



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



ANNEE : 2022

THESE N° : 25

SCREENING PHARMACOLOGIQUE DE L'ACTIVITÉ  
ANTIHYPERGLYCEMIQUE ET ANTIOXYDANTE D'UNE  
SÉRIE DE PYRIDAZINONE  
THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

Par :

**Madame BOURDIER Sophie Ghislaine**

Née le 16 Mars 1994 à Rabat

Pour l'Obtention du diplôme de

**Docteur en pharmacie**

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

**JURY**

**Mr. Y. CHERRAH**

Professeur de Pharmacologie

**Président**

**Mr My. A. FAOUZI**

Professeur de Pharmacologie

**Directeur de thèse**

**Mr. M. ANSAR**

Professeur de Chimie Organique

**Jury**

**Mr. J. EL HARTI**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**Jury**



**UNIVERSITÉ MOHAMMED V  
FACULTÉ DE MÉDECINE 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 Brahim LEKEHAL

***Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération***

Professeur Taoufiq DAKKA

***Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie***

Professeur Younes RAHALI

***Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA***



# **1 – ENSEIGNANTS - CHERCHEURS MÉDECINS ET PHARMACIENS**

## **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR :**

### **Décembre 1984**

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

### **Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <b>Doyen de la FMPR</b>
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <b>Méd. Chef</b> <b>Maternité des Orangers</b>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie - <b>Dir. du Centre National</b> <b>PV Rabat</b>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <b>Doyen de FMPT</b>
Pr. BENSOUHA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

## **Mars 1994**

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

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

### **Doyen de la FMPA**

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

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

## **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie – **Inspecteur du SSM**  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

\* Enseignants Militaires

## **Mars 1995**

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

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

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale

## **Décembre 1996**

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

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie **Directeur HMI MohammedV**

## **Novembre 1997**

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

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**  
Gynécologie Obstétrique

\* Enseignants Militaires

## **Novembre 1998**

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

Neurologie **Doyen de la FMP Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

## **Janvier 2000**

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

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie

Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

## **Novembre 2000**

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

\* Enseignants Militaires

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

## **Décembre 2001**

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

Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said

Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale Directeur **Hôpital Ibn Sina**

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

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

\* Enseignants Militaires

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé**  
**Aff Acad. Est.**  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

## **Décembre 2002**

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. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

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

## **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed

\* Enseignants Militaires

Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

## **Janvier 2005**

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

## **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*

Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
\* Enseignants Militaires  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

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

## **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
\* Enseignants Militaires  
Pr. EL ABSI Mohamed

O.R. L  
Chirurgie - Pédiatrique

Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur**  
**Hôpital Ibn Sina Marr.**  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

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

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

## **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes

\* Enseignants Militaires

Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie

Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique

Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

## **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima

\* Enseignants Militaires

Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne **Directeur ERSSM**  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

## **Décembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

## **Mai 2012**

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

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

## **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSNGHIR Mustapha \*  
\* Enseignants Militaires  
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

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique

Pr.EL JAOUDI Rachid \*  
Pr.EL KABABRI Maria  
Pr.EL KHANNOUSSI Basma  
Pr.EL KHLOUFI Samir  
Pr.EL KORAICHI Alae  
Pr.EN-NOUALI Hassane \*  
Pr.ERRGUIG Laila  
Pr.FIKRI Meryem  
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 \*

\* Enseignants Militaires

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 \*

## **Avril 2013**

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
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 **Vice-Doyen à la Pharmacie**

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

## **Mai 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

## **Mars 2014**

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss \*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale \*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass \*

Hématologie Biologique

\* Enseignants Militaires

Pr. KOUACH Jaouad\*

Génycologie -Obstétrique

Pr. MAKRAM Sanaa \*

Pharmacologie

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CCV

Pr. SEKKACH Youssef\*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généologie-Obstétrique

## **Décembre 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham \*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENAZZOU Salma

Chirurgie Maxillo-Faciale

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. BOUCHRIK Mourad\*

Parasitologie

Pr. DERRAJI Soufiane\*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed\*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed\*

O.R.L

Pr. LAKHAL Zouhair\*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie Pédiatrique

Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

### **Aout 2015**

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

\* Enseignants Militaires

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **Janvier 2016**

Pr. BENKABBOU Amine

Chirurgie Générale

Pr. EL ASRI Fouad\*

Ophtalmologie

Pr. ERRAMI Nouredine\*

O.R.L

Pr. NITASSI Sophia

O.R.L

### **Juin 2017**

Pr. ABI Rachid\*

Microbiologie

Pr. ASFALOU Ilyasse\*

Cardiologie

Pr. BOUAITI El Arbi\*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Pr. BOUTAYEB Saber

Oncologie Médicale

Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Oncologie Médicale

Pr. HAFIDI Jawad

Anatomie

Pr. MAJBAR Mohammed Anas

Chirurgie Générale

Pr. OURAINI Saloua\*

O.R.L

Pr. RAZINE Rachid

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Pr. SOUADKA Amine

Chirurgie Générale

Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Immunologie

### **Mai 2018**

Pr. AMMOURI Wafa

Médecine interne

Pr. BENTALHA Aziza

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL AHMADI Brahim

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL HARRECH Youness \*

Urologie

Pr. EL KACEMI Hanan

Radiothérapie

Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Radiothérapie

Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil

\* Enseignants Militaires

Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

## **Novembre 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

## **Novembre 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT HICHAM \*  
Pr. BOUKHRIS JALAL \*  
Pr. CHAFRY BOUCHAIB \*  
Pr. CHAHDI HAFSA\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD \*  
Pr. DAMIRI AMAL \*  
Pr. DOGHMI NAWFAL\*  
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR  
Pr. EL ANNAZ HICHAM\*  
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI\*  
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN \*  
Pr. EL KAOUI HAKIM \*  
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EN-NAFAA ISSAM \*  
Pr. HAMAMA JALAL \*  
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB\*

Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie

Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L

\* Enseignants Militaires

Pr. HJIRA NAOUFAL \*  
Pr. JIRA MOHAMED \*  
Pr. JNIE NE ASMAA  
Pr. LARAQUI HICHAM \*  
Pr. MAHFOUD TARIK \*  
Pr. MEZIANE MOHAMMED \*  
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES \*  
Pr. MOUZARI YASSINE \*  
Pr. NAOUI HAFIDA \*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM \*  
Pr. SAOUAB RACHIDA \*  
Pr. SBITTI YASSIR \*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD \*

Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

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

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Pr. BARKIYOU Malika  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. DAKKA Taoufiq.  
  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med

\* Enseignants Militaires

Pr. RIDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie  
Biochimie-chimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Histologie-Embryologie  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Physiologie **Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.**  
Pharmacologie  
Biologie moléculaire / Biotechnologie  
Chimie Organique  
  
Chimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie

## **PROFESSEURS HABILITES :**

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021  
KHALED Abdellah  
Chef du Service des Ressources Humaines  
FMPR





## DÉDICACES ET REMERCIEMENTS

À mon directeur de thèse, Monsieur Moulay El Abbes FAOUZI,

Professeur de Pharmacologie :

Veillez accepter mes sincères remerciements pour la confiance que vous m'aviez accordée en acceptant de diriger ce travail doctoral, merci pour vos multiples conseils et votre disponibilité permanente. Votre gentillesse, vos qualités professionnelles et humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.

À Monsieur Y. CHERRAH,

Professeur de Pharmacologie :

Je suis honorée que vous ayez accepté d'examiner ce travail et de faire partie de mon jury de thèse. Veuillez y trouver l'expression de ma très haute estime et de mes remerciements les plus sincères.

À Monsieur M. ANSAR,  
Professeur de Chimie Organique :

Je vous remercie vivement de me faire l'honneur de consacrer une partie de votre temps pour juger ce travail. Soyez assurés de l'expression de mon profond respect.

À Monsieur J. EL HARTI,  
Professeur de Chimie Thérapeutique :

Mes sincères gratitudee pour la qualité de votre enseignement, vos conseils et l'intérêt incontestable que vous portez à tous les étudiants. Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi un grand honneur.

Je tiens également à exprimer mes vifs remerciements à tous les professeurs qui ont contribué à ma formation durant toutes ces années.

Je dédie cette thèse à :

**Mon père : Bourdier Gilbert**

Toi qui voulais tant que je sois pharmacienne, Toi qui m'as tant aimée,  
Toi qui as toujours cru en moi, Toi qui a veillé sur moi pendant toutes  
ces années, Toi qui m'as guidé vers la voie du succès, si je suis arrivée là,  
aujourd'hui, c'est bien grâce à toi, je te dois ma réussite.

De là où tu es, j'espère que tu es fier de moi et du chemin que j'ai  
parcouru.

Tu as été un père formidable et un père exemplaire. Tu as tout  
simplement été pour moi, le meilleur des papas. Paix à ton âme, tu  
resteras toujours dans mon cœur.

