

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

**ANNEE:2018**

**THESE N°:58**

**ETUDE DE L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE ET  
ANTIHYPERGLYCÉMIANTE *IN VITRO*  
D'UNE NOUVELLE SÉRIE  
DÉRIVÉE DES PYRIDAZIN-3(2H)-ONES**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**Mlle Ibtissam JARBI**

**Née le 01 Août 1992 à Salé**

**Pour l'Obtention du Doctorat en pharmacie**

**MOTS CLES :** Pyridazin-3(2H)-ones, activité antihyperglycémiant, activité antioxydante, hyperglycémie, stress oxydant, complications diabète.

**JURY**

**Mr A. IBRAHIMI**

Professeur de Biotechnologie

**Mr M. ANSAR**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**Mr My. A. FAOUZI**

Professeur de Pharmacologie

**Mr J. EL HARTI**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**PRESIDENT**

**RAPPORTEURS**

**EXAMINATEUR**

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ (البقرة: من الآية 32)

اللَّهُمَّ إِذَا نَسَأَلُكَ عِلْمًا زَانِعًا وَقَلْبًا

خَاشِعًا وَيَقِينًا حَادِقًا وَشِفَاءً مِنْ

كُلِّ دَاءٍ وَسَقَمٍ.





**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
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



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS:**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <b><u>Clinique Royale</u></b>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
---------------------------------	-----------------------

Pr. DAFIRI Rachida

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. CHAD Bouziane

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid

Pr. HACHIM Mohammed\*

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. MANSOURI Fatima

Pr. TAZI Saoud Anas

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Pr. BENSOUDA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZZAD Rachid

Pr. CHABRAOUI Layachi

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUDA Adil

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. DEHAYNI Mohamed\*

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. GHAFIR Driss\*

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. TAGHY Ahmed

Pr. ZOUHDI Mimoun

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Radiologie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**

Pathologie Chirurgicale

Neurologie

Pathologie Chirurgicale

Médecine-Interne

Gynécologie -Obstétrique

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Biochimie et Chimie

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**

Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Médecine Interne

Anatomie

Chirurgie Générale

Microbiologie

Radiothérapie



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

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz

Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

### **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie



Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR 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\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*

Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**  
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. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zajed**  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie



**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

**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. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-physiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie

Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISI Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie Directeur Hôpital Ibn Sina  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Métabolismes  
Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale



### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
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. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie



### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

## Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

## Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
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. HANAFI Sidi Mohamed\*  
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. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie



## Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie

Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yassine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra

Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologique  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie

Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 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. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

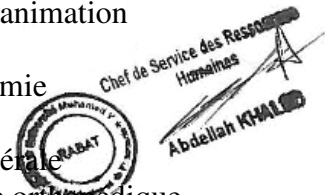
**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 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  
 Pr. MOSADIK Ahlam

Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Anesthésie Réanimation



Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie



### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSNGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
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 JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie

Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 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  
 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\*

Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie



### Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

### MARS 2014

ACHIR ABDELLAH  
 BENCHAKROUN MOHAMMED  
 BOUCHIKH MOHAMMED  
 EL KABBAJ DRISS  
 EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
 HARDIZI HOUYAM

### *\*Enseignants Militaires*

Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique

HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

**\*Enseignants Militaires**

**DECEMBRE 2014**

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISI ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISI KARIM

**\*Enseignants Militaires**

**AOUT 2015**

Meziane meryem  
Tahri latifa

Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique



Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie  
Rhumatologie

## JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humain*

# *Dédicaces*

## *Je dédie cette thèse à...*

*A ALLAH le tout puissant qui m'a inspiré qui m'a guidé dans le bon chemin et qui m'a donné la force pour dépasser toutes les difficultés*

*A mes très chers parents : Je vous aime infiniment que dieu vous gardent. Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours*

*A ma petite sœur Hind qui m'a beaucoup aidé pour la relecture et la correction de la thèse*

*A mon frère Mohamed*

*A mes cher(e)s ami(e)s de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*



# ***Remerciement***

## ***Au terme de ce travail***

***Je tiens tout d'abord à remercier professeur M'hammed ANSAR qui a aimablement accepté d'être le directeur de ma thèse. La pertinence de ses conseils méthodologiques, sa disponibilité et sa rigueur scientifique ont permis l'aboutissement de ce travail.***

***Votre soutien et votre extrême gentillesse étaient pour moi un très grand support pour la réalisation de ce travail.***

***J'adresse toute ma reconnaissance pour le Professeur My El Abbes FAOUZI pour m'avoir accueilli au sein du Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie, pour la qualité de sa collaboration, pour son attention, ses conseils avisés et son écoute.***

***Je tiens à remercier le professeur Azeddine IBRAHIMI pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant d'être le président de ce travail.***

***Je remercie sincèrement professeur Jaouad EL HARTI pour l'honneur qu'il m'a accordé par sa participation à mon jury de thèse.***



*J'adresse toute ma gratitude à tous mes ami(e)s et à toutes les personnes qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail, spécialement Youness BOUKHARSA, Youness ZAOUI et Saad FATTACH.*

*Merci à tous les enseignants qui m'ont formé et qui ont fait de moi ce que je suis devenu. Je leur présente ma profonde gratitude.*



## ***A titre plus personnel***

***Je voudrais remercier mes parents pour l'éducation que j'ai reçue de leur part. Sans eux je n'aurais pas pu accomplir tout le chemin qui m'a mené jusqu'à cette thèse.***

***Je remercie également ma petite sœur Hind et mon frère Mohamed, qui ont toujours été à mes côtés et qui m'ont soutenu sans faille.***

***Merci pour vos encouragements.***

***Je vous aime.***

***Je remercie ma meilleure amie Hakima EL MARZOUQUI pour le soutien inconditionnel et l'encouragement. Nous avons partagé cette étude ensemble dans laquelle nous avons passé des moments inoubliables et des moments difficiles que nous avons traversé avec courage et beaucoup de patience.***



# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE: SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	<b>4</b>
<b>CHAPITRE I : ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES DES DERIVES PYRIDAZINONIQUES</b>	<b>5</b>
I-INTRODUCTION	5
II-ACTIVITE ANALGESIQUE ET ANTI-INFLAMMATOIRE	7
III-ACTIVITE ANTICANCEREUSE	8
IV-ACTIVITE ANTIHISTAMINIQUE H3	11
V-ACTIVITE ANTIBACTERIENNE ET ANTIFONGIQUE	12
VI-ACTIVITE ANTIVIRALE	13
VII-ACTIVITE ANTIPLAQUETTAIRE	14
VIII-ACTIVITE ANTI-HYPERTENSIVE	16
IX-ACTIVITE HYPOLIPIMIANTE PAR ACTION SUR LES RECEPTEURS (TH)	17
X-ACTIVITE ANTICONVULSIVANTE	18
XI-ACTIVITE ANTIPSYCHOTIQUE	18
XII-ACTIVITE ANTIDEPRESSIVE	19
XIII-ACTIVITE ANTIDIABETIQUE	20
<b>CHAPITRE II : STRESS OXYDANT</b>	<b>22</b>
I-DEFINITION	22
I-1-Radicaux libres	22
I-2-Stress oxydant	22
I-3-Antioxydants	23
II- STRESS OXYDANT ET DIABETE	23
II-1-Histoire des produits de glycation avancée	23
II-2-Stress oxydant et complications du diabète	24
III-CONCLUSION	26
<b>CHAPITRE III : DIABETE</b>	<b>27</b>
I-DEFINITION	27
II-CRITERES DE DIAGNOSTIC	27
III-EPIDEMIOLOGIE	29
IV-CLASSIFICATION	30
IV-1-Diabète de type 1	31
IV-1-1-Définition	31

IV-1-2-Physiopathologie	31
IV-1-3-Tableau clinique	32
IV-1-4-La prise en charge thérapeutique	33
IV-2-Diabète de type 2	34
IV-2-1-Définition	34
IV-2-2-Physiopathologie	35
IV-2-3-Tableau clinique	37
IV-2-4-Prise en charge diabète de type 2	37
IV-3- Diabète gestationnel	39
IV-3-1-Définition	39
IV-3-2-Physiopathologie	40
IV-3-3-Complications	40
IV-4-Autres types de diabète	40
IV-4-1-Diabète de type MODY	40
IV-4-2-Diabète de type LADA	41
IV-4-3-Diabète iatrogène	41
IV-4-4-Diabètes mitochondriaux	42
IV-4-5-Maladie du pancréas	42
V-COMPLICATIONS	42
V-1-Complications métaboliques aiguës	42
V-1-1-Acidocétose diabétique	42
V-1-2-États hyperosmolaires	44
V-1-3-Acidose lactique	44
V-1-4-Hypoglycémie	44
V-2-Complications dégénératives	44
V-2-1-Complications macroangiopathiques	44
V-2-2-Complications Microangiopathiques	45
<b>CHAPITRE IV : LES INHIBITEURS DES <math>\alpha</math>-GLUCOSIDASES</b>	<b>47</b>
I-INTRODUCTION	47
II-RAPPEL SUR LA DIGESTION DES GLUCIDES ET LE ROLE DES $\alpha$ -GLUCOSIDASES ET DE LA $\beta$ -GALACTOSIDASE	47
III-LE ROLE DES INHIBITEURS DES $\alpha$ -GLUCOSIDASES DANS LE CONTROLE DE LA GLYCEMIE POSTPRANDIALE	48
<b><i>PARTIE EXPERIMENTALE : ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE ET ANTIHYPERGLYCEMIANTE</i></b>	<b>50</b>
I-INTRODUCTION	51
II-Schéma de synthèse et structures chimiques des composés étudiés	52
II -1Schéma de synthèse	52
II -2-Structure chimique des composés étudiés	53
III-Matériel et méthode	58

III-1-Activité antioxydante des dérivés pyridazinoniques _____	58
III-1-1-Test de la réduction du fer « FRAP » _____	58
III-1-2-Test de la capacité antioxydante en équivalent Trolox ou «ABTS» _____	59
III-2-Activité antihyperglycémiant des dérivés pyridazinoniques _____	62
III-2-1-Test <i>in vitro</i> de l'activité inhibitrice d' $\alpha$ -glucosidase _____	62
III-2-2-Test <i>in vitro</i> sur l'activité inhibitrice de la $\beta$ -galactosidase _____	65
IV-Résultat _____	68
IV-1-Activité antioxydante _____	68
IV-2-L'activité antihyperglycémiant _____	70
V-Discussion _____	74
VI-Conclusion et perspectives _____	76
<b>RESUME</b> _____	<b>78</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> _____	<b>82</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

### *A*

ABTS : 2,29-azinobis- (3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique, :2,29-azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)

---

### *D*

DG : diabète gestationnel  
DMSO : diméthylsulfoxyde  
DT1 : diabète de type 1  
DT2 : diabète de type 2

---

### *E*

Ech : échantillon  
ERO : espèces réactives de l'oxygène

---

### *G*

GN : gram-négatives  
GP : gram-positives

---

### *H*

H3R : récepteur H3  
HDL : lipoprotéines de haute densité

---

### *I*

INNTI : inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse  
IR : insulino-résistance

---

### *L*

LDL : lipoprotéines de faible densité

---

*N*

NCI : National Cancer Institute

---

*O*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONPG : o-nitrophényle  $\beta$ -D-galactopyranoside

---

*P*

pNPG : p-nitrophényle alpha-D-glucopyranoside

PTG : produits finaux de glycation

---

*R*

RD : rétinopathie diabétique

---

*T*

TCA : Acide trichloracétique

THR- $\alpha$  : hormones thyroïdiennes  $\alpha$

THR- $\beta$  : hormone thyroïdienne  $\beta$

Trolox : acide 6-hydroxy-2, 5, 7,8-tetramethylchromane-2-carboxylique

## LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1: Formule chimique de la pyridazin-3(2H)-one.....</i>	<i>5</i>
<i>Figure 2 : Formule chimique de deux composés antinociceptifs : .....</i>	<i>7</i>
<i>Figure 3 : Schéma de synthèse d'une série de molécules dérivées la pyridazinone benzènesulfonamide .....</i>	<i>9</i>
<i>Figure 4 : Structure chimique des deux composés antiprolifératifs :.....</i>	<i>10</i>
<i>Figure 5: Formule chimique du 6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-((5-(1-méthyl-1H- pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl)amino)benzyl)pyridazin-3(2H)-one.....</i>	<i>11</i>
<i>Figure 6 : Formule chimique du (1R, 6S)-5-[4-(1-cyclobutyl-pipéridin-4-yloxy)-phenyl] - 3,4-diaza-bicyclo[4.1.0]hept-4-ène-2-one. ....</i>	<i>12</i>
<i>Figure 7 : Structure chimique du complexe métallique de la 5-benzoyl-4-hydroxy-2-méthyl- 6-phényl-2H-pyridazin-3-one.....</i>	<i>13</i>
<i>Figure 8 : Formule chimique du 3-(6-chloro-2-fluoro-3-((5-méthyl-6-oxo-1,6- dihydropyridazin-3-yl)méthyl)phénoxy)-5-fluorobenzonitrile.....</i>	<i>14</i>
<i>Figure 9 : Formule chimique de trois dérivés de la 5-alkylidène-6-phényl- 3(2H)pyridazinone.....</i>	<i>15</i>
<i>Figure 10 : Formule chimique des dérivés de 6-(phényl)-2-(phényl-4,5-thioxo-4,5-dihydro- 1H-1, 2,4-triazol-3-yl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one.....</i>	<i>16</i>
<i>Figure 11 : Formule chimique du 2-(3,5-dichloro-4-((5-isopropyl-6-oxo-1,4,5,6- tétrahydropyridazin-3-yl)oxy)phenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,4-triazine-6- carbonitrile.....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 12 : Formule chimique du 2-(2,6-difluorophényl)-6-(3-(4-(6- fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)pipéridin-1-yl)propoxy)pyridazin-3(2H)-one. ....</i>	<i>19</i>
<i>Figure 13 : Formule chimique d'une serie de produits dérivés de la 5-(benzo[b] furan-2- ylméthyl)-6-méthyl-pyridazin-3(2H)-ones. ....</i>	<i>20</i>
<i>Figure 14 : Schéma de synthèse des dérivés pyridazinoniques N-substituées par la benzènesulfonylurée.....</i>	<i>21</i>

<i>Figure 15: Complexité du diabète de type 2 dans ses différentes composantes étiopathogéniques, physiopathologiques et cliniques [109].</i>	35
<i>Figure 16: Physiopathologie de l'acidocétose [137].</i>	43
<i>Figure 17 : Schéma de synthèse des composés pyridazinoniques étudiés.</i>	52
<i>Figure 18 : Réaction du radical ABTS•+ en présence du composé antioxydant lors du test ABTS.</i>	60
<i>Figure 19: Réaction d'hydrolyse de la p-nitrophényl β-D-glucopyranoside Par</i>	63
<i>Figure 20: Réaction d'hydrolyse de l'o-nitrophényle β-D-galactopyranoside. par la</i>	65
<i>Figure 21: Pouvoir réducteur du fer des produits pyridazinoniques testés à 1 mg/mL en équivalent d'acide ascorbique.</i>	69
<i>Figure 22: Résultats TEAC des dérivés pyridazinoniques testés à 1mg/mL en équivalent Trolox.</i>	69
<i>Figure 23 : Résultats du test in vitro d'inhibition de l'α-glucosidase des dérivés pyridazinoniques testés à 44,4 μg/mL exprimés en % d'inhibition</i>	72
<i>Figure 24 : Résultats du Test in vitro inhibition de la β-galactosidase des dérivés pyridazinoniques testés à 500 μg/mL exprimés en % d'inhibition</i>	73

## LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1: Classe pharmacologique de quelques dérivés pyridazinoniques. ....</i>	<i>6</i>
<i>Tableau 2 : Type d'insuline [[102-104]. ....</i>	<i>33</i>
<i>Tableau 3: Protocole expérimentale du test d'inhibition de l'<math>\alpha</math>-glucosidase.....</i>	<i>64</i>
<i>Tableau 4: Résultats de l'activité antioxydante.....</i>	<i>68</i>
<i>Tableau 5: Résultats de l'activité antihyperglycémiantte .....</i>	<i>71</i>



**INTRODUCTION GENERALE**

La prévalence des patients diabétiques a considérablement augmenté dans le monde en raison du style de vie moderne liée à une augmentation de la consommation des aliments à haute teneur en glucides et en graisses.

Malgré le développement des molécules normalisant la glycémie et l'amélioration des schémas thérapeutiques, le diabète reste soumis à une surmorbidity et à une surmortalité liée essentiellement à des atteintes dégénératives tissulaire notamment au niveau des nerfs, des reins, de la rétine et du cœur.

L'approche de cette étude consiste à réduire l'absorption du glucose gastro-intestinal par l'inhibition des enzymes digérant les hydrates de carbone. L'intérêt de cette inhibition consiste à limiter les effets de la glycémie postprandiale. Ces dernières années, beaucoup d'études montrent que la glycémie 2-heures post-charge est plus prédictive du risque d'événements et de mortalité cardiovasculaire que la glycémie à jeun. Tandis qu'il existe peu d'études comparant les effets respectifs des glycémies à jeun et postprandial sur le risque microangiopathique [1].

Étant donné la production accrue de radicaux libres, en particulier provenant du processus de glycation ou de peroxydation lipidique, et la diminution des systèmes de défense antioxydants au cours du diabète, l'utilisation d'antioxydants est une voie de recherche prometteuse pour une thérapeutique complémentaire. Les antioxydants naturels représenteraient un réel intérêt dans la prévention de la maladie. De plus, l'avenir pourrait se tourner vers la recherche de médicaments antidiabétiques oraux présentant des propriétés antioxydantes. Ainsi ces informations nous aideront à orienter les axes de recherche vers l'étude de l'activité antioxydante et antidiabétique.

Le présent travail vise une étude pharmacologique d'une série dérivée des pyridazin-3(2H)-ones, synthétisée au Laboratoire de Chimie Thérapeutique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Les deux activités pharmacologiques visées sont l'activité antioxydante et l'activité antihyperglycémiant.

Notre travail est subdivisé en deux parties :

La première partie constitue une synthèse des connaissances bibliographiques sur les activités pharmacologiques pyridazinoniques, le stress oxydant et sa relation avec le diabète.

De plus nous avons consacré un chapitre pour représenter quelques données fondamentales sur les enzymes étudiées avec un petit rappel sur la glycémie postprandiale et le rôle des inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases.

En ce qui concerne la partie expérimentale, nous l'avons subdivisée en trois volets :

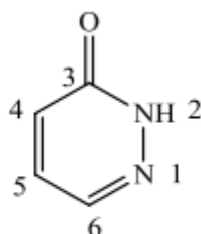
- Présentation des composés étudiés avec un rappel sur le schéma de synthèse,
- Etude de l'activité antioxydante,
- Etude de l'activité antihyperglycémiant.

PREMIERE PARTIE: SYNTHÈSE  
BIBLIOGRAPHIQUE

# CHAPITRE I : ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES DES DERIVES PYRIDAZINONIQUES

## I-INTRODUCTION

- Les pyridazinones sont des molécules d'origine synthétique n'existant pas à l'état naturel.
- L'être vivant rencontre des difficultés dans la construction d'obligations N-N qui limite l'abondance naturelle des composés ayant de telles liaisons [2].
- Les pyridazinones sont des composés organiques hétéroaromatiques qui ont deux atomes d'azote avec le groupe carbonyle (**Figure 1**).



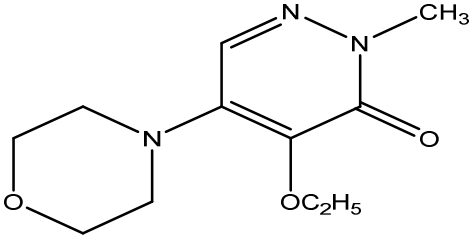
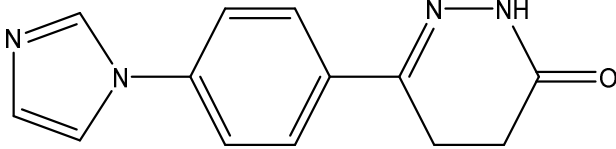
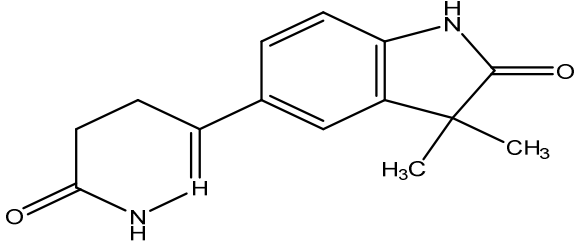
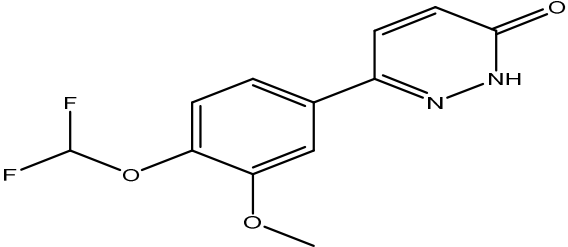
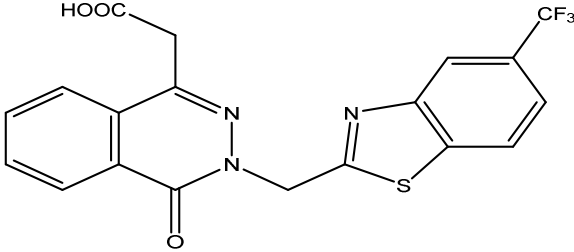
1

**Figure 1: Formule chimique de la pyridazin-3(2H)-one**

Les pyridazin-3(2H)-ones synthétiques constituent un thème de recherche important en synthèse organique. Principalement en raison de leurs activités biologiques diversifiées qui peuvent être explorées pour le traitement de divers états pathologiques humains (**tableau 1**).

La chimie des pyridazinones a été un domaine d'étude intéressant depuis longtemps. La synthèse de nouveaux dérivés pyridazinoniques et l'examen de leurs structures chimiques et leurs comportements biologiques ont acquis un grand intérêt au cours des dernières décennies pour des raisons médicales et agricoles [2].

***Tableau 1: Classe pharmacologique de quelques dérivés pyridazinoniques.***

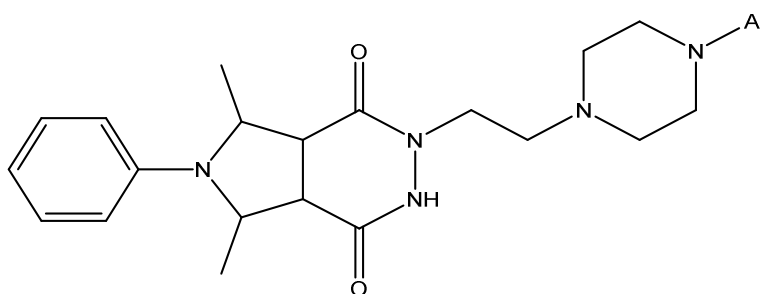
Nom du composé	Structure chimique	Classe pharmacologique
Emorfazone		Analgésique [3]
Imazodan		Cardiotonique [4]
Indolidan		Cardiotonique [5]
Zardaverine		Inhibiteur de la Phosphodiesterase III/IV [6]
Zopolrestat		Antidiabétique [7]

Une étude de la littérature a révélée que les pyridazinones substituées ont reçu beaucoup d'attention au cours des dernières années en raison de leur potentiel important en tant qu'antidépresseur ,antihypertensif , anticonvulsivant, cardiotonique, antibactérien, antiviral et anticancéreux. Puisqu'on ne peut pas mentionner tous les travaux, nous essaierons de donner quelques exemples de chaque activité et surtout les dernières recherches.

## II-ACTIVITE ANALGESIQUE ET ANTI-INFLAMMATOIRE

L'importance des dérivés pyridazinoniques en tant qu'agents analgésiques et anti-inflammatoires sans effet secondaire gastro-intestinal a été bien citée dans les rapports de la littérature [8-11].

En 2015, l'équipe de S.Mogilski a identifié de nouveaux dérivés des pyrrolo[3,4-d]pyridazinones agissant comme des médicaments multi-cibles, présentant de puissantes propriétés antinociceptives et anti-inflammatoires [12].



C	Ar
2	
3	

**Figure 2 : Formule chimique de deux composés antinociceptifs :**

*L-e 2-(2-(4-(2-fluorophényl)piperazin-1-yl)éthyl)-5,7-diméthyl-6-phénylhexasahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]pyridazine-1,4(4aH)-dione et le 2-(2-(4-(5-chloro-2-méthylphényl)piperazin-1-yl)éthyl)-5,7-diméthyl-6-phénylhexasahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]pyridazine-1,4(4aH)-dione.*

Dans ces études étendues, l'activité analgésique de deux composés testés (2, 3) a été confirmée dans certains modèles animaux (**figure 2**). Les composés étudiés ont montré un effet antinociceptif significatif dans les modèles de douleur induite par le formol, la capsaïcine et l'acide glutamique. Les deux composés ont diminué la formation d'œdème alors que le composé (2) a atténué l'hyperalgésie mécanique dans l'inflammation de la patte induite par la carragénine chez le rat.

