



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE
RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 04

ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE ET ANTIHYPERGLYCEMIANTE IN VITRO DE CERTAINS DERIVES PYRIDAZINIQUE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Monsieur Soufiane LAKSIR

Né le 20 Février 1996 à Rabat

Ancien Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Pyridazinones, Activité antidiabétique, Activité antioxydante, Stress oxydatif, diabète.

Membres du Jury :

Monsieur M'hammed ANSAR

Professeur de Chimie Organique

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Moulay El Abbes FAOUZI

Professeur de Pharmacologie

Monsieur Youssef RAMLI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقُ اللَّهِ الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

****Enseignant militaire***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National

PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie

****Enseignant militaire***

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

****Enseignant militaire***

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*

Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie

****Enseignant militaire***

Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUFI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*

O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie

****Enseignant militaire***

Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Rabat

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat

****Enseignant militaire***

Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSCHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERREGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

****Enseignant militaire***

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Pharmacie

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*

Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la*

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique

****Enseignant militaire***

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*
Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Hyg.
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad

Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie
Anesthésie-Réanimation

****Enseignant militaire***

Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*

Pr. ACHBOUK Abdelhafid*

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*

Pr. BASSIR Rida Allah

Pr. BOUATTAR Tarik

Pr. BOUFETTAL Monsef

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Pr. BOUZELMAT Hicham*

Pr. BOUKHRIS Jalal*

Pr. CHAFRY Bouchaib*

Pr. CHAHDI Hafsa*

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*

Pr. DAMIRI Amal*

Pr. DOGHMI Nawfal*

Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir

Pr. EL ANNAZ Hicham*

Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*

Pr. EL HJOUJI Abderrahman*

Pr. EL KAOUI Hakim*

Pr. EL WALI Abderrahman*

Pr. EN-NAFAA Issam*

Pr. HAMAMA Jalal*

Pr. HEMMAOUI Bouchaib*

Pr. HJIRA Naouafal*

Pr. JIRA Mohamed*

Pr. JNIENE Asmaa

Pr. LARAQUI Hicham*

Pr. MAHFOUD Tarik*

Pr. MEZIANE Mohammed*

Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*

Pr. MOUZARI Yassine*

Pr. NAOUI Hafida*

Pr. OBTEL MAJDOULINE

Hyg.

Pr. OURRAI ABDELHAKIM*

Pr. SAOUAB RACHIDA*

Pr. SBITTI YASSIR*

Pr. ZADDOUG OMAR*

Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*

Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*

Pr. ATOUF OUFAA

Pr. BAKALI Youness

Oncologie Médicale

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Génycologie-Obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie-Générale

Cardiologie

Traumatologie-Orthopédie

Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique

Neuro-chirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation

Pharmacie-Galénique

Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophtalmologie

Parasitologie-Mycologie

Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique

Oncologie Médicale

Immunologie

Chirurgie Générale

****Enseignant militaire***

Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Faciale
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des

 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-phtisiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*

Dédicaces

Je dédie cette thèse à...

A ALLAH

*le Tout Puissant qui m'a guidé sur le bon chemin et m'a donné la
force de pouvoir dépasser toutes les difficultés.*

A mes très chers affectueux parents

À ces deux personnes qui m'ont donné tant d'amour, d'affection et de bonheur, qui ont fait tellement de sacrifices pour mon éducation et mes études, qui m'ont apporté leur support et leur générosité tout au long de ma vie et qui continuent encore à m'entourer de leur grande affection.

Que Dieu, le Tout-Puissant, vous garde, mes chers parents, et vous donne santé et bonheur.

Chère mère et cher père, aucune dédicace ne peut exprimer ma profonde gratitude et mon grand amour.

A mes très chères sœurs

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude pour le soutien inconditionnel que vous représentez pour moi.

Je remercie mes amis et mes collègues qui m'ont apporté leur soutien intellectuel et moral tout au long de ma démarche, en particulier Hamza ASSILA, Salma MORTADA et Otman EL GOURRAMI.

Remerciements

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Monsieur Jaouad EL HARTI

***Professeur de chimie thérapeutique à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie Rabat.***

Nous souhaitons vous adresser nos sincères remerciements pour avoir accepté de diriger ce travail et pour en avoir vérifié l'élaboration avec patience et disponibilité.

Votre engagement dans votre travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le modèle que nous serons toujours heureux de suivre.

Mais au-delà de tous les mots de remerciement que nous vous adressons, nous tenons à saluer en vous votre gentillesse, et votre générosité. Ce fut un plaisir de travailler avec vous durant cette période.

Que ce travail soit conforme à la confiance que vous avez placée en nous.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur My El Abbes FAOUZI

*Professeur de pharmacologie à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie Rabat.*

Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger notre thèse et de m'avoir accueilli au sein du Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie. Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple. Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude, de respect et d'admiration les plus sincères.

A Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur M'hammed ANSAR

***Professeur de chimie thérapeutique à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie Rabat.***

*Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être
le président de ce travail.*

*Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration de
votre grande compétence professionnelle et de votre généreuse sympathie.*

Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond respect

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur Youssef RAMLI

***Professeur de chimie thérapeutique à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie Rabat.***

Nous vous remercions de nous avoir aidés dans l'élaboration de ce travail. Nous garderons un très bon souvenir de votre sollicitude et de votre dévouement au travail.

Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde gratitude. Votre bonté humaine appréciée, vos compétences et vos qualités humaines n'ont jamais cessé de susciter notre grande admiration.

Veillez trouver ici l'assurance de nos sentiments les plus respectueux.

Liste des abréviations

Abréviations

ABTS	: 2,2-azinobis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonate)
ACD	: Acidocétose diabétique
ADN	: L'acide désoxyribonucléique
AGE	: Glycation avancée
ATP	: Adénosine triphosphate
BHA	: Hydroxyl anisole butylé
BHT	: Hydroxyrotoluène butylé
CAT	: Catalase
CCM	: Chromatographies sur couche mince
DG	: Diabète gestationnel
DMSO	: diméthylsulfoxyde
DNS	: Acide 3,5-dinitrosalicylique
DPP-4	: Dipeptidyl peptidase-4
DPPH	: 2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyl
DSG	: Diabète sucré gestationnel
DT1	: Diabète de type 1
DT2	: Diabète de type 2
Ech	: Echantillon
ERO	: Espèces réactives de l'oxygène
GAJ	: Glycémie à jeun
GLP-1	: Glucagon-like peptide-1
GLT-2	: Sodium-glucose de type 2
GPx	: La glutathion peroxydase
GRx	: Glutathion réductase
GSH	: Glutathion réduit
GSSG	: Glutathion oxydé
H2O2	: Peroxyde d'hydrogène
H3R	: Récepteur H3
HbA1c	: Hémoglobine glyquée
HDL	: Lipoprotéines de haute densité
HGPO	: Hyperglycémie provoquée par voie orale

IMC	: Indice de masse corporelle
IR	: Insulinorésistance
LDL	: Lipoprotéines de faible densité
MDA	: Malondialdéhyde
MRC	: Maladie rénale chronique
NDGA	: Acide nordihydroguarétique
NO	: Oxyde nitrique
O₂	: Oxygène
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ONPG	: o-nitrophényle β-D-galactopyranoside
P₂S₅	: Pentasulfure de diphosphore
PG	: Gallate de propyle
pNPG	: p-nitrophényl alpha-D-glucopyranoside
POCl₃	: Oxychlorure de phosphore
PTG	: Produits finaux de glycation
RD	: Rétinopathie diabétique
RNS	: Espèces réactives de l'azote
ROS	: Espèces réactives de l'oxygène
SFD	: Société Francophone du Diabète
SOD	: Superoxyde dismutase
TBHQ	: Hydroquinone de butyle tertiaire
TCA	: Acide trichloracétique

Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Formule chimique de la pyridazin-3(2H)-one	4
Figure 2 : Les activités biologiques des pyridazinones.....	5
Figure 3 : Schéma de synthèse d'une série de molécules dérivées la pyridazinone benzènesulfonamide.....	6
Figure 4 : Schéma de synthèse des dérivés pyridazinoniques N-substituées par la benzènesulfonylurée.	10
Figure 5 : structures de quelques antioxydants non enzymatiques	21
Figure 6 : insulino-résistance et stress oxydant.....	25
Figure 7 : Conséquences fonctionnelles et cellulaires des produits finaux de glycation avancée. Rôle dans les complications du diabète.....	26
Figure 8 : Le diabète et la fonction des cellules Bêta.....	27
Figure 9 : Métabolisme du glucose par l'insuline et par le tissu adipeux.....	28
Figure 10 : Top 10 des pays ou territoires classés selon le nombre d'adultes (20 à 79 ans) atteints de diabète en 2021 et 2045.....	31
Figure 11 : Traitement du diabète de type 2 selon la Haute Autorité de Santé (HAS, 2007, 2013).	38
Figure 12 : Schéma général d'obtention des dérivés de pyridazine.....	44
Figure 13 : Forme zwitterionique de P2S5 dans la pyridine	46
Figure 14 : Mécanisme réactionnel proposé pour la thionation des pyridazin-3(2H) -ones par le P2S5.....	46
Figure 15 : Mécanisme réactionnel de la réaction de chloration des pyridazin-3(2H) -ones	47
Figure 16 : Réduction du DNS par l' α -amylase	53
Figure 17 : Réaction d'hydrolyse de l'oNPG par la β -galactosidase	55
Figure 18 : effet inhibiteur des produits sur l' α -glucosidase	58
Figure 19 : effet inhibiteur des produits sur l' α -amylase	59
Figure 20 : Structure chimique du radical libre DPPH•.....	60

Figure 21: Réduction du radical DPPH•	60
Figure 22: la réduction du complexe jaune Fe ³⁺ _ TPTZ (fer 2, 4,6-tripyridyls-triazine) et l'apparition d'une couleur bleue dû à la formation de Fe ²⁺ _ TPTZ.....	62
Figure 23: L'activité antioxydante des composés et standard en utilisant la méthode DPPH.	64
Figure 24: L'activité antioxydante des composés et standard en utilisant la méthode FRAP.....	65

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classe pharmacologique de quelques dérivés pyridazinoniques.....	5
Tableau 2 : Caractéristiques des antidiabétiques	39
Tableau 3 : Les valeurs IC50 des dérivés de pyridazine pour l'inhibition de l' α -Glucosidase et l' α -amylase	58
Tableau 4 : Les résultats de l'activité antioxydante des composés avec le test FRAP et DPPH.....	64

Sommaire

Introduction générale	1
Première partie : Synthèse bibliographique	3
Chapitre I : Les pyridazinones	4
I) Introduction.....	4
II) Activités pharmacologiques	5
II.1 Activité anticancéreuse	6
II.2 Activités antibactériennes et antifongiques.....	8
II.3 Activité antivirale	10
II.4 Activité antidiabétique	10
II.5 Activité antioxydante.....	11
II.6 Activités antihypertensives	11
II.7 Récepteur H3 de l’histamine.....	12
II.8 Activités anti-inflammatoires.....	13
II.9 Activités analgésiques.....	14
II.10 Activité inhibitrice de l’agrégation plaquettaire	15
Chapitre II : Radicaux libres et pouvoir antioxydant	16
I) Introduction.....	16
II) Caractéristiques des radicaux libres et des oxydants.....	16
III) Génération de radicaux libres et d’oxydants	17
IV) Activités bénéfiques des radicaux libres et des oxydants	18
V) Activités deleterieuses des radicaux libres et des oxydants et pathogenèse.....	19
VI) Classement des antioxydants.....	20
VI.1 Les antioxydants primaires ou naturels	20
VI.2 Antioxydants secondaires ou synthétiques	22
VII) Activité antioxydante	23
VII.1 Définition	23
VII.2 Méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante	23
VIII) Stress oxydant et diabète	24

Chapitre III : Diabète.....	27
I) Introduction.....	27
II) Définition et pathogenèse du diabète	27
III) Types de diabète	29
III.1 Le diabète de type 1.....	29
III.2 Le diabète de type 2.....	29
III.3 Le diabète sucré gestationnel (DSG).....	29
III.4 Les types spécifiques de diabète	30
III.5 Les formes hybrides de diabète.....	30
IV) Épidémiologie	30
IV.1 Le diabète dans le monde	30
IV.2 Le diabète au Maroc	32
V) Symptômes et diagnostic.....	32
V.1 Symptômes.....	32
V.2 Test sanguin pour le diagnostic du diabète	32
V.2.1 L'analyse de la glycémie à jeun (GAJ)	33
V.2.2 Valeur du glucose plasmatique à tout moment	33
V.2.3 Le test HGPO (Hyperglycémie provoquée par voie orale)	33
V.2.4 Test de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)	33
VI) Complications du diabète.....	34
VI.1 Les Complications aiguës.....	34
VI.2 Les complications chroniques.....	34
VII) La gestion du diabète.....	36
VII.1 Traitement non pharmacologique	36
VII.2 Traitement pharmacologique.....	36
VII.2.1 Traitement pharmacologique du diabète de type 1	36
VII.2.2 Traitement pharmacologique du diabète de type 2	37
Chapitre IV : inhibiteurs d' α -glucosidases.....	40
I) Introduction.....	40

II) Revue de la digestion des carbohydrate et du role des α -glucosidases et de la β -galactosidase.....	40
III) Le rôle des inhibiteurs d' α -glucosidase dans le contrôle de la glycémie postprandienne	41
Deuxième partie : Partie expérimentale: étude de l'activité antioxydante et antihyperglycémiant	42
I) Introduction.....	43
II) Schéma de synthèse et structures chimiques des composés étudiés	45
II.1 Partie chimique théorique	45
II.1.1 Synthèse de la pyridazin-3(2H) -one	45
II.1.2 Synthèse de la pyridazin-3(2H) -thione	45
II.1.3 Synthèse de la 6-chloro-3-méthylpyridazine.....	47
II.2 Partie chimique expérimentale.....	48
II.2.1 Matériels et méthodes	48
II.2.2 Monographies	48
II.2.2.1 Synthèse de la pyridazin-3(2H) -one.....	48
1. Matières premières.....	48
2. Mode opératoire général	48
3. Réaction chimique	49
4. Caractérisation physico-chimique	49
II.2.2.2 Synthèse de la pyridazin-3(2H) -thione.....	50
1. Matières premières.....	50
2. Mode opératoire général	50
3. Réaction chimique	50
4. Caractérisation physico-chimique	51
II.2.2.3 Synthèse de la 6-chloro-3-méthylpyridazine	51
1. Matières premières.....	51
2. Mode opératoire général	52
3. Réaction Chimique	52
4. Caractérisation physico-chimique	52
III) Etude in vitro de l'activité antihyperglycémiant d'une série de dérivés pyridazinoniques	53
III.1 Test enzymatique d'inhibition de l' α -amylase.....	53

III.1.1 Principe	53
III.1.2 Réactif.....	54
III.1.3 Protocole expérimental	54
III.2 Test enzymatique d'inhibition de l' α -glucosidase.....	55
III.2.1 Principe	55
III.2.2 Réactif.....	56
III.2.3 Protocole expérimental	56
III.2.4 Préparation des échantillons	56
III.3 Présentation des Résultats.....	57
III.4 Interprétation des résultats	58
IV) Etude de l'activité antioxydante d'une série de dérivés pyridazinoniques	59
IV.1. Mesure du pouvoir antioxydant par le test DPPH.....	59
IV.1.1 Principe.....	59
IV.1.2 Réactifs	60
IV.1.3 Mode opératoire	61
IV.2 Mesure du pouvoir antioxydant par le test FRAP.....	62
IV.2.1 Principe.....	62
IV.2.2 Réactifs utilisés	62
IV.2.3 Mode opératoire	63
IV.3 Résultats	63
Conclusion générale.....	66
Résumés	68
Reference	72

Introduction générale

Le diabète sucré (DM) est une maladie évolutive caractérisée par une déficience en insuline et une résistance à l'insuline ou les deux. La glycémie à jeun et post-prandiale est élevée, exposant le patient à des complications aiguës et chroniques (micro et macrovasculaires) conduisant à la cécité, l'insuffisance rénale, les maladies cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux et les amputations. Le principe de ce travail est de réduire l'absorption digestive du glucose en inhibant les enzymes de la digestion des glucides. Cette inhibition a l'avantage de limiter les effets de la glycémie postprandiale et ainsi de baisser le risque de ces complications.(1).

Le diabète s'accompagne généralement d'une production accrue de radicaux libres ou d'une altération des défenses antioxydantes. Les mécanismes par lesquels l'augmentation du stress oxydatif est impliquée dans les complications diabétiques sont partiellement connus. Ainsi, l'utilisation d'antioxydants dans le diabète peut présenter un grand intérêt pour la prévention de la maladie.

Ce travail vise à étudier les activités antioxydantes et antihyperglycémiques des dérivés pyridaziniques, synthétisés au laboratoire de chimie thérapeutique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

Ce travail est divisé en 2 parties :

- La 1ère partie : synthèse bibliographique sur les activités biologiques des dérivés pyridaziniques, le diabète et le stress oxydatif.
- La 2ème partie : la partie expérimentale, sous divisée en 2 parties :
 - Les produits synthétisés,
 - Etude des activités antioxydantes et antihyperglycémique.

Première partie :
Synthèse bibliographique

Chapitre I : Les pyridazinones

I) Introduction

La pyridazinone est une molécule di-azotée hétérocyclique de formule chimique $C_4H_4N_2$ (2)(Figure 1).

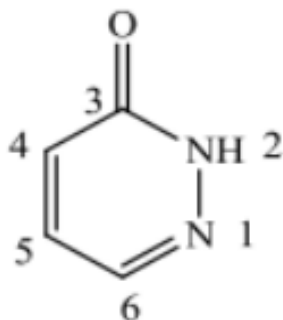


Figure 1 : Le cycle de la pyridazin-3(2H)-one

Les composés hétérocycliques basés sur le squelette de la pyridazine ont été cités comme des pharmacophores biologiquement actifs importants dans le domaine de la chimie médicinale, fournissant une large gamme de médicaments sûrs et efficaces (tableau 1) (3).

Ils ont été signalés comme possédant une large gamme d'activités biologiques, notamment une activité antivirale et anticancéreuse, antituberculeuse, antihypertensive et antimicrobienne.(4).

Comme nous ne pouvons pas mentionner tous les travaux, nous allons essayer de donner quelques exemples de chaque activité et surtout les dernières recherches.

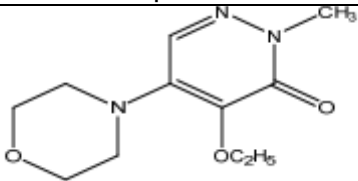
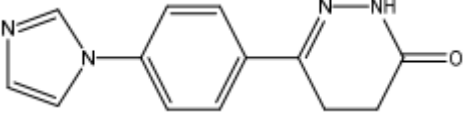
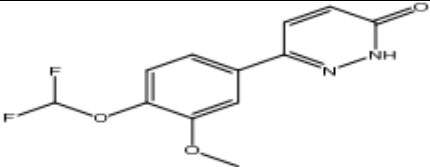
Nom du composé	Structure chimique	Classe pharmacologique
Emorfazone		Analgésique(5)
Imazodan		Cardiotonique(6)
Zardaverine		Inhibiteur de la Phosphodiesterase III/IV(7)

Tableau 1 : Classe pharmacologique de quelques dérivés pyridazinoniques.

II) Activités pharmacologiques

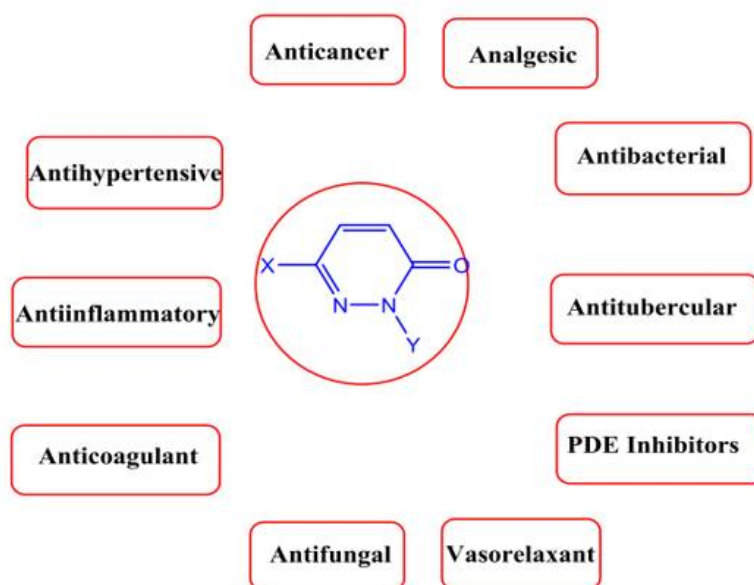
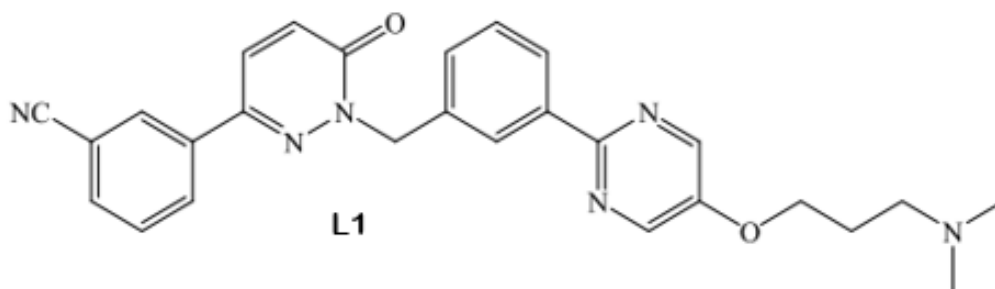


Figure 2: Les activités biologiques des pyridazinones.

II.1 Activité anticancéreuse

Les travaux de D. Dorsch(8). Le composé **L1** a montré une activité inhibitrice puissantes et sélective de la kinase c-Met.

Les travaux de S. Zhou et al (9) ont développé une classe d'inhibiteurs de c-Met kinase à base de 4-pyridine.



Le travail de A. Shamim et al (10) a évalué l'activité anticancéreuse d'une série de 6-(4-hydroxy-2-méthylphényl)-2-(p-sulfamylphényl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one. La molécule **L2** a montré une forte activité contre HL-60 (TB) (leucémie), SR (leucémie), NCI-H522 (cancer du poumon humain) et BT-549 (cancer du sein).

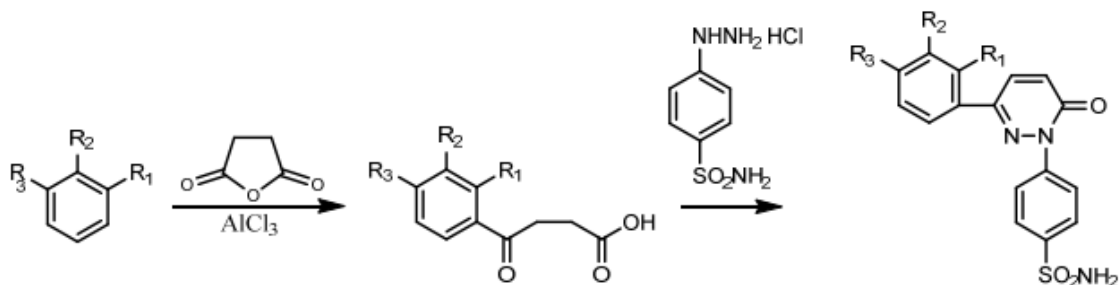
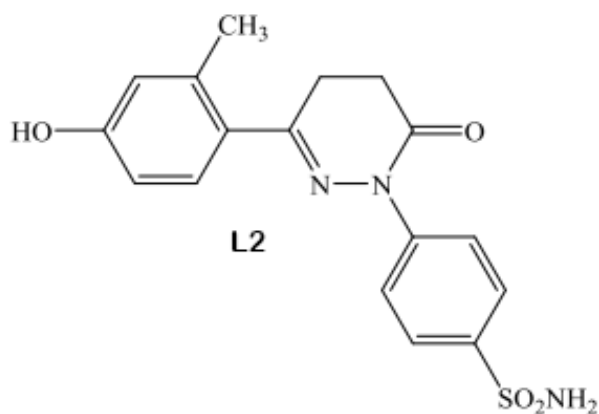
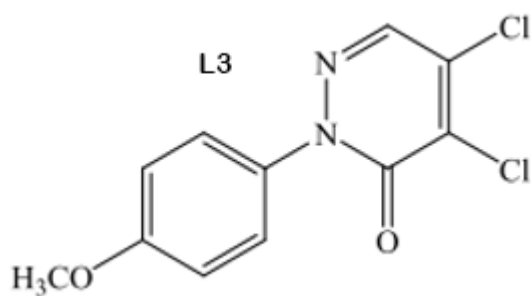


Figure 3 : Schéma de synthèse d'une série de molécules dérivées la pyridazinone benzènesulfonamide

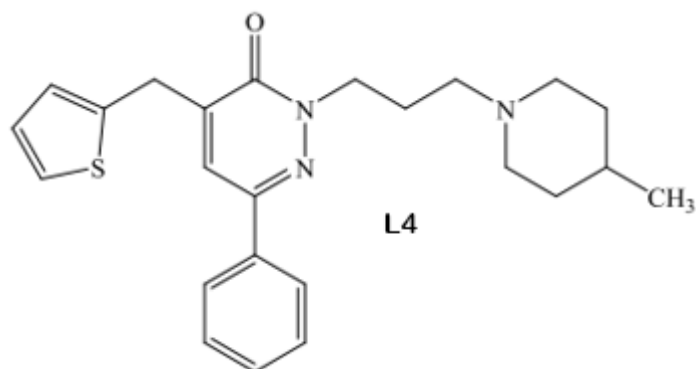


Une autre étude a montré que la *p*-méthoxyphényldichloropyridazinone **L3** (11) inhibe bien la croissance tumorale, en particulier la lignée cellulaire (MAC-16).



