

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE CONSTANTINE 3

Faculté de médecine

Département de Pharmacie



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de

**Docteur en Pharmacie**

Evaluation de l'activité anti-inflammatoire  
et analgésique in vivo dans le développement  
préclinique des médicaments

**Réalisé et présenté par :**

- ✓ **KECITA Nehla.**
- ✓ **NEZAR KEBAILI Ikram.**
- ✓ **NOURI Feriel.**
- ✓ **RAHEM Meryem.**

**Encadré par :**

**DR KERRADA Amina.**

Maitre-assistante en  
pharmacologie.

**Membres de jury :**

**Président : DR DEROUICHE. T MAHU**

**Examinatrice : BOUAOUA. F. Z MAHU**

**Année universitaire : 2021 /2022**

## **Table des matières**

<i>Table des matières</i> .....	VII
<i>Liste des figures :</i> .....	XIII
<i>Liste des tableaux</i> .....	XV
<i>Liste des abréviations</i> .....	XVII

### **Partie bibliographique**

<b>Introduction :</b> .....	1
<b>Chapitre 1 : Inflammation et anti-inflammatoires</b> .....	4
<b>I. L'inflammation :</b> .....	4
<b>1. La définition de l'inflammation :</b> .....	4
<b>2. Les signes cliniques de l'inflammation :</b> .....	4
<b>3. Les types de l'inflammation :</b> .....	5
<b>3.1. L'inflammation aiguë :</b> .....	5
<b>3.1.1 Les inducteurs :</b> .....	5
<b>3.1.2 Les capteurs :</b> .....	6
<b>3.1.3 Les médiateurs de l'inflammation :</b> .....	7
<b>3.1.3.1 Les médiateurs d'origine cellulaire :</b> .....	7
<b>3.1.3.2 Les médiateurs plasmatiques :</b> .....	8
<b>a. Les facteurs de la coagulation :</b> .....	8
<b>b. Le système de complément :</b> .....	9
<b>c. Le système kinine/kallicréine :</b> .....	9
<b>3.1.4 Les cellules de l'inflammation :</b> .....	10
<b>3.1.5. Le mécanisme de l'inflammation aiguë :</b> .....	10
<b>3.1.5.1 La réaction vasculo-exsudative :</b> .....	10
<b>3.1.5.2. La phase cellulaire (recrutement des leucocytes) :</b> .....	11
<b>3.1.5.3. La phase de détersion :</b> .....	11
<b>3.1.5.4. La phase de réparation :</b> .....	12
<b>3.2. L'inflammation chronique :</b> .....	12
<b>3.2.1 Définition :</b> .....	12
<b>3.2.2 Etiologie :</b> .....	12
<b>II. Les anti-inflammatoires :</b> .....	13
<b>1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens :</b> .....	14
<b>1.1. Historique :</b> .....	14
<b>1.2. Définition :</b> .....	14

1.3. Pharmacocinétique :	14
1.4. Mécanisme d'action :	15
1.5. Indications thérapeutiques :	16
1.6. Contre-indications :	17
1.7. Les effets indésirables :	17
1.8. Les interactions médicamenteuses :	17
2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :	18
2.1. Historique :	18
2.2. Définition :	18
2.3. Classification :	18
2.4. Pharmacocinétique :	20
2.5. Mécanisme d'action :	20
2.6. Indications thérapeutiques :	21
2.7. Contre-indications :	22
2.8. Les effets indésirables :	22
2.9. Les interactions médicamenteuses :	22
Chapitre 2 : Douleur et analgésiques.....	24
I. La douleur :	24
1. Définition de la douleur :	24
2. Evaluation de la douleur :	24
2.1. Localisation de la douleur :	24
2.2. Intensité de la douleur :	24
2.2.1 Echelle visuelle analogique (EVA) :	24
2.2.2 Echelle numérique (EN) :	25
2.2.3 Echelle verbale simple (EVS) :	25
3. Types de douleur :	25
3.1. Selon le mécanisme physiopathologique :	25
3.2. Selon la durée d'évolution :	26
4. La Physiologie de La Douleur :	26
4.1. De la périphérie à la moelle épinière :	26
4.2. De la moelle épinière au cerveau :	27
II. Les analgésiques :	29
1. Les antalgiques du premier palier pour la douleur faible à modérée :	29
1.1. Le Paracétamol :	29