Et visant le développement de meilleurs agents antiinflammatoires, J. Singh et al. ont récemment rapportés la synthèse de quelques nouvelles 4-aryl-6-phénylpyridazin3(2*H*)-ones 2-substituées en tant qu'agents anti inflammatoires et analgésiques potentiels. Ces dérivés ont montré une bonne affinité et une sélectivité COX-2 remarquable.

L'effet ulcéreux des composés d'essai a été visualisé et comparé à l'indométacine. Par conséquent, la tolérance gastrique de ces composés s'est révélée meilleure que celle de l'indométacine standard [13].

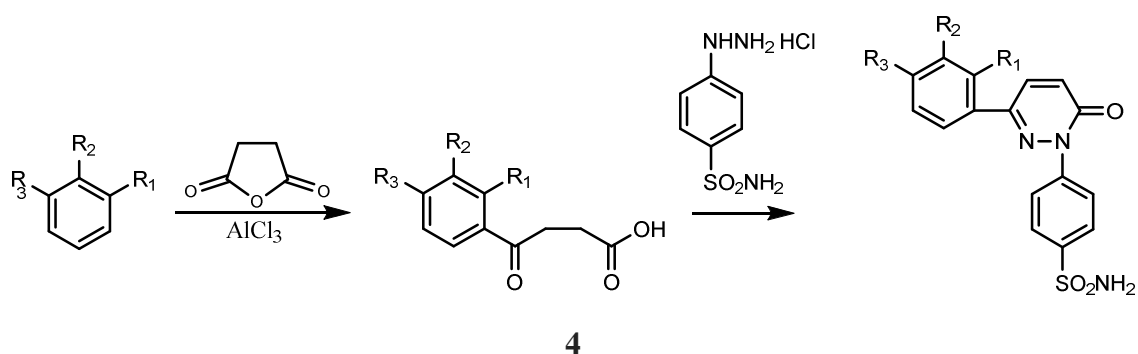
### **III-ACTIVITE ANTICANCEREUSE**

Selon l'OMS, le cancer est l'un des risques sanitaires les plus dangereux qui affectent une grande partie de la population mondiale. Divers agents anticancéreux ont été rapportés pour le traitement d'un large éventail de cancers, ces agents agissent par différents mécanisme. Cependant, l'effet indésirable majeur associé à ces médicaments est la cytotoxicité envers les cellules normales en raison du manque de sélectivité pour les cellules anormales.

Plusieurs chimistes se sont intéressés durant les dernières décennies au développement de nouveaux agents antitumoraux. Ainsi, beaucoup de produits pyridazinoniques ont été synthétisés par les chercheurs comme agents antiprolifératifs. En ce qui concerne cette activité, plusieurs recherches ont été réalisées.

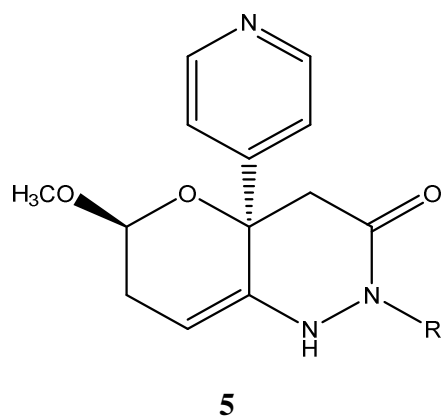
Et dans la continuation d'un programme en cours, visant à trouver de nouvelles pistes de chimiothérapie [14-18], il a été jugé utile de synthétiser et d'étudier l'activité antitumorale de certains nouveaux dérivés de la pyridazinone comprenant la fraction benzènesulfonamide (4a-h) (**figure 3**). Les données de ces composés synthétisés ont été soumises à National Cancer Institute (NCI) aux Etats-Unis, pour leur activité antiproliférative. Selon le protocole

de NCI, seulement cinq composés représentatifs 4a, 4b, 4d, 4g et 4h ont été sélectionnés et ont reçu les codes NSC Viz : (NSC 749115), (NSC 749114), (NSC 747557), (NSC 749116) et (NSC 747558) respectivement et criblés au NCI pour l'activité antiproliférative à une seule dose élevée (105 M). Un panel complet de 60 cellules a été sélectionné pour une évaluation plus approfondie à cinq niveaux de dosage. Les composés ont montré une activité antiproliférative remarquable et ont été référés au comité d'évaluation biologique du NCI pour une étude avancée [19].



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

Taleb et al. ont synthétisé une série de dérivés pyridazinoniques (**figure 4**) et testé leur activité antiproliférative contre le (SK-BR-3) la lignée cellulaire du cancer du sein. Après l'évaluation, deux molécules (5c et 5d) ont été signalés comme les plus actives avec des valeurs CI50 comprises entre 0,21 et 0,15  $\mu$ M, respectivement. Encore, les composés ont montré une bonne activité, étant environ 30 fois plus puissant contre SK-BR-3 par rapport à quatre autres lignées de cellules cancéreuses provenant d'autres types de tissus. En outre, les composés 5c et 5d présentaient une augmentation de 290 fois de la puissance contre la lignée cellulaire de cancer du sein SK-BR-3 par rapport à la lignée cellulaire mammaire non tumorigène (MCF10A) [20].



5a: R=3,5-diméthoxyphényl

5b: R=2-indolyl

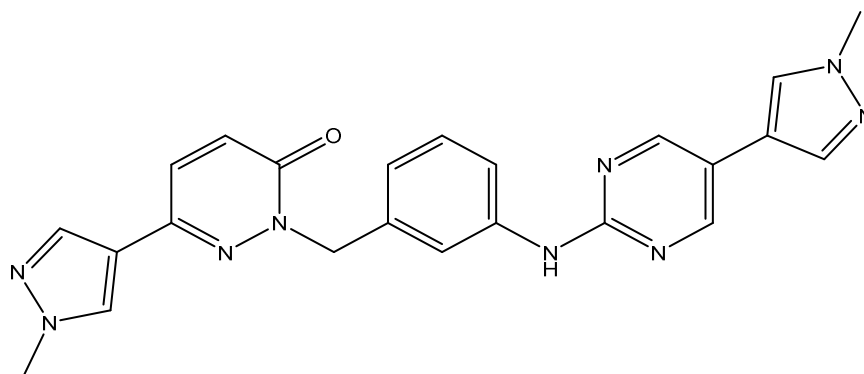
**Figure 4 : Structure chimique des deux composés antiprolifératifs :**

*Le (4aR,6S)-2-(3,5-diméthoxyphényl)-6-méthoxy-4a-(pyridin-4-yl)-1,2,4,4a,6,7-hexahydro-3H-pyrano[3,2-c]pyridazin-3-one et le (4aR,6S)-2-(1H-indol-2-yl)-6-méthoxy-4a-(pyridin-4-yl)-1,2,4,4a,6,7-hexahydro-3H-pyrano[3,2-c]pyridazin-3-one.*

Un nombre de Dérivés de ferrocéno[d]pyridazinone substitués au niveau de l'azote par chloropyridazinyle développé par Csokas et al. ont été évalué pour l'inhibition de la prolifération des cellules du cancer de l'ovaire. Deux composés ont une activité inhibitrice significative contre A2780 (lignée cellulaire de carcinome de l'ovaire) [21].

Ryu et al. ont synthétisé une série de composés à base de la pyridazinone et les a évalués pour traiter les cellules LNCap de la prostate humaine. Parmi les molécules testées, un composé était le plus actif avec une valeur de CI50 de 11,57  $\mu$ M [22].

En 2015, un nouveau composé de la famille des 6-aryl-2-(3-(hétéroarylamino)benzyl)pyridazinones a prouvé une activité antitumorale par l'inhibition de la tyrosine kinase c-Met hautement sélective et puissante et qui présente des propriétés pharmacocinétiques favorables [23]. Et compte tenu des résultats souhaitables provenant d'études biologiques *in vitro*, ils ont évalué l'activité *in vivo* de composés 6 dans une xéno greffe de tumeur sous-cutanée amplifiée c-Met (EBC-1) (**figure 5**). Ce composé inhibe fortement la croissance tumorale avec des niveaux inhibiteurs de 42,5% et de 68,6% par rapport aux témoins non traités aux doses respectives de 5 et 40 mg /kg.



6

**Figure 5: Formule chimique du 6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-((5-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl)amino)benzyl)pyridazin-3(2H)-one.**

D'autres études d'évaluation biologique et d'optimisation utilisant 6 comme composé principal sont actuellement en cours.

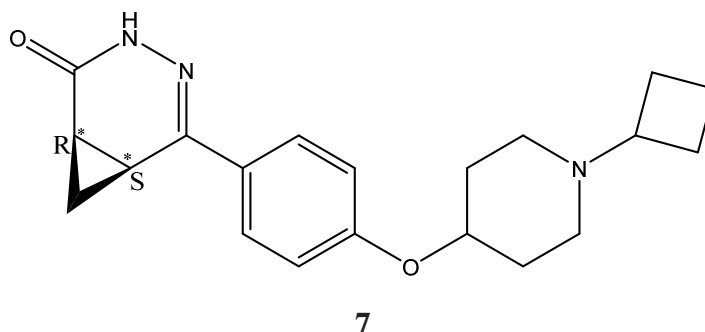
#### **IV-ACTIVITE ANTIHISTAMINIQUE H3**

En 2011, des recherches réalisées par R. L, Hudkins et sa équipe ont permis l'identification de dérivés de la pyridazin-3-one en tant qu'agonistes inverses sélectifs puissants du récepteur de l'histamine H3 [24].

Le récepteur H3 (H3R) du cerveau est principalement localisé de façon présynaptique, où il agit à la fois comme autorécepteur pour moduler la libération d'histamine et comme hétérorécepteur inhibiteur régulant la libération de plusieurs neurotransmetteurs, dont l'acétylcholine, la dopamine, et la sérotonine (5-HT). Alors que l'activation du H3R entraîne l'inhibition de la libération de neurotransmetteurs, le blocage de H3R par des antagonistes sélectifs ou des agonistes inverses peut inverser l'inhibition de la libération de neurotransmetteurs induite par l'histamine, conduisant à une libération accrue. Les H3R, en raison de leur localisation et de leur fonction, régulent divers neurotransmetteurs impliqués dans l'attention, le sommeil et la cognition [25-26].

Les molécules actives présentent une activité et une sélectivité cibles excellentes, des propriétés pharmacocinétiques et une puissante activité *in vivo* de stimulation du réveil chez le rat [24].

Une série d'analogues de cyclopropyl-4,5-dihydropyridazin-3-one(3,4-diaza-bicyclo [4.1.0]hept-4-ène-2-one) phénoxy-pipéridine fusionnés a été conçue et synthétisée, ce qui a permis d'identifier (1R, 6S)-5-[4-(1-cyclobutyl-pipéridin-4-yloxy)-phenyl]-3,4-diaza-bicyclo [4.1.0]hept-4-ène-2-one (R, S-4a) en tant qu'antagoniste de la H3R (**figure 6**) [27].



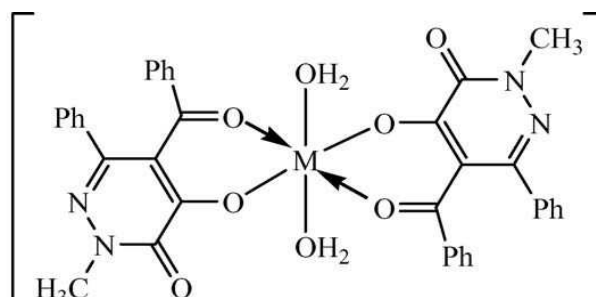
**Figure 6 : Formule chimique du (1R, 6S)-5-[4-(1-cyclobutyl-pipéridin-4-yloxy)-phenyl] - 3,4-diaza-bicyclo[4.1.0]hept-4-ène-2-one.**

## V-ACTIVITE ANTIBACTERIENNE ET ANTIFONGIQUE

Les problèmes des micro-organismes multi-résistants ont atteint un niveau alarmant dans de nombreux pays du monde. Les infections causées par ces microorganismes constituent un sérieux défi pour la communauté médicale et la nécessité d'une thérapie efficace a conduit à la recherche de nouveaux agents antimicrobiens.

En 2006, une étude particulière a été réalisée, l'étude est basée sur la synthèse des complexes de pyridazinone. Les nouveaux complexes métalliques divers de la 5-benzoyl-4-hydroxy-2-méthyl-6-phényl-2H-pyridazin-3-one ont été évalués pour leurs activités contre les bactéries gram-positives (GP) et gram-négatives (GN) et les champignons. Les résultats des activités antibactériennes ont indiqué que de légères différences entre les activités de tous les composés complexes contre les bactéries testées, sauf le complexe 8a (**figure 7**) a montré une activité antibactérienne sélective et efficace contre l'une des bactéries GP (*S. aureus*) et l'une des bactéries GN(*P. putida*), également une faible activité contre d'autres micro-organismes testés (*E. coli* et *B. cereus*) [28].

Pour les activités antifongiques des complexes testés contre les espèces de levures pathogènes humaines. Les complexes 8a et 8b Présentent des activités antifongiques prometteuses contre deux souches de levure (*C. albicans* et *C. tropicalis*) [28].



8

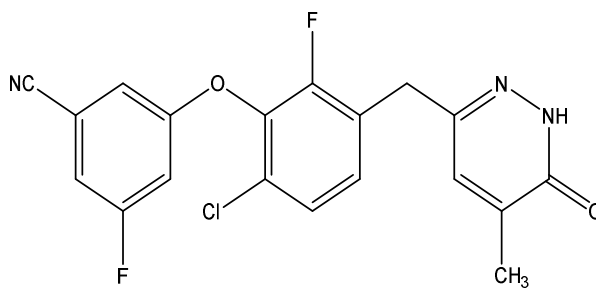
M = Cd(II) and Ni(II)

**Figure 7 : Structure chimique du complexe métallique de la 5-benzoyl-4-hydroxy-2-méthyl-6-phényl-2H-pyridazin-3-one.**

Une étude de la relation structure-activité de la 5-[4-(benzylsulfonyl)pipérazin-1-yl]-4-morpholino-2-phénylpyridazin-3(2H)-one a conduit à l'identification de 2-(3,5-difluorophényl)-4-(3-fluorocyclopentyloxy)-5-[4-(isopropylsulfonyl)pipérazin-1-yl]-pyridazine-3(2H)-one en tant qu'inhibiteur de la  $\beta$ -1,3-glucane synthase. Le composé a montré une efficacité significative dans un modèle murin *in vivo* d'infection à *Candida glabrata* [29].

## VI-ACTIVITE ANTIVIRALE

En 2008, Une série de benzylpyridazinones a été évaluée en tant qu'inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH-1 par Sweeney et al. plusieurs composés de cette série comme le 9 (**figure 8**) ont montré une bonne activité contre le virus de type sauvage et les virus résistants aux INNTI avec des bonnes Propriétés pharmacocinétiques [30].



9

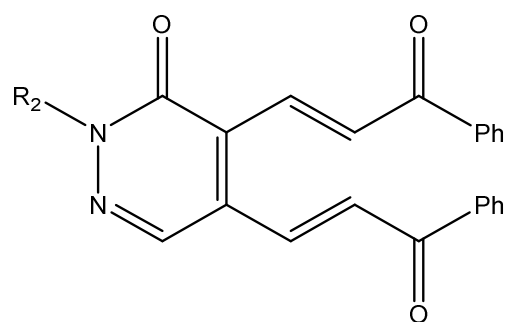
**Figure 8 : Formule chimique du 3-(6-chloro-2-fluoro-3-((5-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)méthyl)phénoxy)-5-fluorobenzonitrile.**

Dans une autre série de dérivés de pyridazinone développés par Venkatraj et al. trois composés diarylpyridazinone ont montré une excellente activité contre le VIH1 [31].

## VII-ACTIVITE ANTIPLAQUETTAIRE

En 2002, Les dérivés de la 5-alkylidène-6-phényl-3(2H)-pyridazinones développés par Sotelo et al. ont été évalués pour l'activité d'agrégation antiplaquettaire. Les composés les plus actifs sont ceux qui contiennent des fonctions oxygénées (COOR, COMe) sur le fragment alkylidène [32].

En 2008, Un ensemble de pyridazin-3(2H)-ones 2-substituées régioisomères contenant un fragment 3-oxo-3-phénylprop-1-ène-1-yle en position 4, 5 ou 6 et pyridazin-3-one substituée en position 2(2H)- des cellules contenant le même fragment aux positions 4 et 5 ont été synthétisées et évaluées comme agents antiplaquettaires. L'étude permet l'identification d'un nouvel inhibiteur d'agrégation plaquettaire très puissant (10c) (**figure 9**)[33].



C10	R
a	-CH3
b	-Br
c	-C6H5

**Figure 9 : Formule chimique de trois dérivés de la 5-alkylidène-6-phényl-3(2H)pyridazinone.**

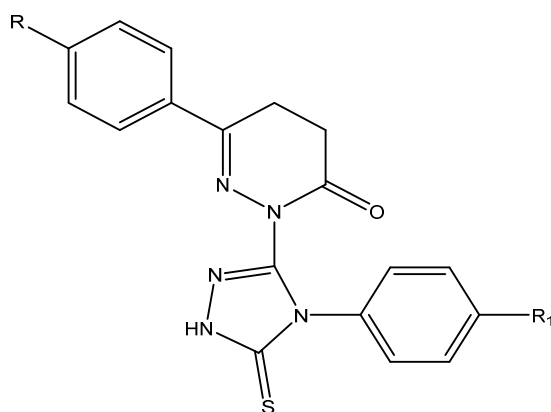
En 2008, Dans une tentative d'identifier des composés vasodilatateurs-cardiotoniques, trois séries de pyridazinones ont été synthétisées par K. Abouzid et al. l'activité vasodilatatrice des composés synthétisés a été examinée sur l'artère pulmonaire principale isolée du lapin. Certains des composés testés ont montré une activité vasorelaxante modérée par rapport a la Milrinone [34].

L'objectif des dernières études réalisées à propos de l'activité antiagrégante et vasodilatateurs, c'était de développer des nouveaux composés avec des modifications sur le noyau pyridazinone. Pour les tests réalisés dans cette étude [35]. Les nouveaux dérivés de pyridazinone synthétisés ont été criblés pour l'activité vasorelaxante et antiagrégante. Les composés cibles présentent un profil pharmacologique en tant que agents antiplaquettaires similaires à ceux de l'aspirine.

## VIII-ACTIVITE ANTI-HYPERTENSIVE

En 2010, Certains dérivés 6-(phényl)-2-(méthyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one ont été synthétisés par Siddiqui et al. et évalués pour les activités antihypertensives par une méthode non invasive utilisant la méthode Tail Cuff, et beaucoup de composés ont montré une bonne activité antihypertensive [36].

Par la même équipe, un certain nombre de 6-(phényl)-2-(phényl-4,-5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one ont été conçus et synthétisés par une séquence de réactions à partir d'hydrocarbures aryliques respectifs. Les composés finaux (11a-11u) ont été évalués pour les activités antihypertensives par la même méthode. Les composés 11 a-c (**figure 10**) ont montré une activité antihypertensive appréciable comparable à celle de l'hydralazine et du propranolol standard [37].

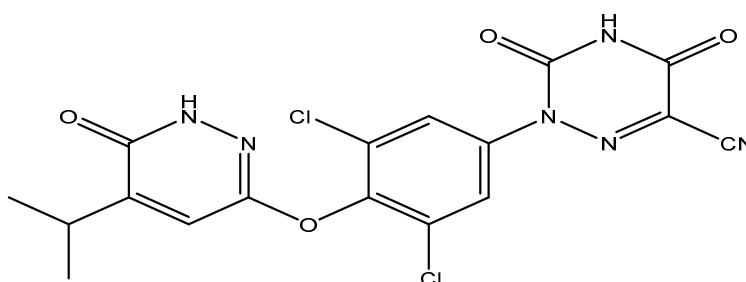


C11	R1	R2
a	CH3	Cl
b	OCH3	CH3
c	C2H5	Cl

**Figure 10 : Formule chimique des dérivés de 6-(phényl)-2-(phényl-4,-5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one**

## IX-ACTIVITE HYPOLIPIMIANTE PAR ACTION SUR LES RECEPTEURS (TH)

Les effets bénéfiques de l'hormone thyroïdienne sur les lipides sont principalement dus à son action sur le récepteur de l'hormone thyroïdienne  $\beta$  (THR- $\beta$ ), tandis que les effets indésirables, y compris les effets cardiaques, sont médiés par le récepteur des hormones thyroïdiennes  $\alpha$  (THR- $\alpha$ ). Une série de la pyridazinone a été identifiée et qui est significativement sélective pour le THR- $\beta$ . L'optimisation de cette série par l'addition d'un substituant cyanoazauracil améliore à la fois la puissance et la sélectivité et conduit à MGL-3196 (12) (**figure11**), qui est 28 fois sélectif pour THR- $\beta$  par rapport à THR- $\alpha$  dans un test fonctionnel [38]. Dans des études rapportées chez des volontaires sains, le composé 12 a présenté un excellent profil de sécurité et a diminué le cholestérol LDL (LDL-C) et les triglycérides (TG).



12

**Figure 11 : Formule chimique du 2-(3,5-dichloro-4-((5-isopropyl-6-oxo-1,4,5,6-tétrahydropyridazin-3-yl)oxy)phényl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,4-triazine-6-carbonitrile.**

Les composés pyridazinoniques ont été largement étudiés en termes de traitement de l'épilepsie, la schizophrénie [39], l'anxiété et la dépression [40].

Récemment, de nouveaux ligands des récepteurs  $\sigma_1$  (à base de 6-hydroxypyridazinones) ont été développés pour traiter la douleur neuropathique [41].

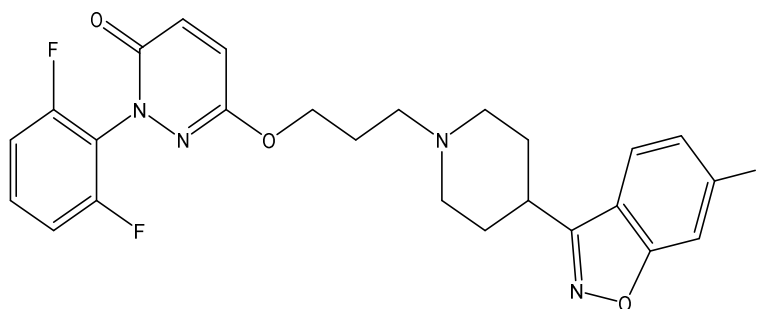
## X-ACTIVITE ANTICONVULSIVANTE

En 1989, l'activité anticonvulsivante a été révélée dans une série de la diaryl-4,6-pyridazin-3-one. L'activité a été évaluée par comparaison avec celle de la phénytoïne utilisée comme substance de référence. Selon les résultats 3 composés ont assuré une protection des animaux supérieure à 65% [42].

Des composés d'une série de la 2-(2-(3-(4-chlorophényl)-6-oxo-5,6-dihydropyridazin-1(4H) y) acétyl)hydrazine carbothioamide et 4-thiadiazol-2-yl)méthyl)-6-(4-chlorophényl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one ont été synthétisés, caractérisés et évalués pour l'activité anticonvulsivante et myorelaxante. Parmi les composés synthétisés deux composés présentaient une activité anticonvulsivante prometteuse par protection contre la phase d'extenseur du membre postérieur tonique dans le modèle électrochoc maximal à (50 mg / kg) par rapport à la phénytoïne et une activité anticonvulsivante significative par la protection contre les convulsions généralisées induites par le pentylentetrazole à (100 mg / kg) par rapport au diazépam. D'autre part, l'un des deux composés présentait une activité myorelaxante significative en comparaison avec le diazépam [43].

## XI-ACTIVITE ANTIPSYCHOTIQUE

En 2016, une étude sur l'activité antipsychotique a été réalisée, cette étude est basée sur la synthèse et l'évaluation pharmacologique d'une série de la 6-hydroxypyridazinone benzisoxazole. Parmi les dérivés synthétisés, le composé 13 (**figure 12**) présentait de fortes affinités pour la dopamine D2 et pour les récepteurs sérotonin 5-HT1A, 5-HT2A et 5-HT6, avec de faibles affinités pour les récepteurs H1 et 5-HT2C et adrénergiques  $\alpha$ 1. Le travail avec des modèles animaux *in vivo* a montré que le composé 13 était potentiellement très utile pour traiter la schizophrénie sans provoquer de catalepsie [44].