**Ma chère maman : Bourdier Fatiha**

Je te remercie pour tout l'amour que tu me portes depuis mon enfance,

Tu as toujours été là pour me guider dans la bonne direction, pour m'accompagner, me prendre la main, me soutenir, m'encourager, me pousser, me motiver dans mes études, me féliciter et quelques fois, me recadrer quand il le faut. Aujourd'hui, je voudrais te remercier car tu as fait de moi celle que je suis aujourd'hui.

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que j'ai envers toi pour tous les efforts et les sacrifices que tu as fait.

Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé et longue vie.

Tu es et tu resteras pour toujours ma maman que j'aime de tout mon cœur.

**À mes grands-parents :**

Merci pour vos encouragements vos prières et bénédictions qui m'ont accompagné durant toutes ces années.

**À mes oncles :**

Merci pour votre présence, vos attentions et votre soutien sans faille.

**À ma Tata :**

Merci pour tout l'amour, le soutien et l'encouragement que tu m'as donné durant toutes ces années.

**À mes chères cousins et cousines :**

En souvenir des agréables moments que nous avons partagés ensemble.

**À Ali Bekali :**

Tu as su arriver au bon moment, au bon endroit. Ton aide continue, ton soutien, ta gentillesse, ta patience et ta générosité sans limite a été pour moi une source de courage et de confiance. Et pour ceci, je ne te remercierai jamais assez ; tu es une personne exceptionnelle ! Merci d'être toi tout simplement.

**À Salma Mortada :**

Je t'adresse mes sincères remerciements pour m'avoir accueilli, dès mon arrivée, au laboratoire de pharmacologie. Tu m'as accompagnée, aidée, soutenue et encouragée tout au long de la réalisation de cette thèse. Ta gentillesse, ta joie de vivre et ta générosité font de toi une personne incroyable. Je suis heureuse d'avoir une amie comme toi. Je te souhaite un très bon courage pour la fin de ton projet de thèse.

À tous mes amis qui ont partagé avec moi ces 7 années d'études

Merci pour votre amitié.

À tous ceux et celles qui ont participé de près, ou de loin à l'élaboration de ce travail, qu'ils trouvent ici l'expression de ma haute considération.

A tous ceux que j'ai omis d'écrire le nom.

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ABTS : 2,2'-azinobis-[3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique]**

**ADO : Antidiabétiques oraux**

**AVC : Accident vasculaire cérébral**

**BHT: Butyl-hydroxy-toluène.**

**DL<sub>50</sub> : Dose létale médiane**

**DMSO : Diméthylsulfoxyde.**

**DID : Diabète Insulino-Dépendant ou Diabète de type 1**

**DNID : Diabète Non Insulino-Dépendant ou Diabète de type 2**

**DNS : Acide 3,5-dinitrosalicylique**

**DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle**

**DPP-4 : Dipeptidyl peptidase-4**

**Ech : Échantillon**

**ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène**

**FRAP: Ferric Reducing Antioxydant Power**

**FID : Fédération Internationale du Diabète**

**GLP-1 : Glucagon-like peptide-1**

**HbA1c : Hémoglobine glyquée**

**HDL : Elevated high-density lipoprotein**

**HPA : Amylase Pancréatique Humaine**

**IC<sub>50</sub> : Concentration inhibitrice médiane**

**IM : Infarctus du myocarde**

**IR : Insuffisance rénale**

**LDL : Low-density lipoprotein**

**MES : Maximal electroshock seizure**

**MODY : Maturity-onset diabetes of the young**

**NA : Non actif**

**NAD(P)H : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate**

**NPH : Neutre Protamine Hagedorn**

**OMS : Organisation Mondiale de la Santé**

**OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques**

**PDB : Protein Data Bank**

**pNPG : 4-Nitrophényl  $\alpha$ -D-glucopyranoside.**

**RD : Rétinopathie diabétique**

**SAR : Suivi axé sur les résultats**

**SGLT2 : Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2**

**TCA : Acide trichlorure de fer**

**TTOG : Test de tolérance orale au glucose**

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Formule chimique de la pyridazin-3(2H)-one.....	5
Figure 2 : Dérivés de pyridazinones à activité analgésique.....	6
Figure 3 : Dérivés de pyridazinones à activité antibactérienne.....	8
Figure 4 : Dérivés de pyridazinones à activité anticancéreuse.....	9
Figure 5 : Dérivés de pyridazinones à activité anticonvulsivante.....	11
Figure 6 : Dérivés de pyridazinones à activité antifongique.....	12
Figure 7 : Dérivés de pyridazinones à activité vasodilatatrice.....	12
Figure 8 : Dérivés de pyridazinones à activité anti-hypertensive.....	13
Figure 9 : Dérivés de pyridazinones à activité anti-inflammatoire.....	15
Figure 10 : Dérivés de pyridazinones à activité anti-plaquettaire.....	16
Figure 11 : Dérivés de pyridazinones à activité anti-tuberculeuse.....	17
Figure 12 : Prévalence du diabète de type 2. Données 2012 mondiales et répartition par continent.....	26
Figure 13 : Schéma résumé de la physiopathologie du diabète de type 1 et 2.....	28
Figure 14 : Structure de l' $\alpha$ -glucosidase.....	39
Figure 15 : Structure du complexe Amylase pancréatique humain (HPA) – Amidon....	40
Figure 16 : Réaction d'hydrolyse du pNPG par l' $\alpha$ -glucosidase.....	47
Figure 17 : Réduction du DNS par l' $\alpha$ -amylase.....	50
Figure 18 : Réduction du radical DPPH.....	53
Figure 19 : Mécanisme réactionnel intervenant lors du test FRAP entre le complexe ferricyanide ferrique Fe(III) et un antioxydant (AH).....	55
Figure 20 : Réduction du radical ABTS <sup>o+</sup> en ABTS <sup>+</sup> après la réaction avec un antioxydant.....	56
Figure 21 : Sonde gastrique des souris.....	58
Figure 22 : Gavage par voie orale.....	58
Figure 23 : Déroulement du test de tolérance orale au glucose.....	60
Figure 24 : Effet inhibiteur des pyridazinones-oxadiazole sur l' $\alpha$ -glucosidase.....	63
Figure 25 : Effet inhibiteur des pyridazinone-oxadiazole sur l' $\alpha$ -amylase.....	65

<b>Figure 26 : Capacité antioxydante des dérivés pyridazinoniques par le test DPPH.....</b>	<b>66</b>
<b>Figure 27 : Capacité antioxydante des dérivés pyridazinoniques par le test FRAP .....</b>	<b>68</b>
<b>Figure 28 : Capacité antioxydante des dérivé pyridazinoniques par le test ABTS.....</b>	<b>70</b>
<b>Figure 29 : Évolution du poids des souris pendant 14 jours, après administration de 2g/kg du produit O2 par voie orale.....</b>	<b>71</b>
<b>Figure 30 : Évolution du poids des souris pendant 14 jours, après administration de 2g/kg du produit O3 par voie orale.....</b>	<b>71</b>
<b>Figure 31 : Régulation de la glycémie au cours du test de tolérance au glucose par voie orale chez des souris normales testées avec les composés O2 et O3. ....</b>	<b>73</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères diagnostiques du diabète et valeurs de référence de la glycémie normale.....	24
Tableau 2 : Les valeurs IC <sub>50</sub> d'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase par les dérivés de pyridazinone-oxadiazole.....	63
Tableau 3 : Les valeurs IC <sub>50</sub> d'inhibition de l' $\alpha$ -amylase par les dérivés de pyridazinone-oxadiazole.....	64
Tableau 4 : Les résultats de l'activité antioxydante des composés avec le test DPPH.....	66
Tableau 5 : Les résultats de l'activité antioxydante des composés avec le test FRAP.....	68
Tableau 6 : Les résultats de l'activité antioxydante des composés avec le test ABTS.....	70

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.....	1
<b>PREMIÈRE PARTIE : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
<b>CHAPITRE I : LES PYRIDAZINONES .....</b>	<b>4</b>
1. DEFINITION.....	5
2. ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES.....	5
2.1. Activité analgésique.....	6
2.2. Activité antibactérienne .....	7
2.3. Activité anticancéreuse.....	8
2.4. Activité anticonvulsivante .....	10
2.5. Activité antifongique .....	11
2.6. Activité vasodilatatrice .....	12
2.7. Activité anti-hypertensive.....	13
2.8. Activité anti-inflammatoire .....	14
2.9. Activité anti-plaquettaire .....	16
2.10. Activité anti-tuberculeuse.....	17
<b>CHAPITRE II : STRESS OXYDATIF .....</b>	<b>18</b>
1. DEFINITION.....	19
2. SOURCES DU STRESS OXYDATIF .....	19
3. RADICAUX LIBRES .....	19
4. ANTIOXYDANTS .....	20
5. ACTIVITE ANTIOXYDANTE .....	21
6. DIABETE ET STRESS OXYDATIF .....	22
<b>CHAPITRE III : LE DIABÈTE.....</b>	<b>23</b>
1. DEFINITION.....	24
2. ÉPIDEMIOLOGIE.....	25
2.1. Le diabète dans le monde .....	25
2.2. Le diabète au Maroc .....	26
3. CLASSIFICATION DU DIABETE. ....	27
3.1. Diabète type 1.....	27

