

EVALUATION DE L'EFFET SUR LA GLYCEMIE DE BASE ET DU RISQUE ULCEROGENE DE DEUX IMIDAZOPYRIDINYL-CHALCONES

[ULCEROGENIC POTENTIAL AND EFFECT ON BASIC GLYCEMIA OF TWO IMIDAZOPYRIDINYL-CHALCONES]

KOUAKOU Sylvain Landry^{1*}, IRIE-N'GUESSAN Amenan Geneviève¹, OUATTARA Mahama², KOUA Kadio Brou Donald³, DJADJI Ayoman Thierry Lenoir¹, et KOUAKOU-SIRANSY N'Doua Gisèle¹

¹ Laboratoire de Pharmacologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université FHB, 01 BP V34 Abidjan, Côte d'Ivoire

² Laboratoire de Chimie Thérapeutique et de Chimie Organique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université FHB, 01 BP V34 Abidjan, Côte d'Ivoire

³ Laboratoire de Pharmacodynamie Biochimique, UFR Biosciences, Université FHB, 01 BP V34 Abidjan, Côte d'Ivoire, Côte d'Ivoire

* Auteur correspondant : Sylvain Landry Kouakou / Email : Isk_land@yahoo.fr

RESUME

Introduction : La proposition de nouveaux composés comme potentiels candidats médicaments nécessite la réalisation d'une série de tests afin de s'assurer qu'ils sont dénués d'effets secondaires pouvant compromettre leur sécurité d'emploi. Les composés à profil imidazopyridinyl-chalcone sont doués d'effets anti-inflammatoires. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact sur la glycémie de base et le risque ulcérrogène de deux composés (V1 et V2) de synthèse chimique à profil imidazopyridinyl-chalcones afin de les proposer comme agents d'intérêt thérapeutique. **Matériel et méthodes** : Les imidazopyridinyl-chalcones testées V1 (2-hydroxyl-imidazopyridinyl-chalcone) et V2 (4-diméthylamine-imidazopyridinyl-chalcone) ont été synthétisées et caractérisées par le Laboratoire de Chimie Thérapeutique et de Chimie Organique de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (Côte d'Ivoire). La mise en évidence du potentiel hypo/hyperglycémiant a été réalisée chez le rat de laboratoire par le dosage de la glycémie dans le temps (T0, 1h, 2h, 3h, 5h) après administration par gavage de V1 et V2, tandis que l'évaluation du risque ulcérrogène a été effectuée selon la méthode décrite par Petrovic et al. **Résultats** : L'administration de V1 et V2 chez le rat n'a pas modifié la glycémie de base au bout de 5 heures d'observation. De plus, le composé V2, aux doses de 25 et 50 mg/kg pc chez le rat, n'a provoqué ni pétéchies ni lésions gastriques comparativement au kétoprofène qui, à la dose de 50 mg/kg pc, a engendré la survenue de lésions et de pétéchies de grade 2 selon l'échelle d'Adami. **Conclusion** : Le profil chimique imidazopyridinyl-chalcone substitué par des groupements électrodonneurs de type hydroxyle ou diméthylamine, pourrait constituer un vecteur pharmacophore prometteur pour la synthèse de molécules anti-inflammatoires non ulcérrogènes et dénués d'effets sur la glycémie de base. **Mots-clés**: chalcones, glycémie, lésions gastriques, pétéchies.

Abstract:

Introduction: New molecules as potential candidates drug requires to perform series of tests to ensure that they are free from side effects that could compromise their safety. Compounds with an imidazopyridinyl-chalcone profile have anti-inflammatory effects. The objective of this study was to assess impact on basic blood sugar and ulcerogenic risk of two chemically synthesized compounds (V1 and V2) with an imidazopyridinyl-chalcones profile in order to proposed them as potential therapeutic agents. **Material and methods**: Imidazopyridinyl-chalcones tested V1 (2-hydroxyl-imidazopyridinyl-chalcone) and V2 (4-dimethylamine-