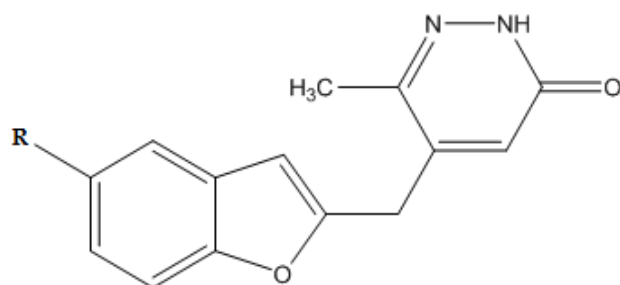


13

**Figure 12 : Formule chimique du 2-(2,6-difluorophényl)-6-(3-(4-(6-fluorobenzod[isoxazol-3-yl]pipéridin-1-yl)propoxy)pyridazin-3(2H)-one.**

## XII-ACTIVITE ANTIDEPRESSIVE

En 2016, plusieurs composés de la même série dérivée de la pyridazin-3-one étudiée dans ce travail ont été synthétisés et évalués pour leur effet antidépresseur préclinique sur des souris swisses dans le Laboratoire de Chimie Thérapeutique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat par Boukharsa et al. (**figure13**). Parmi eux, les composés 14c, 14d et 14f présentaient un profil d'activité significatif dans un test de nage forcée. Les composés 14c et 14d étaient les plus efficaces, alors qu'une dose de 50 mg / kg réduisaient respectivement le temps d'immobilité de 42,85 et 38,09% par rapport à la fluoxétine standard qui réduisait le temps d'immobilité de 45,23% à la dose de 32 mg /kg [45]. Les mêmes produits ont été testés pour leur activité analgésique et anti-inflammatoire [46].

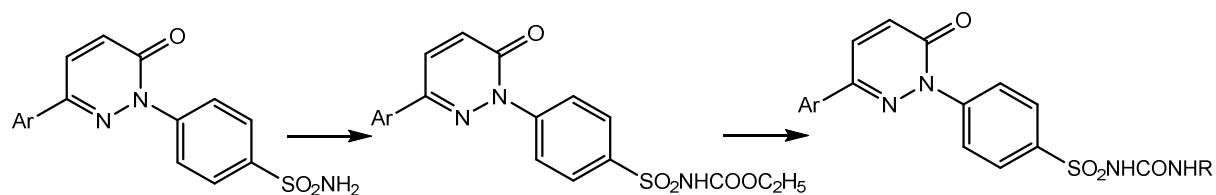


C14	R
a	H
b	CH <sub>3</sub>
c	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
d	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
e	OCH <sub>3</sub>
f	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
g	Cl

**Figure 13 : Formule chimique d'une serie de produits dérivés de la 5-(benzo[b] furan-2-ylméthyl)-6-méthyl-pyridazin-3(2H)-ones.**

### XIII-ACTIVITE ANTIDIABETIQUE

En 2009, des dérivés de la benzènesulfonylurée substitués par de la pyridazinone (15 a-o) ont été synthétisés (**figure 14**). L'effet antihyperglycémiant des composés a été évalué à la dose de 20 mg/kg en utilisant un test de tolérance au glucose dans des modèles de rats normaux et NIDDM (n2-STZ). D'après les résultats, plusieurs composés présentaient une activité anti-hyperglycémiant considérablement puissante et peuvent être utilisés comme composés principaux pour le développement de nouveaux médicaments antidiabétique [47].



**Figure 14 : Schéma de synthèse des dérivés pyridazinoniques N-substitués par la benzènesulfonylée.**

Concernant l'activité antidiabétique, d'autres études ont été réalisées principalement basées sur l'activité inhibitrice de l'aldose réductase [48]. La majorité de ces études ont été basées sur la substitution des molécules actives par des noyaux pyridazinoniques, et dont l'objectif était l'amélioration de l'activité. De plus, les dérivés pyridazinoniques présentent d'autres activités, il suffit de prendre comme exemples :

- Activité inhibitrice des cholinestérases [49]
- Activité antituberculeuse [50]
- Activité inhibitrice de la phosphodiesterase 5 [51]
- Activité herbicide [52]
- Activité vasodilatatrice [53]
- Activité antiulcéreuse [54]

## **CHAPITRE II : STRESS OXYDANT**

### **I-DEFINITION**

#### **I-1-Radicaux libres**

On appelle radical libre tout corps qui contient un ou plusieurs électrons libres (célibataires), le rendant très réactif. À l'état naturel, l'oxygène, qui comporte naturellement deux électrons célibataires sur la couche périphérique, est très instable avec une très forte tendance à «oxyder» les composés qu'il rencontre en leur arrachant un électron pour l'apparier à l'un de ses électrons célibataires. Ces composés deviennent à leurs tours instables, initiant une véritable chaîne de peroxydation. D'autres éléments physiques ou chimiques peuvent également déstabiliser les électrons des molécules biologiques. Ainsi, la lumière (surtout certains rayonnements ultraviolets), les radiations ionisantes, la fumée de tabac et de nombreux composés chimiques peuvent générer des radicaux libres [55].

Dans les circonstances quotidiennes normales, les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont générées en faible quantité et jouent un rôle de messagers secondaires capables, notamment, de réguler le phénomène de l'apoptose ou d'activer des facteurs de transcription. Citons aussi le processus de fécondation, au cours duquel les spermatozoïdes sécrètent de grandes quantités d'ERO pour percer la paroi membranaire de l'ovule [56], et cela sous le contrôle de systèmes de défense adaptatifs par rapport au niveau de radicaux présents. Dans ces conditions, on dit que la balance pro-oxydants/antioxydants est en équilibre. Cette dernière peut être rompue pour diverses raisons en faveur du système pro-oxydant et est alors à l'origine d'un stress oxydant.

#### **I-2-Stress oxydant**

Le stress oxydatif est caractérisé par un déséquilibre entre la production des espèces radicalaires et les capacités de défense antioxydante de l'organisme. Le stress oxydatif est impliqué dans un large spectre de maladies qui ont un impact énorme sur la santé des populations. Dans des conditions normales, le métabolisme aérobique chez les mammifères génère des substances appelées ERO qui sont impliquées à faibles quantités dans des processus physiologiques [57]. Cependant l'excès de production des ERO peut devenir

toxique pour les composants majeurs de la cellule, les lipides, les protéines et les acides nucléiques et par conséquent donné lieu au stress oxydatif [58]. Ce dernier est impliqué dans diverses pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, les cancers, le diabète, les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson) et le processus de vieillissement [59].

### **I-3-Antioxydants**

Les antioxydants peuvent être des enzymes ou de simples molécules. Certains sont produits par l'organisme, ce sont les antioxydants endogènes, ou proviennent de l'alimentation ou la médication, et sont donc exogènes.

Un antioxydant est défini comme étant toute substance susceptible d'inhiber directement la production, de limiter la propagation ou de détruire les espèces réactives de l'oxygène [57]. Ils peuvent être classés selon leur mode d'action, leur localisation cellulaire et leur origine. Les mécanismes d'action des antioxydants sont variables, incluant le captage de l'oxygène, la désactivation des radicaux par réaction d'addition covalente, la réduction de radicaux ou de peroxydes, la complexation d'ions et de métaux de transition.

## **II- STRESS OXYDANT ET DIABETE**

### **II-1-Histoire des produits de glycation avancée**

L'histoire des produits de glycation avancée commence avec Louis Camille Maillard, qui a laissé son nom à certains composés chimiques résultant de la fixation de sucre sur des acides aminés. Des travaux récents montrent que des protéines glyquées appelées produits de glycation avancée ont un rôle physiopathologique dans le déterminisme des lésions cellulaires et tissulaires du diabète, du vieillissement et de l'insuffisance rénale.

La glycation des peptides et des protéines est une réaction chimique lente des sucres réduits en modifiant les groupements aminés. La première de ces intermédiaires non enzymatique de glycosylation est les produits Amadori [60]. La dégradation des produits Amadori génère des Produits cétoniques tels que le 1 et 3-desoxyglucosone avec la production des radicaux libres et de peroxyde d'hydrogène.

De nombreuses preuves suggèrent que les radicaux libres et le peroxydes d'hydrogène, produit par l'auto-oxydation du glucose en présence de métaux de transition, sont une cause importante des dommages de la structure des protéines au cours de l'exposition au glucose *in vitro* [61].1 et 3-desoxyglucosone sont des composés très réactifs aux protéines que le parent monosaccharide et sont capable de réagir avec les protéines pour former des liens croisés, ainsi que des adduits chromofluorophonique appelé les produits de Maillard ou les produits de glycation avancée [62].

La formation des produits finaux de glycation (PTG) est due à l'augmentation de la glycation enzymatique des protéines, des lipides et des acides nucléiques. Une fois formés, les produits de glycation avancée (AGE) peut influencer la fonction cellulaire en se liant à plusieurs sites membranaire, y compris le récepteur de l'AGE (RAGE) [63]. L'interaction des AGE au RAGE conduit à la génération intracellulaire des radicaux libres de l'oxygène [63], parallèlement, l'épuisement des antioxydants [64].

## **II-2-Stress oxydant et complications du diabète**

Le stress oxydant a été mis en évidence dans le diabète par plusieurs auteurs, qu'il s'agisse du type 1 ou du type 2 [65]. Il est intéressant de souligner que, si l'hyperglycémie chronique est bien à l'origine d'un stress oxydant, ce dernier pourrait être aussi à l'origine du diabète.

Le stress oxydant est augmenté en présence d'une obésité, surtout en cas de répartition androïde des graisses, et il diminue en cas de perte de poids. La surcharge énergétique, l'augmentation de l'oxydation mitochondriale et les perturbations endocriniennes sont en cause dans l'augmentation du stress oxydant associé à l'obésité.

Les espèces réactives de l'oxygène généré lors de l'hyperglycémie causent principalement des dommages de l'ADN, des protéines et des lipides. En plus il est évident que dans le diabète de type 2 (DT2), l'activation des voies de stress sensible par l'élévation du glucose et des acides gras conduit à deux niveaux de résistance à l'insuline et une diminution de la sécrétion d'insuline et la dysfonction des cellules  $\beta$ -sécrétrices de l'insuline [66].

Le stress oxydant est un dénominateur commun rencontré dans les multiples formes d'insulinorésistance (IR). Il a fait l'objet de beaucoup d'intérêt ces dernières années [67-68],

et des études suggèrent que la production mitochondriale d'anions superoxyde pourrait constituer un mécanisme central dans la physiopathologie de l'IR et faire le lien entre surconsommation alimentaire et IR [69].

Ce stress oxydant pourrait être impliqué dans les atteintes tissulaires [70], et pourrait représenter un nouveau facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires au cours du DT2. L'hyperglycémie, en conduisant à un état de stress oxydant, peut être impliquée dans de nombreuses complications du diabète (néphropathie, rétinopathie, neuropathie) [71-72], en particulier par la production de produits de glycation avancée (AGE : « advanced glycation end products ») et l'oxydation de macromolécules, notamment celles de la matrice extracellulaire.

#### ➤ **Rétinopathie diabétique**

La rétinopathie diabétique est une des principales causes de cécité et se caractérise par une augmentation de la prolifération des vaisseaux sanguins, une occlusion vasculaire, une angiogenèse, des hémorragies et des infarctus affectant la rétine de l'œil. Ces modifications s'accompagnent par un épaissement de la membrane basale des capillaires, une hyperperméabilité, la perte de péricytes et une augmentation du renouvellement et de la mort des cellules endothéliales. Les PTG ont été détectés dans la paroi des vaisseaux sanguins de la rétine et contribueraient ainsi à l'occlusion vasculaire et à l'augmentation de perméabilité des cellules endothéliales de la rétine [73].

#### ➤ **Néphropathie diabétique**

Des produits de glycation ont été détectés au niveau de tissus rénaux dans des quantités corrélant avec le degré de sévérité de la néphropathie diabétique [74]. L'accumulation des PTG au niveau du collagène de la membrane basale en combinaison avec leur capacité à retenir les protéines plasmatiques peuvent aussi contribuer à l'épaississement de la membrane basale, à la détérioration de la fonction de filtration et finalement à la perte de la fonction du glomérule [75].

#### ➤ **Athérosclérose**

Au cours du diabète, il est souvent observé une augmentation de la glycation au niveau des lipoprotéines de faible densité ( LDL) [76]. Ces LDL modifiées ne sont pas reconnues par

le récepteur aux LDL et leur clairance est diminuée. Ils s'accumulent donc dans le sang des patients diabétiques [77]. La glycation des LDL s'accompagne également de l'oxydation des LDL contribuant à l'accumulation de LDL oxydées pro-athérogènes.

À l'inverse, la glycation des lipoprotéines de haute densité( HDL) accélère leur renouvellement et réduit leur efficacité lors du transport du cholestérol [78]. La glycation des HDL réduit aussi l'activité de la paraoxanase [79], une enzyme associée aux HDL, importante pour la prévention de l'oxydation des LDL et l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales de l'aorte, ces deux paramètres étant des évènements initiaux clés dans la formation de la plaque d'athérome.

Les PTG ont été observés par immunohistochimie au niveau de plaques d'athérome chez des patients diabétiques [80]. De plus, la présence de ces composés au niveau du collagène des parois artérielles permet de piéger des LDL ou d'autres protéines plasmatiques favorisant ainsi la formation de la plaque d'athérome [81].

### **III-CONCLUSION**

La production accrue de radicaux libres, en particulier provenant des processus de glycation ou de peroxydation lipidique, et la diminution des systèmes de défense antioxydants au cours du diabète. L'utilisation d'antioxydants est une voie de recherche prometteuse pour une thérapeutique complémentaire. À part les antioxydants classiques (vitamine E, N-acétylcystéine, acide lipoïque) utilisés pour diminuer le stress oxydant, les antidiabétiques oraux eux-mêmes (metformine, troglitazone, gliclazide) peuvent présenter une activité antioxydante indépendante de leur action sur le contrôle glycémique, ce qui leur confère un fort potentiel thérapeutique [82]. L'avenir pourrait se tourner vers la recherche de médicaments antidiabétiques oraux présentant des propriétés antioxydantes et anti-AGE.

## CHAPITRE III : DIABETE

### I-DEFINITION

Le terme du diabète regroupe plusieurs maladies ayant en commun l'hyperglycémie et les complications dégénératives, mais de pathogénie et de traitement différents.

Le diabète est une affection métabolique complexe liée à des facteurs génétiques et environnementaux. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. L'insuline est une hormone qui régule la concentration de sucre dans le sang [83]. L'hyperglycémie est un effet fréquent du diabète non contrôlé qui conduit avec le temps à des atteintes graves de nombreux systèmes organiques et plus particulièrement des nerfs et des vaisseaux sanguins.

### II-CRITERES DE DIAGNOSTIC

Le diabète est définie par une glycémie à jeun dans le plasma veineux supérieure ou égale à 1,26 g/L soit 7,0 mmol/L et ceci à deux reprises au moins. Il est également caractérisé par une glycémie sur plasma veineux supérieure ou égale à 2 g/L soit 11,1 mmol/L quelque soit le moment par rapport à un repas (avec ou non présence de symptômes de diabète tels que polyurie, polydipsie ou amaigrissement). Il est à noter que l'hyperglycémie provoquée orale n'est quasiment plus utilisée excepté dans le dépistage du diabète gestationnel (glycémie sur plasma veineux deux heures après l'ingestion de 75 g de glucose). Si la glycémie à jeun est comprise entre 1,1 et 1,26 g/L, on parle d'hyperglycémie modérée à jeun et ceci est un facteur de risque de développer un diabète [84].

- **Diagnostic du diabète de type 1 (DT1)**
  - ❖ **Circonstances de découverte :**
    - Syndrome cardinal :
      - Syndrome polyuro-polydipsique
      - Asthénie
      - Amaigrissement et polyphagie

- Examen systématique
- L'acidocétose diabétique si les premiers signes sont négligés

❖ **Les éléments d'orientation :**

- Terrain : sujet jeune généralement de poids normal
- Signes en faveur d'une maladie auto-immune
- Antécédents personnels de maladie auto-immune entrant parfois dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune.
- Détection, lors de la phase infra-clinique d'auto-anticorps prédictifs
- Absence de complications dégénératives : l'expression clinique permet le diagnostic dès le début de la maladie et ne donne pas le temps aux complications chroniques de s'installer insidieusement.

• **DIAGNOSTIC DU DIABETE TYPE 2**

❖ **Circonstances de découverte :**

Fortuite le plus souvent, le diagnostic est porté à partir d'un examen biologique effectué à titre systématique, par exemple en préopératoire, ou dans un contexte métabolique favorable à la survenue d'un diabète, comme l'hypertension artérielle ou la surcharge pondérale de type androïde, ou encore grâce à la surveillance d'une corticothérapie au long cours.

❖ **Les éléments d'orientation :**

- Surpoids/Obésité
- Age mur généralement
- Antécédents familiaux ou personnels : DT2, intolérance au glucose, diabète gestationnel
- Eléments du syndrome métabolique

Hypertriglycémie ou dyslipidémie mixte avec HDL abaissé, HTA, obésité androïde, présence de complications dégénératives du diabète : fréquentes au moment du diagnostic due à l'évolution longue dans un contexte de déséquilibre prolongé et au caractère asymptomatique.

➤ Complications

La recherche d'un diabète fait partie du bilan de base prescrit en cas de pathologie cardiovasculaire et/ou présence d'un autre facteur de risque cardiovasculaire.

➤ Syndrome cardinal, plus rarement, ce qui témoigne d'une carence sévère en insuline.

### III-EPIDEMIOLOGIE

L'OMS estime que 422 millions d'adultes de plus de 18 ans vivaient avec le diabète dans le monde en 2014 [85]. Le nombre de personnes atteintes de diabète a régulièrement progressé ces dernières décennies, sous l'effet de l'accroissement démographique, de l'augmentation de l'âge moyen de la population, et de la hausse de la prévalence du diabète dans chaque classe d'âge. À l'échelle mondiale, le nombre des personnes atteintes de diabète a sensiblement augmenté entre 1980 et 2014, passant de 108 millions aux chiffres actuels qui sont environ quatre fois supérieurs [85].

Ces 3 dernières décennies, la prévalence (normalisée pour l'âge) du diabète a sensiblement augmenté dans les pays à tous les niveaux de revenu, reflétant la hausse mondiale du nombre des personnes en surpoids ou obèses. La prévalence mondiale du diabète a augmenté, passant de 4,7 % en 1980 à 8,5 % en 2014, période pendant laquelle la prévalence dans chaque pays a augmenté ou est, au mieux, restée inchangée [86].

- Diabète de type 1

La distinction entre le DT1 et le DT2 n'est pas toujours aisée en raison des examens de laboratoire relativement complexes requis pour évaluer la fonction pancréatique. Aussi n'existe-il pas d'estimations mondiales distinctes de la prévalence du DT1 et de la prévalence du DT2 [85].

Bien que le DT1 puisse être diagnostiqué à n'importe quel âge, c'est l'une des maladies chroniques les plus courantes de l'enfance [87]. Alors que la plupart des maladies auto-immunes touchent de manière disproportionnée les femmes, le DT1 est légèrement plus fréquent chez les garçons et les hommes [88].

À l'échelle mondiale, ces registres ont relevé des écarts importants dans l'incidence et la prévalence du DT 1, de plus de 60 à moins de 0,5 cas annuels pour 100 000 enfants de moins de 15 ans [85].

- Diabète de type 2 et diabète gestationnel (DG)

Précédemment observé surtout chez les personnes âgées ou d'âge moyen, le DT2 touche de plus en plus fréquemment les enfants et les jeunes. Le DT2 est rarement diagnostiqué et, vu la complexité des études destinées à évaluer le nombre de nouveaux cas, il n'existe quasiment pas de données sur l'incidence réelle.

La fréquence des cas précédemment non diagnostiqués de diabète pendant la grossesse et de DG varie entre les populations, mais elle touche probablement de 10 à 25 % des grossesses [89].

- Statistiques de l'OMS Au Maroc [90]

Le diabète tue plus de 24.000 personnes au Maroc chaque année avec un taux de prévalence de 12,6% chez les hommes contre 12,3% chez les femmes. C'est en tout cas ce que révèle l'OMS dans son premier rapport mondial sur le diabète publié aujourd'hui à Genève. Dans le détail, les Marocaines sont les plus touchées avec 9.280 décès chez les plus de 70 ans contre 5.180 chez les hommes. La même tendance est observée chez les 30-69 ans avec 5.070 décès contre 4.490 chez les hommes. Pour sa part, le nombre de décès dus à l'hyperglycémie atteint 32.260, estime l'OMS. L'organisme déplore de ce fait l'absence d'un plan d'action opérationnel pour réduire le surpoids et l'obésité qui constituent des facteurs à l'origine de l'augmentation du diabète. Il regrette aussi l'absence d'une enquête nationale récente sur les facteurs de risque dans le cadre de laquelle la glycémie a été mesurée et d'un registre du diabète.

## **IV-CLASSIFICATION**

Les recommandations de l'OMS en matière de classification des diabètes remontent à 1999. Elles ne sont plus basées sur le mode de traitement, elles rappellent que les deux formes principales sont représentées par le DT1 et le DT2. Elle associe à ces deux types principaux de nombreuses autres causes de diabète. Certains répondent à des maladies génétiques conditionnant soit la sécrétion d'insuline, soit la sensibilité des tissus périphériques à l'hormone. D'autres sont liées à une atteinte du pancréas exocrine ou des systèmes hormonaux. De nombreux médicaments ainsi que des toxiques peuvent aussi provoquer un diabète.

## **IV-1-Diabète de type 1**

### **IV-1-1-Définition**

Le DT 1 est une maladie auto-immune se caractérisant par l'apparition d'auto-anticorps qui prennent pour cible le pancréas endocrine, entraînant une destruction massive des cellules bêta des îlots de Langerhans, productrices d'insuline. La carence profonde en insuline ne peut alors être traitée que par l'insuline [91]. Ce type de diabète apparaît brutalement et bruyamment, plus souvent chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune.

### **IV-1-2-Physiopathologie**

Le DT1 est caractérisé par une carence absolue en insuline, due à la destruction des cellules bêta-pancréatiques [92]. Il représente 5 à 10 % des cas de diabète [93].

Une vingtaine de gènes ont été impliqués dans la prédisposition au DT1. Le plus important, qui intervient pour 40 % de celle-ci, est associé au système majeur d'histocompatibilité [94].

Jusqu'à présent, les marqueurs immunologiques des patients présentant un DT1 reposaient essentiellement sur la réponse humorale : nombre, titre et spécificité antigénique des auto-anticorps détectés au diagnostic du diabète [95]. Les marqueurs cellulaires T, plus récemment développés, constituent néanmoins un reflet plus direct du processus auto-immun impliqué au cours de la maladie [96]. Ce processus se déroule à bas bruit pendant plusieurs années. Au cours de cette réaction sont produits des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques. Pendant cette phase, dite de pré-diabète, il n'y a pas de réduction suffisante de la masse des cellules à insuline pour que la glycémie monte. Le pré-diabète est donc totalement asymptomatique mais des auto-anticorps sont détectables [97].

- ✓ Les anticorps anti-îlots (islet cell antibody : ICA)
- ✓ Les anticorps antidécarboxylase de l'acide glutamique
- ✓ Les anticorps anti-IA-2
- ✓ Les anticorps anti-insuline et pro-insuline
- ✓ Les anticorps dirigés contre les transporteurs ZnT-8

Ces anticorps peuvent toutefois servir de marqueurs de prédiction de la survenue d'un DT1 car le processus auto-immun peut évoluer pendant plusieurs années de façon asymptomatique, ne conduisant à l'apparition de manifestations cliniques que lorsque 80 % de la masse bêta-cellulaire fonctionnelle est détruite [94].

➤ **Facteurs génétiques**

Mode de transmission inconnu. Le taux de concordance pour le DT1 chez les jumeaux monozygotiques est de l'ordre de 30 40 % [98]. De nombreuses études épidémiologiques concordantes ont permis d'établir que le diabète insulino-dépendant était trois à quatre fois plus fréquent parmi les individus porteurs des antigènes DR 3 ou DR 4. Les individus hétérozygotes possédant la fois DR 3 et DR 4 sont vingt à quarante fois plus exposés au risque de DT1 que la population contrôle qui ne possède pas ces antigènes [99].

➤ **Facteurs environnementaux**

L'influence de l'environnement dans la pathogénie du DT1 repose surtout sur des études épidémiologiques. Ces dernières ont soulevé la possibilité que l'allaitement maternel confère un certain degré de protection vis-à-vis de la maladie par rapport aux enfants nourris plus tôt aux laits synthétiques ou au lait de vache [100]. La majorité des recherches dans ce domaine mettent cependant l'accent sur un lien entre des infections virales et l'apparition du DT1 [101].