3.2. Diabète type 2.....	27
3.3. Autres types de diabète.....	29
3.3.1. Le diabète gestationnel .....	29
3.3.2. Le diabète de type MODY (Maturity-onset diabetes of the young).....	29
4. COMPLICATIONS.....	29
4.1. Complications vasculaires à long terme .....	29
4.1.1. La rétinopathie diabétique.....	29
4.1.2. La néphropathie diabétique.....	30
4.1.3. La neuropathie diabétique.....	30
4.1.4. Pied diabétique.....	31
4.1.5. Les complications cardiovasculaires.....	31
4.2. Complications métaboliques aiguës .....	32
4.2.1. L'hyperglycémie.....	32
4.2.2. L'hypoglycémie.....	33
5. TRAITEMENT DU DIABETE .....	33
5.1. Prise en charge du diabète de type 1 .....	33
5.2. Prise en charge du diabète de type 2.....	35
<b>CHAPITRE IV : LES ENZYMES DIGESTIVES ET LE DIABÈTE .....</b>	<b>37</b>
1. LES ENZYMES DIGESTIVES ET L'ABSORPTION DES GLUCIDES DANS LA REGULATION DE LA GLYCEMIE POSTPRANDIALE .....	38
1.1. Digestion des glucides .....	38
1.2. Digestion de l'amidon : les $\alpha$ -amylases salivaire et pancréatique .....	39
2. ROLE DE LA DIGESTION ENZYMATIQUE DES GLUCIDES DANS LA REGULATION DE LA GLYCEMIE POSTPRANDIALE.....	40
<b>DEUXIÈME PARTIE : PARTIE EXPERIMENTALE : ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE ET ANTIHYPERGLYCÉMIANTE .....</b>	<b>41</b>
1. PRESENTATION ET STRUCTURE DES COMPOSES ETUDIÉS .....	42
2. ÉTUDES DE L'ACTIVITÉ ANTIHYPERGLYCÉMIANTE IN VITRO D'UNE SÉRIE DE DÉRIVÉS DE PYRIDAZINONES .....	46
2.1. Test enzymatique d'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase.....	46
2.2. Test enzymatique d'inhibition de l' $\alpha$ -amylase .....	49
3. ÉTUDES DE L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE IN VITRO D'UNE SÉRIE DE DÉRIVÉS DE PYRIDAZINONES	

.....	52
3.1. Mesure du pouvoir antioxydant par le test DPPH .....	52
3.2. Mesure du pouvoir réducteur par le test FRAP (Ferric reducing antioxydant power) .....	54
3.3. Mesure du pouvoir antioxydant par le test ABTS .....	56
4. ÉTUDE DE LA TOXICITE AIGÛE : .....	57
4.1. Produits testés .....	57
4.2. Modèles d'animaux expérimentaux.....	57
4.3. Protocole expérimentale : Administration des composés à tester et observation .....	58
5. ÉTUDE DE LA TOLERANCE ORALE AU GLUCOSE .....	59
<b>TROISIÈME PARTIE : RÉSULTATS ET DISCUSSION .....</b>	<b>61</b>
1. ÉTUDES DE L'ACTIVITE ANTIHYPERGLYCEMIANTE IN VITRO D'UNE SERIE DE DERIVEES DE PYRIDAZINONES .....	62
1.1. Résultat du test enzymatique d'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase.....	62
1.2. Résultat du test enzymatique d'inhibition de l' $\alpha$ -amylase .....	64
2. ÉTUDES DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE IN VITRO D'UNE SERIE DE DERIVEES DE PYRIDAZINONES .....	65
2.1. Résultat de la mesure du pouvoir antioxydant par le test DPPH .....	65
2.2. Résultat de la mesure du pouvoir réducteur par le test FRAP (Ferric reducing antioxydant power).....	67
2.3. Résultat de la mesure du pouvoir antioxydant par le test ABTS .....	69
3. RESULTATS DE L'ETUDE DE LA TOXICITE AIGÛE.....	71
4. RESULTATS DU TEST DE LA TOLERANCE ORALE AU GLUCOSE .....	72
5. DISCUSSION.....	74
<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>75</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>75</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>75</b>

# **INTRODUCTION GENERALE**

Chez les vertébrés, le pancréas est un organe glandulaire du système digestif et endocrinien, il est situé dans la cavité abdominale derrière l'estomac et produit plusieurs hormones circulant dans le sang : l'insuline, le glucagon, la somatostatine et le polypeptide pancréatique. Parmi ces hormones, l'insuline, joue un rôle vital dans l'organisme. Elle a, en effet, pour rôle de maintenir l'équilibre du taux de glucose dans le sang (glycémie).

La dysfonction insulinosécrétoire (défaut de sécrétion de l'insuline par rapport à la glycémie observée) ainsi que l'insulinorésistance (défaut d'action de l'insuline sur ses cellules cibles) hépatique et musculaire correspondent aux traits physiopathologiques principaux observés au cours du diabète de type 2.

Le diabète de type 2 est une maladie chronique, insidieuse, plurifactorielle touchant toutes les classes sociales, dont la prise en charge nécessite une collaboration multidisciplinaire. La plupart des individus diagnostiqués avec ce trouble sont obèses, ce qui est considéré comme la cause principale de ce type de diabète, cependant, la prédisposition génétique et le vieillissement sont également responsables du développement de cette maladie. Le stress oxydatif constitue également l'un des facteurs importants qui participe non seulement à l'installation et la propagation du diabète mais aussi à l'apparition de nombreuses complications graves.

Plusieurs études scientifiques ont suggéré que la cause principale de l'apparition des complications diabétiques est l'hyperglycémie postprandiale non contrôlée. L'une des approches thérapeutiques pour contrôler la glycémie postprandiale est l'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase intestinale (une enzyme nécessaire à la digestion des glucides) réduisant ainsi l'absorption intestinale du glucose.

Dans le marché pharmaceutique, il existe une seule classe de médicaments désignée contre l'hyperglycémie postprandiale ; c'est la classe des inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase représentés par deux médicaments : l'acarbose et le miglitol. Ces médicaments induisent cependant beaucoup d'effets secondaires tels que des flatulences abdominales, diarrhées et troubles hépatiques.

Dans ce contexte, il est primordial de renforcer l'effort pour la recherche de nouvelles thérapies plus efficaces, ayant à la fois des propriétés thérapeutiques spécifiques, un minimum d'effets indésirables et ayant la capacité de réguler la glycémie postprandiale, qui joue un rôle

très important dans le traitement du diabète, et dans la prévention des complications chez les patients diabétiques, et également dans la production de stress oxydatif.

Ainsi, l'étude de l'activité antidiabétique et antioxydante de nouveaux composés de pyridazinones constitue une cible thérapeutique nouvelle, particulièrement intéressante. Les pyridazinones sont, en effet, des molécules de synthèses possédant un large spectre d'activités biologiques et pharmacologiques incluant des effets antioxydants. Ils représentent donc un champ d'expérimentation prometteur en raison de leurs vastes applications thérapeutiques.

Dans le présent travail, nous avons effectué des études chimiques, expérimentales et enzymatiques de l'activité antihyperglycémiant et antioxydante in vitro d'une série de dérivés de pyridazinones à motif oxadiazole, synthétisée au Laboratoire de Chimie Thérapeutique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Finalement, nous avons testé la toxicité des produits sur des souris avant de passer au test ex-vivo pour évaluer la tolérance du glucose par voie orale (TTOG).

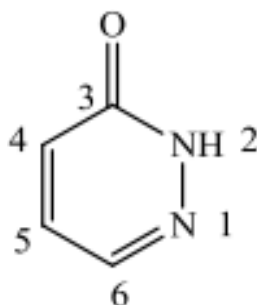
Le présent mémoire est subdivisé en trois parties :

- ✓ La première partie a été consacrée à une étude bibliographique sur les pyridazinones, le stress oxydatif, le diabète et la digestion enzymatiques des glucides.
- ✓ Dans la deuxième partie nous nous intéressons aux différents matériels et méthodes expérimentales utilisés dans cette étude pour l'évaluation de l'activité antihyperglycémiant et antioxydante de nos produits in vitro et, ex vivo par l'étude de la toxicité aiguë chez les souris.
- ✓ Enfin, dans la troisième partie, nous exposons l'essentiel de nos résultats en terminant par une conclusion et des perspectives.