Les travaux de P. Selvakumar et al (12) . Les composés dérivés de la *pyridopyridazin3(2H)-one* obtenus ont montré une activité cytotoxique contre les cellules MCF7.

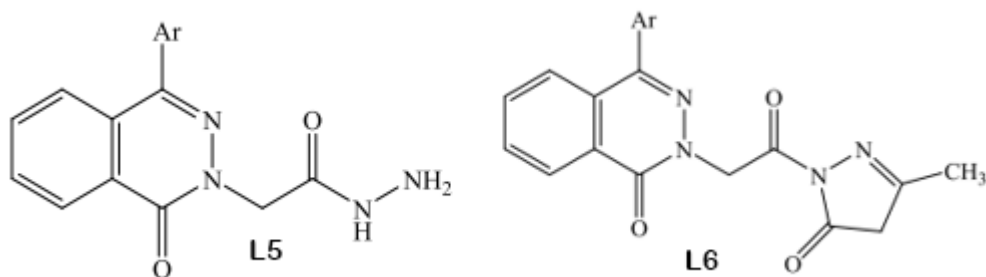
Les travaux de M. S. R. Murty (13). Le composé **L4** a montré une bonne activité anticancéreuse.



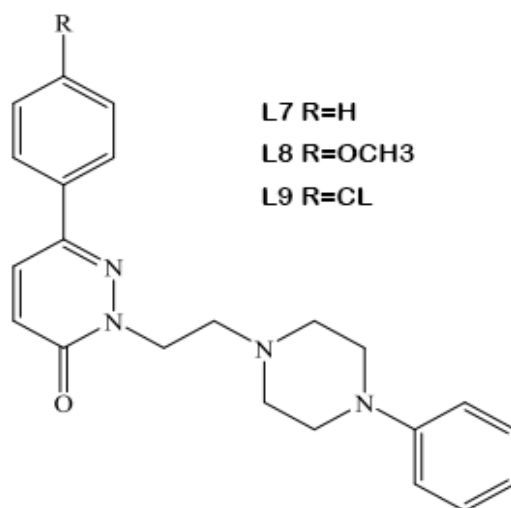
II.2 Activités antibactériennes et antifongiques

Les travaux de P. Nagle et al (14). Un certain nombre de ces composés ont montré une activité bactéricide et fongicide intéressante.

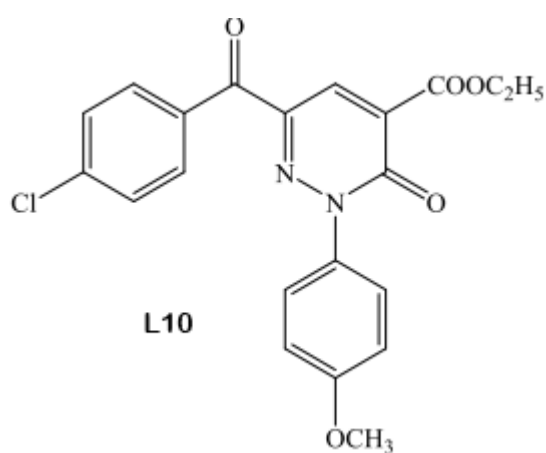
Les molécules **L5** et **L6** (15) ont été synthétisées pour évaluer leurs activités antifongiques et antimicrobiennes. Ces molécules ont montré des résultats positifs.



En 2013, D. Tiriyaki et al (16) ont développé une méthode pour la synthèse de nouveaux dérivés pyridazin-3(2H)-one 2 et 6 substitués. Les composés **L7**, **L8** et **L9** ont montré une activité antifongique contre *C. albicans* et *C. krusei*.

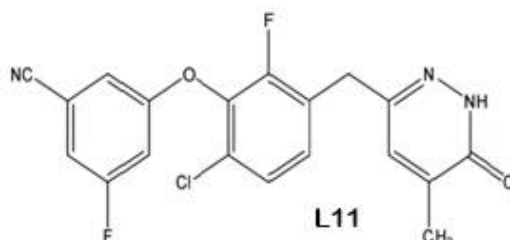


Le composé **L10** dérivé de l'acide 6-(4-chlorobenzoyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylique a montré un effet inhibiteur sur la croissance de la bactérie *Bacillus subtilis*, qui était comparable à celui de l'ampicilline, utilisée comme composé de référence.(17)



II.3 Activité antivirale

En 2008, Sweeney et al. ont évalué une série de benzylpyridazinones en tant qu'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcription inverse du VIH-1 (INNTI). Dans cette série, plusieurs composés comme le L11 ont montré une bonne activité contre les virus de type sauvage et les virus résistants aux INNTI, avec une bonne pharmacocinétique (18).



Les travaux de Venkatraj et al. Trois dérivés de diarylpyridazinone ont montré une activité contre le VIH-1(19).

II.4 Activité antidiabétique

des dérivés pyridazinoniques N-substituées par la *benzènesulfonylurée* en 2009 ont montré une activité antihyperglycémique puissante(20) . (Figure 4).

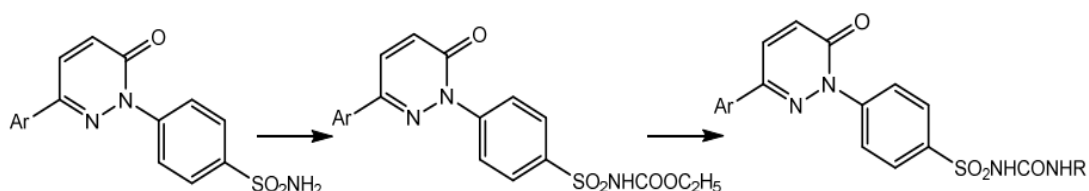
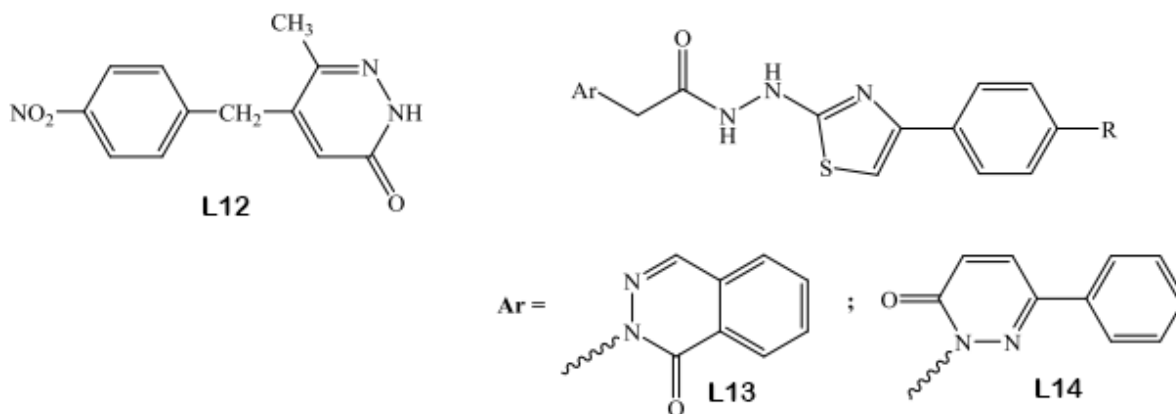


Figure 4 : synthèse des dérivés pyridazinoniques N-substituées par la benzènesulfonylurée.

En ce qui concerne l'activité antidiabétique, d'autres études ont été menées, principalement basées sur l'activité inhibitrice de l'aldose réductase(21).

II.5 Activité antioxydante

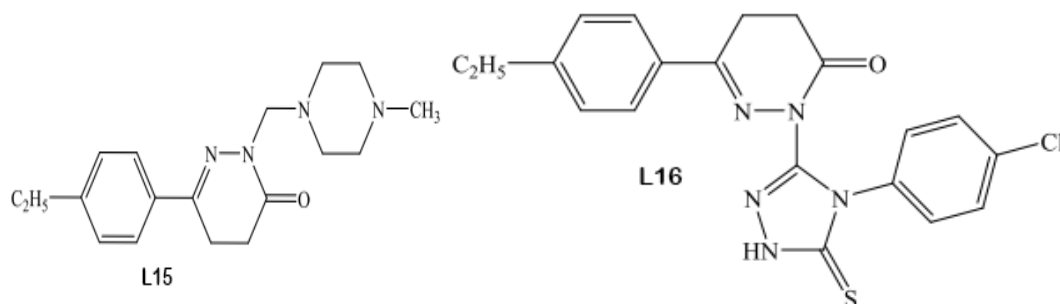
Les travaux de S. El Marrakchi et al (22) (molécule **L12**) et C. Yamalı et al (23) (molécules **L13** et **L14**), ont montré un intérêt pour les 5-benzyl-6- méthylpyridazin-3(2H)- ones en tant qu'agents antioxydants.



II.6 Activités antihypertensives

Les travaux de A. R. Siddiqui et al (24). Le composé **L15** a montré une bonne activité antihypertensives

Autres composés de la série 4,5- dihydropyridazin-3(2H)-one liés au 1,2,4-triazol ont été étudiés par les mêmes auteurs (25) pour leur activité antihypertensive. Le composé **L16** a montré une activité antihypertensive appréciable, comparable à celle du propranolol.



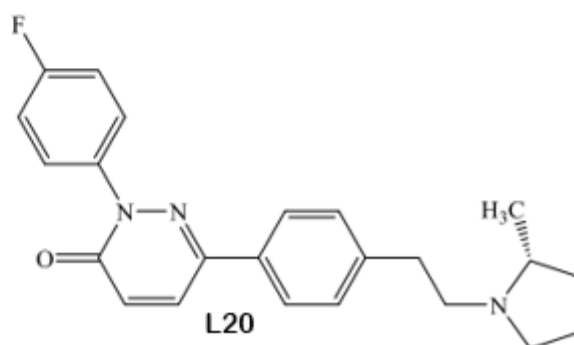
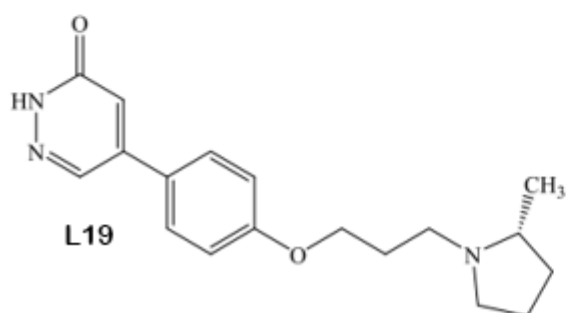
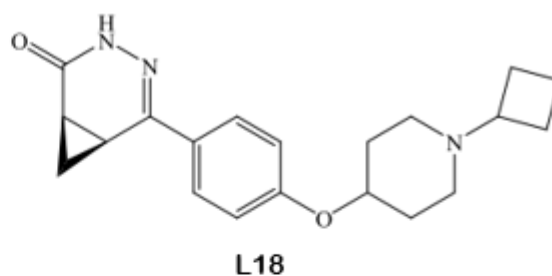
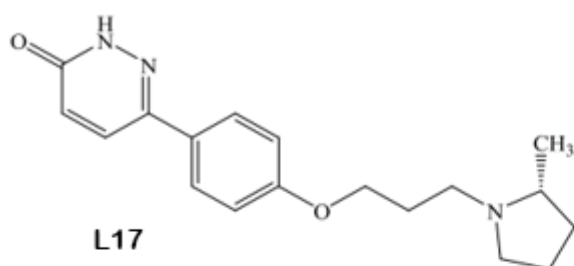
II.7 Récepteur H3 de l'histamine

Récemment, plusieurs travaux (26,27) ont proposé une nouvelle classe de pyridazin3(2H)ones. Les composés synthétisés, dont **L17**, se sont révélés être de puissants antagonistes du récepteur H3 de l'histamine.

Les travaux de R. L. Hudkins et al (composé **L18**) (28), et de N. C. Becknell et al (composé **L19**) (29) se sont concentrés sur ces hétérocycles en tant qu'antagonistes puissants du récepteur H3 de l'histamine in vivo

Les travaux de E. R. Bacon et al (30)

Les travaux de R. R. Dandu et al(31). Le composé L20

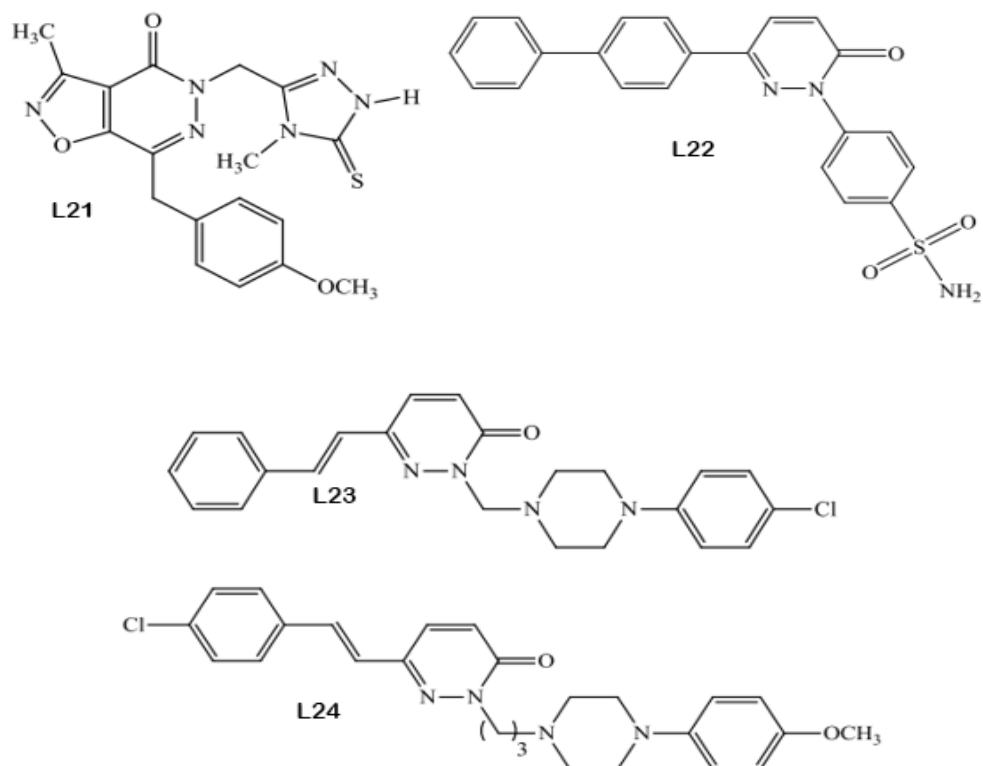


II.8 Activités anti-inflammatoires.

Des nouvelles *isoxazolo[4,5-d]pyridazin-4(5H)-ones*(32) ont été synthétisées. Le composé **L21** a montré le meilleur profil anti-inflammatoire en inhibant les enzymes COX-2 et 5-LOX.

Le composé *6-(4'-phénylphényl)-2-(4-sulfamoylphényl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one* **L22** (33) a montré une activité anti-inflammatoire comparable à celle du célécoxib.

Les travaux de M. M. Saeed et al (34). Les molécules **L23** et **L24** ont montré une activité anti-inflammatoire supérieure à celle de l'indométhacine.

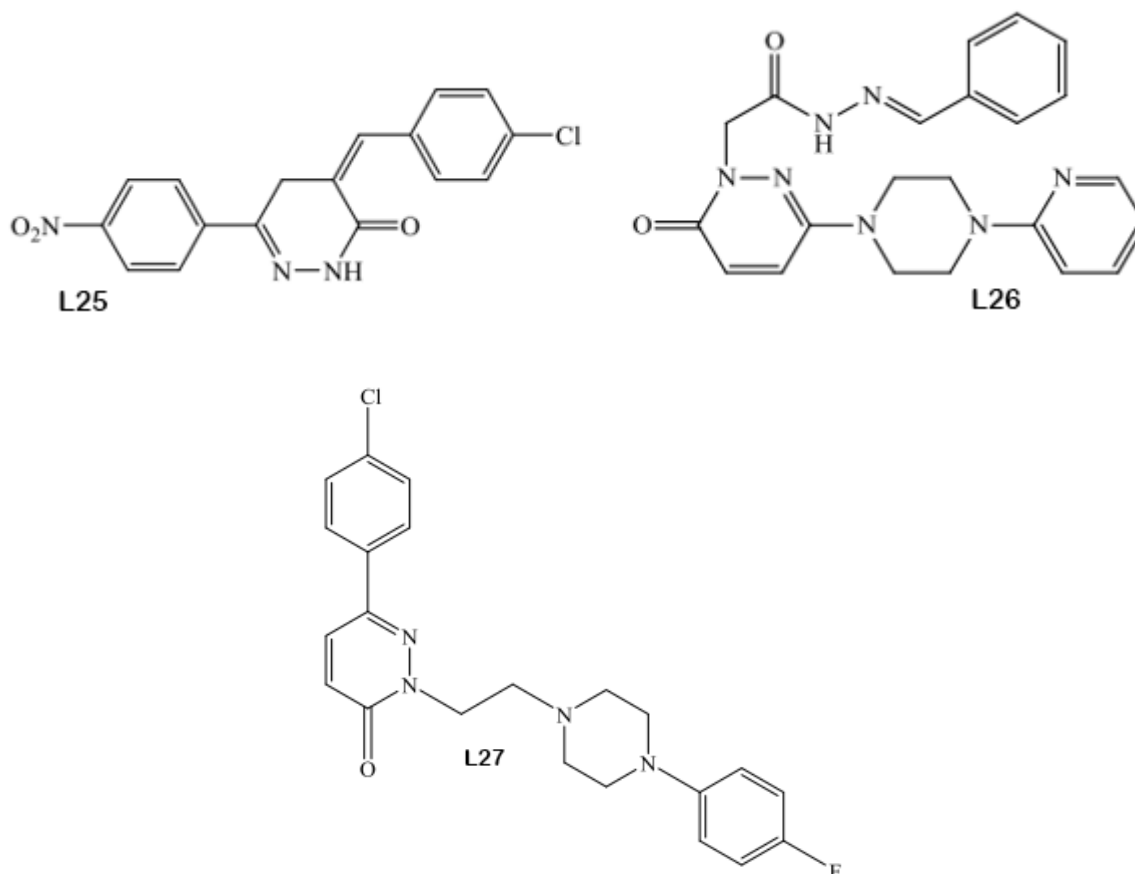


II.9 Activités analgésiques

M. Asif et al (35) ont synthétisé une nouvelle série de *6 nitrophénylpyridazin-3(2H)-ones* en 2012 et ont évalué leurs effets analgésiques sur la douleur induite par les plaques chauffantes. Le composé **L25** a montré une activité analgésique très significative.

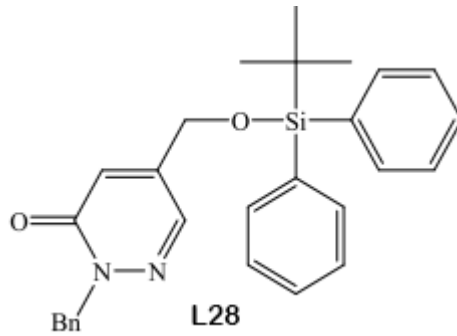
M. Gokce et al (36) ont synthétisé et évalué l'activité analgésique de certains dérivés de pyridazin-3(2H)-one-hydrazone. Le composé **L26** a montré une activité analgésique plus puissante que l'acide acétylsalicylique (ASA) et une activité anti-inflammatoire, de même intensité que l'indométhacine.

Les travaux de D. Tiryaki et al (37). Le composé **L27** a montré une bonne activité analgésique et anti-inflammatoire sans effet ulcérogène gastrique.



II.10 Activité inhibitrice de l'agrégation plaquettaire :

Les travaux de T. Costas et al (38). Le molécule L28. Ils ont rapporté des nouveaux dérivés inhibent l'agrégation plaquettaire et sont des vasodilatateurs.(39)



De plus, les dérivés pyridazinoniques présentent d'autres activités, il suffit de prendre comme exemples :

Activité inhibitrice de la phosphodiesterase (40,41), antiulcéreuse(42), cardiotoniques(43), anticonvulsivante(44), insecticide-acaricide(45) et Herbicide(46).

Chapitre II : Radicaux libres et pouvoir antioxydant

I) Introduction

Les antioxydants sont des molécules qui inhibent ou étouffent les réactions des radicaux libres et retardent ou inhibent les dommages cellulaires.(47)

L'oxygène est un élément indispensable à la vie. Lorsque les cellules utilisent l'oxygène pour générer de l'énergie, des radicaux libres sont créés à la suite de la production d'ATP (adénosine triphosphate) par les mitochondries. Ces sous-produits sont généralement des espèces réactives de l'oxygène (ROS) ainsi que des espèces réactives de l'azote (RNS) qui résultent du processus d'oxydoréduction cellulaire. Ces espèces jouent un double rôle en tant que composés à la fois toxiques et bénéfiques. L'équilibre délicat entre leurs deux effets antagonistes est clairement un aspect important de la vie. À des niveaux faibles ou modérés, les ROS et les RNS exercent des effets bénéfiques sur les réponses cellulaires et la fonction immunitaire. A fortes concentrations, ils génèrent un stress oxydatif, un processus délétère qui peut endommager toutes les structures cellulaires (47,48). Le stress oxydatif joue un rôle majeur dans le développement de maladies chroniques et dégénératives telles que le cancer, l'arthrite, le vieillissement, les maladies auto-immunes, les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives. Le corps humain dispose de plusieurs mécanismes pour lutter contre le stress oxydatif en produisant des antioxydants, qui sont soit produits naturellement in situ, soit fournis de manière externe par des aliments et/ou des suppléments. Les antioxydants endogènes et exogènes agissent comme des « piègeurs de radicaux libres » en prévenant et en réparant les dommages causés par les ROS et les RNS, et peuvent donc renforcer la défense immunitaire et réduire le risque de cancer et de maladies dégénératives.(49)

II) Caractéristiques des radicaux libres et des oxydants

ROS et RNS sont les termes décrivant collectivement les radicaux libres et d'autres dérivés réactifs non radicalaires également appelés oxydants. Les radicaux sont moins stables que les espèces non radicalaires, bien que leur réactivité soit généralement plus forte.(49)

Une molécule avec un ou plusieurs électrons non appariés dans son enveloppe externe est appelée un radical libre(48,50). Les radicaux libres se forment à partir de molécules via la

rupture d'une liaison chimique telle que chaque fragment garde un électron, par clivage d'un radical pour donner un autre radical et, également via des réactions redox(48,51).

Il existe de très nombreux radicaux libres, les principaux étant (52) :

- Anion superoxyde $O_2^{\circ-}$
- Radical hydroxyle $^{\circ}OH$
- Monoxyde d'azote NO°

Les radicaux libres biologiques sont donc des molécules très instables qui disposent d'électrons disponibles pour réagir avec divers substrats organiques tels que les lipides, les protéines, l'ADN(49).