imidazopyridinyl-chalcone) were synthesized and characterized by Therapeutic and Organic Chemistry Laboratory of UFR Sciences Pharmaceuticals and Biologicals (Ivory Coast). Demonstration hypo / hyperglycemic potential was carried out on animal model (rats) by glycemia determination over time (T0, 1h, 2h, 3h, 5h) after gavage administration of V1 and V2. Ulcerogenic risk assessment was performed according to the method described by Petrovic *et al.* **Results**: Administration of V1 and V2 in rats did not change basal blood sugar after 5 hours of observation. In addition, compound V2, at doses of 25 and 50 mg/kg bw in rats, did not cause petechiae or gastric lesions compared to ketoprofen which, at dose of 50 mg/kg bw, caused lesions occurrence and petechiae grade 2 according to Adami scale. **Conclusion**: Imidazopyridinyl-chalcone chemical profile substituted by electron-donor groups like hydroxyl or dimethylamine could constitute a promising pharmacophore vector for synthesis non-ulcerogenic anti-inflammatory molecules devoid of effects on basic blood sugar. **Keywords**: chalcones, blood sugar, gastric lesions, petechiae.

1. INTRODUCTION

Les chalcones sont largement décrits dans la littérature, en tant que composés ayant diverses activités pharmacologiques, notamment anticancéreuses [14], anti-inflammatoires [7], antioxydantes [16]. Précédemment, nos travaux ont montré que deux composés (V1 et V2) issues de synthèse chimique à profil imidazopyridinyl-chalcones possédaient des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires [13]. La synthèse de nouveaux composés potentiels candidats médicaments nécessitant la réalisation d'une série de tests afin de s'assurer qu'ils sont dénués d'effets secondaires pouvant compromettre leur sécurité d'emploi. L'objectif de la présente étude était d'évaluer l'impact de l'administration de ces deux chalcones sur la glycémie de base et la muqueuse gastrique, étant connu que l'hypoglycémie et l'ulcération gastrique sont des effets secondaires communs aux molécules anti-inflammatoires, non stéroïdiens notamment, afin de les proposer comme agents d'intérêts thérapeutiques.

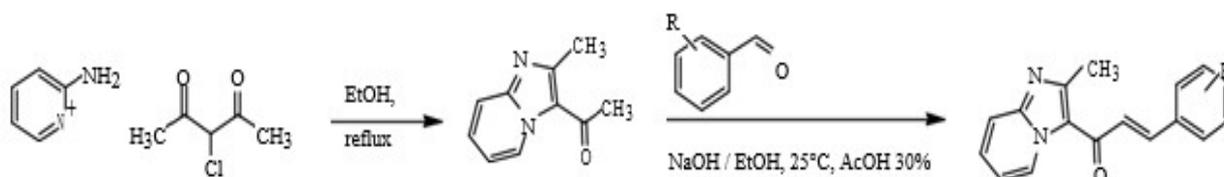
2. MATERIEL ET METHODES

2.1 Echantillons à l'étude

Les imidazopyridinyl-chalcones (V1, V2) ont été synthétisés par le Laboratoire de Chimie Organique et Thérapeutique de l'Unité de Formation et de Recherche des Sciences

Pharmaceutiques et Biologiques de Côte d'Ivoire (Fig 1). Les composés sous formes de poudre jaune pour V1 et orange pour V2 étaient solubles dans la carboxyméthylcellulose

(CMC) et insolubles dans l'eau et les solvants organiques usuels, à l'exception du diméthylsulfoxyde (DMSO).



V1 : R = 2-OH ; V2 : R = 4-N(CH₃)₂

Figure 1 : Synthèse des imidazopyridinyl-chalcones V1 et V2 [15]

2.2 Solvants et produits chimiques

Eau distillée ; solution saline normale (Pharmivoire, Côte d'Ivoire) ; carboxyméthylcellulose (Prolabo®, Belgium) ; kétoprofène (Sigma-Aldrich, France).

2.3 Préparation des substances à l'étude

Les échantillons (V1 et V2) avant leur administration aux animaux ont été homogénéisés dans une suspension de CMC à 2%. La suspension de CMC 2% a été obtenue en chauffant 2 g de poudre CMC additionné à 100 ml d'eau distillée.

2.4 Matériel animal

Des rats adultes sains Wistar albinos (*Rattus norvegicus*), pesant 175 ± 25 g, ont été utilisés pour cette étude. Les animaux fournis par l'animalerie du Laboratoire de Pharmacologie de l'Unité de Formation et de Recherche des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Côte d'Ivoire, étaient acclimatés dans des cages spacieuses et hygiéniques à une température ambiante standard de 26 ± 1 °C et une humidité relative 50 ± 5% avec un cycle lumière-obscurité de 12h. Les rats ont été nourris avec des pellets FACI® (fabrication d'aliments en Côte d'Ivoire) et avaient un accès libre à l'eau de boisson avant l'expérimentation.

