM2/module6/arielle/chapitre1](http://www.medicineups-tlse.fr/DCM2/module6/arielle/chapitre1).

**17-Betremieux R.** Etude comparée des effets analgésiques de la Buprenorphine, de la morphine et du Butorphanol lors d'ovariectomie chez la chatte. Thèse vétérinaire. Novembre 2010 ; 151 P

**18-Yvay S.** L'analgésie sous hypnose : Approche théoriques, Expérimentales et thérapeutiques. Thèse de médecine Université d'ANGERS, Avril 2005 ; 153 P

**19-Gosselin S.** Antalgique du bon usage à l'abus. Thèse pharmacie 2014 ; 117 P.

**20-Sol J-C., Chaynes G. et Lazorthé Y.** Chapitre 2-douleurs : bases anatomique, physiologiques et Psychologiques (en ligne) 27 P. Disponible sur [www.medicineups-tlse.fr/DCM2/Module6/arielle/chapitre\\_02\\_PDF](http://www.medicineups-tlse.fr/DCM2/Module6/arielle/chapitre_02_PDF).

**21-Chatap G.** La douleur physiologie et prise en charge pluridisciplinaire. Hôpital René Muret. Cours IFSI 1<sup>ère</sup> année Décembre 2009. 80 P.

**22-Mann C.** Neurophysiologie de la douleur. Centre antidouleur CHU de Montpellier ; 2006-2007 ; 5 P.

**23-Giraudet A.** Douleur et neurophysiologie de la douleur chez les animaux domestiques ; 2014 53 P.

**24-Ginies P.** Approche, Evaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chronique. MID soins palliatifs item 65 : 2006-2007, 12 P.

**25-Monassier.** Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Faculté de Médecine de Strasbourg. Module de Pharmacologie générale DCEM1 2005/2006 ; 17 P.

**26-Grandin M.** Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation et conseils dans la pratique officinale quotidienne. Document étayé par une analyse d'ordonnances d'une pharmacie rurale. Thèse de pharmacie, Université Angers UFR des Sciences pharmaceutiques et Ingénierie de santé, 2013 ; 116 P.

**27-Payen J-F.** Base physiopathologiques et évaluation de la douleur (65). Corpus médical-faculté de médecine de Grenoble. Novembre 2002 ; 15 P.

**28-Hajj A.** Recherche defacteurs génétiques intervenant dans la viabilité de la réponse aux opioïdes dans le traitement de la douleur et les traitements de substitution. Université de Paris Descartes et Université Saint-Joseph. Thèse de pharmacologie-biologie cellulaire, 2012 ; 183 P.

**29-Fournier V.** Les antalgiques. Formation du CLUD : CHLVO ; Mars 2008 ; 30 P.

**30-Bouhassira D. Calvino B.** douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie 1<sup>er</sup> éd. Paris ; Arnette ; 2009.

**31-Boyer N.** Prise en charge de la douleur chronique en Basse-Normandie : Etat des lieux et perspective. Thèse de médecine 2006 ; 136 P.

**32-Langlade A., Serrie A., Thurel C.** Le dictionnaire la douleur Paris : phase 5, 2001.

**33-Eba J. O.** évaluation de l'efficacité, l'innocuité et la qualité du remède SERANTA. Université Félix Houphouët-Boigny abidjan-cocody.117p

**34-Philippe L.** Livre pharmacologie niveau DCEM1 chapitre 12 et 13 Université Pierre et Marie Curie. Service de pharmacologie clinique, 2006-2007 ; 3499 P.

**35-LeSaout K.** La douleur chez les patients souffrant de handicap mental sévère. Une étude descriptive de la prise en charge de 111 patients. Thèse de médecine, 2013; 106 P.

**36-Meunier C.J., Burton J., Cumps J., Verbeeck R.K.**Evaluation of formalin test to assess the analgesic activity of diflunisal in the rat. European Journal of Pharceutical Sciences, 6 (1998) 307-312.

**37-Randall et al.** Antagonism of pains and hyperalgesia. Chapter 26, 2013; page 210.

**38-Fontaine E.** Radicaux libres, stress oxydatif. INSERM U1055 Grenoble, 63 P.

**39- Heleng J., Pincemail J., Defraigne J.O, Charlier C., Chapelle J.P.** Le stress oxydant. Rev. Med. Liege 2007; 62: 10; 628-638; 11 P.

**40-Gey K.F.** Vitamin E plus C and interacting conutrients required for optimal health. A critical and constructive review of epidemiology and supplementation data regarding cardiovascular disease and cancer biofactors, 1998, 7; 113-174.