III) Génération de radicaux libres et d'oxydants

La formation de ROS et de RNS peut se produire dans les cellules de deux manières : réactions enzymatiques et non enzymatiques. Les réactions enzymatiques générant des radicaux libres comprennent celles impliquées dans la chaîne respiratoire, la phagocytose, la synthèse des prostaglandines et le système du cytochrome P450 (48,53). Par exemple, le radical anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) est généré via plusieurs systèmes d'oxydases cellulaires tels que la NADPH oxydase, la xanthine oxydase, les peroxydases. Une fois formé, il participe à plusieurs réactions donnant divers ROS et RNS tels que le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle (OH^{\bullet}), le peroxydinitrite ($ONOO^-$), l'acide hypochloreux ($HOCl$), etc. H_2O_2 (un non radical) est produit par l'action de plusieurs enzymes oxydases, dont l'acide aminé oxydase et la xanthine oxydase. Le dernier catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine, et de la xanthine en acide urique. Le radical hydroxyle (OH^{\bullet}), le radical libre le plus réactif in vivo, est formé par la réaction de $O_2^{\bullet-}$ avec H_2O_2 en présence de Fe^{2+} ou Cu^+ (catalyseur). Cette réaction est connue sous le nom de réaction de Fenton(52,54). L'acide hypochloreux ($HOCl$) est produit par l'enzyme dérivée des neutrophiles, la myéloperoxydase, qui oxyde les ions chlorure en présence de H_2O_2 . Le radical oxyde nitrique (NO^{\bullet}) se forme dans les tissus biologiques à partir de l'oxydation de la L-arginine en citrulline par l'oxyde nitrique synthase(52,54)

Les radicaux libres peuvent être produits à partir de réactions non enzymatiques de l'oxygène avec des composés organiques ainsi que celles initiées par des rayonnements ionisants. Le processus non enzymatique peut également se produire pendant la phosphorylation oxydative (c'est-à-dire la respiration aérobie) dans les mitochondries (50,52,55)

Les ROS et RNS sont générés à partir de sources endogènes ou exogènes. Les radicaux libres endogènes sont générés par l'activation des cellules immunitaires, l'inflammation, le stress mental, l'exercice excessif, l'ischémie, l'infection, le cancer, le vieillissement. Les ROS/RNS exogènes résultent de la pollution de l'air et de l'eau, de la fumée de cigarette, de l'alcool, des métaux lourds ou de transition (Cd, Hg, Pb, Fe, As), de certains médicaments (cyclosporine, tacrolimus, gentamycine, bléomycine), des solvants industriels, de la cuisson (fumée viande, huile usée, graisse), rayonnement(55,56). Après pénétration dans l'organisme par différentes voies, ces composés exogènes sont décomposés ou métabolisés en radicaux libres(49).

IV) Activités bénéfiques des radicaux libres et des oxydants

A des concentrations faibles ou modérées, les ROS et RNS sont nécessaires au processus de maturation des structures cellulaires et peuvent agir comme des armes pour le système de défense de l'hôte. En effet, les phagocytes (neutrophiles, macrophages, monocytes) libèrent des radicaux libres pour détruire les microbes pathogènes envahisseurs dans le cadre du mécanisme de défense de l'organisme contre la maladie(47,57). L'importance de la production de ROS par le système immunitaire est clairement illustrée par les patients atteints de maladie granulomateuse. Ces patients ont un système membranaire NADPH oxydase défectueux qui les rend incapables de produire le radical anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), entraînant ainsi une infection multiple et persistante(55,57).

D'autres effets bénéfiques des ROS et RNS impliquent leurs rôles physiologiques dans la fonction d'un certain nombre de systèmes de signalisation cellulaire(53,58). Leur production par des isoformes de NADPH oxydase non phagocytaires joue un rôle clé dans la régulation des cascades de signalisation intracellulaire dans divers types de cellules non phagocytaires, notamment les fibroblastes, les cellules endothéliales, les cellules musculaires

lisses vasculaires, les myocytes cardiaques et le tissu thyroïdien. Par exemple, l'oxyde nitrique (NO) est un messager intercellulaire pour moduler le flux sanguin, la thrombose et l'activité neuronale(58). Le NO est également important pour la défense non spécifique de l'hôte et pour tuer les pathogènes intracellulaires et les tumeurs. Une autre activité bénéfique des radicaux libres est l'induction d'une réponse mitogène(52,58). En bref, les ROS/RNS à des niveaux faibles ou modérés sont vitaux pour la santé humaine.

V) Activités deleterieuses des radicaux libres et des oxydants et pathogenèse

Lorsqu'ils sont produits en excès, les radicaux libres et les oxydants génèrent un phénomène appelé stress oxydatif, un processus délétère qui peut gravement altérer les membranes cellulaires et d'autres structures telles que les protéines, les lipides, les lipoprotéines et l'acide désoxyribonucléique (ADN) (47,57).

Le stress oxydatif peut survenir lorsque les cellules ne peuvent pas détruire adéquatement l'excès de radicaux libres formés. En d'autres termes, le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre entre la formation et la neutralisation des ROS/RNS. Par exemple, le radical hydroxyle et le peroxy-nitrite en excès peuvent endommager les membranes cellulaires et les lipoprotéines par un processus appelé peroxydation lipidique. Cette réaction conduit à la formation de malondialdéhyde (MDA) et de composés diènes conjugués, qui sont cytotoxiques et mutagènes. La peroxydation lipidique se produit par une réaction radicalaire en chaîne, c'est-à-dire qu'une fois déclenchée, elle se propage rapidement et affecte un grand nombre de molécules lipidiques (56). Les protéines peuvent également être endommagées par les ROS/RNS, entraînant des modifications structurelles et une perte d'activité enzymatique(53,56). Les dommages oxydatifs à l'ADN entraînent la formation de différentes lésions oxydatives de l'ADN qui peuvent provoquer des mutations. Le corps dispose de plusieurs mécanismes pour contrer ces attaques en utilisant des enzymes de réparation de l'ADN et/ou des antioxydants(53,59). S'il n'est pas correctement régulé, le stress oxydatif peut induire diverses maladies chroniques et dégénératives ainsi que le processus de vieillissement et certaines pathologies aiguës (traumatisme, accident vasculaire cérébral).

VI) Classement des antioxydants

VI.1 Les antioxydants primaires ou naturels

Les composés endogènes dans les cellules peuvent être classés en antioxydants enzymatiques et en antioxydants non enzymatiques.

Les principales enzymes antioxydantes directement impliquées dans la neutralisation des ROS et des RNS sont : la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx) et la glutathion réductase (GRx)(60,61). La SOD, première ligne de défense contre les radicaux libres, catalyse la dismutation du radical anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par réduction. L'oxydant formé (H_2O_2) est transformé en eau et en oxygène (O_2) par la catalase (CAT) ou la glutathion peroxydase (GPx). L'enzyme sélénoprotéine GPx élimine H_2O_2 en l'utilisant pour oxyder le glutathion réduit (GSH) en glutathion oxydé (GSSG). La glutathion réductase, une enzyme flavoprotéique, régénère le GSH à partir du GSSG, avec le NADPH comme source de pouvoir réducteur. Outre le peroxyde d'hydrogène, la GPx réduit également les hydroperoxydes lipidiques ou non lipidiques tout en oxydant le glutathion (GSH)(47,51,57).

Les antioxydants non enzymatiques sont également divisés en antioxydants métaboliques et en antioxydants nutritifs. Les antioxydants métaboliques appartenant aux antioxydants endogènes sont produits par métabolisme dans le corps, tels que l'acide lipoïque, le glutathion, la L-arginine, la coenzyme Q10, la mélatonine, l'acide urique, la bilirubine, les protéines chélatrices de métaux, la transferrine, etc.(50,60) Alors que les antioxydants nutritifs appartenant aux antioxydants exogènes, sont des composés qui ne peuvent pas être produits dans le corps et doivent être apportés par des aliments ou des suppléments, tels que la vitamine E, la vitamine C, les caroténoïdes, les métaux traces (sélénium, manganèse, zinc), les flavonoïdes, les oméga- acides gras 3 et oméga-6, etc.(62)

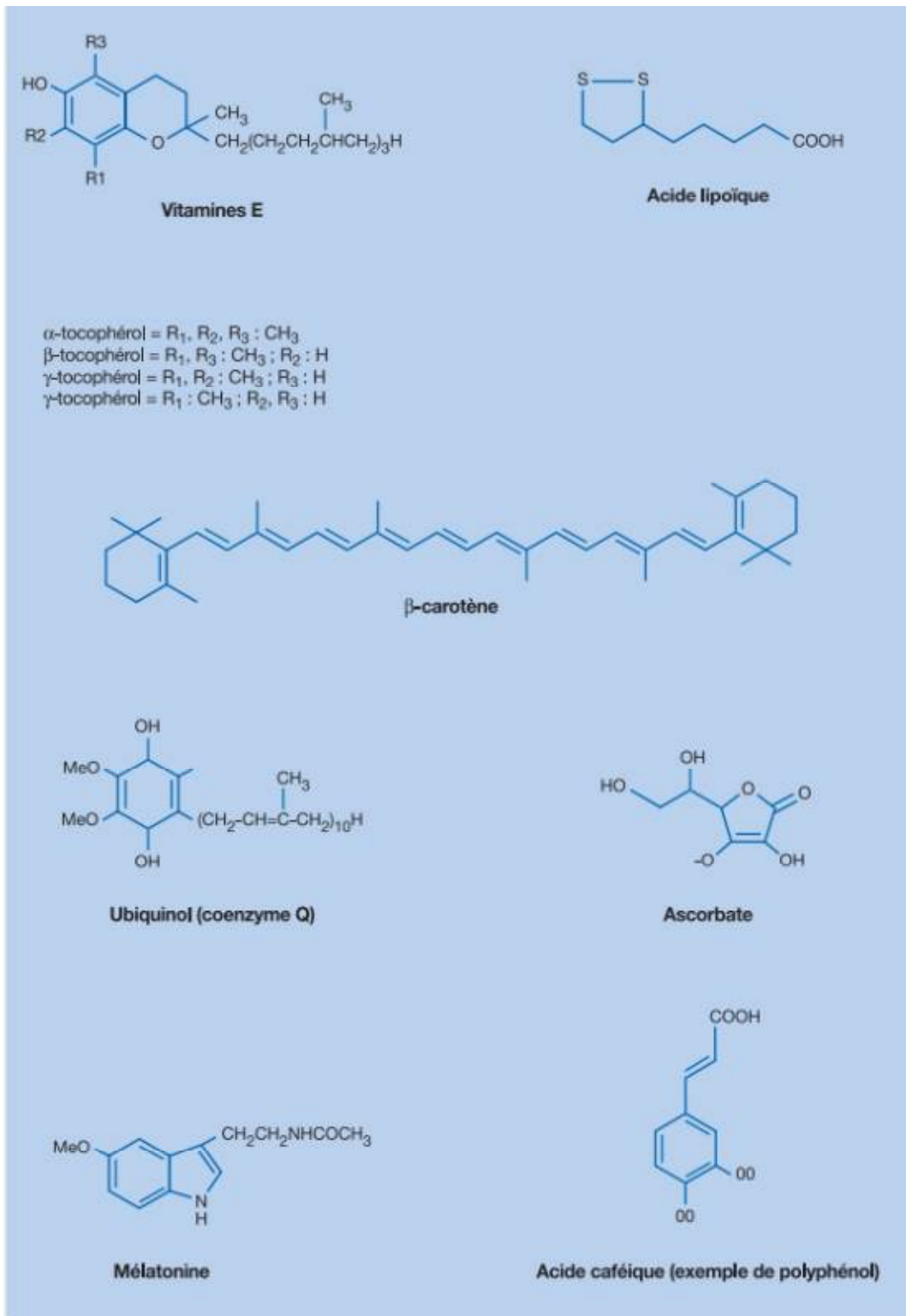
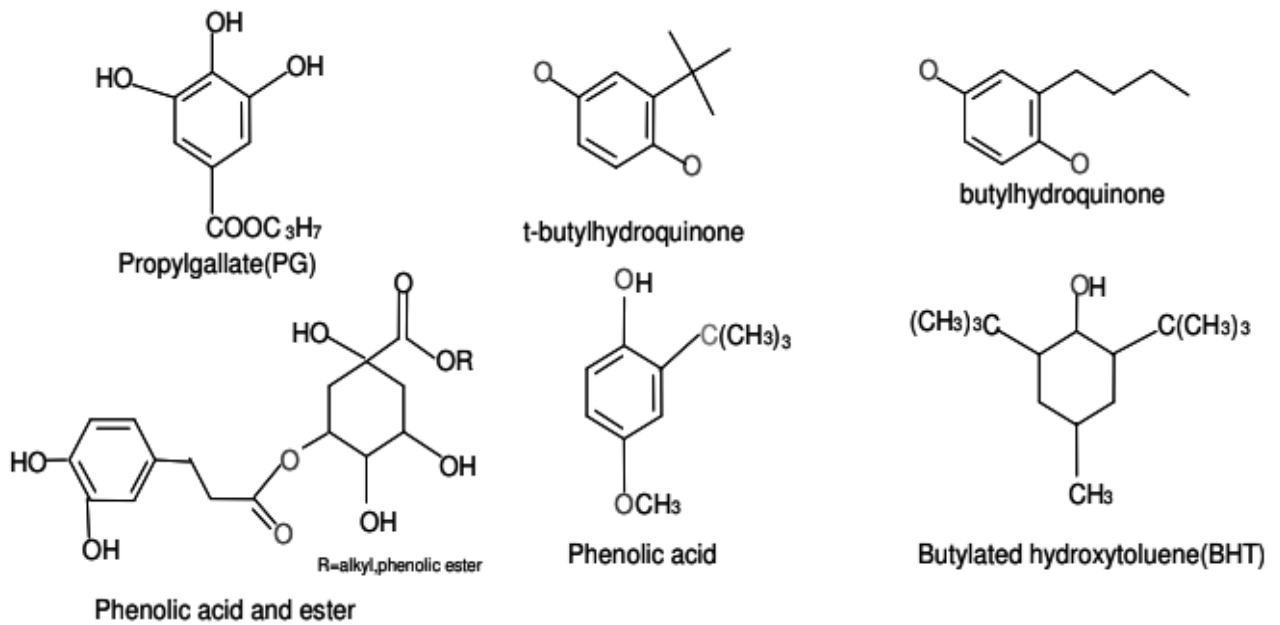


Figure 5: structures de quelques antioxydants non enzymatiques

VI.2 Antioxydants secondaires ou synthétiques

Il s'agit de composés phénoliques qui ont pour fonction de capturer les radicaux libres et d'arrêter les réactions en chaîne, notamment(63) :

- L'hydroxyl anisole butylé (BHA).
- L'hydroxyrotoluène butylé (BHT).
- Gallate de propyle (PG) et agent chélateur de métaux (EDTA).
- Hydroquinone de butyle tertiaire (TBHQ).
- Acide nordihydroguarétique (NDGA).



VII) Activité antioxydante

VII.1 Définition

L'activité antioxydante est définie comme la capacité à éliminer les radicaux libres par l'ajout d'un atome d'hydrogène ou d'un électron et la stabilisation de l'espèce formée.

Les méthodes utilisées pour la mesure de l'activité antiradicalaire sont classées en 2 groupes : par transfert d'atome d'hydrogène ou d'électron.

VII.2 Méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante

Les méthodes utilisées pour la mesure de l'activité antiradicalaire sont classées en 2 groupes : par transfert d'atome d'hydrogène ou d'électron. (64,65).

- **ORAC** (Capacité d'absorbance du radical de l'oxygène)
- **ABTS** (2,2-azinobis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonate)) ou **TEAC** (Capacité antioxydante équivalente de Trolox)
- **FRAP** (Capacités réductrices ferriques d'antioxydants)
- **DPPH** (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl)
- **DMPD** (Balayage du radical cation N, N-diméthylphénylène -diamine)
- **TOSC** (Capacité du piégeage des oxy-radicaux totaux)
- **TRAP** (Paramètre du piégeage du radical total)

VIII) Stress oxydant et diabète

L'état d'hyperglycémie chronique du diabète sucré conduit à un stress oxydant, c'est-à-dire un déséquilibre entre pro-oxydants et anti-oxydants(66). En conséquence, la bioactivité du NO (un facteur paracrine qui contrôle le tonus vasculaire, inhibe la fonction plaquettaire, empêche l'adhésion des leucocytes et réduit la prolifération de l'intima (mécanisme anti-athérosclérotique)) est réduite. Outre la biodisponibilité réduite du NO, le stress oxydatif au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires contribue à l'altération de la signalisation de l'insuline et au dysfonctionnement vasculaire qui en résulte(67). De nombreuses études indiquent que la production mitochondriale d'anions superoxydes pourrait être un mécanisme central dans la physiopathologie de l'insulinorésistance (IR)(Figure 6)(68,69)

L'équilibre glycémique joue un rôle très important dans la balance pro-oxydants/anti-oxydants. Les macromolécules telles que les molécules de la matrice extra-cellulaire, les lipoprotéines et l'acide désoxyribonucléique sont aussi les cibles des radicaux libres dans le diabète sucré. Ce stress oxydant est impliqué dans la physiopathologie des complications du diabète. L'état d'hyperglycémie chronique favorise également les réactions de glycation (fixation irréversible du glucose sur les fonctions amines des protéines), en donnant les produits de glycation avancée (AGE). Ces derniers, grâce à leur reconnaissance par des récepteurs cellulaires, participent au développement d'un stress oxydant et d'un état pro inflammatoire (figure 7). L'implication du stress oxydant et des AGE dans les complications du diabète est à l'origine du développement de thérapeutiques complémentaires par des molécules anti-oxydantes et/ou anti-AGE(66).

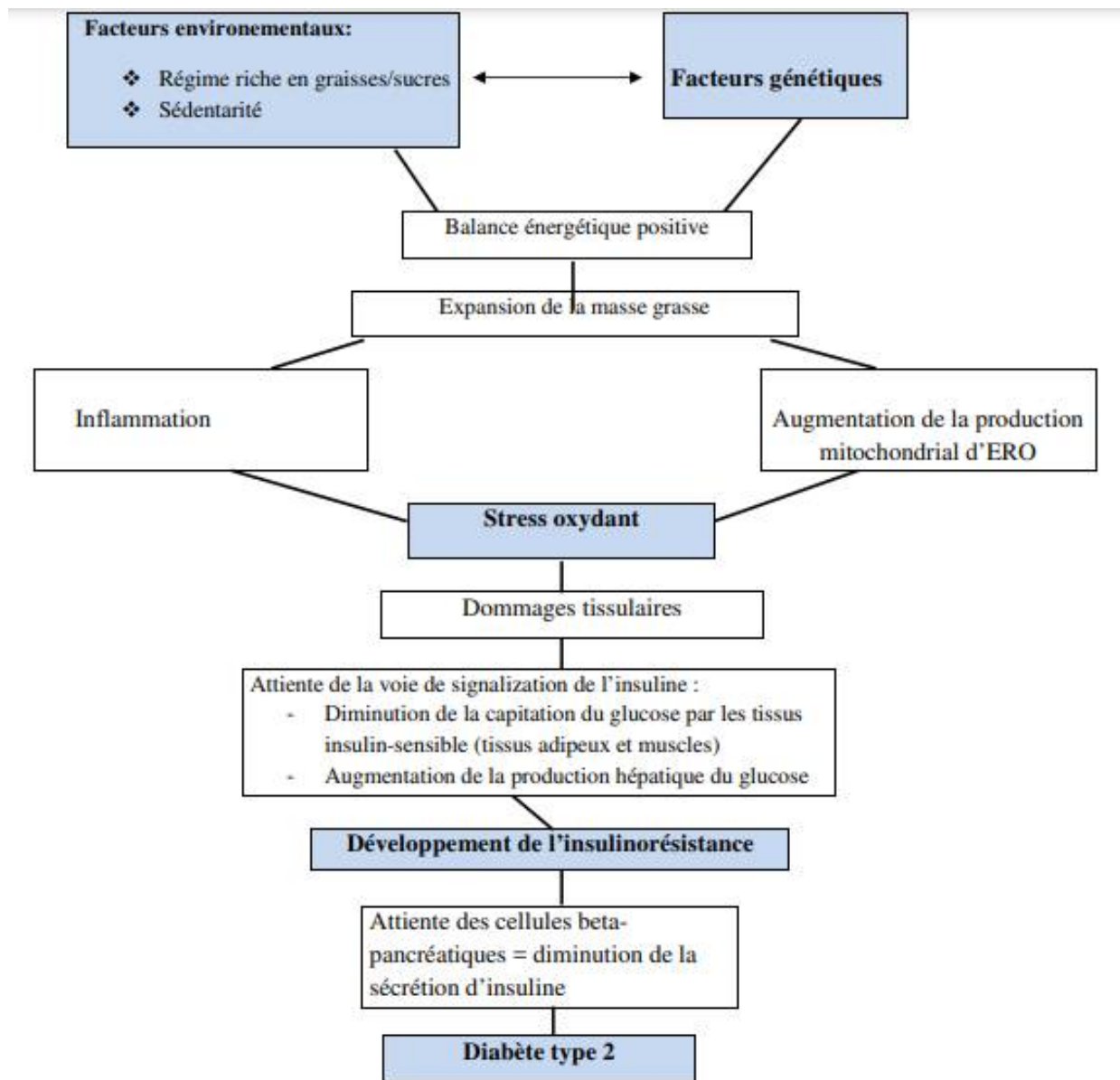


Figure 6 : Insulinorésistance et stress oxydant

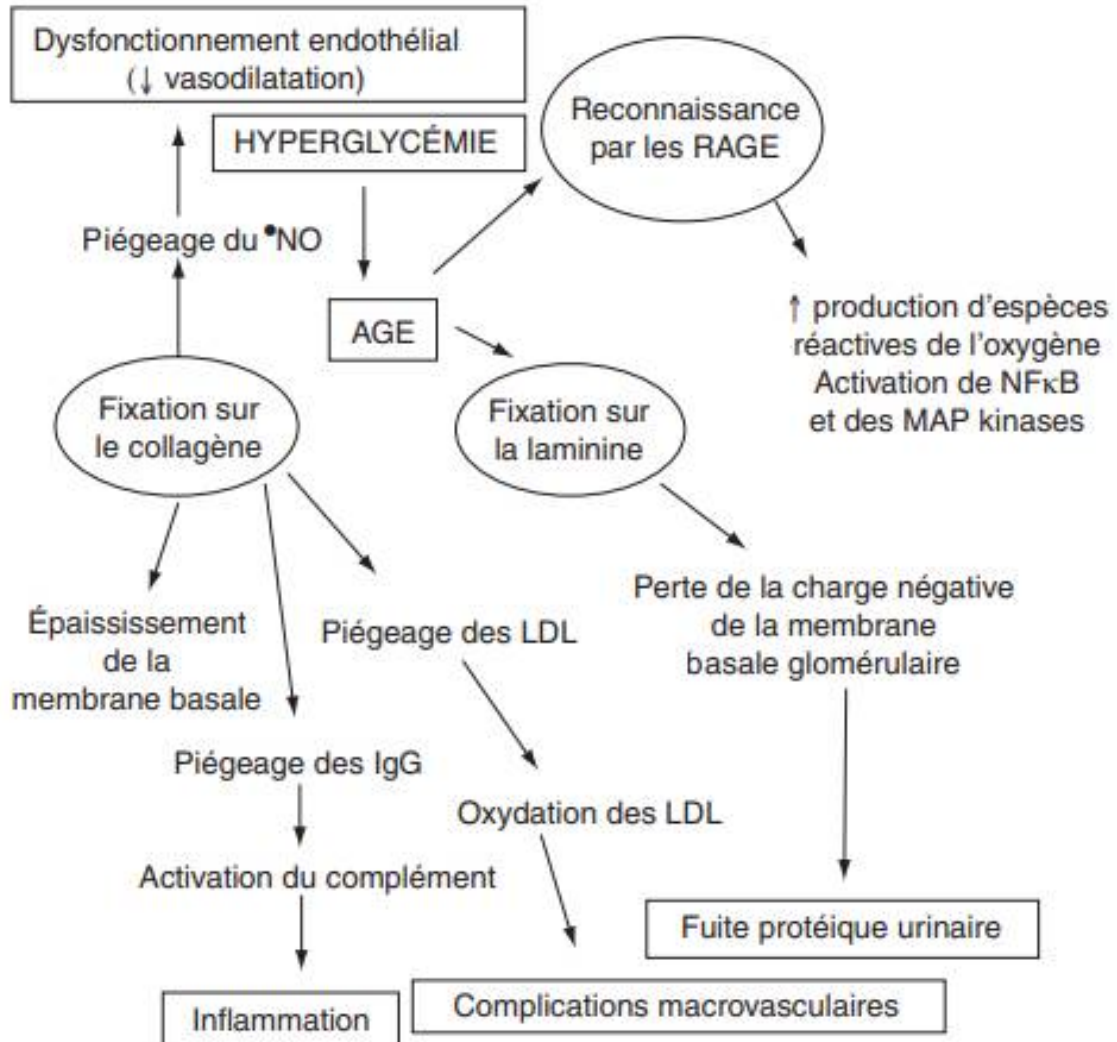


Figure 7: Conséquences fonctionnelles et cellulaires des produits finaux de glycation avancée. Rôle dans les complications du diabète.