**PREMIÈRE PARTIE : SYNTHÈSE  
BIBLIOGRAPHIQUE  
CHAPITRE I : LES PYRIDAZINONES**

## 1. Définition

Les pyridazinones sont des molécules d'origine synthétique qui n'existent pas à l'état naturel. Ce sont des composés organiques hétéroaromatiques caractérisés par une structure à six chaînons, et composées de quatre atomes de carbone, un atome d'oxygène et deux atomes d'azote dans des positions adjacentes (Figure 1) [1].



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

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.

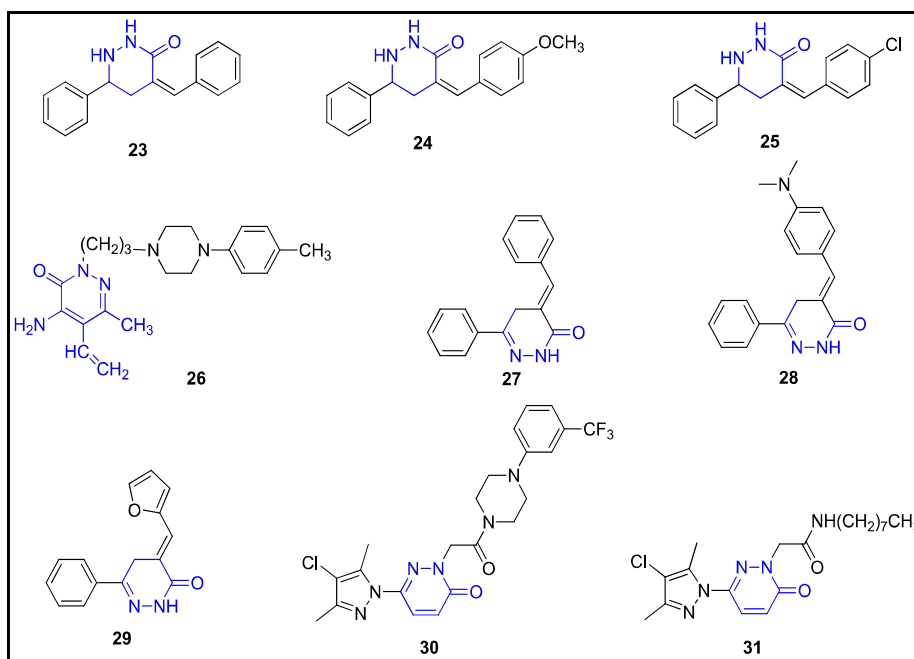
## 2. Activités pharmacologiques

Les pyridazin-3(2H)-ones synthétiques ont constitué un thème de recherche important en synthèse organique, principalement pour leurs activités biologiques qui peuvent être explorées pour le traitement de diverses pathologies humaines. Les hétérocycles contenant le noyau pyridazinonique sont connus pour leurs activités pharmacologiques diverses : analgésiques, antibactérienne, anticancéreuse, anticonvulsivante, antifongique, vasodilatatrice, anti-hypertensifs, anti-inflammatoires, inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et anti-tuberculeux [2], c'est la raison pour laquelle plusieurs chercheurs s'intéressent à l'étude de cette classe dans le but de développer de nouveaux produits pharmacologiquement actifs. Dans cette partie nous résumerons les travaux récemment réalisés par les chercheurs concernant les propriétés biologiques et /ou thérapeutiques de ces composés chimiques.

## 2.1. Activité analgésique

Plusieurs agents à activité analgésique, de structure pyridazinonique ont été synthétisés par différents chimistes :

- M. Asif et al., [2] ont synthétisé une série dérivée de pyridazinone afin d'évaluer leur activité analgésique en utilisant le modèle de plaque chauffante. Les composés 23, 24 et 25 ont présenté des activités analgésiques significatives par rapport au médicament de référence, l'aspirine. **(Molécules 23, 24 et 25, figure 2)**
- C. Biancalani et al., ont développé une série de pyridazinone substituée par un groupement arylpipérazinylalkyle et ont testé leur activité analgésique grâce à un modèle de nociception aiguë induite par des stimuli thermiques chez la souris. Les composés 26, 27 et 28 ont montré une forte activité analgésique, 3 fois plus puissante que celle de la morphine. **(Molécules 26, 27 et 28, figure 2)**
- M. Sukuroglu et al., ont testé l'activité analgésique in vivo d'une série dérivée de pyridazinone en utilisant le test de contorsion induite par la p-benzoquinone. Les résultats ont indiqué que les composés 29, 30 et 31 étaient équipotents à l'aspirine. **(Molécules 29, 30 et 31, figure 2)**

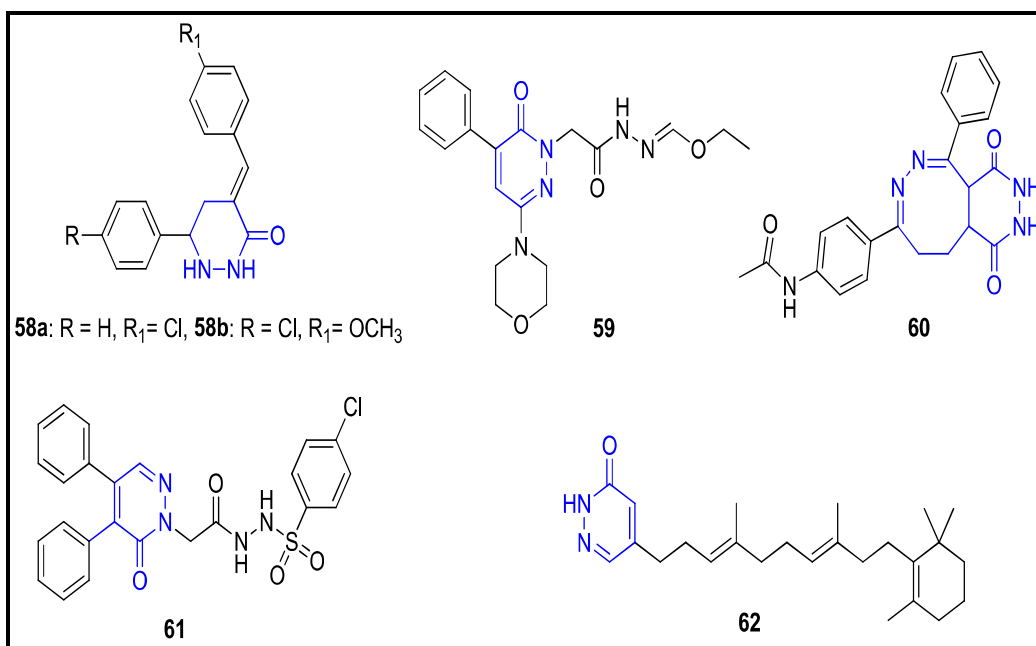


**Figure 2 : Dérivés de pyridazinones à activité analgésique**

## 2.2. Activité antibactérienne

De nombreux agents à activité antibactérienne, à structure pyridazinonique ont été développés par les chercheurs :

- Une série de pyridazinone a été préparée par G. Alang et al.. [4]. L'activité antibactérienne des composés synthétisés a été réalisée contre *S. aureus*, *S. epidermis*, *P. Aeruginosa* et *E. coli*. Les résultats ont montré que les composés **58a et 58b** présentaient une excellente activité contre *E. coli* et *P. aeruginosa* par rapport à l'ampicilline. (**Molécules 58a et 58b, figure 3**)
- M. Sukuroglu et al., ont synthétisé une série de dérivé 4,6-disubstitués-3(2H)-pyridazinone et évalué leur activité antibactérienne. Les composés **59 et 60** ont révélé l'activité la plus élevée contre *E. faecalis* à Gram positif par rapport à l'ampicilline et plus puissant que la gentamycine. (**Molécules 59 et 60, figure 3**)
- EL-Hashash et al., ont développé une série de dérivé de pyridazinone et testé leur activité antibactérienne. Le composé **61** contenant le fragment diazépine a montré une forte activité contre *E. Coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* et *B. subtilis*. (**Molécule 61, figure 3**)
- De plus, J. Lee et al., ont évalué l'activité antibactérienne d'une série dérivée de pyridazinone, contre *K. pneumonia* et *S. Enterica* en utilisant l'ampicilline comme médicaments standard. Le composé **62** a montré une activité antibactérienne modérée contre *S. Enterica* et une bonne activité contre *K. pneumonia*, comparable à celle de l'ampicilline. (**Molécule 62, figure 3**)