**41-Sihem H.** Etude de botanique et phytochimique : Approche biologique et pharmacologique d'opuntia ficus indica. Université des frères Mentouri de Constantine faculté des Sciences de nature et de la vie, thèse de biotechnologies végétales, 2014/2015 ; 243 P.

**42-Zohra M.** Etude phytochimique et Activités Biologique de quelques plantes médicinales de la région Nord et Sud-ouest de l'Algérie. Université Abou Berk Belkaid. Thèse de biologie, 2012/2013 ; 170 P.

**43-Talbi H., Boumaza A., El-mostafa K., Talbi J. et Hilali A.** Evaluation de l'activité Antioxydante et la composition physico-chimique des extraits méthanoïque et aqueux de la *Nigella Sativa* L. ISSN : 2028-2508. CODEN: JMESC. Mater. Environ. SCI. 6(4) (2015) 1111-1117

**44-Chavan B.B. et al.** synthesis and medicinal significane of chacones-Arewiew. Asian journal of biomedical and pharmaceutical sciences, 2015; p1-7

**45-Koné D.** Enquête ethnobotanique de six plantes médicinales maliennes-Extraction, identification d'alcaloïdes caractérisation quantification de poly phénols : étude de leur Activité Antioxydante. Université de Bamako, 2009; 188 P.

**46-Mbaiogaou A. et al.** International journal of biological and chemical sciences: **Etude** comparative des teneurs en polyphenols et en antioxydants totaux d'extraits de graines de 44 variétés de voandzou (*Vigna subterranea (L.) Verdcourt*) April 2013 7(2) :861-871

**47-Belsare D.P., Pal S.C., Kaj A.A., Kankat R.S., et Vanjari S.S.** Evaluation of antioxidant activity of chalcon and flavonoids. international journal of chem. Tech research vol.2, no., pp1080-1089, april-june 2010.

**48-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

**49-Bouchema A.** Etude phytochimique et de la phase butanolique de l'espèce *Inulacrithmoïdes* L. Université Mentouri Constantine de l'Algérie. Thèse de chimie organique, 2008 ; 110 P.

**50-Monserrat J-P.** Synthèse, caractérisation et criblage biologique de nouveaux dérivés ferrocéniques des flavonoïdes : Chalcones, auronnes, flavones et flavonols.

**51-Kamil A. ET al** .Benzimidazole derivatives: active class of antioxidants.International journal of scientific et Engineerin research vol.4,Issu8;august 2013:P1674-1685.

**52-Favier A.** Le stress oxydant. Mécanisme Biochimiques, 2003 ; P 108-115.

**53-Ministère de la Santé et des Solidarités, France.** Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur, 2006- 36 P.

**54-De Campos-buzzi F., et al.** Antinociceptive effect of synthetic chalcones obtained from xanthoxylene, 2006; 339-P361-365.

**55-Ky M. et al.** Synthèse de-2-hétéroaryl-benzimidazoles à visée anti-infectieuse par application de la réaction de PHILLIPS. J. SCI. Pharm.biol., Vol. 11, N° 2-2010, PP. 40-51.

**56-Ballo D.** Recherche en série, Benzodiazépine, Benzimidazole, quinoxaline : synthèse, réactivité et étude biologique. N° d'ordre 2680, 2013 ; 182 P.

**57-Valéry F. et Malandain D..** Activité comparée des Benzimidazoles sur les ankylostomes du chien et du chat. Ecole nationale vétérinaire de Toulouse.

Thèse de Docteur vétérinaire, 2002 ; 168 P.

**58-Singh G., Kaur M., Chander M.** Benzimidazoles: the latest information on biological activities. International research journal of pharmacy; out 2013; p82-87.

**59-Hervy G. M-P.** Conséquences de la douleur non soulagée. Service de Gériatrie, Hôpital BICATRE AP-HP ; 4P.

**60-Dimmock JR, Elias DW, Beazely MA, Kande PU.** Bioactivities of

Chalcones. Curr Med Chem 1999, 6(12); 1125-1149

**61-Awasthi SK. et al.**antifilarial activity of 1,3-diarylpropen-1-one: effect on glutathione-S-transferase, a phase II detoxification enzyme. Am j trop med Hyg 2009; 80(5):764-768

**62-Ouattara M. et al.** Synthesis and anthelmintic activity of some hybrid Benzimidazolyl-Chalcone derivatives. Tropical Journal of Pharmaceutical Research December 2011; 10(6): 767-775

**63-Palomares C.** Université de Lorraine 2015 thèse de pharmacie : le safran, précieux médicament ? Avril 2015 ; 142 p

**64-Botting R, Ayoub SS.** Revue prosta glandins Leukot Essent Acids Gras: cox-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen, 2005 Feb; 72(2):85-7

**65-Selvakumar S. et al.** International journal of phytopharmacology : pharmacological evaluation of some potent 2- substituted benzimidazolylchalcones for analgesic, anti-inflammatory, anthelmintic and central nervous system activities. 3(2), 2012, 163-172

**66-Gueye R.** Conception, Synthèse et évaluation biologique de nouveaux dérivés flavonoïdiques inhibiteurs potentiels de la cyclo-oxygénase-2. Université de Limoges, Ecole doctorale N°524 : biologie-santé. Thèse de chimie organique, 2013 ; 199 P.