Chapitre III : Diabète

I) Introduction

Le diabète est une maladie très complexe liée à des perturbations du métabolisme de l'insuline. (70)

Dans ce chapitre, nous expliquerons la pathogenèse, le diagnostic, les complications et les traitements du diabète, afin de mieux comprendre la surveillance de cette importante maladie non transmissible. Nous résumons le contenu de cette section dans la figure 1, où les différents stades de la maladie du diabète sont représentés en fonction de l'évolution de la fonction de la cellule β pancréatique, responsable de la sécrétion de l'hormone insuline.

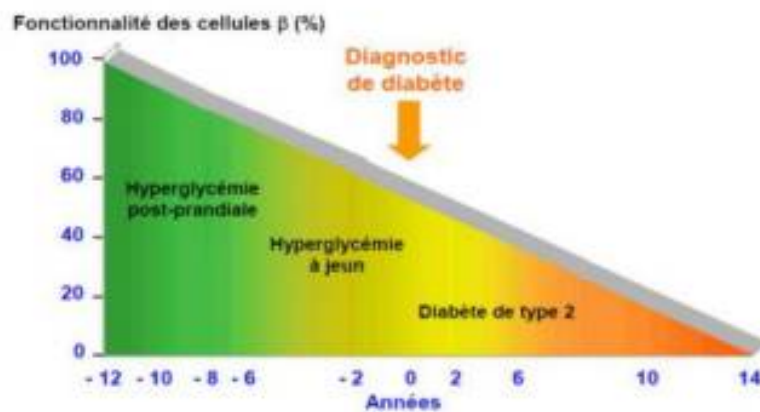


Figure 8 : Le diabète et la fonction des cellules Bêta.

II) Définition et pathogenèse du diabète

En 1999, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini le diabète sucré comme "un trouble métabolique d'étiologie multiple caractérisé par une hyperglycémie chronique accompagnée de perturbations du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines résultant de défauts dans la sécrétion d'insuline, l'action de l'insuline, ou les deux(70)".

L'insuline est une hormone produite dans les cellules des îlots de Langerhans du pancréas, qui est responsable avec une autre hormone produite par les cellules α des cellules du pancréas, le glucagon - dans la régulation du taux de sucre dans le sang(71). Des niveaux élevés de glucose dans le sang induisent la libération d'insuline qui active, via des récepteurs spécifiques dans les muscles, le tissu adipeux et le foie, l'absorption des glucides, en particulier du glucose (figure 9).

Deux voies pathogéniques principales du diabète conduisent à une hyperglycémie chronique

- La destruction des cellules β et l'absence de production d'insuline ;
- Une action insuffisante de l'insuline due à une sécrétion d'insuline altérée et/ou à des défauts dans l'action de l'insuline.

Des taux continuellement élevés de glucose dans le sang endommagent divers organes, tels que les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins.

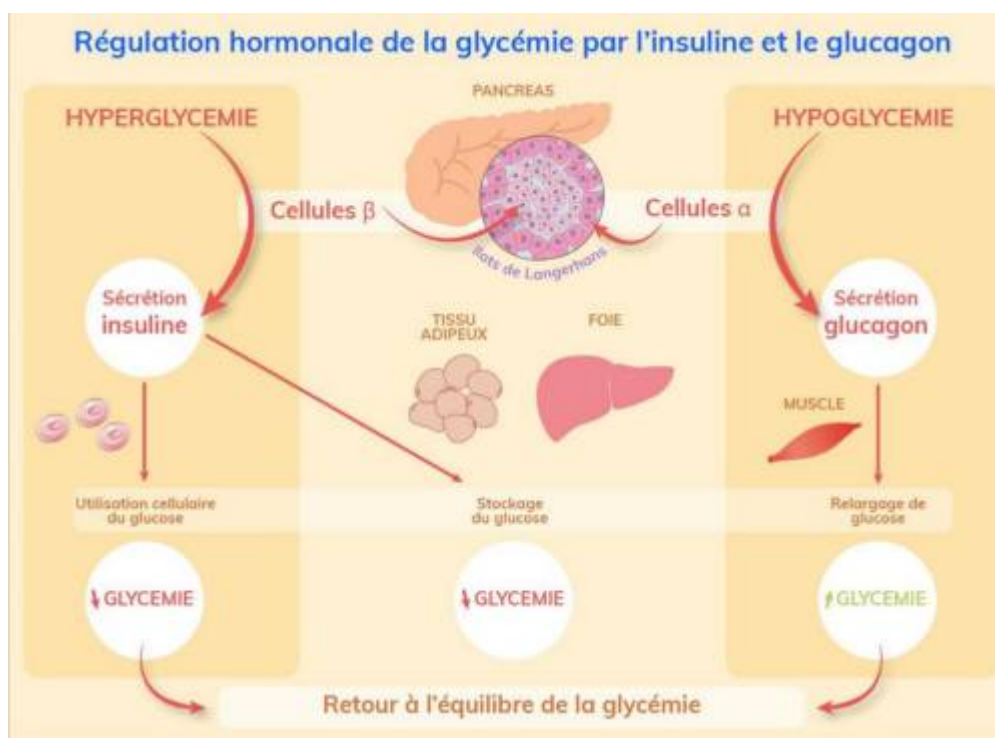


Figure 9 : Métabolisme du glucose par l'insuline et par le tissu adipeux.

III) Types de diabète

Selon l'OMS, le diabète est classé en cinq catégories cliniques(72) :

III.1 Le diabète de type 1

Est dû à la destruction des cellules β , ce qui entraîne généralement une carence absolue en insuline. En général, la destruction des cellules β est un processus à médiation immunitaire (Identifié comme type 1A), mais un petit groupe de cas présente une forme idiopathique de la maladie (identifié comme type 1B). Les caractéristiques cliniques classiques des cas de type 1 sont les suivantes : Apparition brutale à un jeune âge (avant 35 ans), indice de masse corporelle (IMC) normal, utilisation d'insuline dans les 12 mois suivant le diagnostic et risque élevé d'acidocétose diabétique(73). Cette forme de diabète représente 5 à 10 % de tous les cas de diabète.

III.2 Le diabète de type 2

Résulte d'un dysfonctionnement cellulaire entraînant une perte progressive de la sécrétion d'insuline dans un contexte de résistance à l'insuline. Le diabète de type 2 se démarque fortement du type 1 en termes de caractéristiques cliniques, car l'apparition de la maladie est lente et se produit généralement à un âge précoce. En effet, le début de la maladie est lent et se produit généralement à un âge avancé. La plupart des cas sont en surpoids ou obèses. Ils sont moins susceptibles de nécessiter un traitement à l'insuline dans les 12 mois suivant le diagnostic, et ils ne présentent généralement pas d'acidocétose(73). Il représente 90 à 95 % des cas de diabète(74)

III.3 Le diabète sucré gestationnel (DSG)

Est un type de diabète diagnostiqué pendant la grossesse, généralement au cours du deuxième ou du troisième trimestre, chez des femmes qui n'avaient pas été diagnostiquées auparavant. Il ne persiste généralement pas après l'accouchement, mais certains cas de diabète de type 2 sont découverts pendant la grossesse(74). Le surpoids, l'âge avancé, les antécédents familiaux de diabète ou les antécédents personnels de DSG constituent les facteurs de risque les plus courants. Les interventions sur le mode de vie et, si nécessaire, les injections d'insuline protègent contre les issues défavorables de la grossesse, telles que l'enfant macrosome et la prééclampsie(75).

III.4 Les types spécifiques de diabète

En plus des autres maladies non incluses dans les trois catégories précédentes sont regroupés dans cette catégorie, tels que les maladies du pancréas exocrine (pancréatite, hémochromatose de la mucoviscidose), les troubles endocriniens (syndrome de Cushing, acromégalie, hyperthyroïdie), le diabète d'origine chimique (dû à l'utilisation de glucocorticoïdes ou d'antifongiques [pentamidine, par exemple]), les infections (telles que la rubéole congénitale), les anomalies monogéniques de la fonction des cellules β (diabète de la maturité du jeune MODY, ou diabète néonatal transitoire – TNDM), les défauts monogéniques de l'action de l'insuline (lépréchaunisme ou syndrome de Rabson-Mendenhall) et d'autres syndromes génétiques associés au diabète (syndrome de Down ou syndrome de Klinefelter)(73)

III.5 Les formes hybrides de diabète

Il s'agit d'une catégorie récemment ajoutée par l'OMS, et comprennent les formes cliniques de diabète qui combinent les caractéristiques du type 1 et du type 2(74). Le diabète à médiation immunitaire à évolution lente (anciennement diabète auto-immun latent de l'adulte - LADA) est inclus, puisque ses caractéristiques cliniques sont similaires à celles du diabète de type 2, mais que les individus présentent des auto-anticorps pancréatiques. Un autre exemple est le diabète de type 2 sujet à la cétose.

IV) Épidémiologie

IV.1 Le diabète dans le monde

Selon l'Atlas du diabète de la Fédération internationale du diabète La prévalence mondiale du diabète chez les 20 à 79 ans en 2021 était estimée à 10,5 % (536,6 millions de personnes), passant à 12,2 % (783,2 millions) en 2045. La prévalence du diabète était similaire chez les hommes et les femmes et était la plus élevée chez les personnes âgées de 75 ans. –79 ans. La prévalence (en 2021) était estimée plus élevée dans les zones urbaines (12,1 %) que dans les zones rurales (8,3 %), et dans les pays à revenu élevé (11,1 %) par rapport aux pays à faible revenu (5,5 %). La plus forte augmentation relative de la prévalence du diabète entre 2021 et 2045 devrait se produire dans les pays à revenu intermédiaire (21,1 %)

par rapport aux pays à revenu élevé (12,2 %) et à faible revenu (11,9 %). Les dépenses mondiales de santé liées au diabète ont été estimées à 966 milliards USD en 2021 et devraient atteindre 1 054 milliards USD d'ici 2045(76).

2021			2045		
Rang	De campagne	Nombre de personnes atteintes de diabète (millions)	Rang	De campagne	Nombre de personnes atteintes de diabète (millions)
1	Chine	140,9	1	Chine	174,4
2	Inde	74,2	2	Inde	124,9
3	Pakistan	33,0	3	Pakistan	62,2
4	Etats-Unis	32,2	4	Etats-Unis	36,3
5	Indonésie	19,5	5	Indonésie	28,6
6	Brésil	15,7	6	Brésil	23,2
7	Mexique	14,1	7	Bengladesh	22,3
8	Bengladesh	13,1	8	Mexique	21,2
9	Japon	11,0	9	Egypte	20,0
dix	Egypte	10,9	dix	Turquie	13,4

Figure 10: Top 10 des pays ou territoires classés selon le nombre d'adultes (20 à 79 ans) atteints de diabète en 2021 et 2045.

IV.2 Le diabète au Maroc

Une étude sur la Prévalence et les corrélats du diabète de type 2 non diagnostiqué, diagnostiqué et total chez les adultes au Maroc en 2017 a révélé une prévalence nationale du DT2 non diagnostiqué (5,9%, 44,7% du DT2 total), ce qui est similaire aux chiffres mondiaux récents. (44,7 % du DT2 total).(77)

Une proportion significative d'adultes au Maroc avait un DT2 non diagnostiqué. Les facteurs prédisposants (âge avancé), les facteurs habilitants (conseils de soins de santé reçus) et les facteurs de besoin (obésité) ont été identifiés comme étant associés au DT2 non diagnostiqué par rapport à l'absence de DT2, et les facteurs prédisposants (âge plus jeune) et les facteurs habilitants (pas de conseils de soins de santé, jamais de dépistage du cholestérol) ont été identifiés comme étant associés au DT2 non diagnostiqué par rapport au DT2 diagnostiqué, qui peuvent être ciblés dans les interventions.(77)

V) Symptômes et diagnostic

V.1 Symptômes

Les symptômes classiques du diabète sont la polyurie, la polydipsie, la fatigue et la faiblesse. Les patients atteints de diabète de type 1 présentent également une perte de poids malgré un appétit accru et parfois une vision floue. Dans le cas du type 1, les symptômes apparaissent généralement en quelques jours ou semaines, il est donc peu probable que les cas de type 1 soient diagnostiqués lors d'un dépistage médical de routine(78,79). En revanche, l'apparition du diabète de type 2 n'est souvent pas associée à des signes cliniques, de sorte que les patients sont généralement diagnostiqués lors d'un examen de routine. Outre les symptômes classiques du diabète, les cas de type 2 peuvent également présenter d'autres pathologies, telles que des infections cutanées ou des problèmes de guérison. On estime qu'environ un tiers des patients diabétiques sont considérés comme ayant des complications chroniques au moment de la découverte de la maladie(80,81).

V.2 Test sanguin pour le diagnostic du diabète

Quatre types de tests sanguins peuvent être utilisés pour diagnostiquer le diabète et le prédiabète (82):

V.2.1 L'analyse de la glycémie à jeun (GAJ) :

Mesure la glycémie du plasma veineux après 8 heures de jeûne. Selon les recommandations françaises, le diabète est diagnostiqué lorsqu'il y a deux mesures consécutives du test avec des taux de GAJ égaux ou supérieurs à 7 mmol/l (≥ 126 mg/dl)(75). Ces critères de diagnostic ont été mis en œuvre par l'OMS en 1999 ; le précédent seuil de GAJ pour le diagnostic du diabète (7,8 mmol/l [140 mg/dl]) était considéré comme trop élevé(83).

Notez que l'hyperglycémie à jeun (GAJ) est définie comme un seuil compris entre 6,1 et 6,9 mmol/l (110 à 125 mg/dl) par l'OMS, ou une GAJ comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l (100 à 125 mg/dl) par l'American Diabetes Association (ADA)(84).

V.2.2 Valeur du glucose plasmatique à tout moment :

le diabète est diagnostiqué lorsque la valeur de la glycémie plasmatique (pas besoin d'être à jeun) est égale ou supérieure à 11,1 mmol/L (200 mg/dL) et les personnes présentent des symptômes de diabète(75).

V.2.3 Le test HGPO (Hyperglycémie provoquée par voie orale) :

Le premier niveau de GAJ est mesuré, puis l'individu boit un sirop contenant 75 grammes de glucose. Le taux de glucose plasmatique est mesuré 2 heures après la prise du sirop (31). Si le taux de glucose plasmatique après 2 heures est égal ou supérieur à 11,1 mmol/L (200 mg/dL), le diabète est diagnostiqué. Notez qu'une intolérance au glucose est définie lorsque le taux de glucose plasmatique veineux se situe entre 7,8 et 11 mmol/L (140-199 mg/dL)(85).

V.2.4 Test de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) :

Mesure le pourcentage de glucose lié à l'hémoglobine. Il ne nécessite pas de jeûne. Ce test est utilisé pour l'évaluation de la gestion du diabète après le diagnostic, il est également utilisé dans certains pays comme les États-Unis pour le diagnostic primaire du diabète et du prédiabète(86). D'une part, le test est plus simple à réaliser, car il présente moins d'instabilité pré analytique, à la différence de la glycémie, le taux d'HbA1c est moins affecté par le stress(87). D'autre part, l'HbA1c n'est qu'un indicateur de la glycémie, et des facteurs non glycémiques peuvent influencer les résultats, comme l'anémie (une condition fréquente chez

les femmes) ou la consommation d'alcool(88). Les critères de diagnostic du diabète et du prédiabète sont respectivement un taux d'HbA1c supérieur ou égal à 6,5 et un taux compris entre 5,7 et 6,4(85).

VI) Complications du diabète

Elles peuvent être classées en deux groupes : les complications aiguës et les complications chroniques.

VI.1 Les Complications aiguës

L'une des complications aiguës les plus courantes du diabète de type 1 est l'acidocétose diabétique (ACD)(89). Lorsque les taux d'insuline sont très bas, le glucose ne pénètre pas dans les cellules et l'organisme commence à produire des métabolites appelés cétones. Si elle n'est pas traitée, l'acidocétose diabétique peut entraîner une défaillance multiviscérale et la mort. Une autre complication aiguë est le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (SHH)(90). Lorsque la polyurie, due à l'hyperglycémie, n'est pas compensée par la polydipsie, l'osmolarité sérique augmente, endommageant divers organes, dont le cerveau, ce qui peut conduire au coma. L'HHS est plus fréquente dans le diabète de type 2 que dans le diabète de type 1(91)

VI.2 Les complications chroniques

Les complications diabétiques chroniques sont classées généralement en complications microvasculaires et macrovasculaires.

Les complications microvasculaires comprennent la rétinopathie, la néphropathie, la neuropathie (périphérique et autonome) et le pied diabétique(92).

L'hyperglycémie à long terme endommage les vaisseaux rétiniens, provoquant ainsi la rétinopathie. La rétinopathie diabétique est la cause la plus fréquente de nouveaux cas de cécité chez les adultes(93).

À la différence de la rétinopathie, la neuropathie est souvent diagnostiquée longtemps après le diagnostic du diabète(91). En fonction du type de système nerveux affecté, on distingue la neuropathie périphérique (système nerveux périphérique) et la neuropathie autonome (système nerveux autonome)(94,95). Les lésions les plus courantes du système nerveux périphérique entraînent une sensibilité anormale des membres. Dans la neuropathie autonome, le nerf vague et d'autres nerfs du système sympathique sont endommagés. Les symptômes de la neuropathie autonome sont le plus souvent invisibles et comprennent la dysfonction sexuelle, la constipation ou la tachycardie au repos(96).

La néphropathie est l'une des principales causes de décès chez les patients diabétiques(97). Le glomérule responsable de la fonction rénale est endommagé par l'hyperglycémie. Quand le pourcentage de glomérules touchés est élevé, l'individu développe une maladie rénale chronique (MRC) et une insuffisance rénale(98). La néphropathie diabétique peut être aggravée par d'autres pathologies telles que l'hypertension(96).

Le pied diabétique est une autre complication microvasculaire du diabète(92). L'association d'une neuropathie périphérique, d'une artériopathie périphérique et de troubles cutanés, tels que l'hyperkératose, contribue au développement des ulcères du pied(99). Si les ulcères du pied ne sont pas correctement traités, ils risquent de conduire à l'amputation des membres inférieurs(100).

Les personnes atteintes de diabète sont plus susceptibles de développer des maladies cardiovasculaires : maladies coronariennes, telles que l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et les maladies cérébrovasculaires, telles que l'accident vasculaire cérébral(101). La plupart de ces maladies sont potentiellement mortelles et représentent la cause la plus importante de morbidité et de mortalité chez les patients diabétiques(102).

Par ailleurs, d'autres complications du diabète ont été décrites, telles que les infections(103).

VII) La gestion du diabète

La prise en charge du diabète doit être basée sur quatre piliers : traitement non pharmacologique, traitement pharmacologique (si nécessaire), contrôle de la glycémie et des examens médicaux réguliers.

VII.1 Traitement non pharmacologique

Un mode de vie sain joue un rôle primordial dans la prévention du diabète et de ses complications(104). Il est recommandé aux patients diabétiques de suivre un régime alimentaire équilibré et varié, incluant une source de glucides à chaque repas (en tenant compte de l'index glycémique des aliments), et d'éviter la consommation excessive de graisses et d'alcool. Ils doivent également avoir un accès facile à la nourriture pour compenser une éventuelle hypoglycémie (due à un traitement hypoglycémiant)(84).

L'activité physique chez les patients diabétiques est fondamentale, non seulement pour contrôler la glycémie, mais pour réduire les facteurs de risque cardiovasculaire, contrôler le poids, améliorer le bien-être et la santé mentale. Elle doit être adaptée à l'âge et au handicap du patient(105).

Le tabagisme est le principal facteur de risque de maladie cardiovasculaire, les patients diabétiques ne doivent pas fumer afin d'éviter les décès prématurés et les complications macro et microvasculaires(106).

VII.2 Traitement pharmacologique

VII.2.1 Traitement pharmacologique du diabète de type 1

Les personnes atteintes de diabète de type 1 ont besoin d'un traitement à l'insuline pour survivre. Il existe différents types d'insuline en fonction du début de son effet, du moment de son intensité maximale et de sa durée(79) :

- a) **Insuline à action rapide** : l'action débute environ 15 minutes après l'injection, avec un pic à 1 heure et des effets pendant 2 à 4 heures.
- b) **Insuline à action intermédiaire** : son action débute entre 2 à 4 heures après l'injection, son pic est atteint en 4 à 12 heures, et elle est efficace pendant 12 à 18 heures.

c) **Insuline à action prolongée** : elle atteint la circulation sanguine dans les quelques heures suivant l'injection ; son action dure 24 heures ou plus, sans pic.

d) **Combinaisons d'action intermédiaire ou longue avec action rapide**

VII.2.2 Traitement pharmacologique du diabète de type 2

Suite au diagnostic d'un diabète de type 2, le premier traitement est un traitement non médicamenteux qui consiste en l'éducation du patient (réduction pondérale en cas de surcharge pondérale) avec mise en place de mesures hygiéno-diététiques (restriction calorique, consommation de graisses insaturées au détriment des graisses saturées et consommation d'aliments à faible index glycémique) et d'exercices physiques réguliers, contrôlés et adaptés à chaque individu(107).

Lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints, La metformine est le premier choix pour le traitement du DT2, à moins qu'elle ne soit contre-indiquée ou non tolérée, en raison de son profil d'efficacité et de sécurité bien défini et de son faible coût. La metformine supprime la production hépatique de glucose et améliore la sensibilité à l'insuline(108)

La Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 définissent cette étape comme une "monothérapie". Selon ces recommandations, les praticiens doivent ajouter un autre médicament "bithérapie" si le patient n'atteint pas les objectifs glycémiques ; à ce stade, une combinaison de metformine et de sulfonylurée est recommandée. Lorsque la glycémie continue à augmenter, en plus de la metformine et des sulfonylurées, un troisième type de médicament est administré. Il peut s'agir d'un hypoglycémiant oral (inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, gliptines ou glifozines) ou d'un médicament injectable (insuline ou analogues du glucagon-like peptide-1 [GLP-1]). Dans la phase finale, les patients sont traités par une combinaison d'insuline à action intermédiaire ou longue et d'insuline à action rapide(109) L'escalade du traitement est présentée dans la figure 13.

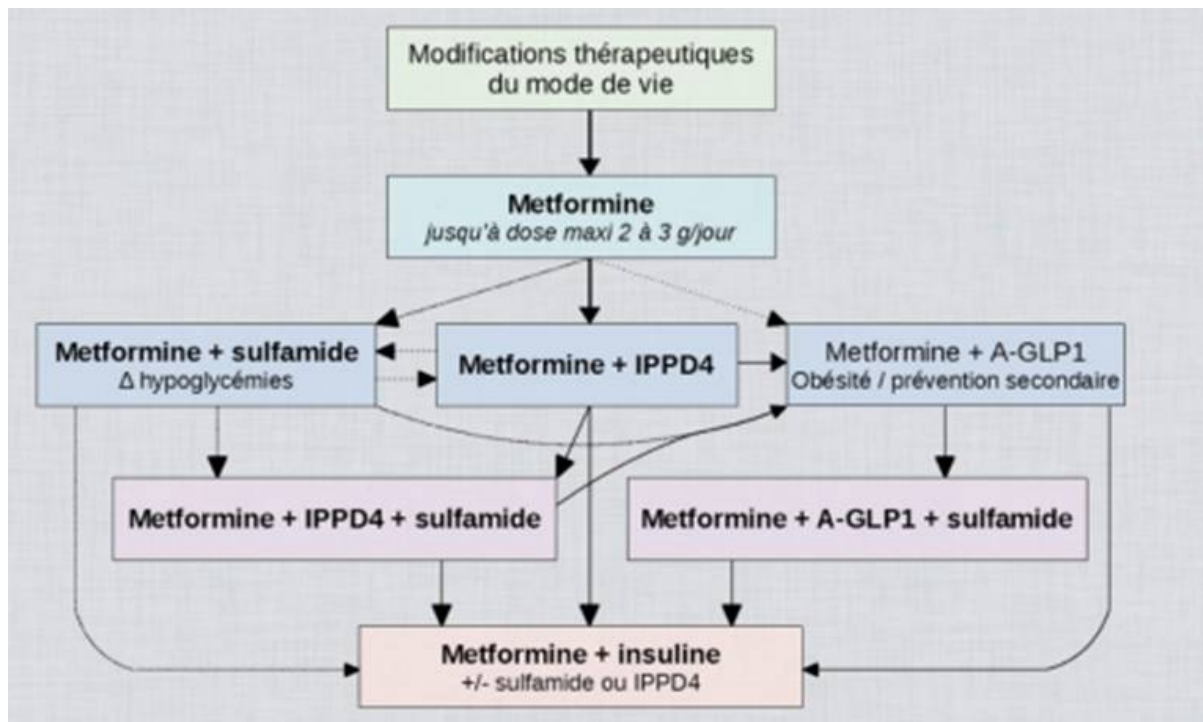


Figure 11: Traitement du diabète de type 2 selon la Haute Autorité de Santé (HAS, 2007, 2013).