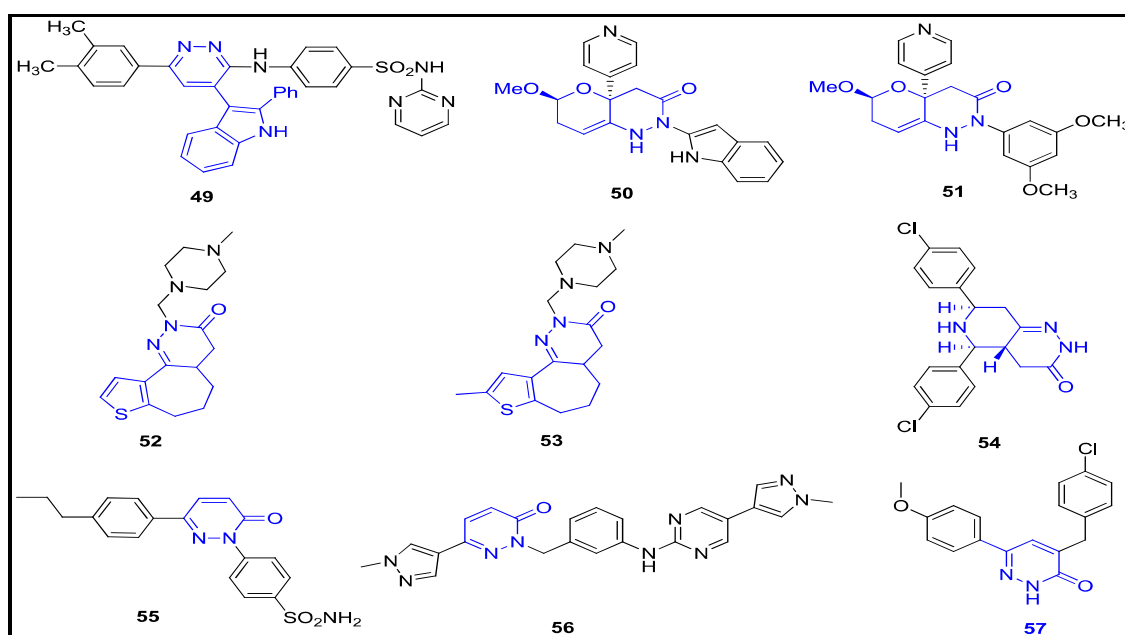


***Figure 3 : Dérivés de pyridazinones à activité antibactérienne***

### 2.3. Activité anticancéreuse

- N.A. El-Ghaffar et al. [2] ont synthétisé une série de pyridazinone substituée par un groupement 2-phényl-1H-indolyl afin d'évaluer leur activité anticancéreuse. Le composé **49** a présenté de puissant effet cytotoxique contre le carcinome du sein. (**Molécule 49, figure 4**)
- T.H Al-Tel et al., ont étudié une série dérivé de pyridazin-3(6H)-one. Les composés **50**, **51**, **52** et **53** ont montré une excellente activité antiproliférative contre la lignée cellulaire du cancer du sein SK-BR-3 avec une puissance 30 fois supérieure à celle des autres lignées cellulaires cancéreuses testées. (**Molécules 50, 51, 52 et 53, figure 4**)
- De plus, P. Selvakumar et al., ont synthétisé une série de dérivé de pyridopyridazin-3(2H)-one et évalué leur activité anticancéreuse contre le cancer du sein MCF-7. Le composé **54**, a présenté une activité significative. Les résultats SAR ont indiqué que le groupe amidique dans la structure de la pyridopyridazin-3(2H)-one est essentiel pour l'activité anticancéreuse. (**Molécule 54, figure 4**)

- Un nouveau dérivé de pyridazinone portant une fraction benzènesulfonamide a été préparé par I. Rathish et al. Le composé **55** a montré une activité remarquable contre plusieurs lignées cellulaires cancéreuses, dont celle du cancer du sein et du poumon. (**Molécule 55, figure 4**)
- Aussi, S.H. Abbas et al., ont testé la cytotoxicité d'une série de pyridazinone par l'inhibition des polymères de tubuline. Les composés **56** et **57** ont montré une bonne activité cytotoxique contre la lignée cellulaire cancéreuse Hep-G2 avec une IC50 comparable à celle du Paclitaxel. (**Molécules 56 et 57, figure 4**)

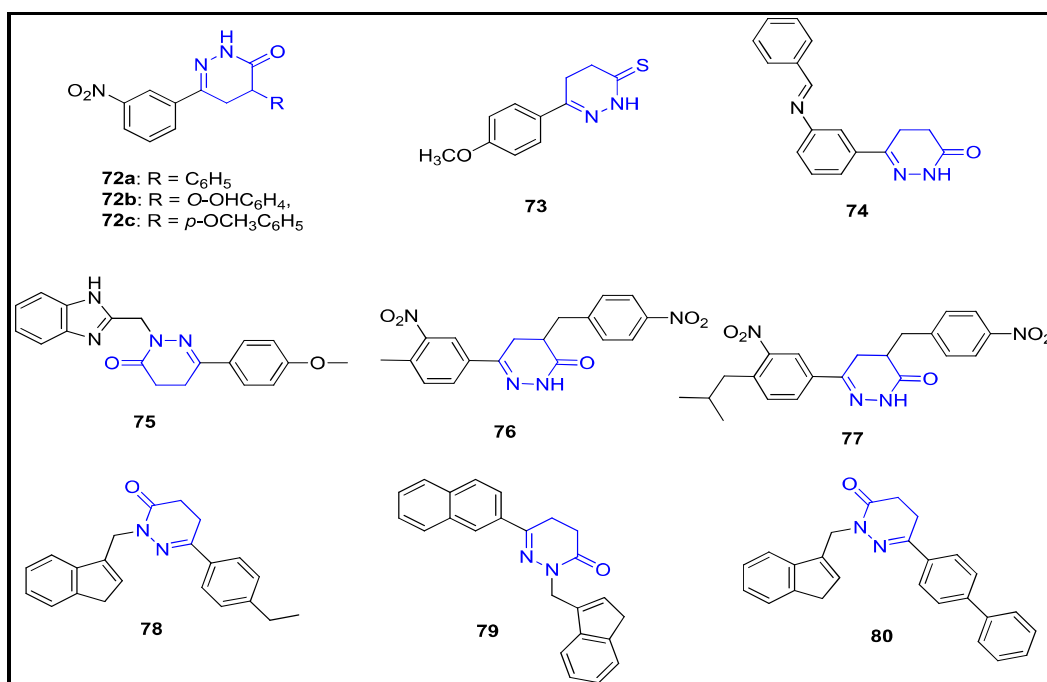


***Figure 4 : Dérivés de pyridazinones à activité anticancéreuse***

## 2.4. Activité anticonvulsivante

Les dérivés de pyridazinones sont également doués d'activité anticonvulsivante :

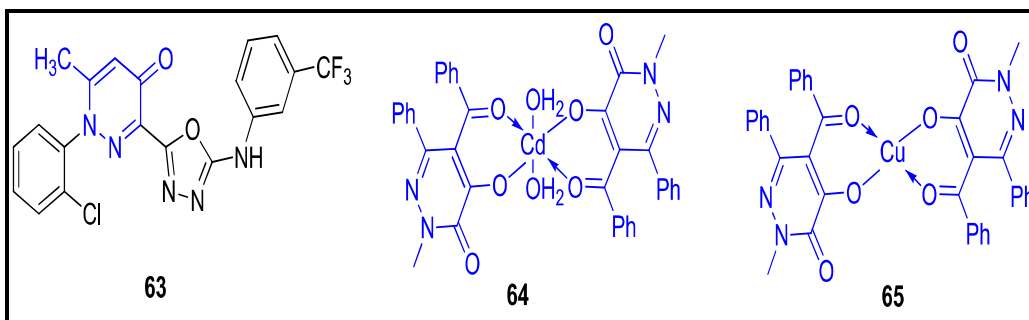
- M. Asif et al., [3] ont développé une série de pyridazinone. L'activité anticonvulsivante de ces composés a été évaluée en utilisant la méthode par électrochoc maximal (MES). Les composés **72a,72b et 72c** ont présenté une activité anticonvulsivante significative contre les crises induites par la MES chez des souris albinos après administration de 50 mg/kg. **(Molécules 72a,72b et 72c, figure 5)**
- De plus, PS Banerjee et al., ont synthétisé une série de 6-aryl-2,3,4,5-tétrahydro-3-pyridazinones substituées et de 6-aryl-2,3,4,5-tétrahydro-3-thiopyridazinones puis, les ont évalués en tant qu'agents anticonvulsivants à l'aide d'un test de crise induite par MES. Le composé **74** a montré une activité anticonvulsivante significative. **(Molécule 74, figure 5)**
- S. Partap et al., ont étudié une série de nouveaux dérivés hybrides de benzimidazole contenant des pyridazinones qui ont été évalués comme anticonvulsivants en utilisant la méthode MES. Les composés **73, 75 et 76** ont montré une activité anticonvulsivante significative en comparaison à la phénytoïne. **(Molécules 73, 75 et 76, figure 5)**
- De plus, A. Husain et al., ont synthétisé une série de pyridazinone et étudié leur effet en tant qu'agents anticonvulsivants par *Docking molecular*. Les composés **77, 78,79 et 80** ont révélés les scores d'amarrage les plus élevés. Les chercheurs ont conclu que les produits testés pouvaient potentialiser l'ouverture du canal de chlore médiée par le GABA. **(Molécules 77, 78,79 et 80, figure 5)**