1.1.1 Mécanisme d'action :	29
1.1.2. Indications :	30
1.1.3. Pharmacocinétique :	30
1.1.4. Interactions médicamenteuses	31
1.1.5. Contre-indications :	31
1.1.6. Effets indésirables :	32
1.1.7. Toxicité.....	32
1.2. Les anti-inflammatoire non stéroïdiens « AINS » :	33
1.3. Le néfopam :	33
1.3.1. Mécanisme d'action :	33
1.3.2. Indications :	33
1.3.3. Pharmacocinétique :	33
1.3.4. Interactions médicamenteuses :	34
1.3.5. Contre-indications :	34
1.3.6. Effets indésirables :	34
2. Les antalgiques du deuxième palier pour la douleur modérée :	34
2.1. Mécanisme d'action :	35
2.2. Pharmacocinétique :	35
2.3. Indications :	35
2.4. Interactions médicamenteuses :	35
2.5. Contre-indications :	36
2.6. Effets secondaires :	36
3. Les analgésiques de troisième palier pour la douleur modérée à forte :	36
3.1. La morphine :	37
3.1.1. Mécanisme d'action :	37
3.1.2. Indications :	37
3.2.2. Pharmacocinétique :	37
3.3.3. Interactions médicamenteuses :	37
3.3.4. Contre-indications :	38
3.3.5. Effets indésirables :	38
3.2. Le fentanyl :	39
3.3. L'oxycodone :	39
3.4. L'hydromorphone :	39
Chapitre III : Le développement préclinique des médicaments.	40

<b>I. Définition des études précliniques :</b> .....	41
<b>II. Les types d'études précliniques :</b> .....	41
1. Les études in vitro : .....	42
2. Les études in vivo : .....	43
2.1. La sélection des animaux : .....	44
2.2. Classification des animaux : .....	44
3. Les études in silico : .....	45
<b>III. Intérêt des études précliniques :</b> .....	45
1. Etude toxicologique préclinique : .....	45
2. Etude préclinique de la pharmacocinétique :.....	46
3. Etude préclinique de la pharmacodynamie :.....	46
<b>IV. Le criblage ou « screening » :</b> .....	46
1. Définition :.....	46
2. Les types de screening : .....	47
2.1. Le criblage réel : .....	47
2.1.1. Le criblage à haut débit (High Throughput Screening, HTS) : .....	47
2.1.2. Le criblage à moyen débit (Medium Throughput Screening, MTS) : .....	47
2.1.3. Le criblage à haut contenu : .....	47
2.2. Le criblage virtuel : .....	48
<b>V. Les méthodes d'évaluation de l'activité anti-inflammatoire et analgésique in vivo : ..</b>	<b>48</b>
1. <b>Activité anti inflammatoire :</b> .....	48
1.1. <b>Méthodes pour tester l'inflammation aiguë :</b> .....	48
1.1.1. <b>Érythème aux rayons ultraviolets chez le cobaye :</b> .....	48
1.1.2. <b>La perméabilité vasculaire :</b> .....	49
1.1.3. <b>L'œdème de l'oreille :</b> .....	50
1.1.4. <b>L'œdème de la patte :</b> .....	50
1.1.5. <b>Test de la pleurésie :</b> .....	50
1.2. <b>Méthodes pour tester la phase subaiguë :</b> .....	51
1.2.1. <b>Modèle de granulomes (Modèle de sac d'air sous-cutané) :</b> .....	51
1.3. <b>Méthodes pour tester la phase chronique :</b> .....	51
1.3.1. <b>Granulome induit par des pelletes de coton :</b> .....	51
1.3.2. <b>Arthrite à l'adjuvant de Freund :</b> .....	51
2. <b>Activité analgésique :</b> .....	52
2.1. <b>Méthodes pour tester l'activité analgésique centrale :</b> .....	52