#### **IV-1-3-Tableau clinique**

Dans le DT1, la détérioration clinique peut être rapide, et les patients peuvent passer d'un état complètement asymptomatique à un syndrome évolutif consistant en polyurie, polydipsie, polyphagie avec une perte de poids et des troubles visuels en quelques jours ou semaines.

La carence en insuline s'exprime par l'importance de la perte de poids et par la présence de corps cétoniques dans les urines. L'acidocétose peut devenir le mode de révélation quand tous ces signes n'ont pas donné lieu suffisamment d'attention de la part de l'entourage et /ou du médecin.

#### IV-1-4-La prise en charge thérapeutique

- Types d'insuline

*Tableau 2 : Type d'insuline [102-104].*

Type d'insuline	Composition	Début d'action	Durée d'action	Exemples
<b>Ultrarapide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ l'insuline lispro</li> <li>▪ l'insuline aspart</li> <li>▪ l'insuline glulisine</li> </ul> remplacement ou l'addition de certains acides aminés pour modifier leur cinétique de résorption et d'action.	Par voie SC : 10 à 20 min	3 à 5h	<i>HUMALOG</i> ® <i>NOVORAPID</i> ® <i>APIDRA</i> ®
<b>Rapide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ l'insuline naturelle biogénétique</li> </ul>	30 min à 60 min	6 à 8h	<i>ACTRAPID</i> ® <i>UMULINE</i> ® <i>RAPIDE</i>
<b>L'insuline NPH</b>	l'insuline humaine biogénétique additionnée de sulfate de protamine ou le zinc	2 à 4 h	Jusqu'à 18h	<i>UMULINE</i> ®NPH
<b>Analogues lents</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ l'insuline glargine</li> <li>▪ l'insuline détémir</li> </ul>	2h à 4h 1 à 2h	20 à 24h 12 à 16h	<i>LANTUS</i> ® <i>LEVEMIR</i> ®
On retrouve également sur le marché des insulines prémélangées, lesquelles combinent deux types d'insulines :				
<b>L'insuline mixte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Insuline ultrarapide+insuline à action intermédiaire</li> <li>▪ Insuline rapide+insuline à action intermédiaire</li> </ul>	10 à 15 min 30 min	18 à 24h	<i>NOVOMIX</i> ®30 <i>HUMALOG</i> ®50 <i>MIXTARD</i> ®30

#### ❖ Schéma thérapeutique

Les schémas à doses fixes (traitement classique) étaient dans le passé les plus courants et sont toujours employés à l'occasion, mais ils ne sont pas privilégiés. L'essai DCCT (Diabète Control and Complications Trial) a démontré de façon décisive que le traitement intensif du DT1 retarde de façon significative la survenue des complications microvasculaires et macrovasculaires, et en ralentit l'évolution [105-106]. Les protocoles qui réussissent le

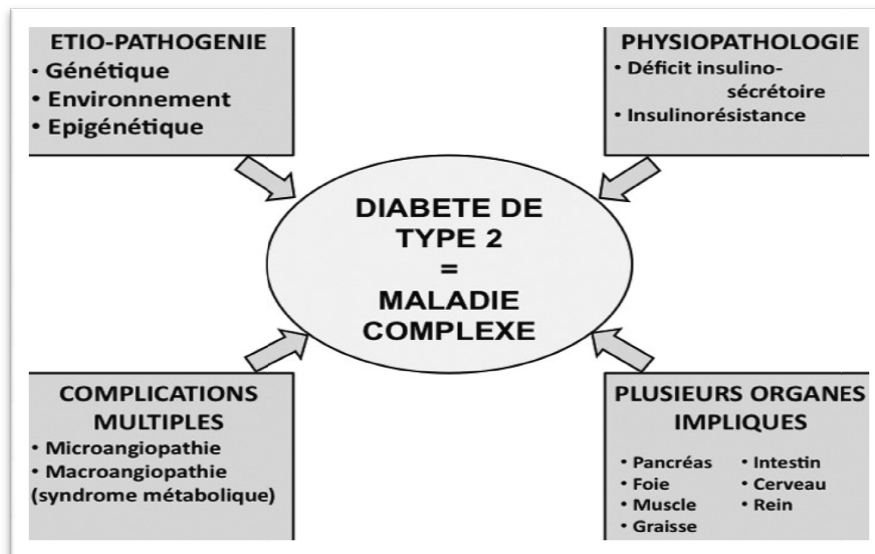
mieux en présence de DT1 sont de type basal-bolus et sont un des aspects du traitement intensif du diabète. Ils prévoient une ou deux injections d'insuline basale par jour, sous forme d'une insuline à action intermédiaire ou prolongée et, à chaque repas, l'injection d'insuline prandiale, soit sous forme d'une insuline à courte durée d'action ou d'un analogue de l'insuline à action rapide. Ces protocoles visent à reproduire la sécrétion normale d'insuline par le pancréas. La dose d'insuline prandiale doit tenir compte de la teneur en glucides et de l'indice glycémique des aliments, de l'activité physique pratiquée avant ou après le repas.

## **IV-2-Diabète de type 2**

### **IV-2-1-Définition**

Le DT2 représente la forme la plus commune de diabète. Cette maladie probablement hétérogène a une pathogénie complexe associant une susceptibilité familiale multigénique et des facteurs d'environnement très dépendants du mode de vie (**Figure 15**).

C'est une maladie liée à une résistance à l'action de l'insuline au niveau des tissus périphériques [107]. Son installation est progressive et silencieuse. Les sujets à risque sont les personnes obèses, présentant une anomalie du métabolisme glucidique, ayant des antécédents familiaux de DT2 [108].



***Figure 15: Complexité du diabète de type 2 dans ses différentes composantes étiopathogéniques, physiopathologiques et cliniques [109].***

#### IV-2-2-Physiopathologie

##### ➤ Les facteurs génétiques

Mode de transmission inconnu mais très forte influence génétique : la concordance chez les jumeaux homozygotes est de 100% [110].

##### ➤ Les troubles métaboliques

La physiopathologie commune du DT 2 est gouvernée par l'insulinorésistance (IR), caractérisée par : [108]

- Il existe une baisse de la captation du glucose et une augmentation de la production hépatique du glucose
- Il existe une baisse de la captation de glucose et de la glycogénogenèse
- Il existe un afflux d'acides gras qui aboutit à une augmentation des triglycérides et à une baisse du HDL-c

➤ **Les troubles de l'insulino-sécrétion**

A un moment donné, le pancréas ne sécrète plus assez d'insuline pour répondre à la demande accrue et une hyperglycémie, d'abord postprandiale puis à jeun s'installe. Le déficit relatif d'insulinosécrétion doit obligatoirement s'associer à l'IR pour empêcher le pancréas de répondre à la demande accrue de l'organisme et ainsi aboutir à une hyperglycémie [111].

➤ **Les facteurs environnementaux :**

❖ **Obésité**

La majorité des patients sont, ou ont été, obèses. La prise de poids paraît un « accélérateur » crucial qui influence aussi la survenue d'un DT1, plus précoce chez les enfants qui ont préalablement présenté un indice de masse corporelle élevé [112]. L'excès ou la prise de poids favorisent la survenue d'un trouble « mineur » de la glycorégulation, son évolution vers un DT2, et une élévation accrue de la glycémie une fois celui-ci établi, faisant du contrôle pondéral le premier objectif thérapeutique tout au long de la maladie. En plus le tissu adipeux sécrète moins d'adiponectine insulinosensibilisatrice au cours de l'obésité [113].

❖ **Âge**

L'espérance de vie joue donc un rôle dans l'épidémie de diabète, mais son apparition récente chez l'enfant rappelle durement l'importance des autres facteurs déjà cités [114]. L'âge s'accompagne physiologiquement d'une réduction progressive de la sécrétion d'insuline [115], et peut-être d'une diminution de sa sensibilité à l'insuline [116]. Le début tardif traduit aussi le retard diagnostique lié à son insidiosité, et son caractère progressif, longuement précédé d'une phase d'état « prédiabétique ».

❖ **Sédentarité**

Les progrès industriels, en ce compris les avancées en termes de transport et de communication, ont conduit à considérablement réduire notre propension à avoir une activité physique régulière. La pratique régulière d'une activité physique permet de réduire le risque de développer un DT2. Chez le patient DT2, cette approche contribue à améliorer significativement non seulement le contrôle de la glycémie, mais aussi celui d'autres facteurs de risque cardiovasculaire [117].

## ❖ Alimentation

L'alimentation moderne a privilégié la nourriture sucrée et grasse. Outre les effets bien connus sur la survenue d'une obésité, divers travaux ont montré que ce type d'alimentation pouvait exercer, par lui-même, une action diabétogène, en entravant la fonction de la cellule B et/ou en aggravant l'IR. Dès lors, des mesures diététiques ont été proposées non seulement pour traiter le DT2 [118].

### IV-2-3-Tableau clinique

Dans le DT2, les patients peuvent être complètement asymptomatiques pendant des années. Certains présentent des symptômes classiques de complications microvasculaires et macrovasculaires. Le plus souvent, des symptômes subtils peuvent être présents pendant des années, notamment la fatigue, des infections cutanées récurrentes et de la nycturie. Si on laisse évoluer l'hyperglycémie, des complications mettant la vie en danger, comme l'acidocétose diabétique ou des états d'hyperosmolarité.

### IV-2-4-Prise en charge diabète de type 2

Plus encore que pour le DT1, le traitement hygiéno-diététique représente une base fondamentale du traitement. Il comporte deux volets d'importance égale : la diététique et l'activité physique. Ces mesures hygiéno-diététiques doivent être mises en place dès le diagnostic de diabète posé, voire à titre préventif chez des sujets considérés comme ayant un risque élevé de développer un DT2.

Instauré au moment du diagnostic, il permet souvent d'atteindre l'objectif de normalisation d'HbA1c. Avec le temps, l'évolution de la maladie rend généralement nécessaire l'adjonction progressive de traitements médicamenteux, mais le traitement hygiéno-diététique garde une place majeure dans le contrôle de la glycémie, et par conséquent dans la prévention des complications du diabète.

L'OMS a formulé des recommandations sur une alimentation saine et l'activité physique qui, si elles sont suivies, peuvent réduire le risque individuel de DT 2 et d'autres maladies non transmissibles [119-121].

## ❖ **Les antidiabétiques oraux**

### ➤ **Les Biguanides**

Elle agit uniquement au niveau extrapancréatique en améliorant la sensibilité des tissus cibles (muscles, foie) à l'insuline et en augmentant ainsi l'utilisation périphérique du glucose. Elle ne présente donc pas d'effet réellement hypoglycémiant mais évite l'apparition d'une hyperglycémie. Elle permet une diminution de la production hépatique de glucose et un ralentissement de l'absorption intestinale du glucose. La metformine présente également un effet hypotriglycéridémiant modéré.

C'est le traitement de première intention. La metformine ne crée jamais d'hypoglycémie, ni de prise de poids.

### ➤ **Les sulfamides hypoglycémiants**

Ils présentent une action hypoglycémiante par effet pancréatique (augmentation de la sécrétion d'insuline basale) et accessoirement par effet extrapancréatique (potentialisation de l'insuline au niveau du transport, de l'oxydation et du stockage du glucose). Les sulfamides hypoglycémiants diminueraient également la production hépatique du glucose principalement en freinant la néoglucogenèse. Ils stimulent la sécrétion de l'insuline en se fixant sur un récepteur spécifique de la cellule bêta du pancréas [122].

### ➤ **Les Glinides**

Leur mécanisme d'action s'apparente à celui des sulfamides hypoglycémiants. Le répaglinide stimule la sécrétion d'insuline par le pancréas par l'intermédiaire des canaux potassiques ATP dépendants des cellules  $\beta$  à partir d'une protéine cible [122].

Bien que se fixant sur un récepteur différent de la cellule bêta du pancréas, ils ont le même mode d'action que les sulfamides, mais agissent plus vite et plus brièvement et n'ont pas d'élimination rénale et ne sont pas contre-indiqués chez l'insuffisant rénal.

### ➤ **Les Incrétines**

Il s'agit de la classe médicamenteuse la plus récente. L'effet des incrétones désigne l'amplification de la sécrétion d'insuline liée à l'action d'hormones, notamment le GLP-1, secrétées par le tube digestif lors du repas. Il stimule la sécrétion d'insuline, inhibe celle de glucagon, ralentit la vidange gastrique et réduit la prise alimentaire. La sécrétion de GLP-1 est

abaissée chez le diabétique de type 2. Le GLP-1 est dégradé par l'enzyme DPP-4. Les inhibiteurs de la DPP-4 sont et utilisés en seconde intention. Ils peuvent s'associer à la metformine en un seul comprimé pour faciliter l'observance thérapeutique [122].

- **Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase**

Ce sont des inhibiteurs compétitifs et réversibles des alpha-glucosidases intestinales, enzymes de la bordure en brosse des entérocytes hydrolysant les poly-, oligo- et disaccharides en monosaccharides absorbables (glucose, fructose). Ces pseudotétracosaccharides d'origine bactérienne jouent un rôle de faux substrat, retardant ainsi l'hydrolyse des glucides complexes et réduisant l'hyperglycémie postprandiale. Leur action est modeste mais ils ont peu d'effets secondaires, à l'exception des flatulences, souvent gênantes, qui s'expliquent par la fermentation des sucres non digérés par les bactéries du côlon [123].

- **Les inhibiteurs du SGLT-2, une nouvelle classe d'hypoglycémisants oraux**

La dapagliflozine est une nouvelle molécule ayant obtenu une AMM dans l'Union Européenne par procédure centralisée, Il s'agit d'un inhibiteur sélectif et réversible de la cotransporteur SGLT-2 au niveau du tube contourné proximal, qui n'est qu'en partie compensée par le transporteur SGLT-1, diminuant ainsi la réabsorption du glucose, ce qui provoque une augmentation de son excrétion urinaire.

L'action des inhibiteurs de SGLT-2 ne dépend ni de la présence d'insuline, ni de la sensibilité à l'insuline du tubule proximal. Cela permet d'envisager de traiter tous les diabétiques, y compris les diabétiques de type 2 avec insulino-résistance significative, qui constituent actuellement la population cible de cette nouvelle classe thérapeutique [124].

### **IV-3- Diabète gestationnel**

#### **IV-3-1-Définition**

Par définition, il correspond à un diabète découvert à l'occasion d'une grossesse. Le plus souvent, il se présente sous la forme d'une hyperglycémie modérée, d'accentuation progressive après la 24<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée et disparaissant à l'accouchement. Le DG s'accompagne d'un risque de macrosomie fœtale et de diverses complications obstétricales. Son dépistage est actuellement recommandé en présence de facteurs de risque, Elle repose sur le dosage de la glycémie à jeun au début de la grossesse pour diagnostiquer un éventuel

diabète préexistant, puis sûr la réalisation d'une HGPO 75 g entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine, en retenant pour valeurs normales 0,92 g/L à jeun, 1,80 g/L à 1 h et 1,53 g/L à 2 h [125].

#### **IV-3-2-Physiopathologie**

Tout comme le DT2, le DG nécessite une prédisposition génétique à un trouble d'insulinosécrétion. Or, à cette prédisposition doit s'associer un certain degré d'IR pour qu'apparaisse une hyperglycémie et ses conséquences.

Cette insulinoresistance :

- Peut exister avant la grossesse (obésité, sédentarité)
- Est créée ou aggravée par la grossesse elle-même, à partir du 2eme trimestre
- Est aggravée par la prise du poids excessive durant la grossesse, c'est un facteur favorisant

#### **IV-3-3-Complications**

L'absence de complications dégénératives préexistantes, la courte durée d'évolution de la maladie et la survenue après l'organogenèse réduisent considérablement la liste des complications du diabète gestationnel par rapport à la grossesse d'une femme diabétique type 1 ou 2.

- Complications maternelles : HTA gravidique et pré-éclampsie, Infections urinaires.
- Complications fœtal : Macrosomie, mort fœtal in utero, maladie des membranes hyalines, troubles métaboliques néonataux (hypoglycémie, hypocalcémie, hyperbilirubinémie...), une prédisposition acquise à l'obésité.

### **IV-4-Autres types de diabète**

#### **IV-4-1-Diabète de type MODY**

Maturity Onset Diabetes of the Young " (MODY) est une forme de diabète monogénique d'apparition précoce, avant l'âge de 25 ans [126]. Il s'agit d'un ensemble de maladies hétérogènes dues à une mutation monogénique hétérozygote à transmission autosomique dominante [127]. Les diabètes MODY représenteraient 2 à 5 % des diabètes mais sont souvent sous diagnostiqués [128]. Ce groupe est hétérogène et au moins six anomalies géniques ont été identifiées.

Les types de diabète MODY sont définis par l'anomalie génétique et les gènes impliqués contrôlant la cellule bêta dans son développement, sa fonction et sa régulation. Les mutations retrouvées dans les diabètes MODY entraînent des anomalies de la sensibilité au glucose, des altérations de la sécrétion d'insuline mais pas (ou peu) d'anomalie de l'action de l'insuline [129].

#### **IV-4-2-Diabète de type LADA**

A l'extrême, le DT1 auto-immun peut se présenter initialement comme un diabète non insulino-requérant, ce qui a conduit à caractériser le LADA (Latent Auto-immune Diabète of Adult onset), entité clinique dont la définition assez arbitraire comporte trois critères : [130]

- ✓ diabète survenant après l'âge de 30 ans,
- ✓ ne nécessitant pas de traitement par insuline dans les 6 mois suivant le diagnostic,
- ✓ avec présence d'au moins un auto-anticorps.

Dans l'étude UKPDS, confirmée ensuite par d'autres, la prévalence du LADA a été estimée à 10 % des patients initialement étiquetés DT2 sur des critères cliniques [131].

#### **IV-4-3-Diabète iatrogène**

Certains médicaments peuvent provoquer un diabète. La tête de fil des médicaments diabétogènes est représentée «glucocorticoïdes» [132]. La haute prévalence de ce diabète s'explique par l'emploi très fréquent d'une corticothérapie dans la pratique médicale, pour soigner les nombreuses maladies avec un contexte inflammatoire ou dysimmunitaire qui peuvent atteindre quasiment tous les systèmes ou organes [133].

À côté de la corticothérapie, diverses autres classes de médicaments ont été incriminées et se sont avérées susceptibles d'induire ou à tout le moins de révéler un diabète sucré [134]. Les antipsychotiques (de seconde génération), les traitements ciblés en cancérologie, notamment les inhibiteurs de la tyrosine kinase mais également importantes, sont les médicaments pour patients porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (HIV) (les anti-protéases) [135], ou encore les immunosuppresseurs de la famille des inhibiteurs des calcineurines (ciclosporine, tacrolimus) [136]. Les autres médicaments comme les œstroprogestatifs ou les diurétiques ne révèlent un diabète que chez les sujets à très haut risque [133].

#### **IV-4-4-Diabète mitochondriaux**

La forme la plus fréquemment rencontrée de diabète par mutation ou délétion de l'acide désoxyribonucléique (ADN) mitochondrial. Il est caractérisé par une transmission maternelle et un phénotype évocateur : indice de masse corporelle bas, petite taille (chez les seuls patients masculins), atteintes extrapancréatiques (surdité neurosensorielle, dystrophie maculaire réticulée, atteintes neurologiques et musculaires, cardiomyopathie) et est lié à un déficit primitif de l'insulinos cretion secondaire à la dysfonction de la chaîne respiratoire mitochondriale.

#### **IV-4-5-Maladie du pancréas**

Les maladies du pancréas responsables de diabète sont relativement fréquentes. Le diabète récent hors contexte familial chez un adulte peut être un mode de révélation du cancer du pancréas.

La pancréatite chronique alcoolique peut aussi être en cause. Habituellement, le diabète survient aux stades tardifs de cette maladie ou après résection pancréatique. Il faut se souvenir enfin qu'il existe des causes non alcooliques de pancréatite chronique (formes auto-immunes, héréditaires, idiopathiques, mucoviscidosiques...). Le diabète peut être enfin observé comme s qu lle d'épisodes de pancréatite aiguë ou après pancréatectomie partielle ou totale. Toutes ces formes de diabète pancréatique sont en général caractérisées par leur caractère insulinooprive. Mais les besoins d'insuline sont en général faibles et le risque d'hypoglycémies est élevé du fait du déficit concomitant en glucagon. Parmi les endocrinopathies qui peuvent provoquer un diabète, nous citerons les trois plus fréquentes : l'acromégalie, le syndrome de Cushing et le phéochromocytome.

### **V-COMPLICATIONS**

#### **V-1-Complications métaboliques aiguës**

##### **V-1-1-Acidocétose diabétique**

Elle résulte d'une carence profonde en insuline à l'origine d'une hyperglycémie, responsable d'une déshydratation et d'une augmentation de la lipolyse, le catabolisme des acides gras libres conduisant à une acidose métabolique par excès de production de corps



### **V-1-2-États hyperosmolaires**

Une hyperglycémie majeure sans cétose, à l'origine d'une déshydratation sévère à prédominance intracellulaire, peut révéler un DT2 ou survenir au décours de l'évolution d'un DT2, en particulier chez le sujet âgé, à l'occasion d'une affection intercurrente ou d'un traitement favorisant la déshydratation ou traduisant une IR (diurétiques, corticoïdes...). Sur le plan biologique, on relève une hyperglycémie sévère sans cétose, fréquemment associée à une hypernatrémie.

### **V-1-3-Acidose lactique**

Il s'agit d'une complication extrêmement rare, dont le pronostic reste gravissime. Elle est susceptible de survenir dans un contexte d'intoxication par la metformine (insuffisance rénale) ou d'une hyperproduction tissulaire d'acide lactique à l'occasion d'une hypoxémie tissulaire chez un diabétique traité par metformine. Elle se traduit initialement par des douleurs abdominales et des crampes musculaires et évolue vers l'oligoanurie et le collapsus cardiovasculaire.

### **V-1-4-Hypoglycémie**

Il s'agit de la principale complication du traitement par insuline et par sulfamides hypoglycémisants[138].

On parle habituellement d'hypoglycémie lorsque la valeur de la glycémie est inférieure à 0,60 g/L ou qu'il existe des manifestations cliniques évocatrices. Les circonstances favorisant de l'hypoglycémie sont un surdosage médicamenteux, un apport glucidique insuffisant ou une utilisation majorée de glucose (exercice physique).

Les manifestations cliniques sont classiquement attribuées à la libération de catécholamines (sueurs froides, palpitations, tremblement...) et à la neuroglucopénie (troubles de la concentration, de l'humeur, difficultés d'élocution, diplopie, convulsions, coma).

## **V-2-Complications dégénératives**

### **V-2-1-Complications macroangiopathiques**

Les accidents cardiovasculaires et neurovasculaires représentent la principale cause de mortalité des diabétiques, en particulier dans le DT2. Le diabète intervient comme un

mécanisme athérogène aux côtés des facteurs majeurs représentés par l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le tabagisme. Il imprime à la maladie vasculaire certaines particularités, à la fois dans son expression clinique et ses modalités évolutives. Les complications macroangiopathiques sont :

- ✓ **Coronaropathie**
- ✓ **Accidents vasculaires cérébraux**
- ✓ **Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)**

#### **V-2-2-Complications Microangiopathiques**

À la différence de la macroangiopathie, l'atteinte des artéioles terminales et des capillaires est considérée comme beaucoup plus spécifique du diabète. Son incidence et sa gravité sont corrélées avec la durée d'évolution du diabète et la sévérité de l'hyperglycémie [139-140].

##### **❖ Rétinopathie**

La rétinopathie diabétique (RD) est une manifestation de la microangiopathie diabétique. Sur les 250 millions de patients diabétiques dans le monde, environ un tiers ont des signes de RD et parmi eux un tiers également auraient une rétinopathie menaçant l'acuité visuelle [141]. L'incidence de la RD est plus élevée en cas de DT1 que de DT2 [142]. Cette complication, probablement la plus exemplaire des complications microangiopathiques, représente une cause majeure de cécité dans toutes les régions du globe. La RD peut être révélée par une baisse visuelle, mais celle-ci est en général tardive et ne survient qu'après une longue période d'évolution silencieuse de la RD [142].

##### **❖ Néphropathie diabétique**

Le diabète représente l'une des premières causes d'insuffisance rénale terminale. L'atteinte glomérulaire, débute par une atteinte des capillaires glomérulaires s'exprimant précocement dans l'évolution du diabète par un épaissement de la membrane basale. L'hypertrophie mésangiale, qui représente la seconde lésion caractéristique, est d'installation plus lente.