**67-Chetana B.P, S.K.Mahajan, Suvarma, A.Katti .** A versatile Molecule; J.Pharm SCI & res . vol1(3) 2009 ; 11-2

**68-Zniber R. et al.** Activité Biologique de dérivés du Benzimidazole. Revue Roumaine de Chimie, 2009, 54(8), 643-650.

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

**70-Soklou K.E.** Thèse de pharmacie : les dérivés du benzimidazole, un intérêt croissant en chimie thérapeutique : perspectives d'avenir. Université de Mohammed V-RABAT, faculté de médecine et de pharmacie, 2016 ; 146p.



## **TABLE DES MATIERES**

LISTE DES ABREVIATIONS .....	XXII
LISTE DES FIGURES .....	XXV
LISTE DES TABLEAUX .....	XXVI
LISTE DES PHOTOS .....	XXVII
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE :REVUE DE LA LITTERATURE .....	4
CHAPITRE I :DOULEUR ET ANALGESIQUES.....	5
<b>I- GENERALITES SUR LA DOULEUR.....</b>	<b>5</b>
<b>I-1-Historique de la douleur .....</b>	<b>5</b>
I-2- Définition de la douleur.....	5
I-3-Neurophysiologie .....	6
I-3-1-Voies de transmission et de perception de la douleur .....	6
I-3-1-1-Au niveau du système nerveux périphérique (SNP) .....	6
I-3-1-2-Etage médullaire : la moelle épinière comme premier relais.....	12
I-3-1-3- Etage supramédullaire.....	12
I-3-2-Contrôle physiologique de la douleur .....	13
I-3-3-Mécanisme de la transmission douloureuse .....	14
I-4-Différents types de douleurs.....	16
I-4-1-Classification selon les mécanismes physiopathologiques .....	16
I-4-1-1-Douleur nociceptive.....	16
I-4-1-2-Douleur neuropathique .....	16
I-4-2- Classification selon la durée.....	17
I-4-2-1-Douleur aiguë.....	17
I-4-2-2-Douleur chronique .....	17
I-4-3-Autres douleurs .....	18
II- ANALGESIQUES : TRAITEMENT DE LA DOULEUR .....	18
II-1-Principes généraux du traitement de la douleur .....	18
II-2-Classification des analgésiques et propriétés pharmacologiques .....	19
II-2-1-Classification pharmacologique.....	19
II-2-2-Classification des analgésiques selon l'OMS (OMS, 2000).....	21
II-2-3-Propriétés pharmacologiques et effets indésirables .....	23

II-3-Mécanisme d'action des analgésiques .....	24
II-3-1-Analgésiques morphiniques.....	24
II-3-1-1-Analgésiques opioïdes faibles .....	24
II-3-1-2-Analgésiques opioïdes puissants .....	24
II-3-2- Analgésiques non morphiniques.....	24
III- METHODE D'EVALUATION DES ANALGESIQUES.....	24
III- 1-Méthodes d'orientation.....	25
CHAPITRE II : GENERALITES SUR LES OXYDANTS ET LES ANTIOXYDANTS .....	26
I- OXYDANTS ET STRESS OXYDATIF.....	26
I-1- Définition d'un radical libre .....	26
I-2- Production des radicaux libres.....	26
I-3-Différents types d'espèces radicalaires de l'oxygène (ERO)[42]. .....	29
I-4-Stress oxydatif.....	30
II- ANTIOXYDANTS .....	30
II-1- Systèmes antioxydants enzymatiques.....	30
II-2- Système antioxydants non enzymatiques.....	31
III-METHODE DE DETERMINATION DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE.....	36
<b>III-1-Test d'ABTS .....</b>	<b>37</b>
III-2-Test au DPPH .....	37
III-3-Test de la réduction du fer FRAP (ferricreducing-antioxidant power).....	38
CHAPITRE III : TOXICITÉ AIGÛE SELON LA METHODE OCDE .....	39
I-Définition.....	39
II-Critère de classification des substances.....	39
CHAPITRE IV : CONCEPTION DES BENZIMIDAZOLYL-CHALCONE A VISEE ANALGESIQUE ET ANTIOXYDANTE .....	40
I- ORIGINE DES CHALCONES .....	40
II-PROPRIETES BIOLOGIQUES DES CHALCONES.....	41
II-1-L'activité analgésique des chalcones .....	41
II-2-Activité antioxydantedeschalcones .....	42
III- NOYAU BENZIMIDAZOLE.....	42
III-2-Propriétés pharmacologiques du benzimidazole et de ses dérivés.....	43
V- CONCEPTUALISATION DES BENZIMIDAZOLYL-CHALCONES .....	45
CHAPITRE I : MATERIELS ETMETHODES .....	49
I-MATERIELS.....	49