Classe pharmacologique	Exemple de molécules	Mécanisme d'action	Voie	Nombre de prise par jour	Effets cardiovasculaires	Avantages	Inconvénients
Sulfamides hypoglycémiant	Gliclazide, Glipizide, Glibenclamide, glibenclamide	Augmentation de la sécrétion d'insuline	Orale	1 à 2 prises/jour	Pas de bénéfice cardiovasculaire montré dans les études cliniques Pas d'effet nocif démontré	Bonne tolérance, Faible coût	Hypoglycémie Augmentation du poids Nécessité de surveiller les glycémies Initiation du traitement de manière prudente
Biguanides	Metformine	Effet antihyperglycémiant	Orale	1 à 3 fois/jour	Réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire (infarctus du myocarde) dans l'étude clinique <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)</i>	Bonne tolérance à long terme, Pas de prise de poids, Faible risque d'hyperglycémie, Faible coût	Diarrhée +++ Possible lien avec la survenue d'une acidose lactique, A éviter en cas d'insuffisance rénale sévère
Inhibiteurs des alphaglucohydrolases	Acarbose, miglitol	Inhibition des alpha-glucosidases intestinales Diminution de la dégradation des carbohydrates en monosaccharides absorbables	Orale	Jusqu'à 3 fois/jour	Inconnu	Pas de prise de poids, Faible coût	Flatulences Diarrhées

Glinides	Répaglinide	Stimulation de la sécrétion d'insuline	orale	Prise à chaque repas	Pas d'effets bénéfiques retrouvés	Action hypoglycémiant rapide	Prise de poids à long terme hypoglycémie nécessite d'une surveillance des glycémies
Analogues du GLP-1	Exénatide, Liraglutide	Augmentation de la sécrétion d'insuline et suppression de la sécrétion du glucagon	Sous-cutanéé	1 à 2 injections/jour	Inconnu Les études chez l'animal suggèrent un effet bénéfique sur la survenue d'un infarctus du myocarde et d'une insuffisance cardiaque congestive	Pas de prise de poids, faible risque d'hypoglycémie	Pancréatite lien avec un cancer médullaire de la thyroïde à confirmer, à éviter en cas d'insuffisance rénale
Inhibiteurs de la DPP-4	Sitagliptine, Vidagliptine, Saxagliptine	Augmentation des concentrations endogènes d'incrétines	orale	1 fois / jour	Inconnu mais pas d'évidence d'effets néfastes cardiovasculaires	Faible risque d'hypoglycémie	pancréatite
Inhibiteurs de SGLT-2	Dapagliflozine	Réduction de la réabsorption du glucose au niveau du tubule contourné	orale	1 fois / jour	inconnu	Perte de poids	Polyurie, Insuffisance rénale fonctionnelle

Tableau 2 : Caractéristiques des antidiabétiques

DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4 ; GLP-1 : glucagon-like peptide-1 ; SGLT-2 : sodium-glucose de type 2.

Chapitre IV : inhibiteurs d' α -glucosidases

I) Introduction

Dans cette étude expérimentale sur l'activité antihyperglycémique, nous allons travailler sur deux enzymes (α -amylase et α -glucosidase) qui ont un rôle dans la digestion des glucides et dans le contrôle de la glycémie postprandiale.

II) Revue de la digestion des carbohydrate et du rôle des α -glucosidases et de la β -galactosidase

➤ La transformation de l'amidon au cours de la digestion

La digestion de l'amidon débute dans la bouche pendant la mastication grâce à une enzyme de la salive : l'amylase salivaire. Cette première décomposition de l'amidon est stoppée par l'acidité de l'estomac mais reprend dans le duodénum (première partie de l'intestin grêle) grâce à l'action des amylases pancréatique et intestinale. L'action successive de toutes ces amylases conduit à l'apparition des disaccharides naturels (lactose, saccharose) et clivés en monosaccharides puis absorbés(110). Dans la lumière duodénale, l'activité de cette enzyme est si élevée que la plupart de l'amidon est transformé dans les premières anses jéjunales, ce qui permet aux enzymes de la bordure en brosse des entérocytes de poursuivre précocement la digestion des glucides(111).

➤ Digestion intestinale des glucides :(oligosaccharidases des entérocytes)

Les disaccharides et oligosaccharides provenant de l'alimentation et qui sont obtenus après l'action des α -amylases vont alors se présenter devant la bordure en brosse des entérocytes. Cette dernière contient de nombreuses enzymes, souvent appelées disaccharidases ou oligosaccharidases, qui hydrolysent les saccharides. Il s'agit de grandes glycoprotéines enchâssées dans la membrane de l'entérocyte et faisant saillie dans la lumière. On peut distinguer deux familles :

- ✓ Les α -glucosidases, notamment la saccharase-isomaltase, la glucoamylase et la tréhalase. Les deux premières hydrolysent le saccharose, le maltose et les oligosaccharides qui sont issus de l'action de l' α -amylase sur l'amidon, la dernière hydrolyse le tréhalose.

- ✓ Une seule β -galactosidase (lactase), qui hydrolyse le lactose en galactose et en glucose.

Sous l'action des α -amylases et des enzymes de la bordure en brosse entérocytaire, les glucides sont réduits à leur forme la plus simple, à savoir le glucose (80%), galactose et fructose pour être absorbés par l'intestin (110).

III) Le rôle des inhibiteurs d' α -glucosidase dans le contrôle de la glycémie postprandial

Les inhibiteurs de l' α -glucosidase actuellement disponibles sont l'acarbose, le voglibose et le miglitol (112). Ils sont utilisés pour abaisser la glycémie postprandiale chez les personnes atteintes de diabète sucré, ce qui permet de réduire le risque des complications en limitant la dégradation des glucides oligo et polysaccharides en monosaccharides absorbables.

L'état postprandial se définit comme la période de 4 à 6 heures suivant un repas .l'élévation de la glycémie postprandiale, qui caractérise l'intolérance au glucose, est la première anomalie observée chez les patients prédisposés au DT2 (113). et qui contribue de manière significative à l'élévation du taux d'HbA1c Dou l'importance de son contrôle(114).

***Deuxième partie :
Partie expérimentale : étude
de l'activité antioxydante
et antihyperglycémiant***

Cette partie vise à évaluer l'activité antihyperglycémique et le pouvoir antioxydant in vitro d'une série de trois molécules : la pyridazinone et ses dérivés.

Cette partie vise à étudier les activités antioxydantes et antihyperglycémiques de la pyridazinone et ses dérivés, synthétisés au laboratoire de chimie thérapeutique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Pour faciliter le travail, les composés seront numérotés : X1, X2, X3

- **Pyridazin-3(2H) -one = X1**
- **6-chloro-3-méthylpyridazine = X2**
- **Pyridazin-3(2H) -thione = X3**

Nous avons réalisé tous les tests au Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie sous la supervision du Professeur My. El Abbes FAOUZI.

I) Introduction

Les dérivés pyridaziniques ont suscité l'intérêt des chercheurs en raison de leur potentiel pharmacologique et agrochimique. Ils ont été signalés comme possédant une large gamme d'activités biologiques, notamment une activité antivirale et anticancéreuse, antituberculeuse, antihypertensive et antimicrobienne.

Cette idée a donné naissance à la synthèse et à l'étude des effets pharmacologiques des 3 dérivés pyridaziniques selon le schéma réactionnel suivant :

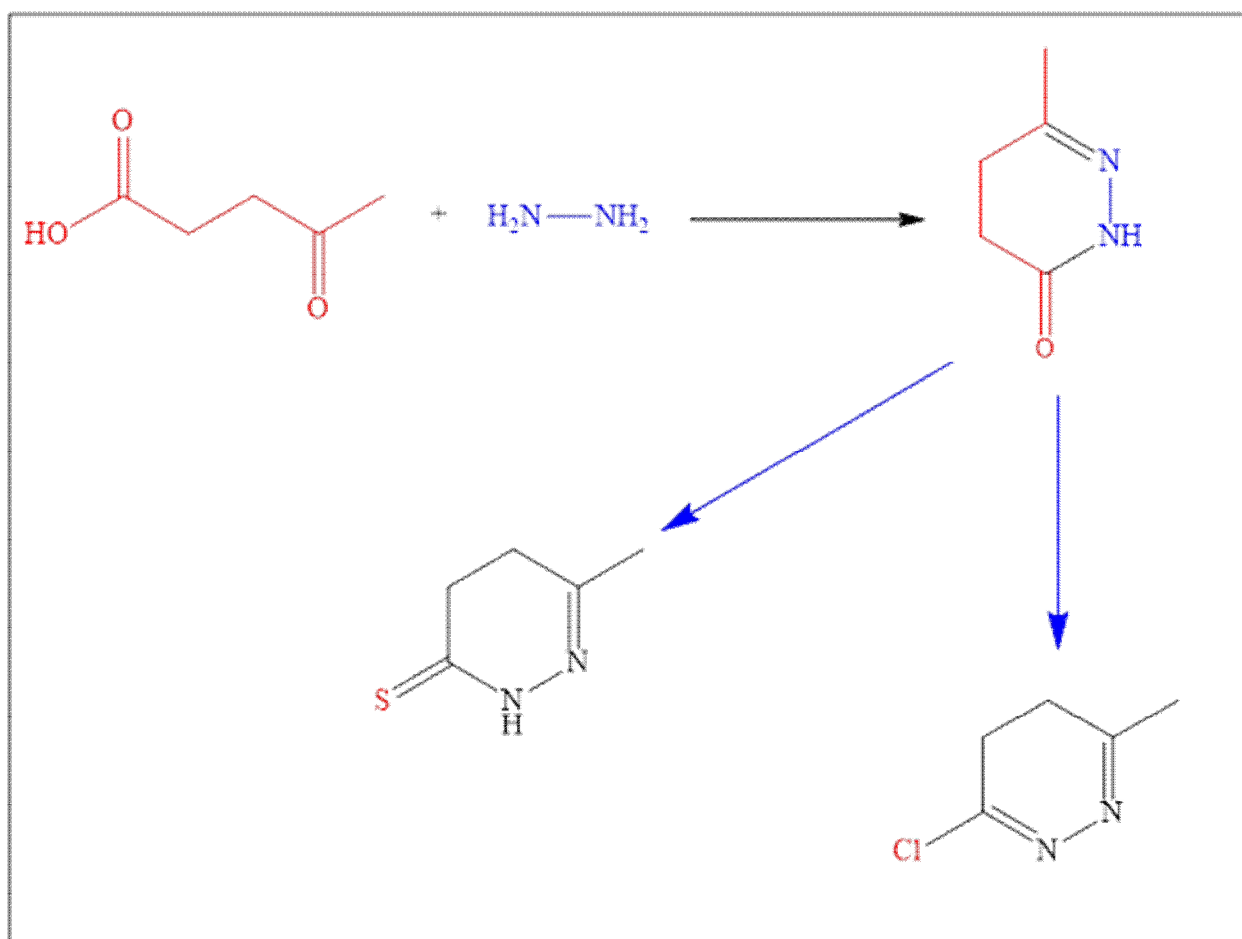


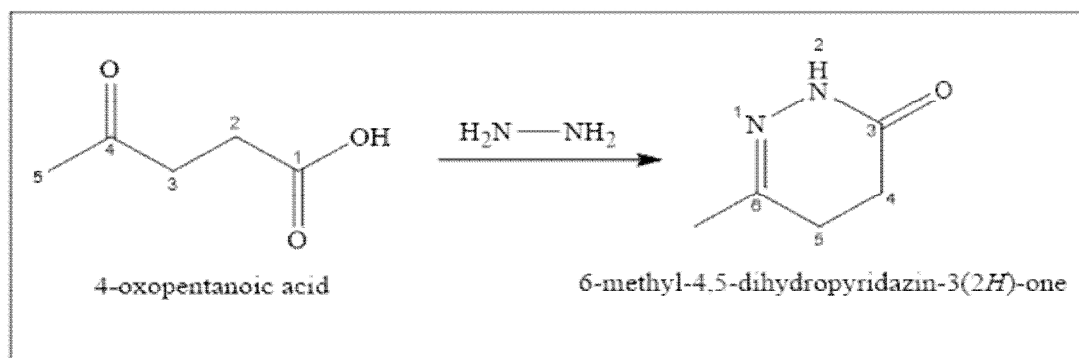
Figure 12: Schéma général d'obtention des dérivés de pyridazine

II) Schéma de synthèse et structures chimiques des composés étudiés

II.1 Partie chimique théorique

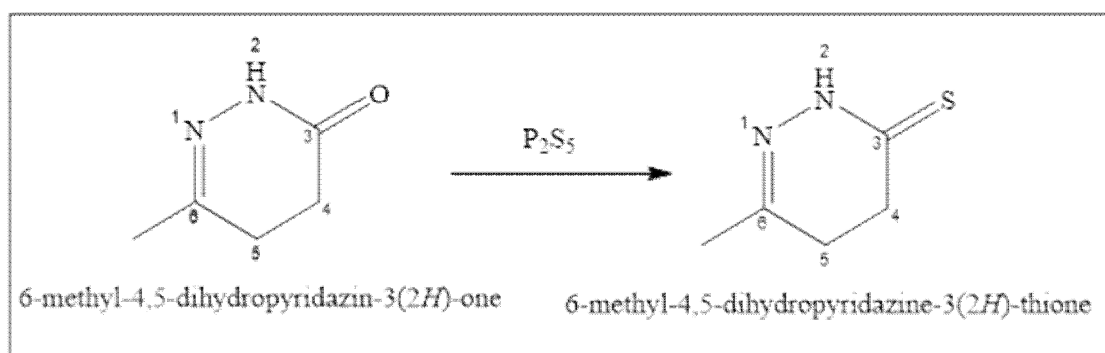
II.1.1 Synthèse de la pyridazin-3(2H) -one

La réaction de condensation d'acide lévulinique avec l'hydrate d'hydrazine dans l'éthanol permet d'accéder au dérivé pyridazinoniques(115).



II.1.2 Synthèse de la pyridazin-3(2H) -thione

La thionation ou aussi appelée la sulfuration, c'est la réaction dans lequel on fait convertir le groupement carbonyle ($\text{C}=\text{O}$) en un thiocarbonyle ($\text{C}=\text{S}$). Il existe différents agents de thionation, Parmi eux, on trouve un composé thiophosphoré cyclique appelé le Réactif de Lawesson' qui est le réactif le plus utilisé, de même on trouve le Réactif de Davy qui est souvent employé pour la préparation de thioamides, de thiopéptides, de thiolactames et de dithioesters. Pour notre réaction on a utilisé le pentasulfure de diphosphore (P_2S_5) pour procéder à la sulfuration de la pyridazin-3(2H) -one. Cette substitution d'atome d'oxygène par le soufre a nous permettons d'obtenir la pyridazin-3(2H) -thione(116–120).



Généralement la réaction de sulfuration des composés carbonylé par le P2S5 se fait dans la pyridine, ce dernier permet de former un composé zwitterionique avec le P2S5, qui va attaquer facilement le site carbonyle et remplacer l'oxygène par le soufre(121,122).

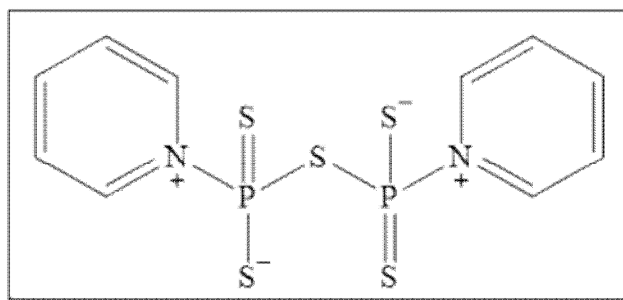


Figure 13: Forme zwitterionique de P2S5 dans la pyridine

- **Mécanisme réactionnel**

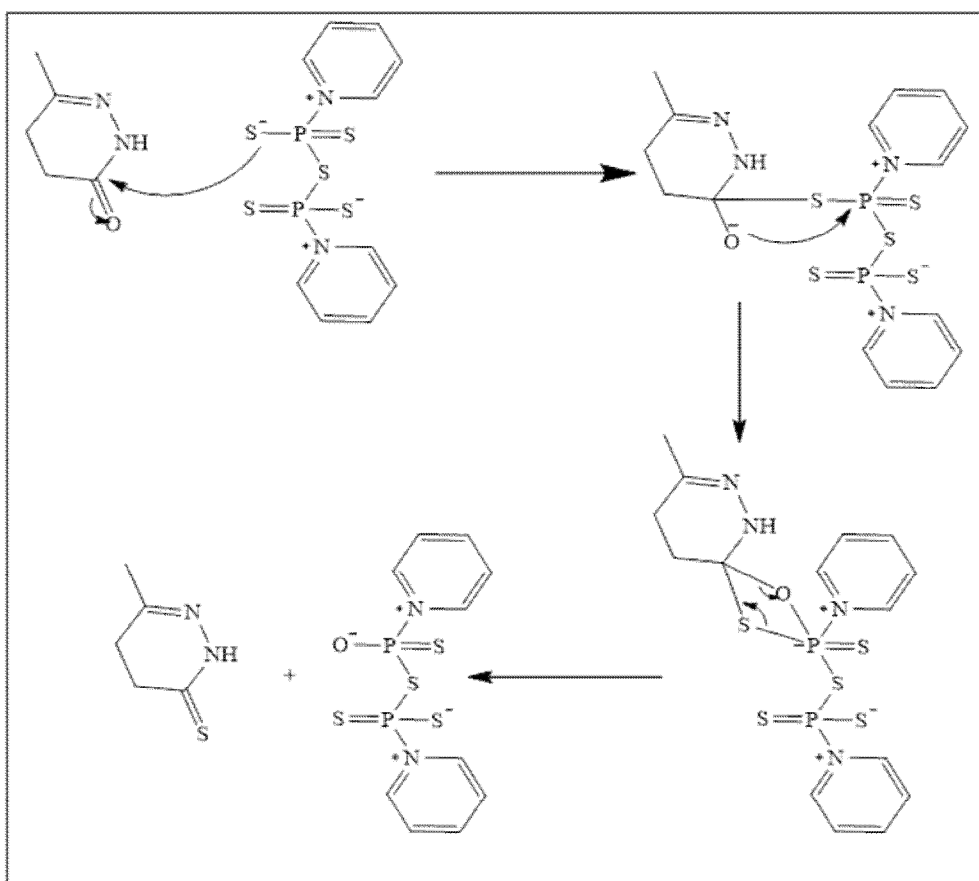
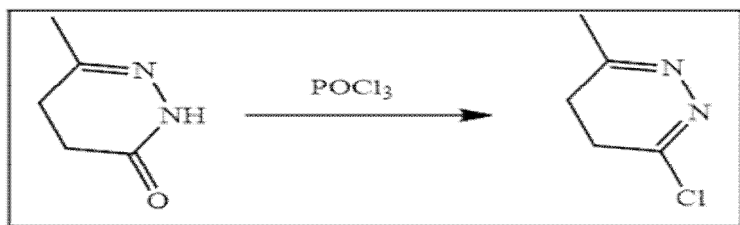


Figure 14: Mécanisme réactionnel proposé pour la thionation des pyridazin-3(2H)-ones par le P2S5

II.1.3 Synthèse de la 6-chloro-3-méthylpyridazine

L'halogénéation des carbonyles et bien spécifiquement la réaction de chloration, Dans cette réaction on a utilisé l'oxychlorure de phosphore (POCl_3), pour la chloration de la pyridazin-3(2H)-one (123–125).



• Mécanisme réactionnel

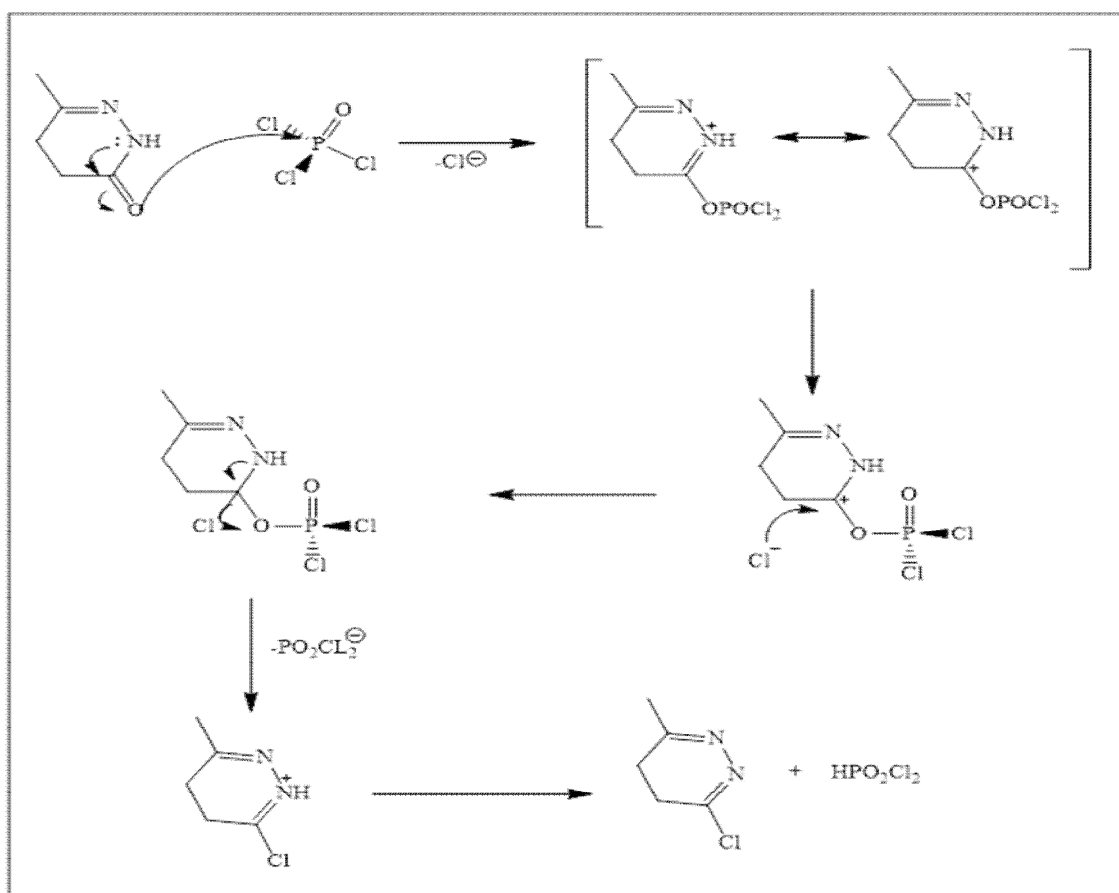


Figure 15: Mécanisme réactionnel de la réaction de chloration des pyridazin-3(2H) -ones

II.2 Partie chimique expérimentale

II.2.1 Matériels et méthodes

- **Point de fusion** : Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc kofler, et les valeurs données ne sont pas corrigés.
- **Chromatographie** : Les (CCM), chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice et révélées par une lampe UV ($\lambda = 254$ ou 365 nm).
- **Les solvants et réactifs** : utilisés sans purification supplémentaire.