Cliniquement, la néphropathie diabétique se traduit au stade précoce par une microalbuminurie, définie par une excrétion urinaire d'albumine comprise entre 30 et 300 mg/24 heures. Elle évolue progressivement vers une protéinurie et une diminution du débit de filtration glomérulaire jusqu'au stade d'insuffisance rénale terminale. Si l'hyperglycémie représente le facteur responsable des lésions initiales, leur aggravation implique essentiellement l'hypertension artérielle.

### ❖ **Neuropathies**

Les conséquences du diabète sur le système nerveux se font sentir aussi bien au niveau central que périphérique. Le diabète est en effet actuellement la première cause de neuropathie dans le monde [143]. Les atteintes du système nerveux périphérique observées chez des patients diabétiques semblent répondre à deux mécanismes : l'ischémie résultant de l'atteinte de la microcirculation nerveuse et les troubles métaboliques résultant de l'hyperglycémie.

L'expression clinique des neuropathies chez le diabétique est polymorphe. Le mode de présentation le plus fréquent est la polyneuropathie distale symétrique à prédominance sensitive, atteignant à des degrés variables les petites fibres de la sensibilité thermique et douloureuse et les fibres de gros et de moyens calibres véhiculant les sensibilités proprioceptive, vibratoire et tactile épicrotique. Ces neuropathies peuvent être à l'origine de douleurs invalidantes, mais leur gravité essentielle tient au risque de survenue de troubles trophiques des pieds, cause majeure d'amputation chez le patient diabétique. Le pied diabétique est la cause principale d'hospitalisation (20 % des hospitalisations) des patients diabétiques [144]. Les mononeuropathies uniques ou multiples, en particulier les cruralgies, les atteintes du nerf du tronc et celles des paires crâniennes, touchant essentiellement les oculomoteurs et le nerf facial, sont également fréquentes.

Enfin, les atteintes du système nerveux autonome peuvent concerner les appareils : cardiocirculatoire (diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque, tachycardie permanente, hypotension orthostatique...), génito-urinaire (impuissance, vessie neurologique). Elles peuvent également être à l'origine d'anomalies de la sudation (anhidrose des pieds, hyperhydrose de la partie supérieure du corps) et de non-perception des hypoglycémies.

## CHAPITRE IV : LES INHIBITEURS DES $\alpha$ -GLUCOSIDASES

### I-INTRODUCTION

Notre étude expérimentale sur l'activité antihyperglycémiant a été réalisée sur deux enzymes (l' $\alpha$ -glucosidase et la  $\beta$ -galactosidase). Pour cela, il a été jugé utile de donner un aperçu sur ces deux enzymes et leurs rôles dans la digestion des glucides et dans le contrôle de la glycémie postprandiale.

### II-RAPPEL SUR LA DIGESTION DES GLUCIDES ET LE ROLE DES $\alpha$ -GLUCOSIDASES ET DE LA $\beta$ -GALACTOSIDASE

La digestion des glucides est relativement simple, à l'exception de l'amidon qui nécessite une première étape de digestion intraluminale. Les produits de cette digestion intraluminale sont ensuite traités comme les disaccharides naturels (lactose, saccharose) au niveau de la bordure en brosse des entérocytes où ils sont clivés en monosaccharides puis absorbés. Les celluloses ne sont pas digérées dans l'intestin grêle. Elles sont en effet insensibles à l'action des enzymes permettant la digestion des glucides et parviennent intactes dans le côlon, expliquant leur effet laxatif.

➤ Digestion intraluminale de l'amidon (les  $\alpha$ -amylases salivaire et pancréatique)

La digestion de l'amidon commence dès la mastication sous l'influence de l' $\alpha$ -amylase salivaire. L'importance de cette enzyme n'est pas bien connue, car son activité est très vite inhibée par l'acidité du suc gastrique après la déglutition. La digestion de l'amidon est donc essentiellement effectuée par l' $\alpha$ -amylase pancréatique, enzyme majeure du suc pancréatique, qui clive l'amidon au niveau des liaisons  $\beta$  1-4 glycosidiques pour donner des oligosaccharides et des disaccharides [145]. L'activité de cette enzyme dans la lumière duodénale est si importante que l'amidon est majoritairement transformé dès les premières anses jéjunales, permettant aux enzymes de la bordure en brosse des entérocytes de poursuivre très tôt la digestion des glucides [146].

➤ Digestion intestinale des glucides :( les oligosaccharidases de l'entérocyte)

Les disaccharides et oligosaccharides de l'alimentation et ceux obtenus après action des  $\alpha$ -amylases vont ensuite se présenter devant la bordure en brosse des entérocytes. Celle-ci

présente de nombreuses enzymes souvent appelées disaccharidases ou oligosaccharidases qui vont hydrolyser les saccharides. Ce sont de volumineuses glycoprotéines enchâssées dans la membrane entérocytaire et faisant saillie dans la lumière. On en distingue deux familles : [145]

- ✓ **les  $\alpha$ -glucosidases**, comprenant la saccharase-isomaltase, la glucoamylase et la tréhalase. Les deux premières hydrolysent le saccharose, le maltose et les oligosaccharides provenant de l'action de l' $\alpha$ -amylase sur l'amidon, la dernière hydrolyse le tréhalose.
- ✓ **une  $\beta$ -galactosidase** unique (la lactase), qui hydrolyse le lactose en galactose et en glucose.

Au terme de l'action des  $\alpha$ -amylases et des enzymes de la bordure en brosse entérocytaire, les glucides sont réduits à leur forme la plus simple, leurs trois monosaccharides constitutifs : le glucose (80 %), le galactose et le fructose. C'est uniquement sous cette forme qu'ils pourront être absorbés par l'intestin [145]. Cette digestion des glucides est quasiment complète dès le jéjunum moyen en situation physiologique.

### **III-LE ROLE DES INHIBITEURS DES $\alpha$ -GLUCOSIDASES DANS LE CONTROLE DE LA GLYCEMIE POSTPRANDIALE**

Les inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases actuellement disponibles comprennent l'acarbose, le voglibose, et le miglitol. L'acarbose est un pseudotétracosaccharide contenant de l'azote.

Voglibose est un dérivé de valioline et le miglitol un dérivé de désoxyjirimycine.

L'acarbose et le voglibose sont tous deux d'origine microbienne, alors que le miglitol est synthétisé [147]. Les inhibiteurs d' $\alpha$ -glucosidase sont utilisés pour abaisser les taux de glucose sanguin postprandial chez les personnes atteintes de diabète sucré en réduisant ainsi le risque de complications cardiovasculaires par diminution de la dégradation des carbohydrates (oligo- et polysaccharides) en monosaccharides absorbables.

L'état postprandial correspond à la période de 4 à 6 heures suivant un repas pendant laquelle les glucides sont progressivement hydrolysés et absorbés au niveau intestinal.

La valeur de la glycémie postprandiale dépend de nombreux facteurs, allant du repas lui-même jusqu'à l'utilisation périphérique du glucose, en passant par toutes les phases de la digestion, des sécrétions hormonales complexes et un rôle important du foie. Ce système complexe permet de maintenir dans des limites étroites l'amplitude et la durée de l'élévation de la glycémie en période postprandiale chez le sujet sain. À l'opposé, l'élévation excessive de la glycémie postprandiale, qui caractérise l'intolérance au glucose, est la première anomalie observée chez les patients prédisposés au DT2 [148]. Dès le stade d'intolérance au glucose, l'hyperglycémie postprandiale est un facteur de risque reconnu de maladies cardiovasculaires [149-150], puis de complications microvasculaires [151]. Chez le patient DT2, la glycémie postprandiale contribue significativement à l'élévation de(HbA1c). L'hyperglycémie postprandiale constitue une cible thérapeutique importante mais trop souvent négligé.

PARTIE EXPERIMENTALE : ETUDE DE  
L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE ET  
ANTIHYPERGLYCEMIANTE

## I-INTRODUCTION

Cette partie expérimentale vise à étudier le pouvoir antioxydant et l'activité anti-hyperglycémiant *in vitro* de dix composés dérivés de la pyridazin-3(2H)-one. Nous avons réalisé tous les tests au niveau du Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie sous l'encadrement du professeur My. El Abbes FAOUZI.

L'un des aspects auxquels nous nous sommes intéressés dans cette étude est la glycémie postprandiale. Ce paramètre s'avère important, car l'augmentation du taux de glucose après les repas est l'une des causes principales des problèmes associées au diabète. La recherche d'inhibiteurs des  $\alpha$ -glycosidases intestinales est une approche incontournable pour le contrôle de la glycémie postprandiale et les complications qu'elle entraîne.

L'enzyme principale utilisée pour cette étude est l' $\alpha$ -glucosidase. Mais nous nous sommes également intéressés à l'effet que peuvent présenter nos produits sur les autres enzymes digestives :

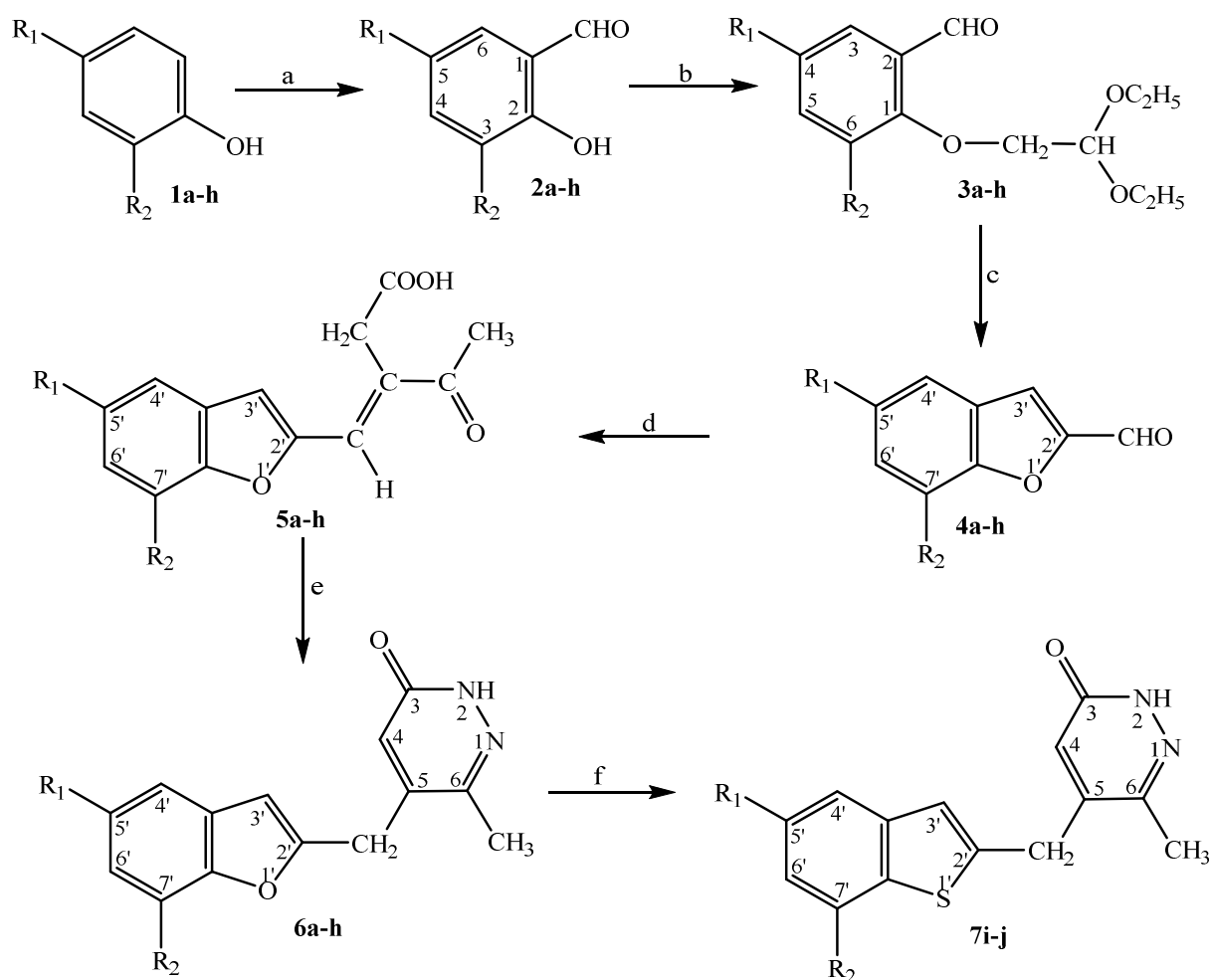
- L' $\alpha$ -amylase
- La  $\beta$ -galactosidase

Il faut mentionner que les études de l'activité inhibitrice de la série étudiée sur l'enzyme  $\alpha$ -amylase ont été réalisées au niveau de notre Laboratoire, mais les résultats de cette étude ne sont pas encore publiés.

## II-SCHEMA DE SYNTHESE ET STRUCTURES CHIMIQUES DES COMPOSES ETUDIES

L'étude de l'activité antioxydante et antihyperglycémique a été réalisée sur dix composés dérivés des pyridazin-3(2H)-ones. Ces produits ont été parmi plusieurs séries synthétisées par Dr. Boukharsa et al. au niveau du Laboratoire de Chimie Thérapeutique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat [152].

### II -1Schéma de synthèse



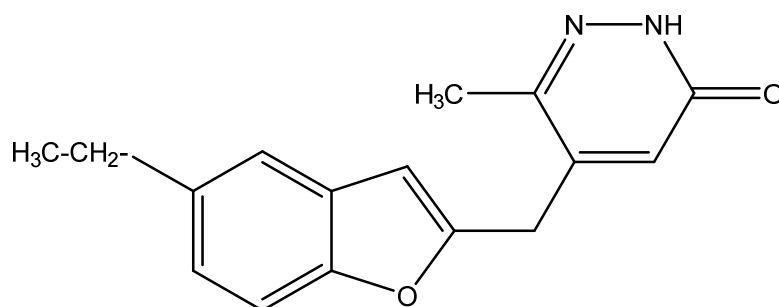
**Figure 17 : Schéma de synthèse des composés pyridazinoniques étudiés.**

Réactifs : (a)  $\text{CHCl}_3/\text{NaOH } 10\text{N}$ , reflux 2h ; (b)  $\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ , reflux 4h ;  
 (c)  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , reflux 24h ; (d)  $\text{H}_3\text{CCOCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COOH}$ , reflux 24h ; (e)  
 $\text{H}_2\text{NNH}_2/\text{EtOH}$ , reflux 2h ; (f)  $\text{P}_2\text{S}_5$ , reflux 4h.

## II -2-Structure chimique des composés étudiés

Pour faciliter la lecture de ce travail, les composés seront numérotés en chiffres arabes : 1, 2, 3,...

### 5-((5-Chlorobenzofuran-2-yl)méthyl)-6-méthylpyridazin-3(2H)-one



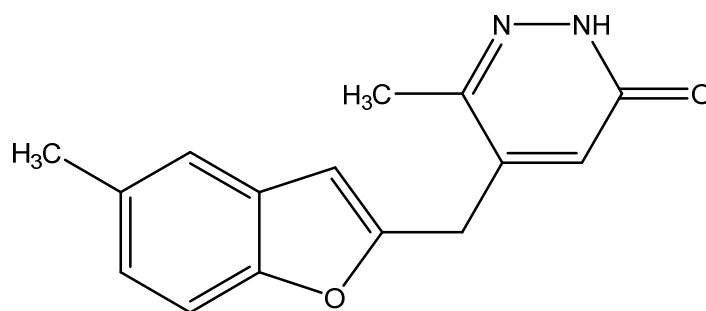
**1**

$C_{16}H_{16}N_2O_2$ ; M=268.31 g/mol

Point de fusion : 180-181 °C

Solvant de recristallisation : Ethanol

### 5-((5-Méthylbenzofuran-2-yl)méthyl)-6-méthylpyridazin-3(2H)-one



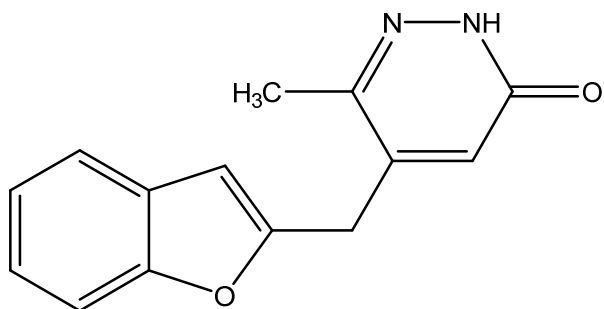
**2**

$C_{15}H_{14}N_2O_2$  ; M=254,28 g/mol

Point de fusion : 183-184 °C

Solvant de recristallisation : Ethanol

**5-(Benzo[b]furan-2-ylméthyl)-6-méthylpyridazin-3(2H)-one**



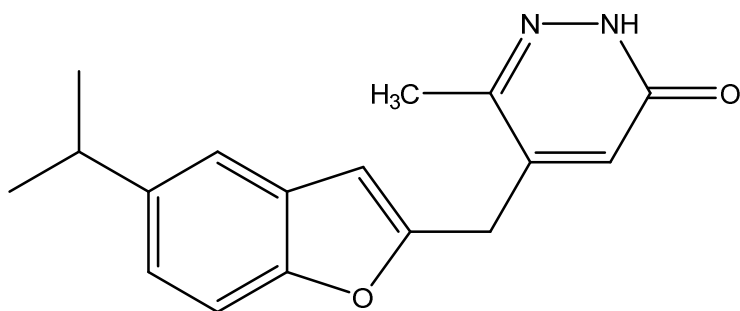
**3**

$C_{14}H_{12}N_2O_2$  ; M=240,26 g/mol

Point de fusion : 181-183 °C

Solvant de recristallisation : Ethanol

**5-((5- Isopropylbenzo[b]furan-2-yl)méthyl)-6-méthylpyridazin-3(2H)-one**



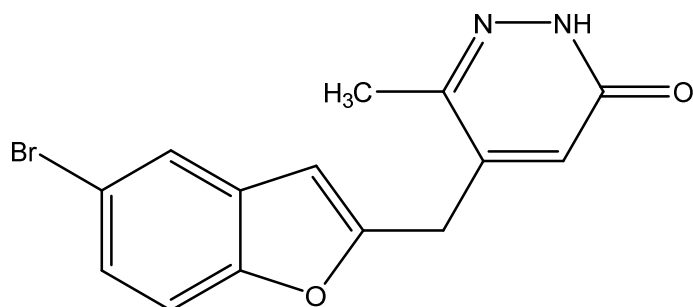
**4**

$C_{17}H_{18}N_2O_2$  ; M=282,34 g/mol

Point de fusion : 185-186 °C

Solvant de recristallisation: Ethanol

**5-((5-Bromobenzo[b]furan-2-yl)méthyl)-6-méthylpyridazin-3(2H)-one**



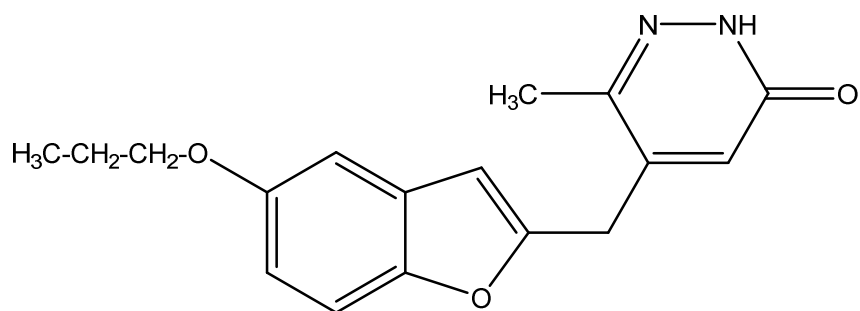
**5**

$C_{14}H_{11}BrN_2O_2$  ;  $M=319.15$  g/mol

Point de fusion : 212-215 °C

Solvant de recristallisation : Ethanol

**5-((5-isopropoxybenzo[b]furan-2-yl)méthyl)-6-méthylpyridazin-3(2H)-one**



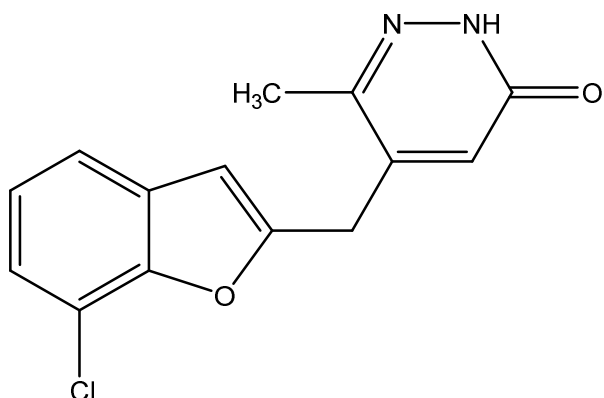
**6**

$C_{17}H_{18}N_2O_3$  ;  $M=298.34$  g/mol

Point de fusion : 194-196 °C

Solvant de recristallisation : Ethanol

**5-((7-Chlorobenzo[b]furan-2-yl)méthyl)-6-méthylpyridazin-3(2H)-one**



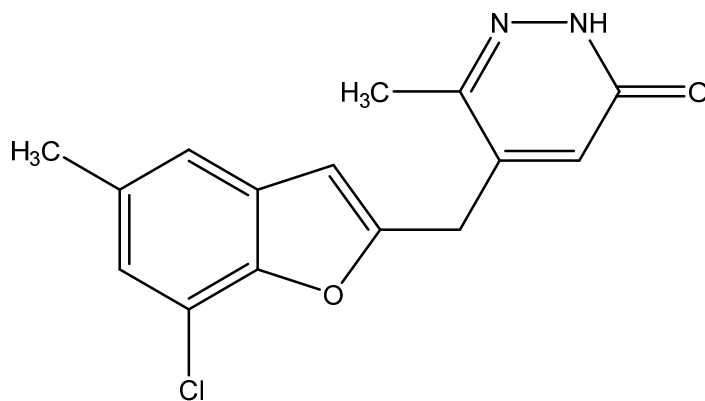
**7**

$C_{14}H_{11}ClN_2O_2$  ; M=274.70 g/mol

Point de fusion : 221-223 °C

Solvant de recristallisation : Ethanol

**5-((7-Chloro-5-méthylbenzo[b]furan-2-yl)méthyl)-6-méthylpyridazin-3(2H)-one**



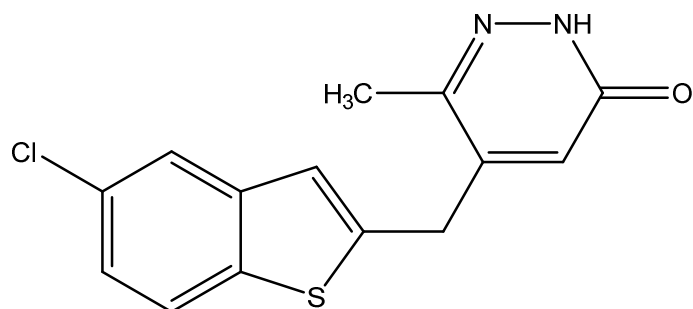
**8**

$C_{15}H_{13}ClN_2O_2$  ; M=288.73 g/mol

Point de fusion : 246 °C

Solvant de recristallisation : Ethanol

**5-((5-Chlorobenzo[b]thiophèn-2-yl)méthyl)-6-méthylpyridazin-3(2H)-one**



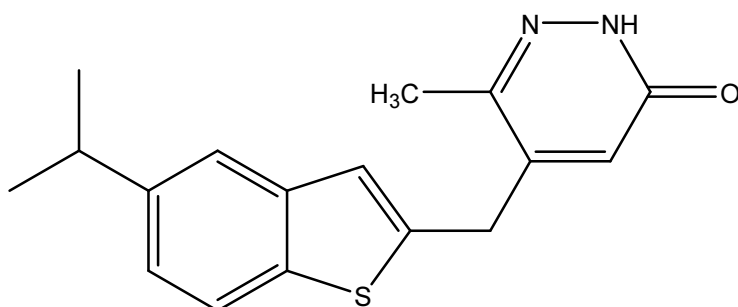
**9**

$C_{14}H_{11}ClN_2OS$ ;  $M = 290.77$  g/mol

Point de fusion :  $166^{\circ}C$

Solvant de recristallisation : Ethanol

**5-((5-isopropylbenzo[b]thiophèn-2-yl)méthyl)-6-méthylpyridazin-3(2H)-one**



**10**

$C_{17}H_{18}N_2OS$ ;  $M = 298.40$  g/mol

Point de fusion :  $174-175^{\circ}C$

Solvant de recristallisation : Ethanol

## III-MATERIEL ET METHODE

### III-1-Activité antioxydante des dérivés pyridazinoniques

De nombreuses méthodes sont utilisées pour évaluer l'activité antioxydante. La plupart de ces méthodes sont basées sur la coloration ou décoloration d'un réactif dans le milieu réactionnel. Dans notre étude nous avons utilisé deux tests chimiques différents :

- Test de la réduction du fer « FRAP »
- Test de la capacité antioxydante en équivalent Trolox ou «ABTS»

#### III-1-1-Test de la réduction du fer « FRAP »

##### III-1-1-1-Matériel

- Solution tampon phosphate
- Ferricyanure de potassium ( $K_3Fe(CN)_6$ )
- Acide trichloracétique (TCA)
- Eau distillée
- Trichlorure de fer ( $FeCl_3$ )
- Méthanol
- Acide ascorbique
- diméthylsulfoxyde (DMSO)

##### III-1-1-2-Méthode

###### ❖ Principe

Ce test est effectué selon la méthode décrite par Oyaizu (1986) [153], avec quelques modifications.