***Figure 5 : Dérivés de pyridazinones à activité anticonvulsivante***

## 2.5. Activité antifongique

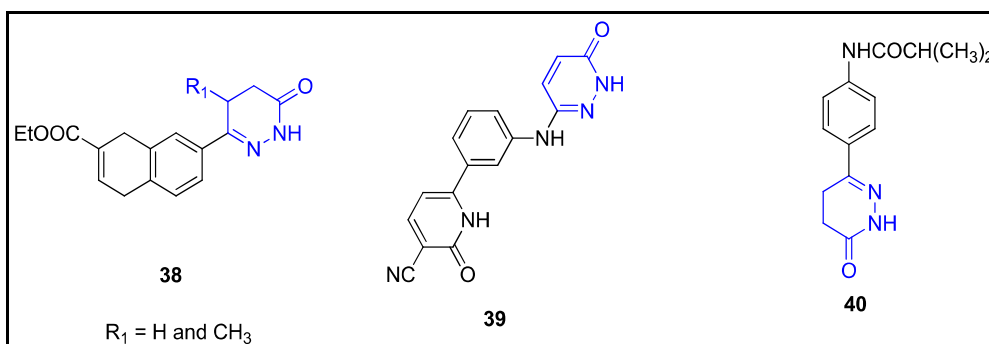
- X.J. Zou et al., [2] ont synthétisé une série de pyridazinone-oxadiazole et testé leur activité fongicide. Le composé **63** a présenté la meilleure activité parmi la série étudiée. (**Molécule 63, figure 6**)
- De plus, certains nouveaux complexes métalliques de 5-benzoyl-4-hydroxy-2-méthyl-6-phényl-2H-pyridazin-3-one ont été synthétisés par M. Sonmez et al., et évalués pour leur activité antifongique contre *C. albicans* ATCC 27541 et *C. tropicalis*. Les composés **64** et **65** ont montré la plus forte activité antifongique avec une CMI de 0,005 et 0,01 µg/mL, respectivement par rapport au fluconazole (0,005 µg/mL). (**Molécules 64 et 65, figure 6**)



***Figure 6 : Dérivés de pyridazinones à activité antifongique***

## 2.6. Activité vasodilatatrice

- K. Abouzid et al., [2] ont développé trois séries de pyridazinones. L'activité vasodilatatrice a été testée en isolant l'artère pulmonaire du lapin. Les composés **38** et **39** ont présenté une activité vasodilatatrice puissante en comparaison à la milrinone utilisé comme médicament de référence. (Molécules **38** et **39** figure 7)
- R. Bansal et al., ont synthétisé une série de pyridazinone afin d'évaluer leur effet vasodilatateur sur l'aorte thoracique du rat. Le composé **40** a révélé une activité de vasorelaxation supérieure à celle de l'hydralazine. L'étude SAR de ces composés a révélé que la substitution du cycle pyridazinone par un fragment phényle en position 2, annulait l'activité vasorelaxante. (Molécule **40**, figure 7)

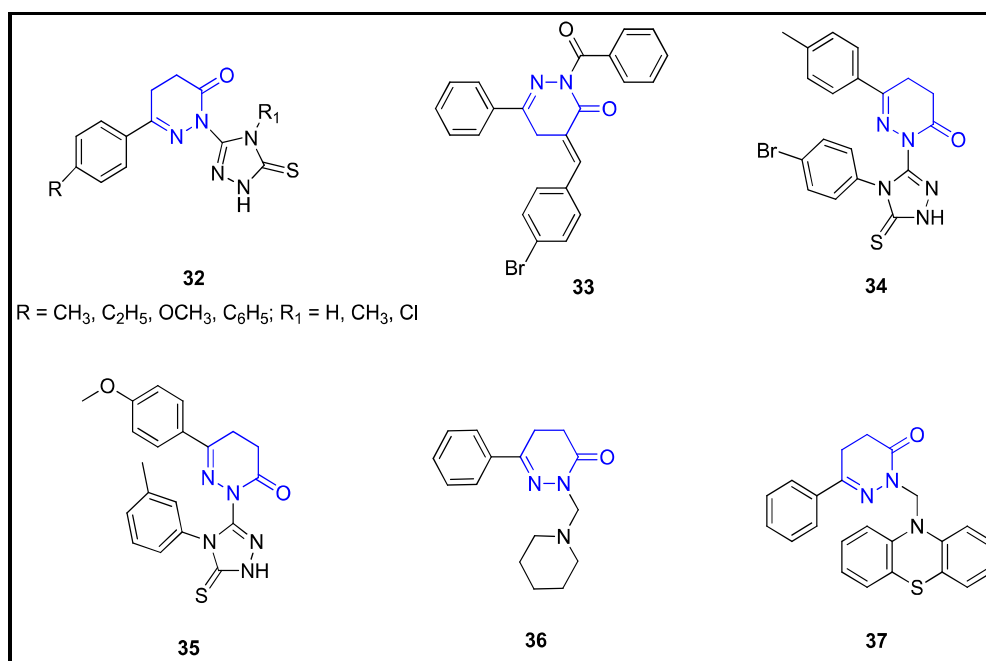


***Figure 7 : Dérivés de pyridazinones à activité vasodilatatrice***

## 2.7. Activité anti-hypertensive

Concernant l'activité anti-hypertensive, plusieurs travaux ont été faits :

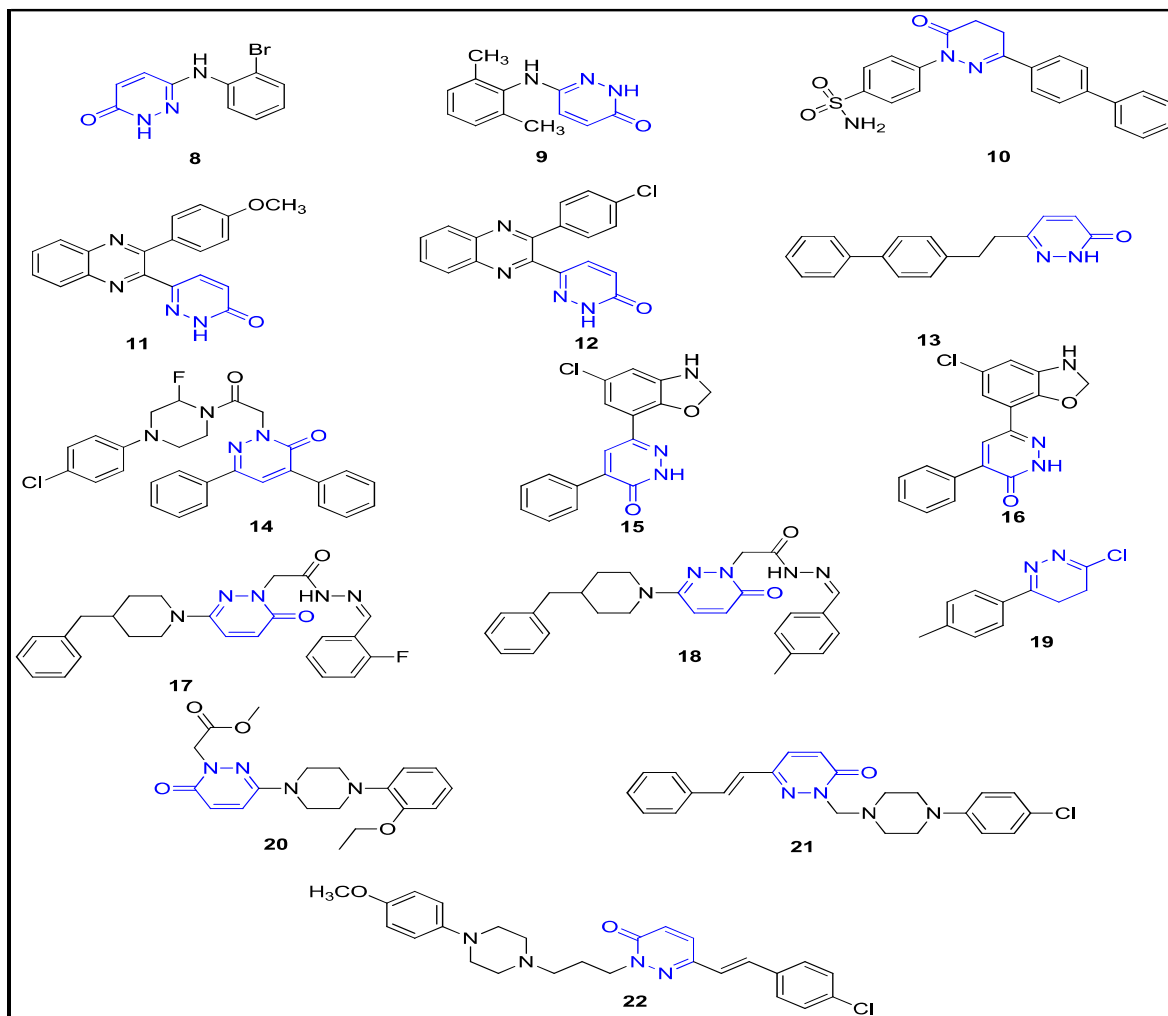
- M. Imran et al., [5] ont synthétisé quatre dérivés de pyridazinones et des études d'amarrage moléculaire de ces composés ont été réalisées sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine humaine (ECA). Les composés **32**, **33** et **34** ont présenté les scores les plus élevés et ont donc été testés pour l'activité inhibitrice de l'ECA à l'aide du kit de test Dojindo ACE Kit-WST ; ceux-ci ont révélé une activité prometteuse par rapport à celle du Lisinopril. A partir de cette étude de recherche, les auteurs ont conclu que l'incorporation de groupes d'acides aminés et carboxyliques dans la structure des dérivés de pyridazinones peut améliorer l'activité inhibitrice de l'ECA. (**Molécules 32, 33 et 34, figure 8**)
- Par ailleurs, R. Mishra et al., ont étudié une série dérivée de pyridazinone et ont évalué leur activité antihypertensive en utilisant la méthode Tail Cuff. Cette étude a révélé que les composés **35**, **36** et **37** réduisaient la pression artérielle moyenne de (41,84 ; 40,78 et 40,98%), respectivement, avec des résultats comparables aux médicaments standard, propranolol et hydralazine (41,40 ; 40,85 et 41,76%), respectivement. (**Molécules 35, 36 et 37, figure 8**)