II.2.2 Monographies

II.2.2.1 Synthèse de la pyridazin-3(2H) -one

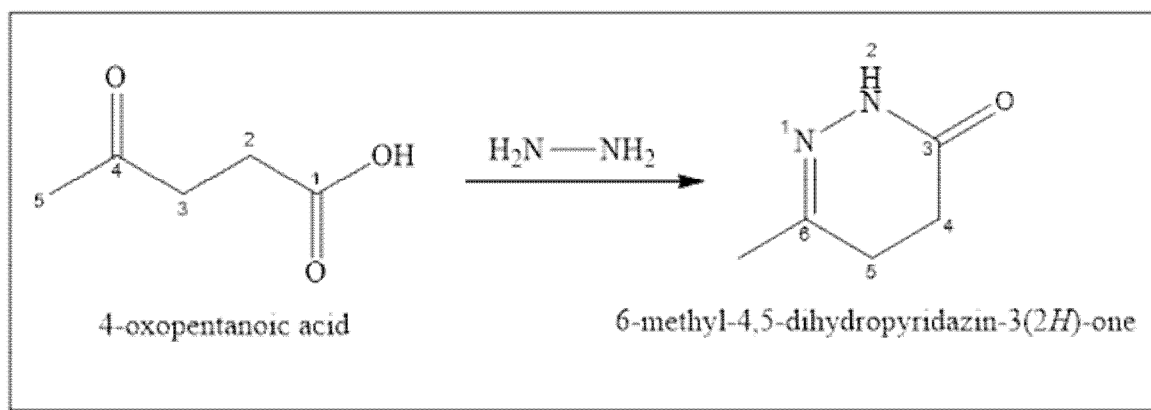
1. Matières premières

- **Acide lévulinique**
- **Hydrate d'hydrazine** : $\text{H}_2\text{N-NH}_2$
- **Ethanol** : EtOH

2. Mode opératoire général

Faire chauffer la solution de dérivés de l'acide lévulinique et d'hydrate d'hydrazine dans l'éthanol à reflux pendant 2 heures. Après avoir laissé refroidir, filtrer, sécher et recristalliser dans un solvant approprié.

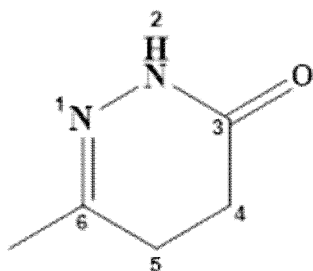
3. Réaction chimique



4. Caractérisation physico-chimique

6-methyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one

C₅H₈N₂O; M= 112.06



Réactifs

- 4-oxopentanoic acid : 18.63 mmoles
- Hydrate d'hydrazine : 22.36 mmoles
- Ethanol : 20 ml

Purification : Recristallisation

Solvant de recristallisation : Ethanol

Point de fusion : 190-192 °C

Rendement : 78 %

CCM :

- Support : Silice ;
- Solvant : Acétate d'éthyle/Hexane (80/20) ;
- Rf : 0.50

II.2.2.2 Synthèse de la pyridazin-3(2H) -thione

1. Matières premières

6-méthyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one

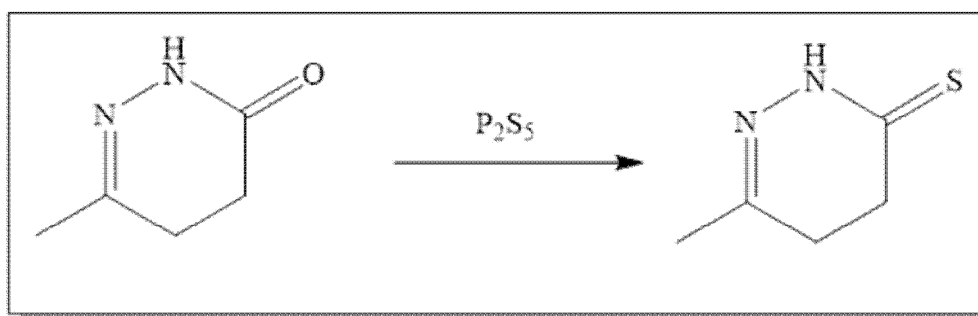
Pentasulfure de diphosphore : P_2S_5

Pyridine : C_5H_5N

2. Mode opératoire général

Faire chauffer à reflux pendant quatre heures la solution de pyridazinone et de pentasulfure de diphosphore dans la pyridine. Après le refroidissement, éliminer le solvant par évaporation sous pression réduite, puis reprendre le résidu dans 20 ml d'eau bouillante. Filtrer le précipité formé et recristalliser dans un solvant approprié.

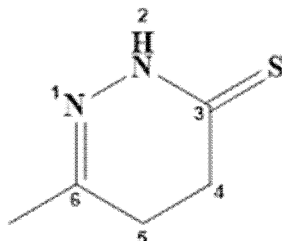
3. Réaction chimique



4. Caractérisation physico-chimique

6-methyl-4,5-dihydropyridazine-3(2H)-thione

C₅H₈N₂O; M= 112.13



Réactifs

- 6-methyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one : 2.34 mmoles
- Pentasulfure de diphosphore : 4.68 mmoles
- Pyridine : 20 ml

Purification : Recristallisation

Solvant de recristallisation : Ethanol

Point de fusion : 192-193 °C

Rendement : 80%

CCM

- Support : Silice ;
- Solvant : Acétate d'éthyle/Hexane (80/20) ;
- Rf : 0.73

II.2.2.3 Synthèse de la 6-chloro-3-méthylpyridazine

1. Matières premières

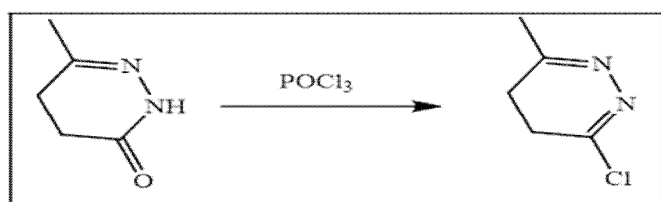
6-methyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H) -one

Oxychlorure de phosphore : POCl₃

2. Mode opératoire général

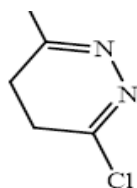
Mettre la solution de pyridazinone substituée dans de l'oxychlorure de phosphore sous reflux pendant 4 heures. Reprendre le mélange réactionnel avec de l'eau glacée. Le produit a été extrait avec du dichlorométhane, séché sur du chlorure de calcium, filtré et évaporé à sec sous pression réduite. Purifier finalement le produit soit par recristallisation, soit par chromatographie sur gel de silice.

3. Réaction Chimique



4. Caractérisation physico-chimique

3-chloro-6-methyl-4,5-dihydropyridazine



Réactifs :

- 6-methyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one : 2.34 mmoles
- Oxychlorure de phosphore : 20 ml

Purification : Recristallisation

Solvant de recristallisation : Acétate d'éthyle

Point de fusion : 70 °C

Rendement : 64%

CCM :

- Support : Silice ;
- Solvant : Acétate d'éthyle/Hexane (50/50) ; - R_f : 0.61

III) Etude in vitro de l'activité antihyperglycémiant d'une série de dérivés pyridazinoniques

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à la glycémie postprandiale. Le contrôle de cette dernière est l'une des stratégies importantes de la prise en charge du diabète sucré. Deux méthodes sont utilisées pour son évaluation : le test enzymatique d'inhibition de l' α -glucosidase et de l' α -amylase.

III.1 Test enzymatique d'inhibition de l' α -amylase

L'amylase (ou alpha-amylase) est responsable de l'hydrolyse de l'amidon présent dans l'alimentation, générant le glucose, maltose et dextrine, initiant la digestion des glucides dans la cavité buccale (l'amylase salivaire) et plus tard dans l'intestin (l'amylase pancréatique).

III.1.1 Principe

L'analyse du pouvoir inhibiteur d' α -amylase de nos produits a été réalisée par dosage colorimétrique basé sur la quantification du glucose libéré dans le milieu réactionnel. Grâce aux propriétés réductrices du sucre, l'acide 3,5-dinitrosalicylique (DNS) est réduit en acide 3-amino-5-nitrosalicylique de coloration rouge-orangé (λ :540 nm) (figure 17) selon la réaction suivante :

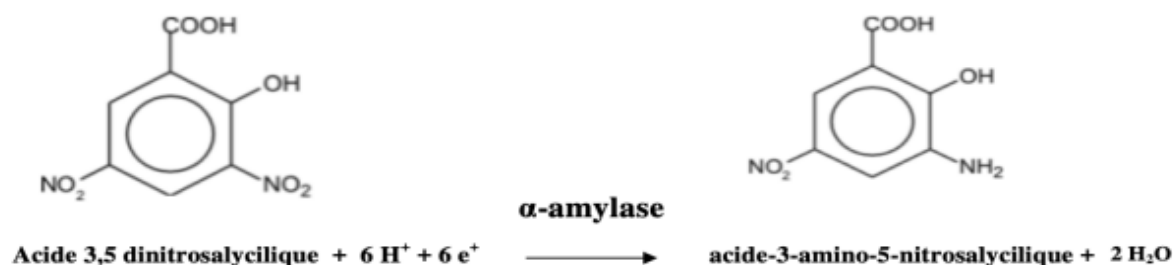


Figure 16: la réduction de l'acide 3,5-dinitrosalicylique par l' α -amylase

l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de l'ose libéré à partir de l'hydrolyse d'amidon sous action d' α -amylase, par conséquent l'activité inhibitrice des produits de cette enzyme est exprimée par la diminution de la quantité du glucose libérés dans le milieu réactionnel(126).

III.1.2 Réactif

- Solution tampon phosphate (0.02M pH= 6,9)
- Enzyme : α -amylase (240 UI/mL)
- DMSO (Diméthylsulfoxyde) : solvant polaire pour la solubilisation des produits
- Amidon comme substrat
- DNS (Acide 3,5-dinitro salicylique) : indicateur de coloration
- NaOH : Hydroxyde de sodium
- Sel de Seignette : Tartrate de sodium et de potassium

III.1.3 Protocole expérimental

- ✓ Préparation de Solution tampon (0,02M à pH = 6,9) : 1,56g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 1.41g de Na_2HPO_4 dans 500ml d'eau distillée.
- ✓ Préparation d'enzyme : 1ml d'enzyme dans 49 ml de tampon phosphate (0,02M à pH6,9).
- ✓ Préparation du substrat : 1g d'amidon dans 100ml d'eau distillée (H₂O).
- ✓ Préparation de la Solution de DNS : 912mg de DNS + 1,6g de NaOH + 28,2g de tartrate double de sodium et potassium sont solubilisés dans 100ml d'eau distillée.

Préparation des échantillons :

A partir d'une concentration initiale de 45mmol/l d'échantillon. Chaque produit a été dilué dans un volume de DMSO pour obtenir un volume final de 1ml.

L'activité inhibitrice de l' α -amylase des produits testés a été réalisée par le mélange de 250 μL d'échantillons (10 μL Ech + 240 μL de tampon) ajoutés à 250 μL de tampon phosphate de sodium 0,02M (pH = 6,9) contenant la solution d'enzyme α -amylase (240 UI/mL), ensuite les tubes ont été incubés à 37°C pendant 20 min. Après la pré-incubation, 250 μl de solution d'amidon a 1% dans un tampon phosphate de sodium 0,02M (pH = 6,9) ont été ajoutés. Les mélanges réactionnels ont été incubés à 37 °C pendant 15 min. Après incubation, 1 mL

d'acide dinitro salicylique (DNS) a été ajouté dans chaque tube puis on incube le mélange réactionnel dans un bain d'eau bouillante pendant 10 min. Enfin, le mélange réactionnel est dilué en ajoutant 1mL d'eau distillée.

L'absorbance est mesurée à 540 nm au spectrophotomètre. L'acarbose a été utilisé comme témoin positif (standard).

III.2 Test enzymatique d'inhibition de l' α -glucosidase

L' α glucosidase est responsable de l'hydrolyse de la liaison osidique liant les monomères d'oses. L'affinité de l'enzyme varie selon le nombre de monosaccharides, la position de la liaison osidique et la configuration des groupements hydroxyles dans le substrat.

III.2.1 Principe

Cette méthode est basée sur l'inhibition de l'enzyme α -glucosidase responsable de l'hydrolyse du pNPG (4-Nitrophényl- α -D-glucopyranoside) en α -D-glucopyranose et en p-Nitrophénol de couleur jaune, ($\lambda = 405$ nm). L'activité inhibitrice de la β -galactosidase de nos produits est mesurée par la quantification d'orthonitrophénol libéré dans le milieu réactionnel(127).

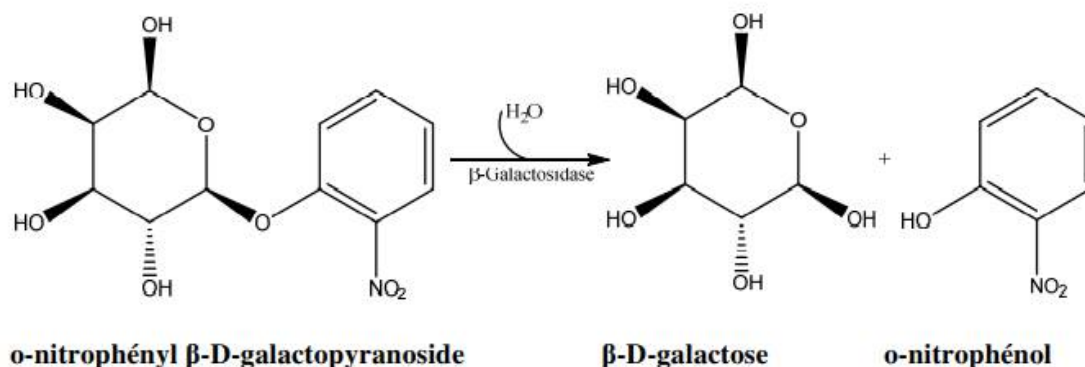


Figure 17: Réaction d'hydrolyse de l'oNPG par la β -galactosidase

III.2.2 Réactif

- Tampon phosphate (0,1M, pH = 6,7)
- Enzyme : α -glucosidase (0,1U/mL)
- Solvant : DMSO (Diméthylsulfoxyde) : pour la solubilisation des produits.
- Le pNPG (4-Nitrophényl α -D-glucoopyranoside) comme substrat
- On arrête la réaction enzymatique par le carbonate de sodium (Na_2CO_3) 0,1 M

III.2.3 Protocole expérimental

- ✓ Préparation de la solution Tampon : 1.74g de K_2HPO_4 + 1.3609g de H_2KPO_4 dans 100 ml d'eau distillée.
- ✓ Préparation d'enzyme : 50 μL d' α -glucosidase est solubilisé dans 8 mL de solution tampon phosphate (0.1 M, pH 6,7).
- ✓ Préparation du substrat : 6 mg de pNPG dans 20 ml de solution tampon (pH = 6.7).
- ✓ Préparation de carbonate de sodium (Na_2CO_3) : 1.06 g de carbonate de sodium est solubilisé dans 100mL d'eau distillée.

III.2.4 Préparation des échantillons :

Nous avons travaillé avec une concentration initiale de 45 mmol/l d'échantillon. Chaque produit a été dilué dans un volume de DMSO pour obtenir un volume final de 1ml.

L'activité inhibitrice de l' α -glucosidase des produits testés a été réalisée par le mélange de 150 μL d'échantillons (10 μL Ech + 140 μL de tampon) ajoutés à 100 μL de tampon phosphate 0,1M (pH = 6,7) contenant la solution d'enzyme α -glucosidase (0,1U/mL), ensuite les tubes ont été incubés à 37°C pendant 10 min. Après la pré-incubation, 200 μL de solution de 1mM de pNPG dans un tampon phosphate 0,1M (pH = 6,7) ont été ajoutés. Les mélanges réactionnels ont été incubés à 37 °C pendant 30 min. Après incubation, 1mL de Na_2CO_3 0,1M a été ajouté dans chaque tube pour arrêter la réaction.

L'activité enzymatique de nos échantillons de pyridazinones est quantifiée en mesurant le p-nitrophénol libéré dans le milieu réactionnel, par spectrophotométrie ($\lambda=405$ nm). L'acarbose est utilisé comme témoin positif.

III.3 Présentation des Résultats

Les résultats de l'activité antidiabétique de nos produits de synthèse ont été exprimés en pourcentage d'inhibition d'enzymes étudiés utilisant la formule suivante :

$$Inhibition(\%) = \frac{(Ac - Acb) - (As - Asb)}{Ac - Acb} \times 100$$

- Ac : absorbance du témoin (tampon et enzyme)
- Acb : absorbance du blanc témoin (tampon, sans enzyme)
- As : absorbance de l'échantillon (enzyme et inhibiteur)
- Asb : absorbance du blanc d'échantillon (pas d'enzyme)

Les valeurs IC50 (concentration d'inhibiteur nécessaire pour inhiber 50% de l'activité enzymatique) ont été déterminées.

Nous avons testé nos produits en commençant avec une concentration de 45mmol/L, puis nous avons diminué la concentration jusqu'à ce que le pourcentage d'inhibition de chaque produit soit devenu inférieur à 50%. Ceux qui présentaient un pourcentage d'inhibition inférieur à 50% à la concentration initiale 45mmol/l sont considérés non actifs.

Le pouvoir inhibiteur de l' α -glucosidase de l' α -amylase du produit et de l'Acarbose pris comme référence, est présenté dans le tableau 3.

<i>Produits</i>	<i>α-glucosidase (μM)</i>	<i>α-amylase (μM)</i>
<i>X1 (O)</i>	76,61±0,92	131,9±1,2
<i>X2 (Cl)</i>	81,07±1,18	150,1±1,07
<i>X3 (S)</i>	128,11±1,26	90,03±0,11
<i>Standard</i>	113,6±1,17	124,5±0,64

Tableau 3 : Les valeurs IC50 des dérivés de pyridazine pour l'inhibition de l' α -Glucosidase et l' α -amylase

III.4 Interprétation des résultats :

L'effet inhibiteur de l' α -glucosidase des produits (X1 et X2) est significativement plus puissant qu'au standard, alors que X3 a un effet inhibiteur moyen avec une IC50 128,11±1,26 μ mol/ml moins faible que le standard (figure 19).

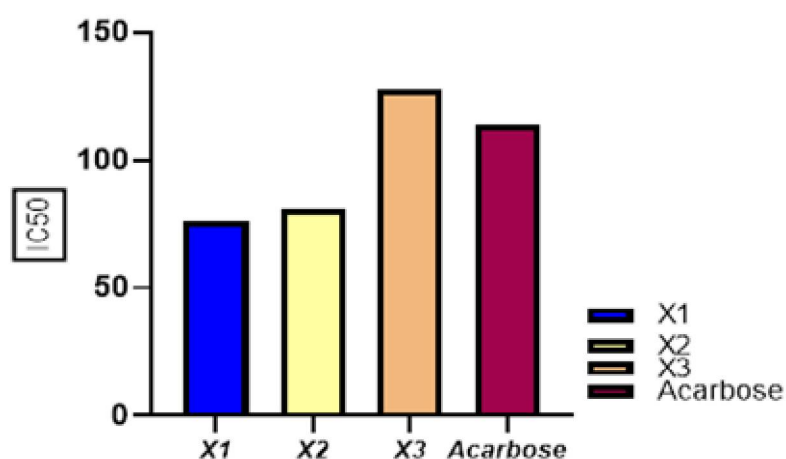


Figure 18: effet inhibiteur des produits sur l' α -glucosidase

Pour le test d'inhibition de l' α -amylase, les résultats montrent que le produit X3 a une activité inhibitrice forte avec une IC50 90,03±0,11 μ M, tandis que les autres produits présentent une activité moyenne par rapport à l'acarbose (figure 20).

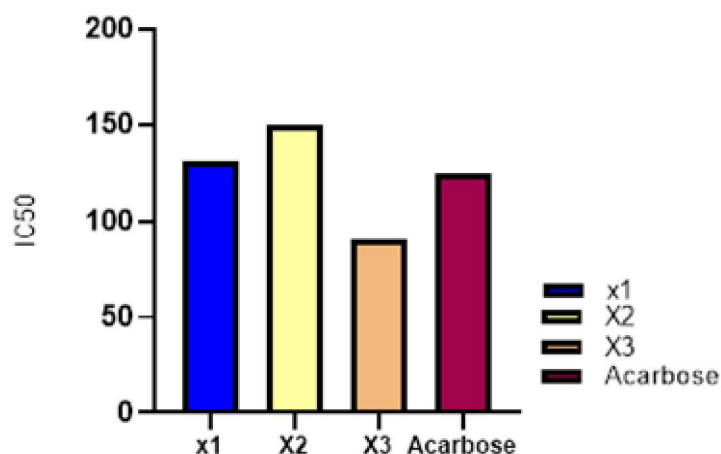


Figure 19: effet inhibiteur des produits sur l' α -amylase

IV) Etude de l'activité antioxydante

Dans cette partie nous avons essayé d'évaluer le pouvoir antioxydant, de trois composés de synthèse, pour cela nous avons choisi le test DPPH pour évaluer le pouvoir piégeant des radicaux libres (DPPH), cette méthode est très utilisée vu sa simplicité et la stabilité du radical libre à température ambiante. Nous avons aussi essayé d'évaluer le pouvoir donneur des électrons par le test FRAP, cette méthode a pour avantage d'être aussi adéquate pour mesurer le potentiel de composés purs. De plus, elle est simple, rapide et peu coûteuse.

IV.1 Détermination de l'activité d'un antioxydant par le test DPPH

IV.1.1 Principe

Le 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl (DPPH ; I) est un radical libre stable. Lorsqu'elles acceptent l'hydrogène d'un donneur correspondant (antioxydant), le DPPH (2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyl) se réduit en DPPHH (2,2 Diphényl-1-picrylhydrazine), ses solutions perdent leur couleur profonde caractéristique (λ_{max} 515-517 nm). L'activité antiradicalaire des composés testés est exprimée en tant que diminution relative ou absolue de la concentration de DPPH ou en tant que EC50 (concentration d'un composé diminuant de 50 % l'absorbance d'une solution de DPPH).(128)

La capacité antioxydante est rapportée par rapport à un antioxydant de référence, Quercétine

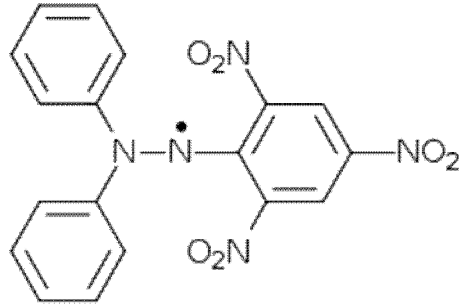


Figure 20: Structure chimique du composé DPPH•

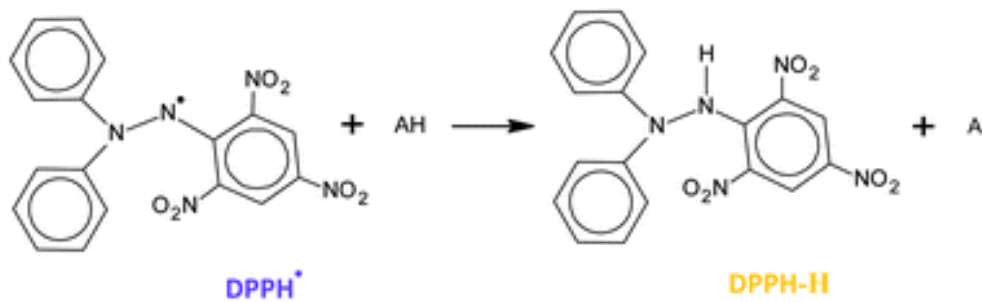


Figure 21: Réduction du radical DPPH•

IV.1.2 Réactifs

- DPPH (2, 2-diphényl-1-picrylhydrazyle).
- DMSO (Diméthylsulfoxyde)
- Méthanol
- Quercétine

IV.1.3 Mode opératoire

Le pouvoir piégeant des radicaux libres a été évalué en utilisant le protocole décrit par Sahin et al(129).

Des tests préliminaires ont été effectués, pour préparer la gamme de concentration pour chaque composé (de 7mg à 0,010 mg/ml) ainsi que du standard de référence (Quercétine). 50µl de chaque échantillon ont été mélangés avec 2 ml d'une solution DPPH préparée dans le méthanol à raison de (60 µM). Après homogénéisation, le mélange a été incubé à température ambiante pendant 20 min dans un endroit obscur, puis l'absorbance a été déterminée par un spectrophotomètre UV-visible à 517nm. Le pourcentage d'inhibition (I %) du radical DPPH a été calculé par la formule ci-après. Les IC50 obtenus ont été exprimés en moyenne± écart type, ont été comparés par rapport à celle obtenue pour la quercétine prise comme antioxydante de référence.