3. TESTS PHARMACOLOGIQUES

3.1 Evaluation de l'effet sur la glycémie de base

Les animaux ont été répartis en 4 lots homogènes en poids de six (6) rats, mis à jeun durant 16 heures avant l'expérimentation avec un accès libre à l'eau. Le volume administré à chaque rat, était fonction du poids corporel à raison de 10 ml/kg pc : lot 1 témoin, constitué de 6 rats qui ont reçu uniquement la CMC en suspension ; les lots essais (2 à 4) constitué de 6 rats qui ont reçu respectivement trois doses d'une gamme de concentration à 3,125; 6,25 et 12,5 mg/kg pc des composés V1 et V2.

✓ Mode opératoire

Après l'administration des différentes substances, l'évolution de la glycémie des rats durant 5 heures (T1h, 2h, 3h, 5h) d'observation a été évaluée dans chaque lot. Le sang a été prélevé à partir de la veine caudale et la glycémie a été mesurée à l'aide d'un lecteur de glucose (glucomètre à bandelettes réactives One Call Plus).

Le pourcentage d'effondrement de la glycémie (Var Gly) dans chaque lot a été estimé selon la formule suivante :

$$\% \text{ Var Gly} = \frac{\text{Gly}_t - \text{Gly}_{t_0}}{\text{Gly}_{t_0}} \times 100$$

t₀ : Temps initial

Gly_{t0} : Glycémie de base de chaque lot testé

Gly_t : Glycémie à un temps t dans chaque lot testé.

3.2 Evaluation du risque ulcérrogène

Nous avons eu recours au modèle expérimental décrit selon la méthode de Petrovic et al. [12] avec quelques modifications.

✓ Principe

Le test consiste à rechercher la formation de lésions au niveau de la muqueuse gastrique du rat mis à jeun, après administration d'une substance anti-inflammatoire. Le prétraitement du rat par des substances gastro-protectrices, réduit, voire supprime l'apparition de ces lésions.

✓ Mode opératoire

Les animaux ont été répartis en 4 lots homogènes en poids de six (6) rats, mis à jeun durant 16 heures avant l'expérimentation, avec un accès libre à l'eau. Le volume administré à chaque rat, était fonction du poids corporel à raison de 10 ml/kg pc : lot 1 témoin, constitué de 6 rats qui ont reçu uniquement la CMC en suspension ; lot 2 référence, constitué de 6 rats qui ont reçu le kétoprofène à la dose de 50 mg/kg pc. Les autres lots essais (3 à 4) constitués de 6 rats ont reçu respectivement 25 et 50 mg/kg pc du composé anti-inflammatoire V2 uniquement, car ce composé a non seulement déployé un effet analgésique supérieur à celui de V1 [13], mais il est également porteur d'un substituant électroattracteur rare de type diméthylamine.

Au bout de cinq (5) heures de temps après administration des substances, les animaux ont été sacrifiés sous anesthésie. Les estomacs ont été prélevés, rincés avec une solution saline normale, et examinés sous une loupe éclairée (G :3x). L'intensité des lésions gastriques a été évaluée selon l'échelle de cotation modifiée de Adami *et al.* [1], dont les principales caractéristiques sont résumées dans le Tableau I. Le tableau I présente l'échelle de cotation des lésions sur la muqueuse gastrique modifiée de Adami *et al.*

4. Ethiques

Les procédures expérimentales ont été menées selon les directives éthiques de l'Université Félix Houphouët Boigny portant sur les ressources animales en Côte d'Ivoire. Toutes les procédures réalisées étaient conformes aux directives et déclarations de l'Union Européenne concernant la manipulation et les soins des animaux de laboratoire. [8]

5. Traitement des données

Les données ont été recueillies à l'aide du tableur Excel (Office Professional plus 2007) et analysées grâce au logiciel Graph Pad Prism® 7.0. Le test de Dunnett's a permis la comparaison des valeurs moyennes ± écart type (SD) par l'analyse de variance (ANOVA) au risque $\alpha = 0,05$. La codification pour l'interprétation d'une différence statistiquement significative a été la suivante :