Ce test est considéré comme direct et rapide, utilisé pour déterminer l'activité antioxydante des produits étudiés dans un milieu neutre. Il est basé sur la réduction des ions hexacyanoferrate (III)  $[Fe(CN)_6]^{3-}$  en des ions hexacyanoferrate (II)  $[Fe(CN)_6]^{4-}$ , qu'on peut mesurer par spectrophotométrie à une longueur d'onde  $\lambda = 700$  nm. L'évolution de l'activité antioxydante de nos produits est comparée à celle de l'acide ascorbique (antioxydant standard) et cela en traçant une courbe d'étalonnage.

Le contrôle positif est représenté par une solution d'acide ascorbique dont l'absorbance a été mesurée dans des conditions similaires aux produits testés. Une augmentation de l'absorbance correspond à une augmentation du pouvoir réducteur.

#### ❖ **Protocole expérimental**

Préparation des échantillons : 1mg de produit dans 1 mL de DMSO

1 mL de chaque solution a été introduit dans des tubes à essai, ensuite nous avons ajouté 2.5 mL d'une solution ferricyanure de potassium  $K_3Fe(CN)_6$  (1%) et 2.5 mL de solution tampon phosphate (pH=6.6, 0.2M). Les solutions ont été mélangées puis incubées dans un bain marie pendant 20 min à une température de 50 °C. Ensuite, nous avons ajouté 2.5 mL de TCA 10%. Le mélange est centrifugé à 3000 rpm pendant 10 min. 2,5 mL de surnageant est mélangé avec 2,5 mL d'eau distillée et 0.5 mL de solution aqueuse de chlorure ferrique  $FeCl_3$  (0.1 %). L'absorbance de chaque solution a été déterminée à 700 nm.

### **III-1-2-Test de la capacité antioxydante en équivalent Trolox ou «ABTS»**

#### **III-1-2-1-Matériel**

- ABTS (2,29-azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)
- Persulfate de potassium
- Trolox
- Méthanol
- DMSO

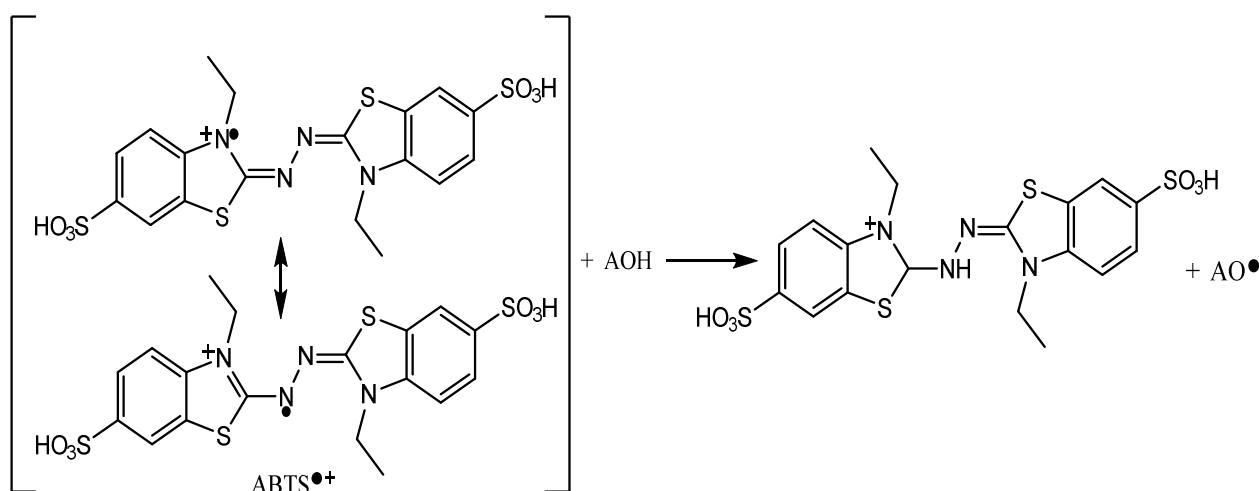
#### **III-1-2-2-Méthode**

##### ❖ **Principe**

Ce test est effectué selon la méthode décrite par Tuberoso et al. [154].

La génération du cation radical ABTS [2,29-azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)] [155] constitue la base de l'une des méthodes spectrophotométriques qui ont été appliquées à la mesure de l'activité antioxydante totale des solutions de substances pures [156].

La méthode décrite ici, implique la production directe du chromophore bleu / vert  $ABTS^{\bullet+}$  par la réaction entre l'ABTS et le persulfate de potassium. L'addition d'antioxydants au radical préformé réduit le radical ABTS, dans une mesure et à une échelle de temps dépendant de l'activité antioxydante, de la concentration de l'antioxydant et de la durée de la réaction. Ainsi, le degré de décoloration est déterminé en fonction de la concentration et du temps et calculé par rapport à la réactivité de Trolox en tant que standard, dans les mêmes conditions [157].



**Figure 18 : Réaction du radical  $ABTS^{\bullet+}$  en présence du composé antioxydant lors du test  $ABTS$**

L' $ABTS^{\bullet+}$  est un radical de couleur bleu qui possède une bande d'absorbance à 734 nm. Lorsque le radical est mélangé avec une substance qui peut donner un atome d'hydrogène, cela donne lieu à la forme réduite avec une perte de la coloration.

La décroissance de l'absorbance causée par l'antioxydant, reflète la capacité de capture du radical libre. La capacité antioxydante, exprimée en équivalent Trolox (TEAC),

correspond à la concentration de Trolox ayant la même activité que la substance à tester. Les résultats sont exprimés en  $\mu\text{g}$  ou  $\text{mg}$  d'équivalent Trolox par g de produit.

### **L'antioxydant de référence**

- Trolox : (Acide 6-hydroxy-2, 5, 7,8-tétraméthylchromane-2-carboxylique)

Le Trolox est un antioxydant puissant synthétique dont la structure moléculaire cyclique est similaire à celle de la vitamine E.

### **❖ Protocole expérimental**

#### **Première étape : préparation de l'ABTS**

Le radical cationique ABTS $\bullet^+$  a été obtenu par la réaction entre 10 mL ABTS (2 mmole) et 100  $\mu\text{L}$  de persulfate de potassium (70 mmole). Le mélange est mis en incubation à l'obscurité pendant 12 à 16 heures à température ambiante avant utilisation. Le radical est bien stable sous cette forme pendant plus de deux jours dans l'obscurité à température ambiante. La solution d'ABTS $^+$  est diluée avec du méthanol pour obtenir une absorbance de 0.7 à 734 nm.

#### **Deuxième étape : préparation des échantillons (1mg de produit dans 1 mL de DMSO)**

#### **Troisième étape : mesure de l'absorbance**

- 200  $\mu\text{L}$  de chaque échantillon ou Trolox
- 2 mL de la solution ABTS
- Laisser réagir pendant 1 min
- Les absorbances sont mesurées à 734 nm

## III-2-Activité antihyperglycémiant des dérivés pyridazinoniques

### III-2-1-Test *in vitro* de l'activité inhibitrice d' $\alpha$ -glucosidase

#### III-2-1-1-Matériel

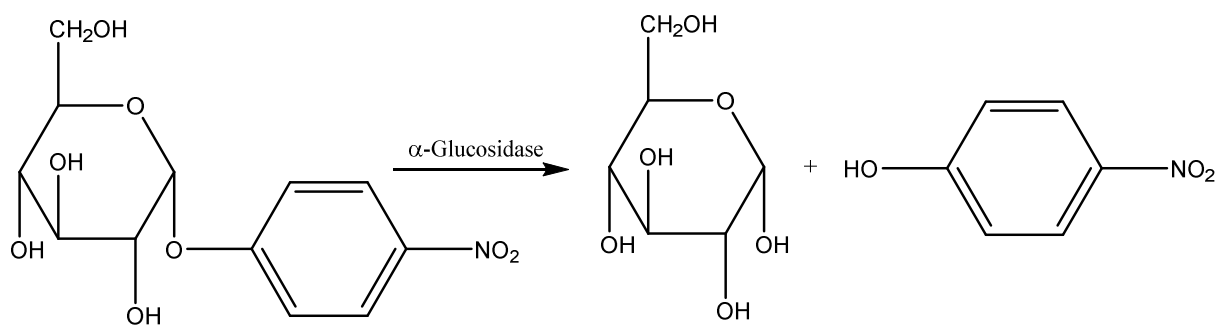
- Tampon phosphate (0,1M, pH = 6,7)
- Solution d' $\alpha$ -glucosidase (0.1U/mL) : l'enzyme utilisée est l' $\alpha$ -glucosidase des *Saccharomyces cerevisiae* (E.C.3.2.1.20) sous forme lyophilisée (sigma), sa masse moléculaire est de 63 kDa conservée à + 4°C.  
50  $\mu$ L d' $\alpha$ -glucosidase est solubilisée dans 9,95 mL de solution tampon phosphate (0,1M, pH=6,7).
- P-nitrophényle alpha-D-glucoopyranoside (pNPG) : préparation dans la solution tampon phosphate (0,1M, pH=6,7), la concentration finale utilisée dans le milieu réactionnel est 0.3 mg/mL.
- Carbonate de sodium ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) 0,1 M : 1,06 g est solubilisé dans 100 mL d'eau distillée.
- DMSO

#### III-2-1-2-Méthode

##### ❖ Principe

L'activité inhibitrice de l' $\alpha$ -glucosidase des composés a été déterminée selon la méthode décrite par Kee et al. [158], avec quelques modifications.

Le principe de cette méthode est basé sur l'inhibition de l'enzyme alpha-glucosidase qui hydrolyse le pNPG en D-alpha-glucopyranose et en p-nitrophénol de couleur jaune.



**Figure 19: Réaction d'hydrolyse de la p-nitrophényl  $\beta$ -D-glucopyranoside Par l' $\alpha$ -glucosidase**

Dans ce test l'acarbose est utilisé comme témoin positif.

L'activité enzymatique de nos échantillons pyridazinoniques est quantifiée en mesurant le p-nitrophénol produit par spectrophotométrie à 405 nm. L'activité inhibitrice est exprimée en pourcentage d'inhibition.

$$\% \text{ Inhibition} = \left[ \frac{(\text{Ac}^+ - \text{Ac}^-) - (\text{Ae} - \text{Ab})}{(\text{Ac}^+ - \text{Ac}^-)} \right] \times 100$$

**Avec :**

**Ac<sup>+</sup>** = Absorbance de 100% du contrôle positif (substrat avec enzyme)

**Ac<sup>-</sup>** = Absorbance de 0% du contrôle négatif (substrat sans enzyme)

**Ae** = Absorbance d'échantillon d'essai avec enzyme

**Ab** = Absorbance du blanc (échantillon d'essai sans enzyme)

### ❖ Protocole expérimental

Préparation des échantillons : 2 mg de produit dans 1 mL de DMSO

L'activité inhibitrice de l' $\alpha$ -glucosidase des composés testés a été réalisée par le mélange de 150  $\mu$ L d'échantillons (10  $\mu$ L Ech + 140  $\mu$ L du tampon) sont ajoutés à 100  $\mu$ L de tampon phosphate 0,1M (pH = 6,7) contenant la solution d' $\alpha$ -glucosidase (0,1U / mL), ensuite les tubes ont été incubés à 37° C pendant 10 min. Après l'incubation, 200  $\mu$ L de solution de 1 mM pNPG dans un tampon de phosphate de sodium 0,1 M (pH = 6,7) ont été ajoutés. Les mélanges réactionnels ont été incubés à 37 °C pendant 30 min. Après incubation, 1 mL de 0,1 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a été ajouté dans chaque tube pour stopper la réaction (**tableau 3**).

**Tableau 3: Protocole expérimentale du test d'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase**

Composés	Volume ( $\mu$ L)			
	Re	Rb	Rc <sup>+</sup>	Rc <sup>-</sup>
Echantillon	10	10	----	----
DMSO	----	----	10	10
Enzyme	100	----	100	----
Tampon	140	240	140	240
Substrat	200	200	200	200
Carbonate de sodium	1000	1000	1000	1000

**Re** = Réaction de l'échantillon

**Rb** = Réaction du blanc

**Rc<sup>+</sup>** = Réaction du contrôle positif

**Rc<sup>-</sup>** = Réaction du contrôle négatif

### III-2-2-Test *in vitro*

#### sur l'activité inhibitrice de la $\beta$ -galactosidase

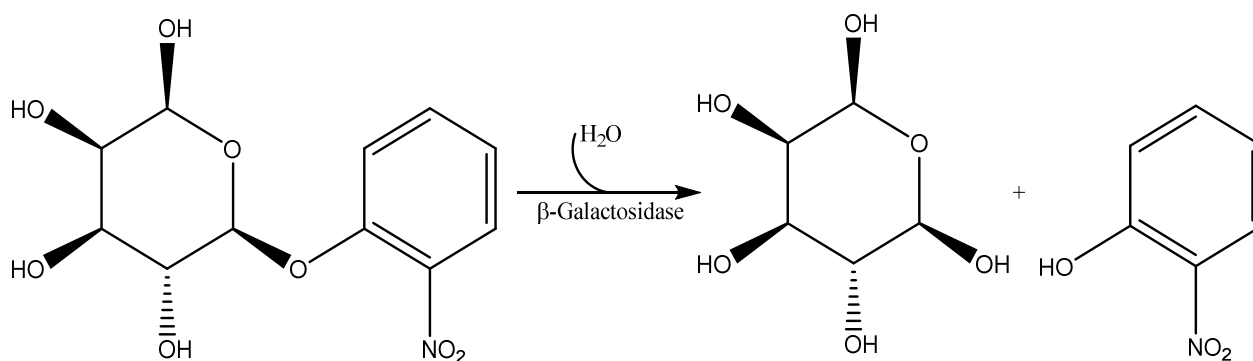
##### III-2-2-1-Matériel

- Tampon phosphate (0,1M, pH = 7,6)  
Solution de la  $\beta$ -galactosidase (0.1U/mL) : l'enzyme utilisée est la  $\beta$ -galactosidase *Aspergillus oryzae* (E.C.3.3.1.23) sous forme lyophilisée (sigma), sa masse moléculaire est de 52,6kDa conservée à +4c°  
250  $\mu$ L de la  $\beta$ -galactosidase est solubilisée dans 9,8 mL de solution tampon phosphate (0,1M, pH=7,6)..
- Solution d'o-nitrophényle  $\beta$ -D-galactopyranoside (o-NPG) : préparation dans la solution tampon (0,1M, pH=6,7), la concentration finale utilisée dans le milieu réactionnel est de 0.3 mg/mL
- Carbonate de sodium Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,1 M : 1,06 g est solubilisé dans 100 mL d'eau distillée

##### III-2-2-2-Méthode

###### ❖ Principe

L'étude de l'activité inhibitrice de la  $\beta$ -galactosidase a été basée sur le même principe que l' $\alpha$ -glucosidase dont le substrat est l'o-NPG, selon la réaction suivante :



**Figure 20: Réaction d'hydrolyse de l'o-nitrophényle  $\beta$ -D-galactopyranoside par la**

### *$\beta$ -galactosidase*

L'activité enzymatique est quantifiée en mesurant l'o-nitrophénol produit de coloration jaune par spectrophotométrie à 410 nm selon la formule suivante :

$$\% \text{ Inhibition} = \left[ \frac{(\text{Ac}^+ - \text{Ac}^-) - (\text{Ae} - \text{Ab})}{(\text{Ac}^+ - \text{Ac}^-)} \right] \times 100$$

**Avec :**

**Ac<sup>+</sup>** = Absorbance de 100% du contrôle positif (substrat avec enzyme)

**Ac<sup>-</sup>** = Absorbance de 0% du contrôle négatif (substrat sans enzyme)

**Ae** = Absorbance d'échantillon d'essai avec enzyme

**Ab** = Absorbance du blanc (échantillon d'essai sans enzyme)

Le contrôle positif dans ce test est la quercétine. Cette méthode a été validée au niveau du Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

#### ➤ La quercétine

Un polyphénol de la famille des flavonoïdes, possédant *in vivo* des propriétés antidiabétiques non explorées directement sur les cellules  $\beta$  [159]. Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que c'était un excellent antioxydant, il présente aussi des propriétés anti-inflammatoire et antiallergique.

#### ❖ Protocole expérimental

Préparation des échantillons : 22.5 mg de produit dans 1 mL de DMSO

Nous avons réalisé ce test par le mélange dans des tubes à essais :

150  $\mu\text{L}$  d'échantillon (10  $\mu\text{l}$  Ech +140  $\mu\text{l}$  de tampon) sont ajoutés à 100  $\mu\text{L}$  de tampon phosphate 0,1M (pH = 7,6) contenant la solution de la  $\beta$ -galactosidase, après incubation à 37° C pendant 10 min, on a ajouté 200  $\mu\text{L}$  de solution ONPG dans un tampon de phosphate de sodium 0,1 M (pH = 7,6). Les mélanges réactionnels ainsi obtenus ont été incubés à 37 ° C pendant 30 min. Après incubation, 1 mL de 0,1 M de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  a été ajouté dans chaque tube pour stopper la réaction. Pour les réactions de contrôle et de l'échantillon blanc, le test a été réalisé selon le même principe que pour l' $\alpha$ -glucosidase (**Tableau 3**).

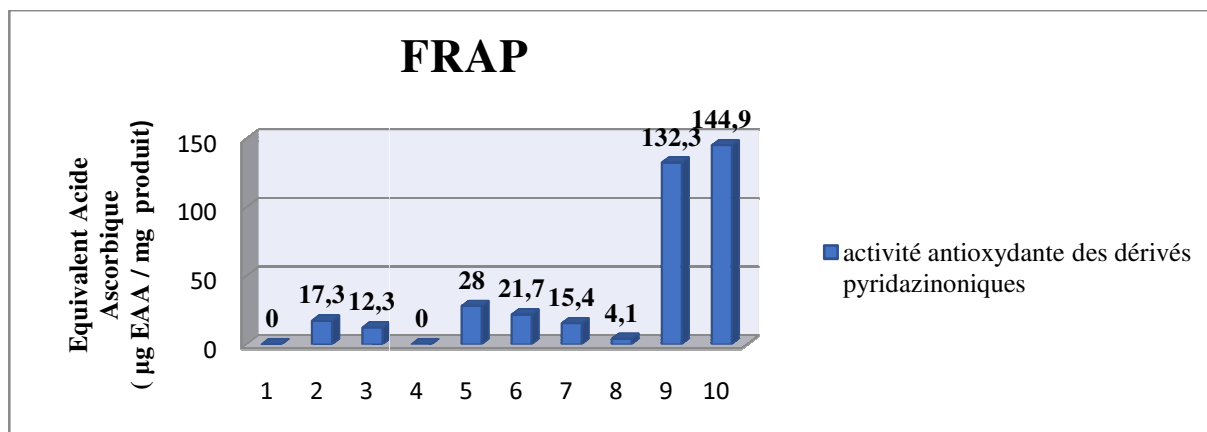
## IV-RESULTAT

### IV-1-Activité antioxydante

Concernant les deux tests de l'activité antioxydante, les résultats ont montré que les composés testés possèdent une activité antioxydante sauf le produit 4 qui n'a présenté aucune activité à cette concentration (**Tableau 4**).

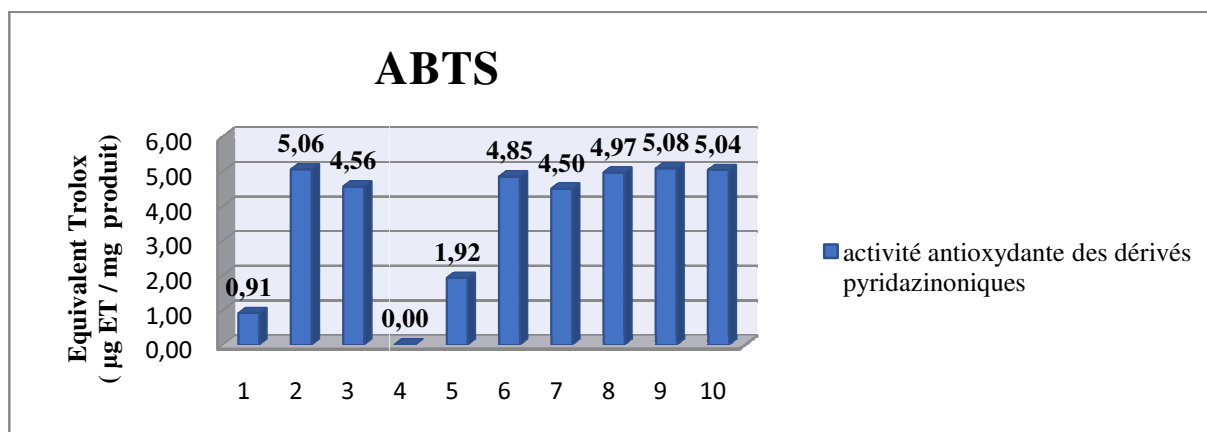
***Tableau 4: Résultats de l'activité antioxydante des dix composés pyridazinoniques***

Composés	FRAP	ABTS
	( $\mu\text{g EAA/mg produit}$ )	( $\mu\text{g ET/mg produit}$ )
<b>1</b>	NA	0.91 $\pm$ 0,0205
<b>2</b>	17,3 $\pm$ 0,024	5.06 $\pm$ 0,002
<b>3</b>	12,3 $\pm$ 0,012	4.56 $\pm$ 0,002
<b>4</b>	NA	NA
<b>5</b>	28 $\pm$ 0,017	1.92 $\pm$ 0,003
<b>6</b>	21,7 $\pm$ 0,010	4.85 $\pm$ 0,002
<b>7</b>	15,4 $\pm$ 0,01	4.50 $\pm$ 0,007
<b>8</b>	4,1 $\pm$ 0,011	4.97 $\pm$ 0,001
<b>9</b>	132,3 $\pm$ 0,014	5.08 $\pm$ 0,002
<b>10</b>	144,9 $\pm$ 0,004	5.04 $\pm$ 0,002



**Figure 21: Pouvoir réducteur du fer des produits pyridazinoniques testés à 1 mg/mL en équivalent d'acide ascorbique**

Les résultats de l'activité réductrice exprimés en équivalent acide ascorbique (EAA) montrent que tous les composés présentent un pouvoir réducteur sauf les composés 1 et 4, tandis que le pouvoir réducteur des composés 9 et 10 est bien plus important que celui des autres produits (**figure 21**). L'acide ascorbique reste quand même 7 fois plus actif que le composé 10 à 1mg/mL.



**Figure 22: Résultats TEAC des dérivés pyridazinoniques testés à 1mg/mL en équivalent Trolox**

L'activité antioxydante des produits testés exprimée en équivalent trolox a été obtenue à partir de la courbe d'étalonnage du Trolox. Les résultats de ce test montrent clairement que tous les composés présentent une activité qui reste faible contre l'ABTS par rapport à la référence. Le composé 1 présente une activité négligeable de 0,91  $\mu\text{g ET/mg P}$ , alors que le composé 4 ne possède aucune activité (**figure 22**).