I-1-Cadre de l'étude.....	49
I-2-Type et durée de l'étude .....	49
I-3-Substance d'essai : structure chimique et caractères physico-chimiques .....	50
<b>I-4- 3-Matériel de laboratoire.....</b>	<b>53</b>
II-METHODES .....	55
II-1-Protocole expérimental .....	55
II-2-Mise en évidence de l'activité analgésique .....	56
II-3-Détermination de l'activité antioxydante : recherche du pouvoir réducteur du fer.....	60
II-4-Méthode d'évaluation de la toxicité aiguë méthode par classe de toxicitéaigüe : Méthode OCDE n°423 (OCDE 423, 2001) .....	62
III-ANALYSE STATISTIQUE.....	63
RESULTATS .....	64
I-ACTIVITE ANALGESIQUE.....	65
I-1-Effet de la benzimidazolyl- chalcone 30 minutes après administration,sur la douleur chez la souris.....	65
I-2-Effet de la benzimidazolyl- Chalcone1h après administration, sur la douleur chez la souris .....	66
I-3-Effet de la benzimidazolyl-Chalcone1h30 après administrationsur la douleur chez la souris .....	67
I-4-Effet comparé de la chalcone et des substances des références sur la douleur chez la souris.....	68
I-5-Différents pourcentages d'inhibition de la douleur par la chalcone d'essai aux doses testées et par substances de référence .....	69
II- TOXICITE.....	74
II-1-Témoin .....	74
II-2-Chalcone d'essai .....	75
III- POUVOIR ANTIOXYDANT.....	76
I-Effet analgésique .....	78
II-Absence d'activité antioxydante.....	81
III- Absence de toxicité .....	82
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	86
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	86

## RESUME

**Justification :** Les chalcones, molécules d'origine naturelle du groupe des flavonoïdes, 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 antioxydante et analgésique de chalcones de synthèse en vue d'identifier un chef de fil antioxydant et analgésique potentiel, puis entreprendre son développement pharmaco-chimique.

De façon spécifique notre travail visait à évaluer l'activité antioxydante et analgésique d'un hybride chalcone, la benzimidazo-para-diméthyl amine chalcone.

**Matériel et méthode :** le dérivé benzimidazolyl-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 de la toxicité aiguë par la méthode OCDE 2001 a été réalisée au département de pharmacologie. La recherche du pouvoir antioxydant et de l'activité analgésique de la benzimidazolyl-chalcone a été réalisée respectivement par la méthode de FRAP (pouvoir réducteur des ions ferriques) aux doses allant de 0,00625 à 0,1 mg/ml et le test de contorsion abdominale induit par l'acide acétique 1% chez les souris aux doses allant de 100 à  $10^{-5}$  mg/kg de pc.

**Résultats :** Les résultats de la toxicité aiguë montre que la chalcone d'étude n'est ni toxique, ni mortelle et ni nocive à la dose de 2000 mg/kg de pc en cas d'ingestion. Les résultats montrent que l'hybride chalcone est doué d'activité analgésique avec des pourcentages de protection contre la douleur compris entre 73 à 94% une heure après administration pour toutes les doses testées (de 100 à  $10^{-5}$  mg/kg de pc). Comparativement au paracétamol utilisé comme référence cet hybride chalcone a un effet plus important car à une dose 100.000 fois inférieure à celle du paracétamol, l'effet analgésique est conservé. Quant à l'activité antioxydante, cet hybride chalcone en est dépourvu.

**Conclusion :** Notre résultat permet de valider l'enchaînement benzimidazolyl-chalcone comme pharmacophore analgésique. Ces résultats nous offrent des voies de recherches en vue de la constitution d'une nouvelle classe d'analgésiques de synthèse.

**Mots clés :** Analgésique, antioxydant, Chalcones, Benzimidazolyl-chalcone.