***Figure 8 : Dérivés de pyridazinones à activité anti-hypertensive***

## 2.8. Activité anti-inflammatoire

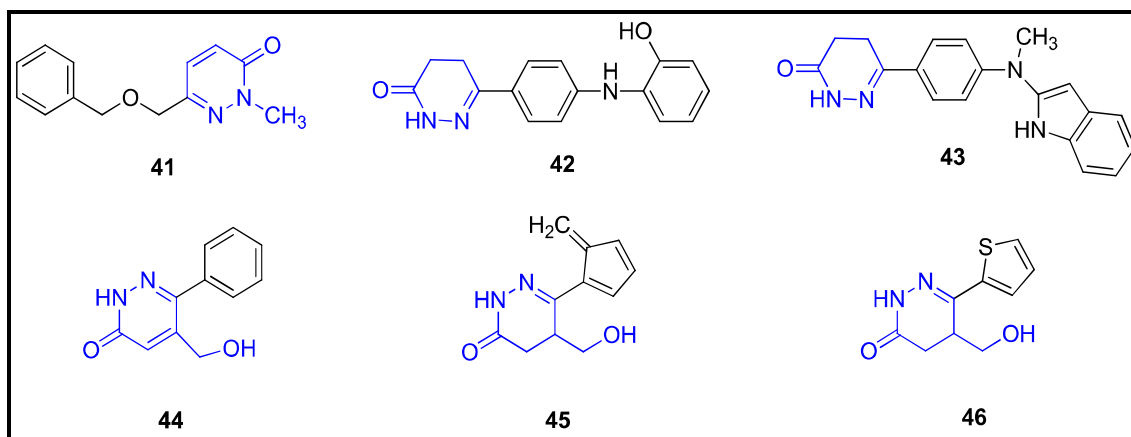
- Les travaux de K. Abouzid et al. [2] sur les dérivés de pyridazinones en évaluant leur potentiel anti-inflammatoire ont montrer que les composés **8** et **9** présentaient une activité comparable à celle du diclofénac pris comme référence. **(Molécules 8 et 9, figure 9)**
- De même, D.S. Dogruer et al. ont testé une série de pyridazinone pour leurs propriétés anti-inflammatoires et ulcérogènes ; les résultats ont indiqué, grâce à l'utilisation d'un test de dépistage in vitro contre les cyclooxygénases COX-1 et COX-2, que les composés **10, 11, 12, 13, 14** et **15** présentaient une bonne activité avec très peu d'effet indésirables gastro-intestinal. **(Molécules 10, 11, 12, 13, 14 et 15, figure 9)**
- Z. Ozdemir et al., à leurs tours, ont testé l'activité anti-inflammatoire en utilisant la méthode de l'œdème de la patte de rat induit par injection de carraghénane, les composés **16, 17, 18, 19, 20**, et **21** ont montré une activité comparable à l'indométhacine utilisé comme médicament standard **(Molécules 16, 17, 18, 19, 20 et 21, figure 9)**
- C Barberot et al., ont synthétisé une série de pyridazinones et testés comme agents anti-inflammatoires par réduction du niveau d'IL-8 et le composé **22** était le composé le plus actif. **(Molécule 22, figure 9)**



***Figure 9 : Dérivés de pyridazinones à activité anti-inflammatoire***

## 2.9. Activité anti-plaquettaire

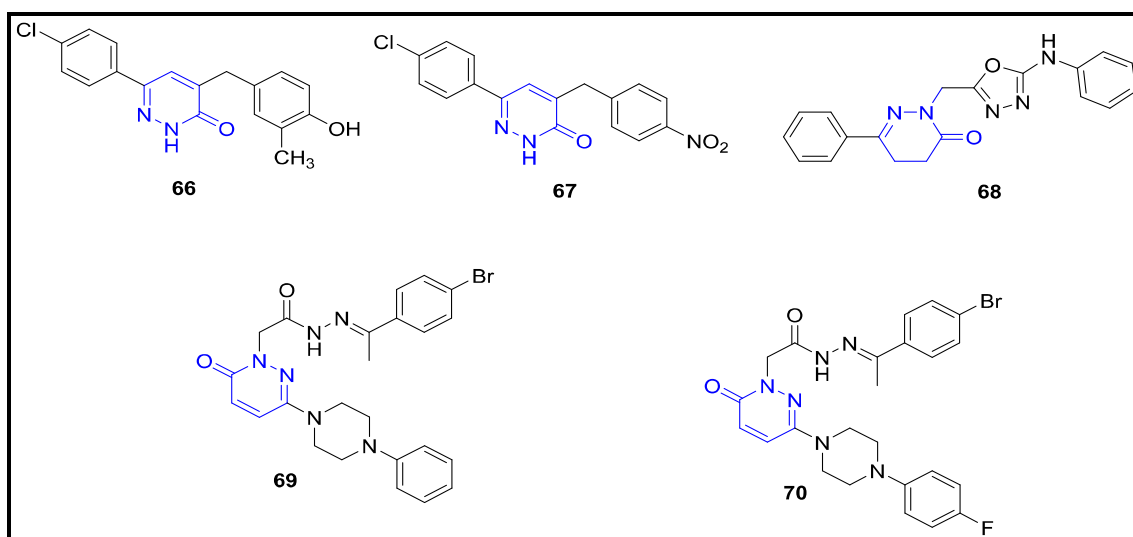
- T. Costas et al., ont testé de nouveaux dérivés de pyridazinones 2,6-disubstitués et ont testé leur effet antiplaquettaire. Le composé **41** a montré une activité antiplaquettaire comparable à celle de l'aspirine. (**Molécule 41, figure 10**)
- De plus, une série de pyridazinone a été synthétisée par S. Thota et al.. Tous les composés testés ont présenté une activité inhibitrice significative de l'agrégation plaquettaire. Les composés **42** et **43** se sont avérés plus puissants que l'aspirine. (**Molécules 42 et 43, figure 10**)
- Par ailleurs, E. Sotelo et al., ont étudié une série de 6-phényl-3(2H)-pyridazinones à effet antiplaquettaire potentiel. Le composé **44** a montré la plus forte inhibition de l'agrégation plaquettaire. (**Molécule 44, figure 10**)
- De plus, R. Laguna et al. ont développé une série de pyridazinone substituée par un groupement 6-aryl et ont évalués leur activité inhibitrice de l'agrégation plaquettaire de manière dose-dépendante. Les composés **45** et **46** ont révélé une excellente activité avec une puissance supérieure à celle du médicament standard, le sulfinpyrazone. (**Molécules 45 et 46, figure 10**)