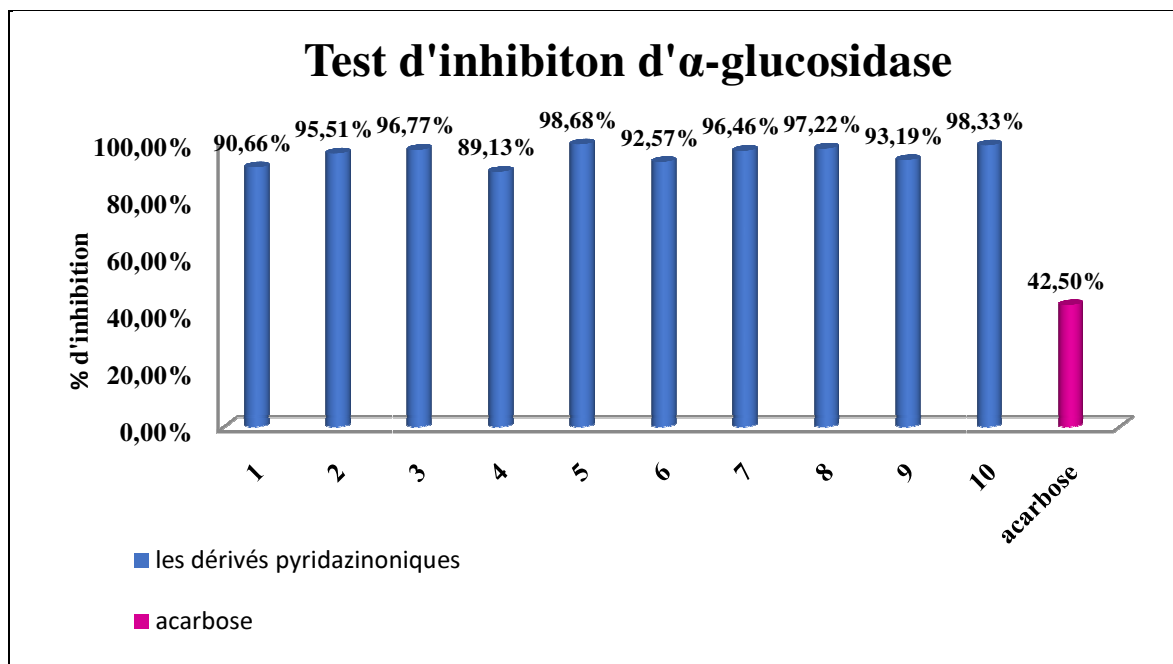
Par une petite comparaison, on trouve que le Trolox est 200 fois plus actif que nos composés testés à une concentration de 1 mg/mL.

#### **IV-2-L'activité antihyperglycémiant**

Le (**tableau 5**) illustre les résultats du test *in vitro* de l'activité inhibitrice enzymatique de deux enzymes: l' $\alpha$ -glucosidase et la  $\beta$ -galactosidase.

***Tableau 5: Résultats de l'activité antihyperglycémique des dix composés pyridazinoniques***

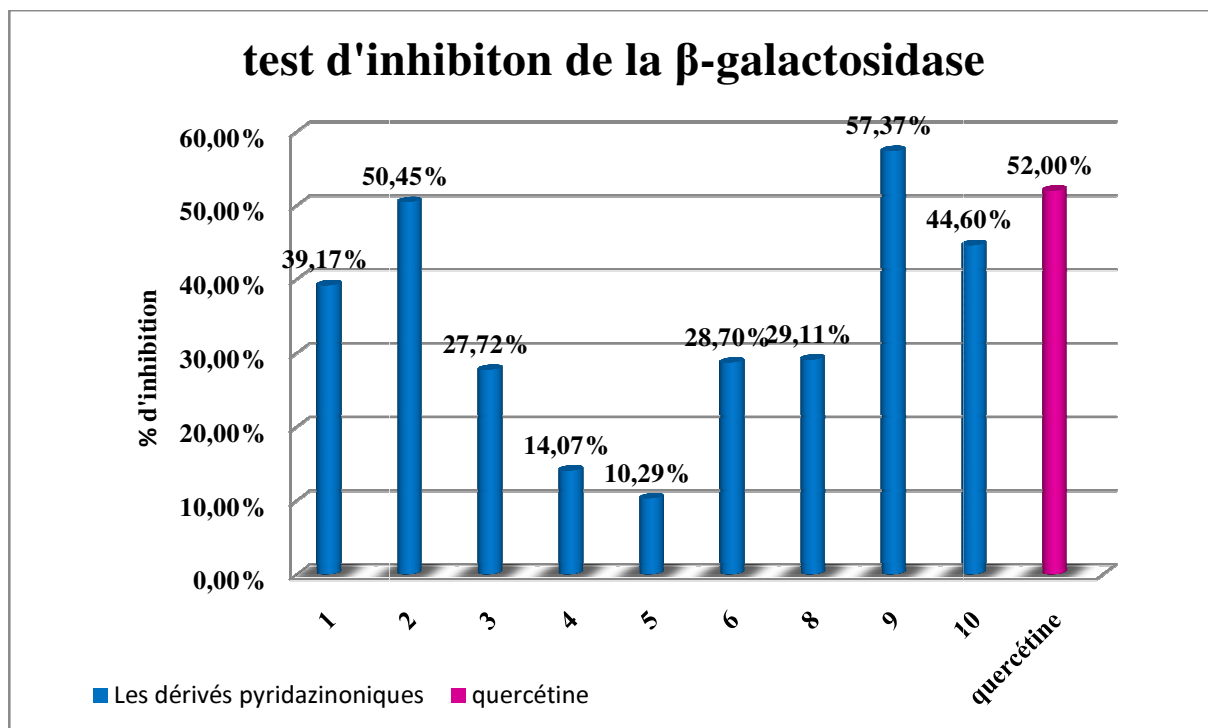
<b>Composés</b>	<b><math>\alpha</math>-glucosidase (Cp=44,44<math>\mu</math>g/mL)</b>	<b><math>\beta</math>-galactosidase (Cp=500<math>\mu</math>g/mL)</b>
<b>1</b>	90,66%	39,17%
<b>2</b>	95,51%	50,45%
<b>3</b>	96,77%	27,72%
<b>4</b>	89,13%	14,07%
<b>5</b>	98,68%	10,29%
<b>6</b>	92,57%	28,70%
<b>7</b>	96,46%	ND
<b>8</b>	97,22%	29,11%
<b>9</b>	93,19%	57,37%
<b>10</b>	98,33%	44,60%
<b>Acarbose</b>	42,5%	-----
<b>quercétine</b>	-----	52%



**Figure 23 : Résultats du test in vitro d'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase des dérivés pyridazinoniques testés à 44,4  $\mu$ g/mL exprimés en % d'inhibition**

Pour réaliser le test d'inhibition d' $\alpha$ -glucosidase, nous avons choisi une concentration initiale de 2 mg/mL ( $C_f = 44,4 \mu\text{g/mL}$ ). Nous avons exprimé les activités en pourcentage d'inhibition.

Selon les résultats, les composés testés ont une activité très importante et très puissante contre l' $\alpha$ -glucosidase par rapport à l'acarbose. Les dix produits, testés à 44,4  $\mu\text{g/mL}$ , ont montré des niveaux d'inhibition supérieurs à 89%, dépassant largement le pourcentage d'inhibition de l'acarbose testé à qui est de l'ordre de 42,5% (**Figure 23**).



**Figure 24 : Résultats du Test in vitro inhibition de la  $\beta$ -galactosidase des dérivés pyridazinoniques testés à 500  $\mu\text{g/mL}$  exprimés en % d'inhibition**

En ce qui concerne le test d'inhibition de la  $\beta$ -galactosidase, nous avons réalisé le test avec une concentration initiale de 22,5 mg/mL ( $C_f = 500 \mu\text{g/mL}$ ). Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition.

En général, tous les dérivés pyridazinoniques possèdent un pouvoir inhibiteur sur la  $\beta$ -galactosidase. Par ailleurs, le composé 2 a montré une activité (50,45%) similaire à celle de la quercétine (52%). Par contre, le composé 9 (57,37%) s'est montré plus actif que le dernier (Figure 24).

## V-DISCUSSION

Les résultats de l'activité réductrice, obtenus selon la méthode décrite par Oyaizu, par le biais du test FRAP et exprimés en équivalent d'acide ascorbique, ont montré que les pouvoirs réducteurs des composés 9 et 10 sont bien plus importants que celui des autres produits testés. Mais l'acide ascorbique reste 7 fois plus actif que le composé 10 à 1mg/mL. Ceci montre que les pyridazinones substituées par un noyau benzothiophène sont plus actives que les pyridazinones substituées par un benzofurane. Ainsi, on peut dire que l'activité antioxydante est sensible à l'électronégativité présentée par l'atome d'oxygène.

On remarque que les benzofuranes substitués par des alkyles (méthyle, éthyle et isopropyle) portés par le noyau pyridazinone n'ont présenté aucune activité, par contre celle substitués par un benzofurane portant soit un halogène soit un alkoxy se sont montrés plus actives. Ceci est confirmé quand on passe du composé 7 : composé chloré qui présente un pouvoir réducteur de 15,4  $\mu\text{g}$  EAA /mg de produit, au composé 8 : produit chloré avec un méthyle en plus qui voit son pouvoir chuter à 4,1  $\mu\text{g}$  EAA / mg de produit.

L'étude de l'effet de nos composés sur l'activité enzymatique de l' $\alpha$ -glucosidase a été déterminée selon la méthode décrite par Kee et al. l'activité est quantifiée en mesurant le p-nitrophénol produit par spectrophotométrie à 405 nm. Les résultats ont montré qu'à la concentration de 44,4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , les pourcentages d'inhibition de tous les produits qui sont compris entre 89,13% et 98,68% sont supérieurs à celui présenté par l'acarbose à la même concentration qui est de l'ordre de 42,5%.

L'étude de l'activité inhibitrice de la  $\beta$ -galactosidase a été basée sur le même principe que l' $\alpha$ -glucosidase. L'activité enzymatique est quantifiée en mesurant l'o-nitrophénol produit de coloration jaune par spectrophotométrie à 410 nm. En ce qui concerne cette activité, on remarque que les pyridazinones benzofuroniques substituées en position 5 par des alkyles (méthyle, éthyle et isopropyle), présentent des pourcentages d'inhibition décroissants en allant de la chaîne la plus courte vers la chaîne la plus longue, ceci est due à l'effet électronique inductif donneur (+I) des alkyles. Par contre les mêmes pyridazinones benzofuroniques substituées par des groupes donneurs par effet électroniques mésomères donneurs, présentent des pourcentages d'inhibition inférieurs à ceux des alkylés.

Ainsi, on peut conclure que l'activité inhibitrice des pyridazinones benzothiophéniques dépend des effets électroniques donneurs créés par les substituants au niveau de la position 5'.

Plus l'effet électronique est important, plus l'activité inhibitrice induite est faible, d'où l'intérêt de synthétiser d'autres molécules substituées par des groupes possédants des effets électroniques inductifs ou mésomères attracteurs.

Les composés 9 et 10 (pyridazinones benzothiophéniques), ont montré des pourcentages d'inhibition supérieurs à leurs homologues benzofuroniques. Ceci confirme l'explication mentionnée pour l'activité antioxydante qui était sensible à l'électronégativité de l'atome d'oxygène (l'oxygène est plus électronégatif que le soufre).

## VI-CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ces dernières années, le Laboratoire de Chimie Thérapeutique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat s'intéresse à la synthèse, l'étude chimique et pharmacologique des dérivés pyridazinoniques. Les pyridazin-3(2*H*)-ones synthétiques constituent un thème de recherche important en synthèse organique, en raison de leurs activités biologiques diversifiées qui peuvent être explorées pour le traitement de divers états pathologiques humains.

Le présent travail vise une étude pharmacologique d'une série dérivée des pyridazin-3(2*H*)-ones, les deux activités visées sont l'activité antioxydante et l'activité antihyperglycémiant.

L'hyperglycémie postprandiale constitue une cible thérapeutique importante. Tandis qu'il est très utile de trouver des molécules qui possèdent à la fois des propriétés antidiabétiques et antioxydantes. Le stress oxydatif est impliqué dans un large spectre de maladies qui ont un impact énorme sur la santé des populations. Ce dernier est impliqué dans diverses pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, les cancers, le diabète, les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson) et le processus de vieillissement.

L'hyperglycémie, en conduisant à un état de stress oxydant, peut être impliqué dans de nombreuses complications du diabète (néphropathie, rétinopathie, neuropathie), en particulier par la production de produits de glycation avancée.

Les agents pharmacologiques les plus couramment utilisés dans le traitement de l'hyperglycémie comme l'acarbose sont souvent associés à des effets secondaires indésirables. Les limites de médicaments actuellement disponibles pour le contrôle de la glycémie postprandiale ont poussé les chercheurs à découvrir de nouveaux médicaments ayant le même mécanisme d'action.

Ainsi, notre étude expérimentale a visé l'étude du pouvoir antioxydant et l'activité antihyperglycémiant *in vitro* de dix composés dérivés de la pyridazin-3(2*H*)-one. Les résultats obtenus ont montré que seuls les composés 9 et 10 testés à 1 mg/mL ont présenté des activités intéressantes. Leurs pouvoirs réducteurs du fer respectifs est de 133,3 et 144,9

$\mu\text{g}$  EAA /mg de produit. Seulement, ces deux composés restent moins actifs que l'acide ascorbique. Alors que tous les composés de cette série testés à  $44,4 \mu\text{g} /\text{mL}$  ont montré une très bonne activité inhibitrice de l' $\alpha$ -glucosidase et à la dose de  $500 \mu\text{g} /\text{mL}$  ont montré aussi une bonne activité inhibitrice de la  $\beta$ -galactosidase.

Au terme de cette étude, nous pouvons conclure que nos résultats constituent une base pour d'autres études *in vivo* visant à déterminer d'une part, la toxicité aigue et chronique des composés synthétisés, et d'autre part, confirmer leurs activité antihyperglycémiant.



RESUME

## RESUME

**Titre de la thèse** : Etude de l'activité antioxydante et antihyperglycémiant *in vitro* d'une nouvelle série des dérivés des pyridazin-3(2H)-ones.

**Auteur** : Ibtissam JARBI

**Mots clés** : Pyridazin-3(2H)-ones, activité antihyperglycémiant, activité antioxydante, hyperglycémie, stress oxydant, complications diabète.

Les travaux de recherche présentés dans cette thèse sont consacrés aux études pharmacologiques d'une nouvelle série dérivés de pyridazin-3(2H)-ones. L'approche de cette étude consiste à réduire l'absorption du glucose gastro-intestinal par l'inhibition des enzymes digérant les hydrates de carbone. L'intérêt de cette inhibition consiste à limiter les effets de la glycémie postprandiale et du stress oxydant, en raison de la relation évidente entre l'hyperglycémie, le stress oxydant et les complications dégénératives du diabète.

Ce présent travail comporte deux parties :

La première partie constitue une synthèse des connaissances bibliographiques sur les activités pyridazinoniques, stress oxydant et sa relation avec l'hyperglycémie. La partie expérimentale présente une étude pharmacologique *in vitro* de deux activités. D'abord, nous avons réalisée l'activité antioxydante par les tests FRAP et ABTS. Les résultats ont montré que la série étudiée ne présente pas une activité antioxydante remarquable. Ensuite, l'étude de l'activité antihyperglycémiant basée sur la détermination du pouvoir inhibiteur de la série étudiée sur deux enzymes à savoir l' $\alpha$ -glucosidase et la  $\beta$ -galactosidase *in vitro*. Les résultats ont montré que la série possède une forte activité et cela peut en faire une bonne base pour d'autres recherches dans le future.

## ABSTRACT

**Thesis Title:** Study of the antioxidant and antihyperglycemic *in vitro* activity of a new series derived from pyridazin-3(2*H*)-ones.

**Author:** Ibtissam JARBI

**Key words:** Pyridazin-3(2*H*)-ones, antihyperglycemic activity, antioxidant activity, hyperglycemia, oxidative stress, diabetes complications.

The research presented in this thesis is devoted to pharmacological studies of a new series derived from pyridazin-3(2*H*)-ones. The approach of this study is to reduce the absorption of gastrointestinal glucose by inhibiting carbohydrate digesting enzymes. The advantage of this inhibition is to limit the effects of postprandial glucose and oxidative stress, because of the obvious relationship between hyperglycemia, oxidative stress and degenerative complications of diabetes.

This work consists of two parts:

The first part is a synthesis of bibliographic knowledge on pyridazinone activities, oxidative stress and its relation with hyperglycemia. The experimental part presents an *in vitro* pharmacological study of two activities. First, we performed the antioxidant activity by FRAP and ABTS tests. The results showed that the series studied does not show good antioxidant activity. Then, the study of antihyperglycemic activity based on the determination of the inhibitory power of the series studied on two enzymes namely  $\alpha$ -glucosidase and  $\beta$ -galactosidase *in vitro*. The results have shown that the series has an important activity and this can make it a good base for further research in the future.

## ملخص

**عنوان الرسالة :** دراسة النشاط المضاد للأكسدة و النشاط الخافض للسكر لسلسلة جديدة من مشتقات البيريدازينون.

**الكاتبة :** ابتسام الجربي

**الكلمات المفتاح :** بيريدازينون، نشاط خافض للسكر ، نشاط مضاد للأكسدة ،ارتفاع نسبة السكر في الدم، الإجهاد التأكسدي، مضاعفات مرض السكري.

البحث المقدم في هذه الرسالة مخصص للدراسات الدوائية لسلسلة جديدة مشتقة من البيريدازينون. نهج هذه الدراسة هو الحد من امتصاص الجلوكوز المعوية عن طريق تثبيط إنزيمات هضم الكربوهيدرات. تكمن ميزة هذا التثبيط في الحد من آثار الإجهاد التأكسدي الجلوكوز و الجلوكوز بعد الأكل ، وذلك بسبب العلاقة الواضحة بين ارتفاع السكر في الدم والإجهاد التأكسدي والمضاعفات التنكسية لمرض السكري.

يتكون هذا العمل من جزأين :

الجزء الأول هو توليفة من المعرفة البليوغرافية على أنشطة البيريدازينون ، الإجهاد التأكسدي وعلاقته مع ارتفاع السكر في الدم. في حين يقدم الجزء التجريبي دراسة علمية في المختبر لنشاطين. أولاً ، أجرينا النشاط مضاد للأكسدة عن طريق إختبارين، حيث أظهرت النتائج أن السلسلة التي تمت دراستها لا تظهر نشاط مهما مضاد للأكسدة. و فيما يخص النشاط المضاد لإرتفاع نسبة السكر في الدم القائم على تحديد القوة المثبطة للسلسلة لإنزيمات الجلوكوزيداز و غالاكتوزيداز وقد أظهرت النتائج أن السلسلة لديها نشاط قوي وهذا يمكن أن يجعلها قاعدة جيدة لمزيد من الأبحاث في المستقبل.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] « B. Balkau, F. Andreelli et al. "Epidémiologie de la glycémie postprandiale" Médecine des maladies Métaboliques, 1 (2007):22-26 »
- [2] « W. Akhtar, M. Shaquiquzzaman and al. "The therapeutic journey of pyridazinone" Eur. J. Med. Chem. 123 (2016): 256-281 »
- [3] « M. Asif "Overview on emorfazone and other related 3(2*H*)pyridazinone analogues displaying analgesic and anti-Inflammatory activity" Ann. Med. Chem. Res. 1(2015): 19 »
- [4] « A.D. Goldberg, J. Nicklas and al. "Effectiveness of imazodan for treatment of chronic congestive heart failure" Am. J. Cardiol. 68 (1991): 631-636 »
- [5] « R.F. Kauffman, D.W. Robertson and al. " Indolidan: A potent, long-acting cardiostimulant and inhibitor of Type IV cyclic AMP phosphodiesterase" Cardiovasc. Drug. Rev. 8 (1990): 303-322 »
- [6] « D. Ukena, K. Rentz and al. "Effects of the mixed phosphodiesterase III/IV inhibitor, zardaverine, on airway function in patients with chronic airflow obstruction" Resp. Med. 89 (1995) 441-444 »
- [7] « P.B. Inskeep, A.E. Reed and al. "Pharmacokinetics of zopolrestat, a carboxylic acid aldose reductase inhibitor, in normal and diabetic rats" Pharm Res.8 (1991) 1511-1515) »
- [8] « K. Abouzeid, S.A. Bekhit "Novel anti-inflammatory agents based on pyridazinone scaffold; Design, synthesis and in vivo activity" Bioorg. Med. Chem. 16 (2008) 5547-5556 »
- [9] « C.S. Li, C. Brideau and al. "Pyridazinones as selective Cyclooxygenase-2 inhibitors" Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003) 597-600 »
- [10] « V.K. Chintakunta, V. Akella and al. " 3-O-Substituted benzyl pyridazinone derivatives as COX Inhibitors" Eur. J. Med. Chem. 37 (2002) 339-347 »
- [11] « M.P. Giovannoni, C. Vergelli "[3-Chlorophenyl] piperazinylpropyl] pyridazinones and analogues as potent antinociceptive agents" J. Med. Chem. 46 (2003) 1055-1059 »
- [12] « S. Mogilski, M. Kubacka and al. "Antinociceptive, anti-inflammatory and smooth muscle relaxant activities of the pyrrolo[3, 4-d]pyridazinone derivatives: Possible mechanisms of action" Pharmacol. Biochem. Behave. 133 (2015) 99-110 »
- [13] « J. Singh, V. Saini, and al. "Synthesis, molecular docking and biological evaluation of some newer 2-substituted-4-(benzo[d] [1,3] dioxol-5-yl)-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-ones as potential anti-inflammatory and analgesic agents" Bioorg Chem 71 (2017):201-210 »

- [14] « H. Taleb, Al-Tel "Design and synthesis of novel tetrahydro-2H-Pyrano[3,2c]Pyridazin-3(6*H*)-one derivatives as potential anti-cancer agents" Eur. J. Med. Chem. 45 (2010): 5724-5731 »
- [15] « S. Ahmad, I.G. Rathish and al. "Synthesis and biological evaluation of some novel 6-aryl-2-(p-sulfamylphenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2*H*)-ones as anti-cancer, antimicrobial, and anti-inflammatory agents" J. Enzym. Inhib. Med. Chem. 25 (2010): 266-271 »
- [16] « G.D. Zhu, J. Gong and al."Penning, Discovery and SAR of orally efficacious tetrahydropyridopyridazinone PARP inhibitors for the treatment of cancer" Bioorg. Med. Chem. 20 (2012): 4635-4645 »
- [17] « I.G. Rathish, K. Javed and al."Synthesis and evaluation of anti-cancer activity of some novel 6-aryl-2-(p-sulfamylphenyl)-pyridazin-3(2*H*)-one" Eur. J. Med. Chem. 49 (2012) 304-309 »
- [18] « D. Csokas, I. Zupko and al."Synthesis, spectroscopy, X-ray analysis and in vitro anti-proliferative effect of ferrocenylmethylene-hydrazinylpyridazin-3(2*H*)-ones and related ferroceno[d]pyridazin-1(2*H*)-ones" J. Organomet. Chem. 743 (2013): 130-138 »
- [19] « I.G. Rathish, K. Javeda and al."Synthesis and evaluation of anticancer activity of some novel 6-aryl-2-(p-sulfamylphenyl)-pyridazin-3(2*H*)-ones" Eur. J. Med. Chem 49 (2012): 304-309 »
- [20] « H. Taleb, Al-Tel "Design and synthesis of novel tetrahydro-2H-Pyrano[3,2c]Pyridazin-3(6*H*)-one derivatives as potential anti-cancer agents" Eur. Jour. Med. Chem. 45 (2010): 5724-5731 »
- [21] « D. Csokas, I. Zupko and al. "Synthesis, spectroscopy, X-ray analysis and in vitro anti-proliferative effect of ferrocenylmethylene-hydrazinylpyridazin-3(2*H*)-ones and related ferroceno[d]pyridazin-1(2*H*)-ones" J. Organomet. Chem. 743 (2013):130-138 »
- [22] « B.J. Ryu, N. Kim and al. "Discovery of non-LBD inhibitor for androgen receptor by structure-guide design" Bioorg. Med. Chem. Lett. 23 (2013): 3887-389 »
- [23] « Y. Liu, S. Jin and al. "Pyridazinone Derivatives Displaying Highly Potent and Selective Inhibitory Activities against c-Met Tyrosine Kinase" Eur. Jour. Med. Chem. 108 (2015):322-333 »
- [24] « R. L. Hudkins, L. D. Aimone and al. "Identification of pyridazin-3-one derivatives as potent, selective histamine H3 receptor inverse agonists with robust wake activity" Bioorg & Med. Chem. Lett. 21 (2011) 5493-549 »
- [25] « M.Berlin, C. Boyce and al. "Histamine H3 Receptor as a Drug Discovery Target Histamine H3 Receptor as a Drug Discovery Target" Med. Chem. 54(2011): 26-53 ».