2.1.1. La méthode de pincement de la queue de Haffner (Haffner's tail clip) :	52
2.1.2. Test du tail flick :	53
2.1.2.1. Méthode de la chaleur radiante :	53
2.1.2.2. Test d'immersion de la queue :	54
2.1.3. Méthode de la plaque chauffante :	55
2.1.4. Test de chocs sur grille (Grid Shock) :	56
2.1.5. Stimulation de la pulpe dentaire :	56
2.1.6. Test du choc chez les singes :	57
2.2. Méthodes pour tester l'activité analgésique périphérique :	57
2.2.1. Cramping test :	57
2.2.2. Test de RANDALL-SELITTO :	57
3. La pipérine :	58
3.1. Pharmacocinétique :	59
3.2. Les propriétés pharmacologiques :	59
3.3. Les propriétés anti-inflammatoires et analgésiques :	60

## Partie pratique

Chapitre IV : Matériels et méthodes	62
I. Objectifs :	62
II. Matériels :	62
1. Matériel animal :	62
2. Matériel végétal :	63
3 Réactifs chimiques et solutions :	63
4. Appareillages, instruments et consommable :	65
4.1 Analgésimètre :	65
4.2 Pléthysmomètre LE 7500 :	66
III. Méthodes :	68
1. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire in vivo par la méthode d'induction de l'œdème de la patte chez la souris :	68
1.1. Principe :	68
1.2. Mode opératoire :	69
2. Evaluation de l'activité analgésique :	72
2.1. Test de la pression de la queue :	72
2.1.1. Principe :	72

2.1.2. Mode opératoire :	72
2.2. Cramping test :	74
2.2.1. Principe :	74
2.2.2. Mode opératoire :	75
3. Analyse statistique :	76
<b>Chapitre V : Résultats et discussions.</b>	<b>77</b>
<b>I. Résultats :</b>	<b>77</b>
1. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire par induction de l'œdème de la patte chez la souris :	77
2. Evaluation de l'activité analgésique :	79
2.1. Test de la pression de la queue :	79
2.2. Cramping test :	80
<b>II. Discussions :</b>	<b>82</b>
1. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire in vivo par la méthode d'induction de l'œdème de la patte chez la souris :	82
2. Evaluation de l'activité analgésique :	83
2.1. Test de la pression de la queue :	83
2.2. Cramping test :	84
<b>Conclusion</b>	<b>85</b>
<b>Résumé:</b>	<b>86</b>
<b>Abstract :</b>	<b>87</b>
<b>Références:</b>	<b>88</b>



Nom et prénom :

- KECITA Nehla.
- NEZAR KEBAILI Ikram
- NOURI Feriel
- RAHEM Maryem



Thème : Evaluation de l'activité anti-inflammatoire et analgésique in vivo dans les études précliniques des médicaments.

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

### Résumé :

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire et analgésique d'une molécule cible est une étape préclinique essentielle, réalisée par de nombreuses méthodes et techniques notamment sur le plan animal. L'objectif de ce travail est d'appliquer quelques-unes de ces méthodes afin de prouver ces deux activités pharmacologiques sur une molécule naturelle « la pipérine » alcaloïde principal du *Piper nigrum* (poivre noir).

L'activité anti-inflammatoire a été évaluée en mesurant le volume d'œdème plantaire des souris induit par le toluène alors que celle d'analgésique a été mesurée par deux tests : le test de l'analgésy-Meter qui consiste à mesurer les seuils de douleurs induite par pression mécanique croissante sur la queue des souris, et le test des contractions abdominales produites par l'injection intra-péritonéale de l'acide acétique chez les souris Swiss albinos.

La pipérine montre un effet anti-inflammatoire à une dose de 50mg/kg de P.C à partir de 60 min jusqu'à 180 min de son administration avec des pourcentages d'inhibition proches à ceux de l'aspirine administré en raison de 150 mg/kg de P.C.

S'agissant de l'analgésy-Meter, cette molécule (50mg/kg de P.C) présente une augmentation du seuil nociceptif proche à celle du paracétamol (200 mg/kg de P.C) après 30 min de leur administration, un effet qui ne s'affiche plus à partir de 60 min.

Quant au cramping test, la pipérine (50mg/kg de P.C) a montré un effet analgésique significativement efficace par rapport à celui du paracétamol (200mg/kg de P.C) avec un taux d'inhibition de 100%.

**Mots clés :** méthodes, anti-inflammatoire, analgésique, pipérine, aspirine, paracétamol.

**Encadré par :** Dr KERRADA Amina - Université Salah Boubnider Constantine 3

**Année universitaire : 2021-2022**