- * $0,01 < p < 0,05$: différence significative
- ** $0,001 \leq p \leq 0,01$: différence hautement significative
- *** $p < 0,001$: différence très hautement significative

6. RESULTATS

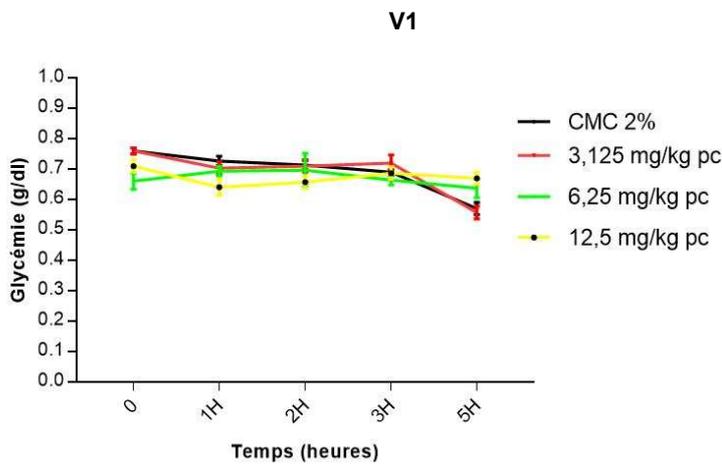


Figure 2 : Evolution de la glycémie de base après administration du composé V1.

Test de Dunnett's. Valeurs mesurées 3 fois et exprimées en moyenne ± SD (déviation standard).
 ns : Différence non significative comparativement au témoin (CMC) au risque α 5% : V1-3,125 mg/kg ($p = 0,9952$) ; V1-6,25 mg/kg ($p = 0,1160$) ; V1-12,5 mg/kg ($p = 0,0584$).

Aucune modification significative de la glycémie de base n'a été observée durant 5 heures d'observation après administration du composé V1 aux doses de 3,125 ; 6,25 et 12,5 mg/kg pc chez le rat.

Tableau 1 : Système de cotation des lésions gastriques selon l'échelle de Adami et al. [1]

Grade	Nombre Pétéchies	Nombre lésions (mm)	Longueur lésions (mm)	Largeur lésions (mm)
0	0	0	-	-
0,5	<5	-	-	-
1	-	≤5	≤5	-
1,5	-	≤5	≤5	-
2	-	6-10	≤5	-
2,5	-	1-5	<5	-
3	-	>5-10	>5	-
3,5	-	>10	>5	-
4	-	1-3	≤5	0,5-1
4,5	-	4-5	≤5	0,5-1
5	-	1-3	>5	0,5-1
6 : grade 4 avec 5 lésions	-	5	≤5	0,5-1
6 : grade 5 avec 5 lésions	-	5	>5	0,5-1
7	-	≥ grade 6 avec 5 lésions	-	-
8	-	Lésion complète de la muqueuse avec hémorragie		

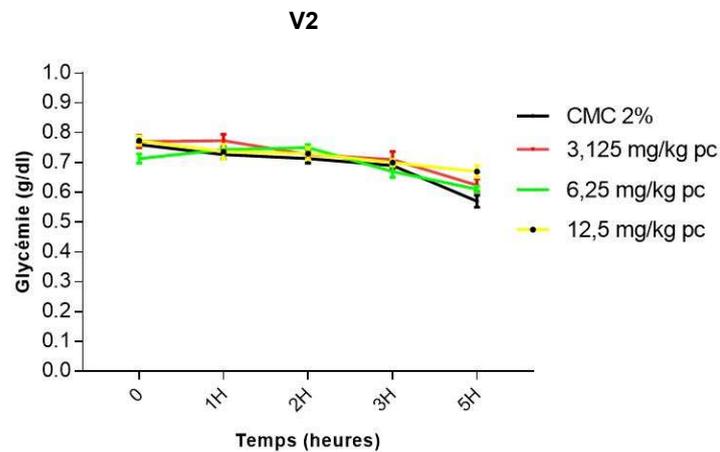
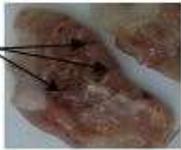


Figure 3 : Evolution de la glycémie de base après administration du composé V2.