L'activité antiradicalaire est exprimée en pourcentage d'inhibition (I%) à l'aide de la formule suivante :

$$I \% = [(As0 - As1) / (As0)] \times 100$$

- I % : pourcentage de l'activité antiradicalaire.
- As0 : absorbance du control négatif.
- As1 : absorbance de l'échantillon en présence de l'antioxydant à différentes concentrations.

IV.2 Mesure du pouvoir antioxydant par le test FRAP

IV.2.1 Principe

La méthode FRAP est basée sur la réduction de l'ion ferrique de couleur jaune (Fe^{3+}) présent dans le complexe ferrocyanure de potassium, en ion ferreux de couleur bleu vert (Fe^{2+}) par un composé antioxydant qui a le pouvoir de céder des électrons. ($\lambda=700 \text{ nm}$)(130).

la Catéchine (standard).

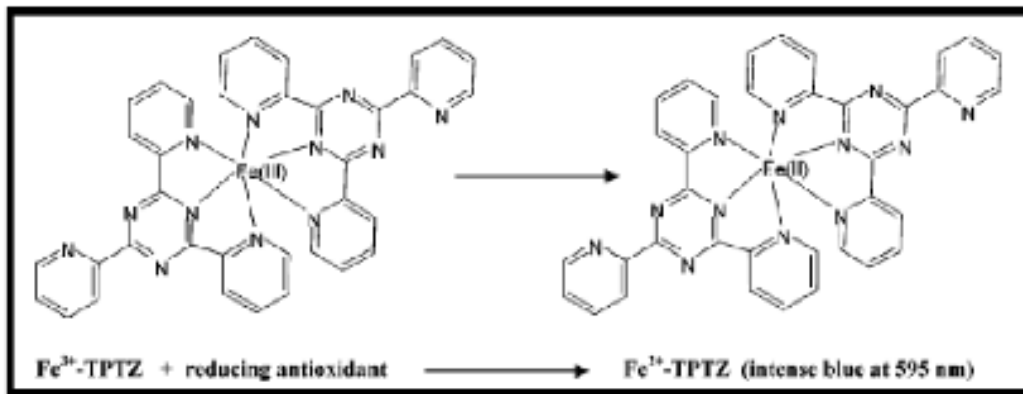


Figure 22: la réduction du complexe jaune $\text{Fe}^{3+}\text{-TPTZ}$ (fer 2, 4,6-tripyridyls-triazine) et l'apparition d'une couleur bleue dû à la formation de $\text{Fe}^{2+}\text{-TPTZ}$.

IV.2.2 Réactifs utilisés

- Eau distillée
- Diméthylsulfoxyde (DMSO)
- Méthanol
- Ferricyanure de potassium ($\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$)
- Dihydrogénophosphate potassium
- Hydrogénophosphate de potassium
- Acide trichloracétique (TCA)
- Catéchine
- Chlorure de fer

IV.2.3 Mode opératoire

La capacité de nos produits à réduire le fer a été évaluée en utilisant le protocole établi par (Oyaizu 1986)(131).

Des gammes de concentrations de nos composés (de 7mg à 0,010 mg/ml) et de la catéchine (standard de référence) ont été préparés respectivement dans Le diméthyle sulfoxyde (DMSO) et dans le méthanol (MeOH).

0.5 ml de chaque échantillon, 2.5ml du tampon phosphate (0.2M et PH=6.6) et 2.5ml du complexe Ferricyanure de potassium ($K_3Fe(CN)_6$) à 1% (m/v) ont été introduits dans des tubes à essais. Après incubation à 50 °C dans un bain marie pendant 20 minutes, 2.5 ml de l'acide trichloracétique ($C_2HCl_3O_2$) à 10% (m/v) ont été ajoutés à ce mélange pour une raison de stopper la réaction mise en jeu, ensuite 2.5 ml de chaque un des tubes ont été mélangé avec 2.5 ml d'eau distillée et 0.5 ml de chlorure de fer ($FeCl_3$) a 0.1% (m/v).

À 700 nm l'absorbance a été mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible. Sachant que le test a été effectué en triplicata, les concentrations qui transforment 50% de (Fe^{3+}) en (Fe^{2+}) ont été calculés et les résultats ont été exprimés en moyenne \pm écart type (Table 4).

IV.3 Résultats

L'activité antioxydante des produits dérivés de pyridazinones étudiés in vitro a été évaluée en utilisant la méthode ABTS et FRAP. Les résultats sont exprimés en IC50 ($\mu g/ml$), représentés dans le tableau 4 et les figure 24 et 25.

Produit et standard	DPPH IC ₅₀ (µg/ml)	FRAP EC ₅₀ (µg/ml)
X1 (O)	2580.81±8.62	6535.67±9.57
X2 (Cl)	151.86±7.99	234.28±0.23
X3 (S)	28.67±1.86	72.05±0.15
Quercétine	5.49 ±0.02	-
Catéchine	-	13.90±0.03

Tableau 4 : Les résultats de l'activité antioxydante des composés avec le test FRAP et DPPH

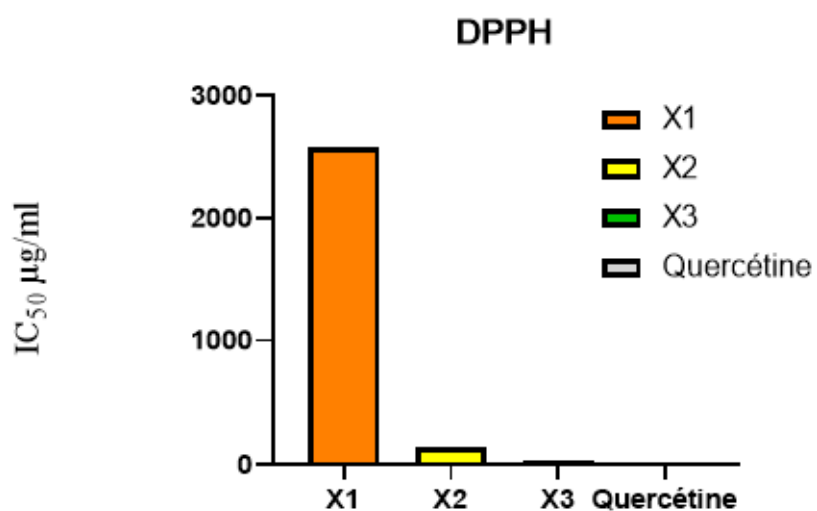


Figure 23: L'activité antioxydante des composés et standard en utilisant la méthode DPPH.

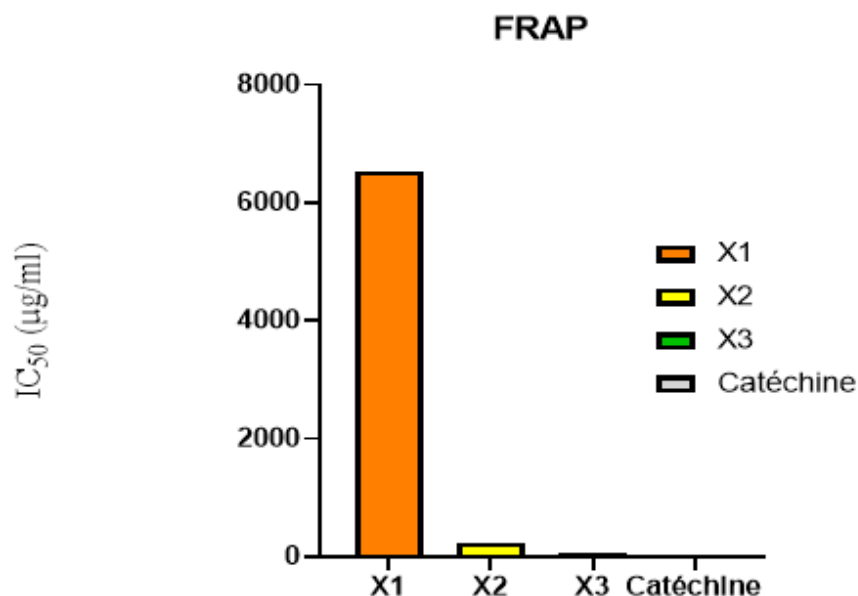


Figure 24: L'activité antioxydante des composés et standard en utilisant la méthode FRAP.

Les 3 composés ont montré leurs capacités antioxydantes avec une relation dose dépendant, cette capacité est caractérisée par la réduction du DPPH et, du fer ferrique, rappelons que le produit le plus actif est celui ayant l'IC₅₀ la plus faible, c-à-dire que nous consommons moins de produit pour réduire plus de DPPH ou de fer ferrique.

D'une part, le composé X3 a révélé le pouvoir réducteur du DPPH le plus élevé, avec une valeur de $28.67 \pm 1.86 \mu\text{g/ml}$, par contre le produit X1 est faiblement antioxydant où sa capacité atteint une valeur de $2580.81 \pm 8.62 \mu\text{g/ml}$. D'autre part, le composé X3 a montré une capacité réductrice du fer ferrique élevée avec une valeur de $72.05 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$, par contre la capacité la plus faible a été observée chez le produit X1 avec une valeur de $6535.67 \pm 9.57 \mu\text{g/ml}$.

Les produits X1 et X2 ont montré des capacités antioxydantes faibles par rapport au standard de références quercétine ($\text{IC}_{50} = 5.49 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$) et la catéchine ($13.90 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$), tandis que le composé X3 a montré une capacité antioxydante considérable par rapport au standards déjà cités. En se basant sur ses résultats on peut conclure que le produit X3 est un donneur potentiel du radical d'hydrogène (test DPPH), et des électrons (test FRAP).

Conclusion générale

Les pyridazinones ont été cités comme des pharmacophores biologiquement actifs importants dans le domaine de la chimie médicinale, agrochimique fournissant une large gamme de médicaments sûrs et efficaces

Ce travail vise à étudier les activités antioxydantes et antihyperglycémiques des trois dérivés pyridaziniques, à travers l'étude de leur pouvoir inhibiteur sur l' α -amylase et l' α -glucosidase in vitro. Et aussi l'activité antiradicalaire pour lutter contre les complications associées au diabète de type 2 par les tests DPPH, et FRAP.

Au terme de ce travail, nous pouvons conclure que les pyridazinones synthétiques sont dotés de pouvoir antidiabétique et antioxydant remarquable et intéressant ce qui tend vers l'ouverture de nouvelles portes pour une utilisation thérapeutique rationnelle.

Résumés

Résumé

Titre : Etude de l'activité antioxydante et antihyperglycémiant in vitro des dérivés pyridazinique.

Auteur : Soufiane LAKSIR

Mots clés : Pyridazinones, Antidiabetic activity, Antioxidant activity, Oxidative stress, Diabetes.

Ce travail vise à étudier les activités antioxydantes et antihyperglycémiques in vitro de trois dérivés de la pyridazine.

Le principe de ce travail est de réduire l'absorption digestive du glucose en inhibant les enzymes de la digestion des glucides. Cette inhibition a l'avantage de limiter les effets de la glycémie postprandiale, du stress oxydant et ainsi de baisser le risque des complications.

Ce travail est divisé en 2 parties :

La première partie est une synthèse bibliographique sur les activités biologiques des pyridazines, le stress oxydatif et le diabète.

La deuxième partie expérimentale présente une étude pharmacologique in vitro de deux activités. Tout d'abord, nous avons réalisé l'activité antioxydante par les tests DPPH et FRAP. Ensuite, l'étude de l'activité antihyperglycémique basée sur la détermination du pouvoir inhibiteur de nos produits sur deux enzymes à savoir l' α -amylase et l' α -glucosidase. Ces résultats ont montré que les composés étudiés présentent une activité remarquable.

Summary

Title : Study of the antioxidant and antihyperglycemic activity in vitro of pyridazine derivatives.

Author: Soufiane LAKSIR

Keywords: Pyridazinones, Antihyperglycemic activity, Antioxidant activity, Oxidative stress, Diabetes complications.

This work aims to study the in vitro antioxidant and antihyperglycemic activities of three pyridazine derivatives.

The principle of this work is to reduce the digestive absorption of glucose by inhibiting the enzymes of carbohydrate digestion. This inhibition has the advantage of limiting the effects of postprandial glycaemia and oxidative stress and thus reducing the risk of complications.

This work is divided into 2 parts:

The first part is a bibliographic synthesis on the biological activities of pyridazines, oxidative stress and diabetes.

The second experimental part presents an in vitro pharmacological study of two activities. First, we performed the antioxidant activity by DPPH and FRAP tests. Then, the study of the antihyperglycemic activity based on the determination of the inhibitory power of our products on two enzymes namely α -amylase and α -glucosidase. These results showed that the studied compounds present a remarkable activity.

ملخص

العنوان: دراسة النشاط المضاد للأكسدة ومضاد ارتفاع السكر في الدم لمشتقات البيريدازين

المؤلف: سفيان لقصير

الكلمات الأساسية: بيريدازينون ، نشاط خافض لفرط سكر الدم ، نشاط مضاد لألكسدة، الإجهاد التأكسدي ، مرض السكر

إن العمل البحثي المقدم في هذه الأطروحة مخصص للدراسات الدوائية في المختبر لسلسلة من ثلاثة مشتقات من البيريدازين.

يتمثل نهج هذه الدراسة في تقليل امتصاص الجلوكوز المعدي المعوي عن طريق تثبيط إنزيمات هضم الكربوهيدرات. الفائدة من هذا التثبيط هو الحد من آثار سكر الدم بعد الأكل والإجهاد التأكسدي ، بسبب العلاقة الواضحة بين ارتفاع السكر في الدم والإجهاد التأكسدي والمضاعفات التنكسية لمرض السكري.

يتكون هذا العمل من جزأين

يشكل الجزء الأول توليفة من المعرفة البيولوجية عن أنشطة البيريدازينون والإجهاد التأكسدي والسكري والهضم الأنزيمي للكربوهيدرات

يقدم الجزء التجريبي دراسة دوائية في المختبر لنشاطين. أولاً، قمنا بنشاط مضادات الأكسدة. بعد ذلك، دراسة النشاط المضاد لسكر الدم بناءً على تحديد القوة المثبطة لمنتجاتنا على إنزيمين ألوچوسيداسي و الأميالسي في المختبر. أظهرت النتائج أن المنتجات المدروسة تمثل نشاطًا ملحوظًا

Reference

- [1] Balkau B, Andreelli F, Eschwège E. Epidémiologie de la glycémie postprandiale. *Médecine des Maladies Métaboliques* [Internet]. mars 2007 [cité 8 juill 2022];1(1):22-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1957255707886548>
- [2] [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: https://ajrconline.org/HTML_Papers/Asian%20Journal%20of%20Research%20in%20Chemistry__PID__2010-3-2-6.html
- [3] Akhtar W, Shaquiquzzaman M, Akhter M, Verma G, Khan MF, Alam MM. The therapeutic journey of pyridazinone. *European Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. nov 2016 [cité 5 juill 2022];123:256-81. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523416306249>
- [4] Akhtar W, Shaquiquzzaman M, Akhter M, Verma G, Khan MF, Alam MM. The therapeutic journey of pyridazinone. *European Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. nov 2016 [cité 8 oct 2022];123:256-81. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523416306249>
- [5] Overview on Emorfazone and Other Related 3(2H) Pyridazinone Analogues Displaying Analgesic and Anti-Inflammatory Activity. 2015;9.
- [6] Goldberg AD, Nicklas J, Goldstein S. Effectiveness of imazodan for treatment of chronic congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology* [Internet]. sept 1991 [cité 8 juill 2022];68(6):631-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/000291499190356P>
- [7] Ukena D, Rentz K, Reiber C, Sybrecht GW. Effects of the mixed phosphodiesterase III/IV inhibitor, zardaverine, on airway function in patients with chronic airflow obstruction. *Respiratory Medicine* [Internet]. 1 juill 1995 [cité 8 juill 2022];89(6):441-4. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0954611195902147>

- [8] Dorsch D, Schadt O, Stieber F, Meyring M, Grädler U, Bladt F, et al. Identification and optimization of pyridazinones as potent and selective c-Met kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [Internet]. avr 2015 [cité 23 oct 2022];25(7):1597-602. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960894X15000955>
- [9] Zhou S, Liao H, He C, Dou Y, Jiang M, Ren L, et al. Design, synthesis and structure–activity relationships of novel 4-phenoxyquinoline derivatives containing pyridazinone moiety as potential antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. août 2014 [cité 23 oct 2022];83:581-93. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523414005972>
- [10] Ahmad S, Rathish IG, Bano S, Alam MS, Javed K. Synthesis and biological evaluation of some novel 6-aryl-2-(p-sulfamylphenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones as anti-cancer, antimicrobial, and anti-inflammatory agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* [Internet]. 1 avr 2010 [cité 24 oct 2022];25(2):266-71. Disponible sur: <https://doi.org/10.3109/14756360903155781>
- [11] Lattmann E, Ayuko WO, Kinchinaton D, Langley CA, Singh H, Karimi L, et al. Synthesis and evaluation of 5-arylated 2(5 *H*)-furanones and 2-arylated pyridazin-3(2 *H*)-ones as anti-cancer agents. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* [Internet]. 18 févr 2010 [cité 24 oct 2022];55(9):1259-65. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jpp/article/55/9/1259/6149636>
- [12] Selvakumar P, Thennarasu S, Mandal AB. Synthesis of Novel Pyridopyridazin-3(2H)-one Derivatives and Evaluation of Their Cytotoxic Activity against MCF-7 Cells. *ISRN Medicinal Chemistry* [Internet]. 22 avr 2014 [cité 24 oct 2022];2014:1-7. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2014/410716/>

- [13] Murty MSR, Rao BR, Ram KR, Yadav JS, Antony J, Anto RJ. Synthesis and preliminary evaluation activity studies of novel 4-(aryl/heteroaryl-2-ylmethyl)-6-phenyl-2-[3-(4-substituted-piperazine-1-yl)propyl]pyridazin-3(2H)-one derivatives as anticancer agents. *Med Chem Res* [Internet]. oct 2012 [cité 24 oct 2022];21(10):3161-9. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00044-011-9851-6>
- [14] Nagle P, Pawar Y, Sonawane A, Bhosale S, More D. Docking simulation, synthesis and biological evaluation of novel pyridazinone containing thymol as potential antimicrobial agents. *Med Chem Res* [Internet]. févr 2014 [cité 8 oct 2022];23(2):918-26. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00044-013-0685-2>
- [15] Hashash MAE. Synthesis of Novel Series of Phthalazine Derivatives with Antibacterial and Antifungal Evaluation. *J Chem Eng Process Technol* [Internet]. 2014 [cité 8 oct 2022];05(04). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/open-access/synthesis-of-novel-series-of-phthalazine-derivatives-with-antibacterial-and-antifungal-evaluation-2157-7048.1000195.php?aid=26483>
- [16] Tiryaki D, Sukuroglu M, Dogruer DS, Akkol E, Ozgen S, Sahin MF. Synthesis of some new 2,6-disubstituted-3(2H)-pyridazinone derivatives and investigation of their analgesic, anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Med Chem Res* [Internet]. juin 2013 [cité 8 oct 2022];22(6):2553-60. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00044-012-0253-1>
- [17] Ibrahim HM, Behbehani H, Elnagdi MH. Approaches towards the synthesis of a novel class of 2-amino-5-arylazonicotinate, pyridazinone and pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives as potent antimicrobial agents. *Chemistry Central Journal* [Internet]. déc 2013 [cité 8 oct 2022];7(1):123. Disponible sur: <https://bmcchem.biomedcentral.com/articles/10.1186/1752-153X-7-123>

- [18] Sweeney ZK, Dunn JP, Li Y, Heilek G, Dunten P, Elworthy TR, et al. Discovery and optimization of pyridazinone non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [Internet]. août 2008 [cité 8 oct 2022];18(15):4352-4. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960894X0800721X>
- [19] Venkatraj M, Ariën KK, Heeres J, Dirié B, Joossens J, Van Goethem S, et al. Novel diarylpyridinones, diarylpyridazinones and diarylphthalazinones as potential HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs). *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [Internet]. oct 2011 [cité 8 oct 2022];19(20):5924-34. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968089611006948>
- [20] Rathish IG, Javed K, Bano S, Ahmad S, Alam MS, Pillai KK. Synthesis and blood glucose lowering effect of novel pyridazinone substituted benzenesulfonylurea derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. juin 2009 [cité 8 oct 2022];44(6):2673-8. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523408005977>
- [21] Costantino L, Rastelli G, Gamberini MC, Giovannoni MP, Dal Piaz V, Vianello P, et al. Isoxazolo-[3,4-*d*]-pyridazin-7-(6*H*)-one as a Potential Substrate for New Aldose Reductase Inhibitors. *J Med Chem* [Internet]. 1 juin 1999 [cité 8 oct 2022];42(11):1894-900. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm981107o>
- [22] Marrakchi SE, Marmouzi I, Boukharsa Y, Harti JE. Synthesis and antioxidant properties of some 5-benzyl-6-methylpyridazin-3(2H)-ones derivatives. 2014;5.
- [23] Yamalı C, Ozan Gülcan H, Kahya B, Çobanoğlu S, Kadir Şüküroğlu M, Doğruer DS. Synthesis of some 3(2H)-pyridazinone and 1(2H)-phthalazinone derivatives incorporating aminothiazole moiety and investigation of their antioxidant, acetylcholinesterase, and butyrylcholinesterase inhibitory activities. *Med Chem Res* [Internet]. mars 2015 [cité 24 oct 2022];24(3):1210-7. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00044-014-1205-8>

- [24] Siddiqui AA, Mishra R, Shaharyar M. Synthesis, characterization and antihypertensive activity of pyridazinone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. juin 2010 [cité 24 oct 2022];45(6):2283-90. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523410001200>
- [25] Siddiqui AA, Mishra R, Shaharyar M, Husain A, Rashid Mohd, Pal P. Triazole incorporated pyridazinones as a new class of antihypertensive agents: Design, synthesis and in vivo screening. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [Internet]. févr 2011 [cité 24 oct 2022];21(3):1023-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960894X10017828>
- [26] Hudkins RL, Raddatz R, Tao M, Mathiasen JR, Aimone LD, Becknell NC, et al. Discovery and Characterization of 6-{4-[3-(*R*)-2-Methylpyrrolidin-1-yl]propoxy]phenyl}-2-*H*-pyridazin-3-one (CEP-26401, Irdabisant): A Potent, Selective Histamine H₃ Receptor Inverse Agonist. *J Med Chem* [Internet]. 14 juill 2011 [cité 24 oct 2022];54(13):4781-92. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm200401v>
- [27] Raddatz R, Hudkins RL, Mathiasen JR, Gruner JA, Flood DG, Aimone LD, et al. CEP-26401 (Irdabisant), a Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist/Inverse Agonist with Cognition-Enhancing and Wake-Promoting Activities. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. janv 2012 [cité 24 oct 2022];340(1):124-33. Disponible sur: <http://jpet.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/jpet.111.186585>
- [28] Hudkins RL, Josef KA, Becknell NC, Aimone LD, Lyons JA, Mathiasen JR, et al. Discovery of (1*R*,6*S*)-5-[4-(1-cyclobutyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-3,4-diazabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-one (*R,S*-4a): Histamine H₃ receptor inverse agonist demonstrating potent cognitive enhancing and wake promoting activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [Internet]. mars 2014 [cité 24 oct 2022];24(5):1303-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960894X14000912>

- [29] Becknell NC, Lyons JA, Aimone LD, Huang Z, Gruner JA, Raddatz R, et al. Synthesis and evaluation of 4- and 5-pyridazin-3-one phenoxypropylamine analogues as histamine-3 receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [Internet]. juin 2012 [cité 24 oct 2022];20(12):3880-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968089612003124>
- [30] Hudkins RL, Aimone LD, Bailey TR, Bendesky RJ, Dandu R reddy, Dunn D, et al. Identification of pyridazin-3-one derivatives as potent, selective histamine H3 receptor inverse agonists with robust wake activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [Internet]. sept 2011 [cité 24 oct 2022];21(18):5493-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960894X11008997>
- [31] Dandu R reddy, Gruner JA, Mathiasen JR, Aimone LD, Hostetler G, Benfield C, et al. Synthesis and evaluation of pyridazinone-phenethylamine derivatives as selective and orally bioavailable histamine H3 receptor antagonists with robust wake-promoting activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [Internet]. nov 2011 [cité 24 oct 2022];21(21):6362-5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960894X11012030>
- [32] Özadalı K, Özkanlı F, Jain S, Rao PPN, Velázquez-Martínez CA. Synthesis and biological evaluation of isoxazolo[4,5-d]pyridazin-4-(5H)-one analogues as potent anti-inflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [Internet]. mai 2012 [cité 7 nov 2022];20(9):2912-22. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968089612002118>
- [33] Bashir R, Yaseen S, Ovais S, Ahmad S, Hamid H, Alam MS, et al. Synthesis and biological evaluation of some novel sulfamoylphenyl-pyridazinone as anti-inflammatory agents (Part-II). *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* [Internet]. 1 févr 2012 [cité 7 nov 2022];27(1):92-6. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14756366.2011.577036>