- [26] « R. E. Brown, D. R. Stevens and al. «□The physiology of brain histamine” Prog. Neurobiol. 63 (2001):637-672 »
- [27] « R.L. Hudkins, K.A. Josef and al. "Discovery of (1R, 6S)-5-[4-(1-cyclobutylpiperidin-4-yloxy)-phenyl]-3,4-diaza-bicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-one:Histamine H3receptor inverse agonist demonstrating potent cognitive enhancing and wake promoting activity" Bioorg. Med. Chem. Lett. 24 (2014): 1303-1306 »
- [28] « M.Sönmez, İ.Berber and al. "Synthesis, antibacterial and antifungal Activity of some new pyridazinone metal complexes" Eur. J. Med. Chem. 41(2006):101-105 »
- [29] « P.C. Ting, R. Kuang and al. "The synthesis and structure activity relationship of pyridazinones as glucan synthase inhibitors" Bioorg. Med.Chem. Lett. 21 (2011): 1819-1822 »
- [30] « Z.K. Sweeney, J.P. Dunn and al. "Discovery and optimization of pyridazinone non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase" Bioorg. Med. Chem. Lett.18 (2008): 4352-4354 »
- [31] « M. Venkatraj, K.K. Arien and al. "Novel diarylpyridinones, diarylpyridazinones and diarylphthalazinones as potential HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)" Bioorg. Med. Chem. 19 (2011): 5924–5934 »
- [32] « E. Sotelo, N. Fraiz and al. "Pyridazines. Part 28:5-Alkylidene-6-phenyl-3(2*H*)-pyridazinones, a new family of platelet aggregation inhibitors" Bioorg. Med.Chem. Lett. 12 (2002): 1575-1577 »
- [33] « C. Meyers, M. Yañez and al. "2-Substituted 4-,5-,and 6-[(1*E*)-3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl]pyridazin-3(2*H*)-ones and 2-substituted 4,5-bis[(1*E*)-3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl]pyridazin-3(2*H*)-ones as potent platelet aggregation inhibitors: Design, synthesis, and SAR studies” Bioorg. Med. Chem. Lett. 18(2008): 793-79»
- [34] « K. Abouzeid, M. Abdel Hakeem and al. "Pyridazinone derivatives: Design, synthesis and in vitro vasorelaxant activity" Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2008): 382-389 »
- [35] « T. Costas, P.Besada and al. "New pyridazinone derivatives with vasorelaxant and platelet antiaggregatory activities" Bioorg. & Med. Chem. Lett. 20 (2010): 6624-6627 »
- [36] « A.A. Siddiqui, R. Mishra and al." Synthesis, characterization and antihypertensive activity of pyridazinone derivatives" Eur. J. Med. Chem. 45 (2010): 2283-2290 »
- [37] « A.A. Siddiqui, R. Mishra and al. "Triazole incorporated pyridazinones as a new class of antihypertensive agents: Design, synthesis and in vivo screening" Bioorg. & Med. Chem. Lett. 21(2011): 1023-1026 »

- [38] « M.J. Kelly, S.P. Cole and al. "Discovery of 2-[3,5Dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yloxy)phenyl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro[1,2,4]triazine-6-carbonitrile (MGL-3196), a highly selective thyroid hormone receptor  $\beta$  agonist in clinical trials for the treatment of dyslipidemia" J. Med. Chem. 57 (2014): 3912-3923 »
- [39] « J. Kunitomo, M. Yoshikawa and al. "Discovery of 1-[2-Fluoro-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-methoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-one (TAK-063), a Highly Potent, Selective, and Orally Active Phosphodiesterase 10A (PDE10A) Inhibitor" Med. Chem. 57 (2014): 9627-9643 »
- [40] « A. J. Bojarski, P. Kowalski and al. "Synthesis and pharmacological evaluation of new arylpiperazines. 3-{4-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl]butyl}-quinazolidin-4-one a dual serotonin 5-HT<sub>1A</sub>/5-HT<sub>2A</sub> receptor ligand with an anxiolytic-like activity" Bioorg. Med. Chem. 10 (2002): 3817-3827 »
- [41] « X.D. Cao, Y. Chen and al. "Synthesis and Biological Evaluation of Novel  $\sigma$ 1 Receptor Ligands for Treating Neuropathic Pain: 6-Hydroxypyridazinones" Med. Chem. 59 (2016): 2942-2961 »
- [42] « P. Couderti, C. rubat et al. "Synthèse et recherche d'une activité anti-convulsivante dans une nouvelle série de diaryl-4,6 pyridazinones-3 N-substituées" Eur. J. Med. Chem. 24 (1989): 551-555 »
- [43] « B. Sharma, A. Verma and al. "Efficient synthesis, anticonvulsant and muscle relaxant activities of new 2-((5-amino-1, 3, 4-thiadiazol-2-yl)methyl)-6phenyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one derivatives" Med. Chem. Res. 23 (2014): 146-157 »
- [44] « X.D. Cao, Y. Chen and al. "Synthesis and biological evaluation of new 6-hydroxypyridazinone benzisoxazoles: Potential multireceptor-targeting atypical antipsychotics" Eur. Jour. Med. Chem. 124 (2016): 713-728 »
- [45] « Y. Boukharsa, B. Meddah and al. "Synthesis and antidepressant activity of 5(benzo[b]furan-2-ylmethyl)-6-methylpyridazin-3(2H)-one derivatives" Med. Chem. Res. 25 (2016): 494-500 »
- [46] « Y. Boukharsa, W. Lakhilili and al. "synthesis, anti-inflammatory evaluation in vivo and docking studies of some new 5-(benzo[b]furan-2-ylmethyl)-6-methyl-pyridazin-3(2H)-onederivatives" J. mol. strut. 1153 (2018): 119-127 »
- [47] « I.G. Rathish, K. Javed and al. "Synthesis and blood glucose lowering effect of novel pyridazinone substituted benzenesulfonylurea derivatives" Eur. J. Med. Chem. 44 (2009): 2673-2678 »
- [48] « L. Costantino, G. Rastelli and al. "Isoxazolo-[3,4-d]-pyridazin-7-(6H)-one as a Potential Substrate for New Aldose Reductase Inhibitors" J. Med. Chem. 42(1999): 1894-1900 »

- [49] « Z. Özdemir, H.Yılmaz, and al. "Design, synthesis, and molecular modeling of new 3(2*H*)-pyridazinone derivatives as acetylcholinesterase/butyrylcholinesterase inhibitors" Med. Chem. Res. 26 (2017): 2293-2308 »
- [50] « O.U. Tan, K. Ozadali and al. "Synthesis and antimycobacterial activities of some new N-acylhydrazone and thiosemicarbazide derivatives of 6-methyl-4,5-dihydropyridazin-3(2*H*)-one" Med. Chem. Res. 21 (2012): 2388-2394 »
- [51] « M.P. Giovannoni, C. Vergelli and al. "Novel pyrazolopyrimidopyridazinones with potent and selective phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitory activity as potential agents for treatment of erectile dysfunction" J. Med. Chem. 49 (2006): 5363-5371 »
- [52] « X. Han, H. X. Hong and al. "Synthesis and herbicidal activities of novel 4-(3-trifluoromethylphenyl)-2*H*-pyridazin-3-one derivatives" Sci. Chi. Chem. 53 (2010):157-166 »
- [53] « R. Bansal, D. Kumar and al. "Synthesis and vasodilatory activity of some amide derivatives of 6-(4-carboxymethoxyphenyl)-4,5-dihydro-3(2*H*)-pyridazinone" Eur. J. Med. Chem. 44 (2009): 4441-4447 »
- [54] « G. Cignarella, D. Barlocco and al. "Tricyclic 3-(2*H*)-pyridazinone derivatives. Synthesis and evaluation of their antisecretory and antiulcer activity" Eur J Med Chem 27 (1992):819-823 »
- [55] « X. Leverve "Stress oxydant et antioxydants? " Cahiers de nutrition et de diététique 44(2009): 219-224 »
- [56] « J. Haleng, J. Pincemail et al. « Le stress oxydant » Rev Med Liege 62 (2007): 628-638 »
- [57] « A. Favier "Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique" l'actualité Chimique (2003), 108-115 »
- [58] « M. Valko, C.J. Rhodes et al. " Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer " Chem. Biol. Interact. 160 (2006): 1-40 »
- [59] « O. I. Aruoma " Methodological considerations for characterizing potential antioxidant actions of bioactive components in food plants". Mut. Res. 523 - 524 (2003): 9-20 »
- [60] « P. Gillery "Stress oxydant et glycation des protéines au cours du diabète sucré" Ann Bio. Clin. 64 (2006): 309-314 »
- [61] « S. P. Wolff "Diabetes mellitus and free radicals. Free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications" British Medical Bull, 49 (1993):642 - 632 »

- [62] « V.M. Monnier, S. Taneda "ELISA of pentosidine, an advanced glycation end product, in biological specimens" Clin. chem. 40 (1989): 1797-1861 »
- [63] « A.M. Schmidt., O. Hori and al. "RAGE: a novel cellular receptor for advanced glycation end products" Diabets, 3(1996): 77-80 »
- [64] « N. Tanaka, H. Yonekura and al. "The receptor for advanced glycation end products is induced by the glycation products themselves and tumor necrosis factor through nuclear factor-B, and by 17-estradiol through Sp1 in human vascular endothelial cells" J. Biol. Chem. 275(2000): 25781-25790 »
- [65] « M. Hokayem, C. Bisbal et al. "Quelle place pour les antioxydants dans la prévention du diabète de type 2?" Médecine des maladies Métaboliques 6(2012): 327-331 »
- [66] « J.L. Evans, I.D. Goldfine and al. "Are oxidative stress activated signaling pathways mediators of insulin resistance and bêta-cell dysfunction" Diabetes 52(2003): 1-8 »
- [67] « D. Samocha-Bonet, L.K. Heilbronn and al. "Does skeletal muscle oxidative stress initiate insulin resistance in genetically predisposed individuals?" Trends. Endocrinol. Metab. 21(2010): 83-8 »
- [68] « K.L. Hoehn, A.B. Salmon and al. "Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism" Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 106 (2009):17787-92 »
- [69] « C. Bonnard, A. Durand and al. "Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulin-resistant" mice. J. Clin. Invest. 118 (2008):789-800 »
- [70] « D.J. Betteridge "What is oxidative stress?" Metabolism 49 (2000): 3-8 »
- [71] « J.W. Baynes, S.R. Thorpe "Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm" Diabetes 48 (1999): 1-9 »
- [72] « P. Rosen, P.P. Nawroth and al. "The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a congress series sponsored by unesco-mcbs, the american diabetes association and the german diabetes society" Diabetes metab res rev 17(2001): 189-212 »
- [73] « R. Hibber, P. Molinatti and al. "Toxic action of advanced glycation end products on cultured retinal capillary pericytes and endothelial cells: relevance to diabetic retinopathy" Diabetologia 40(1997):156-64 »
- [74] « S. Sugiyama, T. Miyata and al. "Advanced glycation end-products in diabetic nephropathy. Nephrol. Dial. Transplant. 11(1996): 91-4 »

- [75] « C.Guillet "Implication des produits terminaux de glycation dans les complications liées au diabète" nutrition clinique et métabolisme 24 (2010): 109-114»
- [76] « R. Bucala, Z. Makita and al. "Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency" Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 91(1994): 9441-5 »
- [77] « R. Bucala "Lipid and lipoprotein modification by advanced glycosylation end-products: role in atherosclerosis" Exp. Physiol. 82(1997): 327-37 »
- [78] « P.B. Duell, J.F. Oram and al. "Nonenzymatic glycosylation of HDL and impaired HDL-receptor-mediated cholesterol efflux" Diabetes 40 (1991):377-84 »
- [79] « C.C. Hedrick, S.R. Thorpe and al."Glycation impairs high-density lipoprotein function." Diabetologia 43 (2000):312-20 »
- [80] «T. Niwa, T. Katsuzaki and al. "Immunohistochemical detection of imidazolone, a novel advanced glycation end product, in kidneys and aortas of diabetic patients" J. Clin. Invest. 99 (1997):1272-80 »
- [81] « M. Brownlee, H. Vlassara and al. "Nonenzymatic glycosylation products on collagen covalently trap low-density lipoprotein" Diabetes 34(1985):938-41 »
- [82] « D. Bonnefont-Rousselot, J.-L. Beaudoux et al. "Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée" Ann. Pharm. Fr. 62 (2004):147-157 »
- [83] « W. consultation "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications" (1999) Part 1 »
- [84] « A. Grimaldi "Diabète: définition, dépistage et épidémiologie" In traité de diabétologie. (2005) 3-21 »
- [85] « Organisation Mondiale de la Santé, Rapport mondial sur le diabète. (2016) »
- [86] « J. Smolen, G. Burmester and al. "Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants" Lancet; 387(2016): 1513-30 »
- [87] « E.A. Gale " Type 1 diabetes in the young: the harvest of sorrow goes on" Diabetologia, 48 (2005): 1435–38»
- [88] « J. Ostman, G. Lonnberg and al. "Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983-2002" J. Intern. Med. 263(2008): 386-94 »
- [89] «A. Iwani, E. Marseille and al. "Gestational diabetes mellitus: results from a survey of country prevalence and practices" J. Maternal-Fetal & Neonat Med 25 (2012): 600-610 »

- [90] « <http://leconomiste.com/flash-infos/maroc-plus-de-24-000-victimes-du-diabete> »
- [91] « F. Marc "Diabètes, physiopathologie et conséquences" *Kinesither Rev* 118(2011):24-28 »
- [92] « M.J. Redondo, P.R. Fain and al. "Genetics of type 1A diabetes" *Recent. Prog. Horm .Res.* 56(2001): 69–89 »
- [93] « M.A. Atkinson, G.S. Eisenbarth and al. "Type 1 diabetes" *Lancet.* 383 (2014):69–82 »
- [94] « J.F.Blickle "Diabète" nutrition clinique pratique, [en ligne] chap.17:189 »
- [95] « S.Arif, P. Leete "Blood and islet phenotypes indicate immunological heterogeneity in type 1 diabetes" *Diabetes* 63(2014):3835-45 »
- [96] «R. Mallone, B.O Roep "Biomarkers for immune intervention trials in type 1 diabetes" *Clin. Immunol.* (2013): 149:286 »
- [97] «L. Marchand, C. Thivolet "Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1" *EMC Endocrinologie-Nutrition*, 13 (2016):1-12 »
- [98] « C. Julier «Génétique du diabète insulino-dependant *Anales de l’Institut Pasteur / Actualités* 7 (1996): 13-19 »
- [99] « P. Lefebvre "Etiologie et pathogénie du diabete insulinodependant" *Rev Med Int* 7(1982) »
- [100] « V. Geenen, F. Brilot et al. "Nouvelles données sur la pathogénie du diabète de type 1" *Rev. Med. Liège.* 60 (2005): 291-296 »
- [101] «F. Brilot, V. Geenen "Le rôle des virus dans la pathogénie du diabète de type 1" *Rev. Med. Liège.* 60 (2005) 297-302 »
- [102] « I. perlemuter, G .perlemuter "Insulinotheapie" guide de thérapeutique perlemuter (2017): 416-419 »
- [103] « Mc. Gibbon, C. Richardso et al. "Pharmacothérapie du diabète de type 1, Comité d’experts des Lignes directrices de pratique clinique de l’Association canadienne du diabète" *can. J. Diabetes.* 37 (2013): 422-427 »
- [104] « J. Beltrand, M. Polak. "Traitement du diabète de type 1 de l’enfant et de l’adolescent" *EMC Traité De Médecine Akos* 11 (2016):1-9 »
- [105] « Groupe de recherche de l’étude DCCT "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus" *N.Engl. J.Med.* 329 (1993): 977-86 »

- [106] « D.M. Nathan, P.A. Cleary and al. " Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC), Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes" N. Engl. J. Med. 353 (2005):2643-53 »
- [107] « A.Grimaldi "Traité de diabétologie" 2e édition. Paris: Flammarion, (2009) »
- [108] « F. Pillon, K. Tan et al. "Diabète de type 2: l'essentiel sur la pathologie" actualités pharmaceutiques, 541(2014): 18-22»
- [109] « A.J. Scheen, N. Paquot "Le diabète de type 2: voyage au coeur d'une maladie complexe" Rev. Med. Liège. 67 (2012): 326-331 »
- [110] « V. Rigalleau, J. Lang et al. "Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2" EMC, Endocrinologie-Nutrition, 10 (2007): 1-12 »
- [111] « P.Fischer-Ghanassia, E.Ghanassia "Diabète sucre type 1 et 2" endocrinologie nutrition (2009) »
- [112] « I. Knerr, J. Wolf and al. "DPV Scientific Initiative of Germany and Austria. The 'accelerator hypothesis: relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in a large cohort of 9, 248 German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus" Diabetologia 48 (2005): 2501-4 »
- [113] « T. Kadowaki, T. Yamauchi, and al. "Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome " J. Clin. Invest. 116 (2006): 1784-92 »
- [114] « R. Sinha, G. Fisch and al. "Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity" N. Engl. J. Med. 346 (2002):802-10 »
- [115] « V. Rigalleau, M. Beylot and al. "Mechanism of increased plasma glucose levels after oral glucose ingestion in normal-weight middle-aged subjects" Ann Nutr Metab 47 (2003): 186-93 »
- [116] « E. Ferrannini, S. Vichi and al. "Insulin action and age, European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)" Diabetes 45 (1996):947-53 »
- [117] « D.E. Thomas, E.J. Elliott and al. "Exercise for type 2 diabetes mellitus" Cochrane Database Syst. Rev. 3 (2006)»
- [118] « N. Paquot "Le régime alimentaire chez le patient diabétique de type 2" Rev. Med. Liège.60 (2005): 391-394 »

- [119] « Organisation Mondiale de la Santé "Régime alimentaire, nutrition et prévention des maladies chroniques. Rapport d'une consultation OMS/ FAO d'experts" Série de rapports techniques de l'OMS N° 916. Genève (2003) »
- [120] « Organisation Mondiale de la Santé "Apport en sucres chez l'adulte et l'enfant. Directives : résumé d'orientation" Genève, (2015) »
- [121] « Organisation mondiale de la Santé "Recommandations mondiales en matière d'activité physique pour la santé" Genève, (2010) »
- [122] « L. Perlemuter, G. Perlemuter "Diabète de type 2" Guide de thérapeutique Perlemuter. (2017) 400-412 »
- [123] « A. Tielmans, M. Virally et al. "Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (deuxième partie)" diabétologie, Presse. Med. 36(2007): 467-74 »
- [124] « F. Pillon, k. Tan et al. "Le traitement médicamenteux du diabète de type 2" actualités pharmaceutiques 541 (2014): 23-28 »
- [125] « X.R. Pan, G.W. Li and al. "Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance : the Da Qing IGT and Diabetes Study" Diabetes Care; 20 (1997): 537-544 »
- [126] « G. Gat-Yablonski, S. Shalitin and al. "Maturity onset diabetes of the young-review" Pediatr Endocrinol Rev 3(2006): 514-20 »
- [127] « A. Messaaoui, S. Tenoutasse "Diabètes MODY: il faut y penser" Rev Med Brux 37(2016): 95-100 »
- [128] « G. Thanabalasingham, K. Owen "Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY)" BMJ 343 (2011): 837-842 »
- [129] « S. Fajans, G. Bell and al. "Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young" N. Engl. J. Med. 345(2001): 971-80 »
- [130] « S. Brophy, K. Yderstræd and al. "Time to insulin initiation cannot be used in defining latent autoimmune diabetes in adults" Diabetes Care 31 (2008):439-41 »
- [131] « R. Turner, I. Stratton and al. "UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes" Lancet, 350 (1997):1288-93 »
- [132] « L. Gagliardi, C. Jeunne "Corticothérapie et diabète" Presse. Med. 41(2012):393-9 »
- [133] « A.J. Scheen "Diabètes iatrogènes: importance d'une analyse critique du rapport bénéfices/risques des traitements en cause" Médecine des maladies Métaboliques, 9 (2015)»

- [134] « H. Izzedine, V. Launay-Vacher and al. "Drug-induced diabetes mellitus" *Expert Opin. Drug. Saf.* 4 (2005):1097-109 »
- [135] « J. Capeau, V. Bouteloup and al. "Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment" *AIDS* 26 (2012):303-14 »
- [136] « A. Penfornis, S. Kury-Paulin "Immunosuppressive drug-induced diabetes" *Diabetes Metab* 32 (2006): 39 -46 »
- [137] « S. Tenoutasse, Th. Mouraux et al. "L'acidocétose diabétique : diagnostic, prise en charge, prévention" *Rev. Med. Brux.* 31 (2010): 71-76 »
- [138] « P.E. Cryer, S.N. Davis, and al. "Hypoglycemia in diabetes" *Diabetes Care* 26 (2003): 1902-1912 »
- [139] « I.M. Stratton, M. Adle and al. "Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study" *BMJ* 321 (2000): 405-412 »
- [140] « Diabetes Control And Complications Trial Research Group "The relationship of glycemic exposure (HbA1c) in the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial" *Diabetes*, 44 (1995): 968-983 »
- [141] « B. Dupas, P. Massin "Rétinopathie diabétique" *EMC Traité de Médecine Akos* 7(2012):1-4 »
- [142] « D. Raccach "Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré " *EMC-Endocrinologie* 1 (2004) 29–42 »
- [143] «G. Saïd "Complications neurologiques du diabète" *EMC, Traité de Médecine Akos*, 5 (2010) 47-83»
- [144] « H. Van damme, R. Limet "Le pied diabétique" *rev. med. liege* 60 (2005): 516-525) »
- [145] « S. Lecleire "digestion et absorption des nutriments " *cah. Nutr. Diét.* 43 (2008): 45-50 »
- [146] « M.R. Fogel, G.M. Gray "Starch hydrolysis in man: an intra-luminal process not requiring membrane digestion" *J. Appl. Physiol.* 35 (1973):263-267 »
- [147] « E.H. Lebovitz "alpha-glucosidase inhibitors"current therapies for diabetes, 26 (1997): 539-551 »
- [148] « M.-C. Brindisi, I. Hammana et al."Glycémie postprandiale: physiologie et physiopathologie, du sujet normal au patient diabétique" *Médecine des maladies Métaboliques* ,1(2007) : 28-31 »

- [149] « J.E. Shaw, A.M. Hodge and al. "Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality" *Diabetologia*, 42 (1999):1050-4 »
- [150] « S.H. Saydah, M. Miret and al. "Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults" *Diabetes Care*, 24(2001):1397-402 »
- [151] « M..C Brindisi, R. Rabasa-Lhoret et al." Le rôle de l'hyperglycémie postprandiale dans les complications micro- et macrovasculaires" *Les Journées de Diabétologie: Flammarion Médecine-Sciences* (2006):79-95 »
- [152] « Boukharsa .y (2016) «synthèse, étude chimique et pharmacologique d'une nouvelle série dérivée des pyridazin-3(2H)-one» thèse doctorat nationale, centre d'études doctorales sciences de la vie et santé faculté de médecine pharmacie rabat (248) »
- [153] « M. Oyaizu "Studies on product of browning reaction prepared from glucose amine" *Japanese Journal of Nutrition*, 44 (1986): 307-315 »
- [154] « C.I.G Tuberoso, M. Boban and al. "Antioxidant capacity and vasodilatory properties of Mediterranean food: The case of Cannonau wine, myrtle berries liqueur and strawberry-tree honey" *Food chem.* 140 (2013): 686-691 »
- [155] « B. S. Wolfenden, R. L. Willson "Radical-cations as reference chromogens in kinetic studies of one-electron transfer reactions: pulse radiolysis studies of 2,29-azinobis-(3-ethylbenzthiazoline-6sulphonate)" *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 2(1982):805-812 »
- [156] « C. A. Rice-Evans, N. Miller and al. "Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids" *Free Radic. Biol. Med.* 20 (1996):933-956 »
- [157] « R.Are, N. Pellegrini and al. "antioxidant activity applying an improved abts radical cation decolorization assay" *free radical biology & medicine*, 26 (1999): 1231-1237 »
- [158] « K.T. Kee, M. Koh and al. "Screening culinary herbs for antioxidant and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activities" *Int. J. of Food. Sci. & Technol.* 48 (2013):1884-1891 »
- [159] « E.Youl, G.Bardy and al. "P217 La quercétine potentialise la sécrétion d'insuline et protège la fonctionnalité des cellules INS-1 surmises à un stress oxydant exogène en sur-activant ERK1/2" *Diabetes & Metabolism* 36 (2010):90 »

## *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 humain.*
- *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.*



- أن أراقب الله في مهنتي
  - أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيها لتعاليمهم.
  - أن أزاول 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.
  - لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.
- والله على ما أقول شهيد

والله على ما أقول شهيد



دراسة النشاط المضاد للأكسدة والنشاط الخافض  
للسكر لسلسلة جديدة من مشتقات البيريديازينون  
أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية : .....

من طرفه

الآنسة : ابتسام الجربي

المزداة في 01 غشت 1992 بسلا

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: بيريديازينون، نشاط خافض للسكر، نشاط مضاد للأكسدة، ارتفاع نسبة السكر في الدم، الإجهاد التأكسدي، مضاعفات مرض السكري.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد : عز الدين الإبراهيمي

أستاذ في التكنولوجيا الحيوية

السيد : محمد أنصار

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد : مولاي العباس فوزي

أستاذ في علم الصيدلة

السيد : جواد الحارتي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

مشرف

عضو