Test de Dunnett's. Valeurs mesurées 3 fois et exprimées en moyenne ± D (déviation standard).
 ns : Différence non significative comparativement au témoin (CMC) au risque α 5% : V2-3,125 mg/kg ($p = 0,8981$) ; V2-6,25 mg/kg ($p = 0,8384$) ; V2-12,5 mg/kg ($p = 0,7811$).

Aucune modification significative de la glycémie de base n'a été observée durant 5 heures d'observation après administration du composé V2 par gavage aux doses de 3,125 ; 6,25 et 12,5 mg/kg pc chez le rat.

Tableau II. Evolution des pétéchies et lésions en fonction des substances

Traitement (Dose mg/kg)	Nombre Pétéchies	Nombre lésions (mm)	Longueur lésions (mm)	Largeur lésions (mm)	Images
Témoin	-	-	-	-	
V2-25 mg/kg	-	-	-	-	
V2-50 mg/kg	-	-	-	-	
Kéto 50 mg/kg	+++	6-10	1,98	0,44	

Le composé V2, aux doses de 25 et 50 mg/kg pc chez le rat, n'a provoqué ni pétéchies ni lésions gastriques comparativement au kétoprofène qui à la dose de 50 mg/kg pc, a engendré la survenue de lésions et de pétéchies de grade 2 selon l'échelle d'Adami.

7.DISCUSSION

● Effet sur la glycémie de base

Les chalcones naturelles ou analogues de synthèse sont des composés précurseurs de la synthèse des flavonoïdes, et sont impliqués dans le métabolisme des glucides, en particulier du glucose [3, 10, 17]. L'administration de ces composés est susceptible d'un risque d'hyperglycémie. Les composés (V1 et V2) évalués étant des chalcones, il nous a paru opportun d'évaluer ce risque. Aucune dose des composés V1 et V2 n'a modifié la glycémie de base des animaux normoglycémiques au bout de 5 heures d'observation. Aussi, dans la littérature scientifique à notre disposition, nous n'avons pas retrouvé d'études évaluant le risque hyperglycémiant de composés présentant un noyau imidazopyridinyl-chalcone substitué avec une entité de type hydroxyle ou diméthylamine. Le caractère non hyperglycémiant comme l'ont prouvé nos résultats chez les rats normoglycémiques peut être un avantage qu'on pourrait attribuer au noyau imidazopyridinyl-chalcone. Par ailleurs, les composés V1 et V2 n'ont pas induit d'hypoglycémie, risque décrit avec la majorité des anti-inflammatoires non stéroïdiens [6]. Cela constituerait un avantage supplémentaire de l'emploi de ces chalcones en

thérapeutique comme potentiels composés doués de propriétés anti-inflammatoires.

● Effet ulcérogène

Bien que les composés V1 et V2 aient montré un effet anti-inflammatoire semblable, V2 a été retenu pour l'étude de l'effet ulcérogène car il a non seulement déployé un effet analgésique supérieur à celui de V1 [13], mais il est également porteur d'un substituant électro-attracteur rare de type diméthylamine.

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est très répandue, et l'action de ces médicaments s'exerce par l'inhibition des cyclooxygénases 1 et/ou 2, avec pour corollaire l'inhibition de la synthèse des prostaglandines [4,18]. Parmi les effets indésirables redoutés de l'administration des AINS figurent les troubles gastriques d'intensités variables pouvant aboutir à la formation d'ulcères hémorragiques [5,9].

L'administration du composé V2 à la dose de 50 mg/kg pc chez le rat, n'a pas provoqué de pétéchies ni de lésions par brûlures gastriques comparativement au kétoprofène (substance anti-inflammatoire de référence) qui, à la même

dose, a induit des lésions et des pétéchies de grade 2 selon l'échelle de Adami [1].

Nous n'avons pas retrouvé, au terme de notre recherche bibliographique, d'études évaluant l'effet non ulcérogène de composés présentant un noyau imidazopyridinyl-chalcone substitué avec une entité de type diméthylamine. A l'inverse, de nombreux travaux de recherches utilisant ce noyau imidazopyridinyl-chalcone associé à divers substituants ont démontré son caractère non ulcérogène et cytoprotecteur [2, 11].