- [34] Saeed MM, Khalil NA, Ahmed EM, Eissa KI. Synthesis and anti-inflammatory activity of novel pyridazine and pyridazinone derivatives as non-ulcerogenic agents. Arch Pharm Res [Internet]. déc 2012 [cité 7 nov 2022];35(12):2077-92. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12272-012-1205-5>
- [35] Asif M. SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY OF 6-(M-NITROPHENYL)-4-SUBSTITUTED BENZYLIDENE-4,5-DIHYDROPYRIDAZIN-3(2H)-ONE DERIVATIVES. 2012;23(4):5.
- [36] Gökçe M, Utku S, Küpeli E. Synthesis and analgesic and anti-inflammatory activities 6-substituted-3(2H)-pyridazinone-2-acetyl-2-(p-substituted/nonsubstituted benzal)hydrazone derivatives. European Journal of Medicinal Chemistry [Internet]. sept 2009 [cité 7 nov 2022];44(9):3760-4. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523409002888>
- [37] Ibrahim TH, Loksha YM, Elshihawy HA, Khodeer DM, Said MM. Synthesis of Some Novel 2,6-Disubstituted Pyridazin-3(2 H)-one Derivatives as Analgesic, Anti-Inflammatory, and Non-Ulcerogenic Agents: Novel 2,6-Disubstituted Pyridazin-3(2 H)-One Derivatives. Arch Pharm Chem Life Sci [Internet]. sept 2017 [cité 7 nov 2022];350(9):1700093. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ardp.201700093>
- [38] Besada P, Costas T, Costas M, Vila N, Yáñez M, Acevedo L, et al. New antiplatelet and vasorelaxant agents based on the pyridazinone moiety. The FASEB Journal. 1 avr 2014;28.
- [39] Costas T, Besada P, Piras A, Acevedo L, Yáñez M, Orallo F, et al. New pyridazinone derivatives with vasorelaxant and platelet antiaggregatory activities. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters [Internet]. nov 2010 [cité 8 nov 2022];20(22):6624-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960894X10013223>

- [40] Lawrenz ME, Salter EA, Wierzbicki A, Thompson WJ. Molecular modeling study of binding to the catalytic site of PDE4 enzymes by a novel class of inhibitors. *Int J Quantum Chem* [Internet]. 2005 [cité 7 nov 2022];105(4):410-5. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/qua.20716>
- [41] Van der Mey M, Bommelé KM, Boss H, Hatzelmann A, Van Slingerland M, Sterk GJ, et al. Synthesis and Structure–Activity Relationships of *cis* - Tetrahydrophthalazinone/Pyridazinone Hybrids: A Novel Series of Potent Dual PDE3/PDE4 Inhibitory Agents. *J Med Chem* [Internet]. 1 mai 2003 [cité 7 nov 2022];46(10):2008-16. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm030776l>
- [42] Cignarella G, Barlocco D, Villa S, Curzu M, Pinna G, Lavezzo A, et al. Tricyclic 3-(2H)-pyridazinone derivatives. Synthesis and evaluation of their antisecretory and antiulcer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. nov 1992 [cité 7 nov 2022];27(8):819-23. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/022352349290116I>
- [43] Wang T, Dong Y, Wang LC, Xiang BR, Chen Z, Qu LB. Design, Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of 6-Phenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone Derivatives as Cardiotoxic Agents. *Arzneimittelforschung* [Internet]. 19 déc 2011 [cité 7 nov 2022];58(11):569-73. Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1296558>
- [44] Sharma B, Verma A, Sharma UK, Prajapati S. Efficient synthesis, anticonvulsant and muscle relaxant activities of new 2-((5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl)-6-phenyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one derivatives. *Med Chem Res* [Internet]. janv 2014 [cité 7 nov 2022];23(1):146-57. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00044-013-0618-0>
- [45] Hirata K, Kawamura Y, Kudo M, Igarashi H. Development of a New Acaricide, Pyridaben. :3.

- [46] Bean GA, Southall A. Effect of pyridazinone herbicides on growth and aflatoxin release by *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus*. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. août 1983 [cité 7 nov 2022];46(2):503-5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC239431/>
- [47] Young IS. Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology* [Internet]. 1 mars 2001 [cité 26 oct 2022];54(3):176-86. Disponible sur: <http://jcp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jcp.54.3.176>
- [48] Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press; 2015. 961 p.
- [49] Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *International Journal of Biomedical Science : IJBS* [Internet]. 2008 [cité 26 oct 2022];4(2):89-96. Disponible sur: https://journals.scholarsportal.info/details/15509702/v04i0002/89_fraidah.xml
- [50] Dröge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiological Reviews* [Internet]. 1 janv 2002 [cité 26 oct 2022];82(1):47-95. Disponible sur: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00018.2001>
- [51] Bahoran T, Soobrattee MA, Luximon-Ramma V, Aruoma OI. Free Radicals and Antioxidants in Cardiovascular Health and Disease. *Internet Journal of Medical Update - EJOURNAL* [Internet]. 1 nov 2007 [cité 26 oct 2022];1(2). Disponible sur: <http://www.ajol.info/index.php/ijmu/article/view/39839>
- [52] Genestra M. Oxy radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cellular Signalling* [Internet]. sept 2007 [cité 26 oct 2022];19(9):1807-19. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0898656807001258>
- [53] Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions* [Internet]. 1 nov 2007 [cité 26 oct 2022];35(5):1147-50. Disponible sur: <https://portlandpress.com/biochemsoctrans/article/35/5/1147/86015/Biochemistry-of-oxidative-stress>

- [54] Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem* [Internet]. nov 2004 [cité 26 oct 2022];266(1/2):37-56. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1023/B:MCBI.0000049134.69131.89>
- [55] Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* [Internet]. janv 2007 [cité 26 oct 2022];39(1):44-84. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357272506002196>
- [56] Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: Mechanisms of action. *The American Journal of Medicine* [Internet]. sept 1994 [cité 27 oct 2022];97(3):S5-13. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934394902925>
- [57] Dröge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiological Reviews* [Internet]. 1 janv 2002 [cité 26 oct 2022];82(1):47-95. Disponible sur: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00018.2001>
- [58] Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. *Physiological Reviews* [Internet]. janv 2007 [cité 31 oct 2022];87(1):315-424. Disponible sur: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00029.2006>
- [59] Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and Prevention of Chronic Disease. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* [Internet]. juill 2004 [cité 27 oct 2022];44(4):275-95. Disponible sur: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408690490468489>
- [60] Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and Prevention of Chronic Disease. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* [Internet]. juill 2004 [cité 30 oct 2022];44(4):275-95. Disponible sur: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408690490468489>

- [61] Valko M, Morris H, Cronin M. Metals, Toxicity and Oxidative Stress. CMC [Internet]. 1 mai 2005 [cité 30 oct 2022];12(10):1161-208. Disponible sur: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=0929-8673&volume=12&issue=10&spage=1161>
- [62] Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. Int J Biomed Sci [Internet]. juin 2008 [cité 30 oct 2022];4(2):89-96. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3614697/>
- [63] Hamid AA, Aiyelaagbe OO, Usman LA, Ameen OM, Lawal A. Antioxidants: Its medicinal and pharmacological applications. :10.
- [64] Munteanu IG, Apetrei C. Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: A Review. IJMS [Internet]. 25 mars 2021 [cité 30 oct 2022];22(7):3380. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/7/3380>
- [65] Antolovich M, Prenzler P, Patsalides E, McDonald S, Robards K. Methods for testing antioxidant activity. The Analyst. 1 févr 2002;127:183-98.
- [66] Bonnefont-Rousselot D, Beaudoux JL, Thérond P, Peynet J, Legrand A, Delattre J. Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. Annales Pharmaceutiques Françaises [Internet]. mai 2004 [cité 7 nov 2022];62(3):147-57. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003450904942976>
- [67] Pitocco D, Tesauro M, Alessandro R, Ghirlanda G, Cardillo C. Oxidative Stress in Diabetes: Implications for Vascular and Other Complications. IJMS [Internet]. 30 oct 2013 [cité 7 nov 2022];14(11):21525-50. Disponible sur: <http://www.mdpi.com/1422-0067/14/11/21525>
- [68] Alberti KGMM, Zimmet PZ, WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. Diabet Med [Internet]. juill 1998 [cité 7 nov 2022];15(7):539-53. Disponible sur: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S)

- [69] Hokayem M, Bisbal C, Lambert K, Avignon A. Quelle place pour les antioxydants dans la prévention du diabète de type 2 ? Médecine des Maladies Métaboliques [Internet]. sept 2012 [cité 3 juill 2022];6(4):327-31. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1957255712704236>
- [70] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus [Internet]. World Health Organization; 1999 [cité 4 oct 2022]. Report No.: WHO/NCD/NCS/99.2. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>
- [71] Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes 3e. Third Edition, New to this Edition: Oxford, New York: Oxford University Press; 2022. 2656 p.
- [72] Pfeifer MA, Halter JB, Porte D. Insulin secretion in diabetes mellitus. The American Journal of Medicine [Internet]. mars 1981 [cité 4 oct 2022];70(3):579-88. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934381905799>
- [73] Raverot DG. Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. :63.
- [74] Pfeifer A, Halter JB, Porte D. Insulin Secretion in Diabetes Mellitus. :10.
- [75] Symptômes et diagnostic du diabète [Internet]. [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/diagnostic-diabete>
- [76] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Research and Clinical Practice [Internet]. 1 janv 2022 [cité 26 déc 2022];183:109119. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822721004782>
- [77] Pengpid S, Peltzer K. Prevalence and correlates of undiagnosed, diagnosed, and total type 2 diabetes among adults in Morocco, 2017. Sci Rep [Internet]. 27 sept 2022 [cité 27 déc 2022];12(1):16092. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-20368-4>

- [78] Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* [Internet]. juin 2005 [cité 31 oct 2022];6(2):75-8. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-543X.2005.00110.x>
- [79] Inzucchi SE, Sherwin RS. Type 1 Diabetes Mellitus. In: *Goldman's Cecil Medicine* [Internet]. Elsevier; 2012 [cité 31 oct 2022]. p. e78-94. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781437716047005613>
- [80] DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 17 déc 2015 [cité 31 oct 2022];1(1):15019. Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/nrdp201519>
- [81] Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Med J* [Internet]. juill 2012 [cité 31 oct 2022];27(4):269-73. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3464757/>
- [82] World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006 [cité 13 oct 2022]; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43588>
- [83] Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 1 août 2000 [cité 13 oct 2022];23(8):1108-12. Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/23/8/1108/22006/The-1997-American-Diabetes-Association-and-1999>
- [84] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care* [Internet]. 1 janv 2014 [cité 13 oct 2022];37(Supplement_1):S14-80. Disponible sur: https://diabetesjournals.org/care/article/37/Supplement_1/S14/37696/Standards-of-Medical-Care-in-Diabetes-2014

- [85] Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. WJD [Internet]. 2015 [cité 13 oct 2022];6(2):296. Disponible sur: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v6/i2/296.htm>
- [86] Kilpatrick ES, Bloomgarden ZT, Zimmet PZ. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 1 déc 2009 [cité 13 oct 2022];32(12):e159-e159. Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/32/12/e159/25862/International-Expert-Committee-Report-on-the-Role>
- [87] Cheng YJ, Gregg EW, Geiss LS, Imperatore G, Williams DE, Zhang X, et al. Association of A1C and Fasting Plasma Glucose Levels With Diabetic Retinopathy Prevalence in the U.S. Population. Diabetes Care [Internet]. 1 nov 2009 [cité 13 oct 2022];32(11):2027-32. Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/32/11/2027/25926/Association-of-A1C-and-Fasting-Plasma-Glucose>
- [88] Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Research and Clinical Practice [Internet]. sept 2011 [cité 13 oct 2022];93(3):299-309. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822711001318>
- [89] Farsani SF, Brodovicz K, Soleymanlou N, Marquard J, Wissinger E, Maiese BA. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. BMJ Open [Internet]. juill 2017 [cité 31 oct 2022];7(7):e016587. Disponible sur: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2017-016587>
- [90] Adeyinka A, Kondamudi NP. Hyperosmolar Hyperglycemic Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482142/>
- [91] Raverot DG. Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. :63.

- [92] American Diabetes Association. 10. Microvascular Complications and Foot Care: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. Diabetes Care [Internet]. 1 janv 2018 [cité 31 oct 2022];41(Supplement_1):S105-18. Disponible sur: https://diabetesjournals.org/care/article/41/Supplement_1/S105/29707/10-Microvascular-Complications-and-Foot-Care
- [93] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019*. Diabetes Care [Internet]. 1 janv 2019 [cité 31 oct 2022];42(Supplement_1):S13-28. Disponible sur: https://diabetesjournals.org/care/article/42/Supplement_1/S13/31150/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes
- [94] Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic Neuropathy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* [Internet]. déc 2013 [cité 31 oct 2022];42(4):747-87. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889852913000522>
- [95] Anandhanarayanan A, Teh K, Goonoo M, Tesfaye S, Selvarajah D. Diabetic Neuropathies. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279175/>
- [96] American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes—2014*. Diabetes Care [Internet]. 1 janv 2014 [cité 31 oct 2022];37(Supplement_1):S14-80. Disponible sur: https://diabetesjournals.org/care/article/37/Supplement_1/S14/37696/Standards-of-Medical-Care-in-Diabetes-2014
- [97] Papadopoulou-Marketou N, Paschou SA, Marketos N, Adamidi S, Adamidis S, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Minerva Med* [Internet]. mai 2018 [cité 31 oct 2022];109(3). Disponible sur: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R10Y2018N03A0218>

- [98] Meza Letelier CE, San Martín Ojeda CA, Ruiz Provoste JJ, Frugone Zaror CJ. Pathophysiology of diabetic nephropathy: a literature review. Medwave [Internet]. 20 janv 2017 [cité 31 oct 2022];17(01):e6839-e6839. Disponible sur: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionTemas/6839>
- [99] Mishra SC, Chhatbar KC, Kashikar A, Mehndiratta A. Diabetic foot. BMJ [Internet]. 16 nov 2017 [cité 31 oct 2022];j5064. Disponible sur: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j5064>
- [100] Jiménez S, Rubio JA, Álvarez J, Ruiz-Grande F, Medina C. Trends in the incidence of lower limb amputation after implementation of a Multidisciplinary Diabetic Foot Unit. Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed) [Internet]. avr 2017 [cité 31 oct 2022];64(4):188-97. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2530018017300720>
- [101] American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. Diabetes Care [Internet]. 1 janv 2018 [cité 31 oct 2022];41(Supplement_1):S86-104. Disponible sur: https://diabetesjournals.org/care/article/41/Supplement_1/S86/30056/9-Cardiovascular-Disease-and-Risk-Management
- [102] Romon I, Fosse S, Eschwège E, Simon D, Weill A, Varroud-Vial M, et al. Prevalence of macrovascular complications and cardiovascular risk factors in people treated for diabetes and living in France: The ENTRED study 2001. Diabetes & Metabolism [Internet]. avr 2008 [cité 31 oct 2022];34(2):140-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1262363608000037>
- [103] Wheat LJ. Infection and Diabetes Mellitus. Diabetes Care [Internet]. 1 janv 1980 [cité 31 oct 2022];3(1):187-97. Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/3/1/187/24884/Infection-and-Diabetes-Mellitus>
- [104] Hu FB. Globalization of Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 1 juin 2011 [cité 31 oct 2022];34(6):1249-57. Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/34/6/1249/27864/Globalization-of-DiabetesThe-role-of-diet>

- [105] Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [Internet]. nov 2016 [cité 31 oct 2022];39(11):2065-79. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6908414/>
- [106] Campagna D, Alamo A, Di Pino A, Russo C, Calogero AE, Purrello F, et al. Smoking and diabetes: dangerous liaisons and confusing relationships. *Diabetology & Metabolic Syndrome* [Internet]. 24 oct 2019 [cité 1 nov 2022];11(1):85. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0482-2>
- [107] Pillon F, Tan K, Jouty P, Frullani Y. Le traitement médicamenteux du diabète de type 2. *Actualités Pharmaceutiques* [Internet]. déc 2014 [cité 21 oct 2022];53(541):23-8. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370014003735>
- [108] Thrasher J. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. *The American Journal of Cardiology* [Internet]. juill 2017 [cité 21 oct 2022];120(1):S4-16. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914917307993>
- [109] Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques* [Internet]. oct 2017 [cité 31 oct 2022];11(6):577-93. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1957255717301396>
- [110] Lecleire S. Digestion et absorption des nutriments. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* [Internet]. févr 2008 [cité 8 nov 2022];43(1):45-50. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007996008702797>
- [111] Fogel MR, Gray GM. Starch hydrolysis in man: an intraluminal process not requiring membrane digestion. *Journal of Applied Physiology* [Internet]. août 1973 [cité 8 nov 2022];35(2):263-7. Disponible sur: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1973.35.2.263>

- [112] Lebovitz HE. ALPHA-GLUCOSIDASE INHIBITORS. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* [Internet]. sept 1997 [cité 8 nov 2022];26(3):539-51. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889852905702668>
- [113] Brindisi MC, Hammana I, Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R. Glycémie postprandiale : physiologie et physiopathologie, du sujet normal au patient diabétique. *Médecine des Maladies Métaboliques* [Internet]. nov 2007 [cité 8 nov 2022];1(4):28-31. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S195725570774138X>
- [114] Raguso CA, Helary C, Philippe J. Importance de la glycémie postprandiale dans la prise en charge du diabète de type 2. *Revue Médicale Suisse*. 2008;4.
- [115] Taoufik J, Couquelet JM, Couquelet JD, Tronche P. Arylidène-5 méthyl-6 4 *H* pyridazines substituées en 3 et systèmes a noyaux condensées. *Journal of Heterocyclic Chemistry* [Internet]. nov 1985 [cité 1 nov 2022];22(6):1615-9. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jhet.5570220630>
- [116] Vergelli C, Giovannoni MP, Pieretti S, Giannuario AD, Piaz VD, Biagini P, et al. 4-Amino-5-vinyl-3(2H)-pyridazinones and analogues as potent antinociceptive agents: Synthesis, SARs, and preliminary studies on the mechanism of action. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [Internet]. août 2007 [cité 1 nov 2022];15(16):5563-75. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968089607004506>
- [117] Giovannoni MP, Ciciani G, Cilibrizzi A, Crocetti L, Daniele S, Di Cesare Mannelli L, et al. Further studies on pyrazolo[1',5':1,6]pyrimido[4,5-d]pyridazin-4(3H)-ones as potent and selective human A1 adenosine receptor antagonists. *European Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. janv 2015 [cité 1 nov 2022];89:32-41. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523414009477>
- [118] Benmoussa A, Harti J, Ansar M, Bouchrik M, Zahidi A, Cherrah Y, et al. Synthesis and antimicrobial properties of some Pyridazin-3-thiones derivatives. *International Journal of PharmTech Research*. 1 oct 2012;4:1591-4.

- [119] El-hashash MA, Soliman FM, Amine MS, Morsi M. BIOLOGICALLY ACTIVE THIONES DERIVED FROM PYRIDAZINONES. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* [Internet]. juill 1992 [cité 1 nov 2022];69(3-4):299-303. Disponible sur: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10426509208040650>
- [120] Saddik R, Abrigach F, Benchat N, El Kadiri S, Hammouti B, Touzani R. Catecholase activity investigation for pyridazinone- and thiopyridazinone-based ligands. *Res Chem Intermed* [Internet]. oct 2012 [cité 1 nov 2022];38(8):1987-98. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11164-012-0520-2>
- [121] Bergman J, Pettersson B, Hasimbegovic V, Svensson PH. Thionations Using a P_4S_{10} -Pyridine Complex in Solvents Such as Acetonitrile and Dimethyl Sulfone. *J Org Chem* [Internet]. 18 mars 2011 [cité 1 nov 2022];76(6):1546-53. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo101865y>
- [122] Sudalai A, Kanagasabapathy S, Benicewicz BC. Phosphorus Pentasulfide: A Mild and Versatile Catalyst/Reagent for the Preparation of Dithiocarboxylic Esters. *Org Lett* [Internet]. 1 oct 2000 [cité 1 nov 2022];2(20):3213-6. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ol006407q>
- [123] Soliman MHA, El-Sakka SS. Synthesis of Some New 4,5-dihydro-6-(4-methoxy-3-methylphenyl)-3(2H)-pyridazinone Derivatives. *Journal of the Korean Chemical Society* [Internet]. 20 avr 2011 [cité 1 nov 2022];55(2):230-4. Disponible sur: <https://doi.org/10.5012/JKCS.2011.55.2.230>
- [124] Braña MF, Cacho M, García ML, Mayoral EP, López B, de Pascual-Teresa B, et al. Pyrazolo[3,4-*c*]pyridazines as Novel and Selective Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases. *J Med Chem* [Internet]. 1 nov 2005 [cité 1 nov 2022];48(22):6843-54. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm058013g>
- [125] Benchat NE, Taoufik J, Essassi EM, Ramdani A, El-Bali B, Bolte M. 6-Chloro-4-(*o*-chlorobenzyl)-3-methylpyridazine at 173K. *Acta Crystallogr C Cryst Struct Commun* [Internet]. 15 juill 1998 [cité 1 nov 2022];54(7):964-6. Disponible sur: <http://scripts.iucr.org/cgi-bin/paper?S0108270198001838>

- [126] Hashim A, Khan MS, Khan MohdS, Baig MohdH, Ahmad S. Antioxidant and α - Amylase Inhibitory Property of *Phyllanthus virgatus* L.: An *In Vitro* and Molecular Interaction Study. *BioMed Research International* [Internet]. 2013 [cité 2 nov 2022];2013:1-12. Disponible sur: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/729393/>
- [127] Kee KT, Koh M, Oong LX, Ng K. Screening culinary herbs for antioxidant and α -glucosidase inhibitory activities. *Int J Food Sci Technol* [Internet]. sept 2013 [cité 2 nov 2022];48(9):1884-91. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijfs.12166>
- [128] Tirzitis G, Bartosz G. Determination of antiradical and antioxidant activity: basic principles and new insights. *Acta Biochim Pol* [Internet]. 11 mai 2010 [cité 26 déc 2022];57(2). Disponible sur: <https://ojs.ptbioch.edu.pl/index.php/abp/article/view/2386>
- [129] Sahin F, Güllüce M, Daferera D, Sokmen A, Sökmen M, Polissiou M, et al. Biological activities of the essential oils and methanol extract of *Origanum vulgare* in the Eastern Anatolia region of Turkey. *Food Control*. 1 oct 2004;15:549-57.
- [130] Benzie IFF, Strain JJ. [2] Ferric reducing/antioxidant power assay: Direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. In: *Methods in Enzymology* [Internet]. Elsevier; 1999 [cité 3 nov 2022]. p. 15-27. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0076687999990055>
- [131] Oyaizu M. Studies on products of browning reaction. Antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine. *JpnJNutrDiet* [Internet]. 1986 [cité 8 nov 2022];44(6):307-15. Disponible sur: http://www.jstage.jst.go.jp/article/eiyogakuzashi1941/44/6/44_6_307/_article/-char/ja/



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَقْسَمُ بِاللَّهِ الْكَبِيرِ

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف

لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية،

وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته

الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب

السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء

القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق

أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف

زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

وَاللَّهِ عَلَىٰ مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 04

سنة : 2023

دراسة النشاط المضاد للأكسدة ومضاد ارتفاع السكر في الدم لمشتقات البيريدازين

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيد سفيان لقصير

المزاد في 20 فبراير 1996 بالرباط

داخلي سابق بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : بيريدازينون؛ نشاط خافض لفرط سكر الدم؛ نشاط مضاد للأكسدة؛
الجهاد التأكسدي؛ مضاعفات مرض السكري

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد محمد العنصر

مشرف

أستاذ في الكيمياء العضوية

السيد جواد الحارثي

عضو

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد مولاي العباس فوزي

عضو

أستاذ في الصيدلة

السيد يوسف الرملي

أستاذ في الكيمياء العلاجية