CONCLUSION

Le profil chimique imidazopyridinyl-chalcone substitué par des groupements électro-donneurs de type hydroxyle ou diméthylamine, pourrait constituer un vecteur pharmacophore prometteur pour la synthèse de potentiels molécules d'intérêts thérapeutiques, notamment anti-inflammatoires, non ulcérogènes et dénués d'effets sur la glycémie de base.

CONFLITS D'INTERETS

Les auteurs déclarent aucun conflit d'intérêt pour la réalisation de cette étude.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Professeur Ouattara Mahama (Laboratoire de Chimie Organique et Thérapeutique de l'Unité de Formation et de Recherche des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques) et Monsieur Ouople Memin Clément (Laboratoire de Pharmacologie de l'Unité de Formation et de Recherche des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques).

REFERENCES

- Adami A. Gastric erosions in the rat: Effects of immobilization at different points in the activity cycle. *Science*. 1964; 145(3630): 406-7.
- Bailey N, Bamford M, Brissy D, Brookfield J, Demont E, Elliott R, et al. Orally active C-6 heteroaryl-and heterocyclyl-substituted imidazo [1, 2-a] pyridine acid pump antagonists (APAs). *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2009; 19(13): 3602-6.
- Dostaler D, Benhamo N. La résistance chez les plantes : Principes de la stratégie défensive et applications agronomiques. *Phytoprotection*. 2009; 90(2): 47-8.
- Ferreira S, Moncada St and Vane J. Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. *Nature New Biology*. 1971; 231(25): 237-9.
- Fromm D. Drug-induced gastric mucosal injury. *World Journal of Surgery*. 1981; 5(2): 199-204.
- Glasser L, Alt-Tebacher M and Schlienger J. Hypoglycémies iatrogènes: Iatrogenic hypoglycemias. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2011; 5(4): 377-81.
- Jin F, Jin X, Jin Y, Sohn D, Kim S, Sohn D and al. Structural requirements of 2', 4', 6'-tris (methoxymethoxy) chalcone derivatives for anti-inflammatory activity: the importance of a 2'-hydroxy moiety. *Archives of Pharmacology Research*. 2007; 30(11): 1359-67.
- Louhimies S. Directive 86/609/EEC on the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. *Altern Laboratory Animals Atla*. 2002; 30(2): 217-9.
- McIntosh J, Byth K, et Piper A. Environmental factors in etiology of chronic gastric ulcer: a case control study of exposure variable before the first symptoms. *Gut*. 1985; 26(8): 789-98.
- Morot-Gaudry J. Métabolisme secondaire : quelques aspects. *Biologie végétale croissance et développement*. Dunod Paris. 2012 : 217-227.
- Palmer A, Chrismann S, Münch G, Brehm C, Zimmermann P, Buhr W and al. Spiro (imidazo [1, 2-a] pyrano [2, 3-c] pyridine-9-indenes) as inhibitors of gastric acid secretion. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2009; 17(1): 368-84.
- Petrović S, Dobrić S, Mimica-Dukić N, Simin N, Kukić J, and Niketić M. The anti-inflammatory, gastroprotective and anti-oxidant activities of Hieracium gymnocephalum extract. *Phytotherapy Research*. 2008; 22(11): 1548-51.
- Kouakou SL, Ouattara M, Coulibaly S, N'Guessan JP, Irie-N'Guessan AG et Kouakou-Siransy G. Analgesic and anti-inflammatory properties of synthesized imidazopyridinyl-chalcones: Relationship activity and structure. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2018; 8(11): 108-14.
- Singh P, Raj R, Kumar V, Mahajan M, Bedi P, Kaur T, and al. 1,2,3- Triazole tethered β -lactam-Chalcone bifunctional hybrids: Synthesis and anticancer evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012; 47: 594-600.
- Sissouma D, Ouattara M, Koné M, Menan H, Adjou A and Ouattara L. Synthesis and in vitro Nematicidal Activity of New Chalcones Vectorised by Imidazopyridine. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011; 5(18): 2086-93.
- Srivastava S, Sonkar R, Mishra S, Tiwari A and al. Antidyslipidemic and antioxidant effects of novel lupeol-derived Chalcones. *Lipids*. 2013; 48(10): 1017-27.
- Treutter D. "Significance of flavonoids in plant resistance: a review. *Environmental Chemistry Letters*. 2006; 4(3): 147.
- Vane John Robert. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature new biology*. 1971; 231(25): 232-5.