***Figure 10 : Dérivés de pyridazinones à activité anti-plaquettaire***

## 2.10. Activité anti-tuberculeuse

- A. Husain et al., [2] ont synthétisé deux séries dérivées de pyridazinones et évalué leur activité antituberculeuse contre la souche Mycobacterium tuberculosis H37Rv. Les résultats ont indiqué que les composés **66** et **67** présentaient une bonne activité antituberculeuse. Les pyridazinones dérivées des 4-chloro-furanones se sont avérées plus puissantes que celles dérivées des 4-méthylfuranones. La présence du groupe nitro en position para du groupe benzyle comme le composé **68** a montré une activité antituberculeuse accrue. (Molécules **66**, **67** et **68**, figure 11)
- De plus, A.A. Siddiqui et al., ont testé une série de pyridazinone. L'activité antituberculeuse des composés synthétisés a été réalisée en utilisant le test de sensibilité au bleu Alamar. Le composé **69** est apparu comme un analogue hautement actif de la série contre M. Tuberculosis H37Rv. Le composé **70** a montré l'activité la plus élevée avec une CMI de 5 µg/mL par rapport à l'isoniazide et à l'éthambutol (CMI = 0,2 et 1,0 µg/mL), respectivement. (Molécules **69**, **70**, figure 11)



***Figure 11 : Dérivés de pyridazinones à activité anti-tuberculeuse***

## **CHAPITRE II : STRESS OXYDATIF**

## **1. Définition**

Les réactions d'oxydation sont des réactions habituelles et indispensables au sein de nos cellules, car elles contribuent au bon fonctionnement de leurs métabolismes. En effet, ces réactions d'oxydation ont lieu lors de nombreux processus biologiques qui visent à maintenir un équilibre ou à synthétiser des molécules indispensables [3]. Cependant, comme dans tout phénomène important, un dérèglement dans ces réactions d'oxydations peut créer un dysfonctionnement au niveau des cellules, c'est-ce qu'on appelle un stress oxydant.

Le stress oxydatif, ou stress oxydant, peut être défini comme étant un déséquilibre de la balance oxydants-antioxydants en faveur des oxydants. Il se développe lorsque les radicaux libres, des molécules oxydantes, sont produits plus rapidement qu'ils ne peuvent être neutralisés par l'organisme ce qui aboutit à des dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires : Les lipides avec altérations des membranes cellulaires, les protéines avec l'altération des récepteurs et des enzymes, les acides nucléiques avec un risque de mutation et de cancérisation [4].

## **2. Sources du stress oxydatif**

La pollution, le tabagisme, l'alcoolisme, la prise des contraceptifs, l'exposition prolongée au soleil ou à des radiations, la pratique du sport de haut niveau et l'inflammation chronique sont des sources de production des ROS. Une alimentation pauvre en fruits et légumes où se trouve la majeure partie des antioxydants exogènes nécessaires (vitamines C et E, caroténoïdes, polyphénols) favorise une baisse de la capacité antioxydante.'

## **3. Radicaux libres**

Les radicaux libres, aussi appelés « espèces réactives de l'oxygène » (EOR ou ROS en anglais pour reactive oxygen species) lorsqu'ils impliquent un ou des atomes d'oxygène, sont définis comme étant des molécules ou des atomes possédant un électron non apparié sur leur couche périphérique, ce qui leur confère une grande réactivité [5]. Ces radicaux libres auront toujours tendance à remplir leur orbitale en captant un électron. Ce sont, donc pour la plupart d'entre-eux, de puissants oxydants. Dans la cellule, ils sont notamment générés au sein de la

chaîne respiratoire mitochondriale [6] et ils jouent un rôle essentiel dans certaines fonctions biologiques telle la phagocytose, la régulation de la croissance cellulaire et la synthèse d'importants composés organiques. Toutefois, en concentrations élevées, les ERO deviennent néfastes pour l'organisme et peuvent altérer le bon fonctionnement des cellules. Les atteintes causées sont responsables d'un vieillissement cellulaire prématuré et pourraient être associés à certaines maladies tels que le diabète, le cancer, les maladies neurodégénératives et rhumatismales [7]. Une des principales fonctions déclenchées par le stress oxydatif est la mort cellulaire programmée ou apoptose.

Les principaux radicaux libres rencontrés en biologie sont :

- Anion superoxyde  $O_2^{\circ-}$
- Radical hydroxyle  $^{\circ}OH$
- Oxygène singulet  $1O_2$
- Monoxyde d'azote  $NO^{\circ}$
- Peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$
- Nitroxyde  $NOO^{\circ}$
- Peroxynitrite  $ONOO^{\circ}$
- Radical peroxy  $ROO^{\circ}$

#### 4. Antioxydants

Les antioxydants sont des molécules qui diminuent ou empêchent l'oxydation en neutralisant les radicaux libres. Ils ont donc le pouvoir de diminuer les niveaux de stress oxydatif et, par conséquent, les dommages oxydatifs responsables du vieillissement cellulaire [8]. Ils peuvent être classés selon leur mode d'action, leur localisation cellulaire et leur origine.

On en retrouve 2 types :

- ✚ Les antioxydants endogènes, sous forme d'enzymes produites par l'organisme : On en compte trois principales : la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase.

- ✚ Les antioxydants exogènes, fournis par l'alimentation : On retrouve entre autres le bêta-carotène (provitamine A), l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E), le lycopène et les polyphénol.

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.

## 5. Activité antioxydante

L'activité antioxydante est considérée comme la capacité à piéger les radicaux libres, par l'apport d'un atome d'hydrogène ou d'un électron et la stabilisation des espèces formées.

Une molécule antioxydante est une espèce chimique réductrice à bas potentiel d'oxydation, comportant des éléments tels que des hydrogènes phénoliques, des cycles aromatiques et des liaisons multiples. Plusieurs méthodes sont disponibles pour mesurer l'activité antioxydante des aliments et les systèmes biologiques. Parmi ces techniques, nous citons :

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

## **6. Diabète et stress oxydatif**

De manière générale, le diabète implique des dérèglements du métabolisme, or, la plupart des voies métaboliques annexes activées dans la pathologie du diabète sont accompagnées par une surproduction d'espèces oxydantes hautement réactives, mises en cause dans l'apparition des diverses complications microangiopathiques et macroangiopathiques [9], [10]. Il a également été prouvé que l'hyperglycémie chronique du diabète conduit à un stress oxydant pouvant être impliqué dans les atteintes tissulaires, ce qui représente un nouveau facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires au cours du DT2. [11]. Plusieurs mécanismes semblent être impliqués dans la genèse de ce stress oxydant : auto-oxydation du glucose, glycation des protéines, voie des polyols, surproduction de radical superoxyde au niveau de la mitochondrie et de la NAD(P)H oxydase. Parallèlement, le stockage d'un excès de glucose sous forme de graisse est à l'origine de processus inflammatoires qui vont également augmenter la production de radicaux libres.

Le stress oxydant est un dénominateur commun rencontré dans les multiples formes d'insulinorésistance. Il a fait l'objet de beaucoup d'intérêt ces dernières années. Des études suggèrent que la production mitochondriale d'anions superoxyde pourrait constituer un mécanisme central dans la physiopathologie de l'insulinorésistance. L'équilibre glycémique joue donc un rôle très important dans la balance pro-oxydants/anti-oxydants [12], [13].

## **CHAPITRE III : LE DIABÈTE**

## 1. Définition

Le diabète est une maladie caractérisée par une glycémie élevée de manière chronique. Cette hyperglycémie pathologique est la conséquence de différents dysfonctionnements de l'homéostat glycémique, soit par la déficience de sécrétion de l'insuline, soit par des anomalies de l'action de l'insuline sur les tissus cibles, ou par l'association des deux. On distingue ainsi différents types de diabète [14]. L'insuline est une hormone produite par le pancréas, indispensable à la pénétration du glucose sanguin dans les cellules. Lorsqu'elle fait défaut, le taux de glucose augmente dans le sang, or l'organisme est très sensible à ces variations : la chronicité de l'hyperglycémie est responsable de complications à long terme touchant de nombreux organes notamment les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux [8].

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le diabète peut être retenu dans quatre situations différentes [15]:

- ✚ Glycémie à jeun  $\geq 1,26$ g/L (7 mmol/L) à deux reprises.
- ✚ Glycémie  $\geq 2$  g/L à n'importe quel moment de la journée (11,1 mmol/L) en présence de symptômes de diabète : polyurie, polydipsie, polyphagie et perte de poids inexpliqués.
- ✚ Glycémie deux heures après ingestion de 75g de glucose à jeun (test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HPGO))  $\geq 2$  g/L (11,1 mmol/L).
- ✚ Une hémoglobine glyquée (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ .

**Tableau 1 : Critères diagnostiques du diabète et valeurs de référence de la glycémie normale**

Lors de 2 dosages successifs	Glycémie à jeun (8h de jeun)	Glycémie post-prandial (2h après repas)	HbA1c
Normal	0,7 - 1,10 g/L	< 1,40 g/L	< 5,6%
Prédiabète	1,10 - 1,25 g/L	entre 1,40 - 1,99 g/L	entre 5,7 et 6,4 %
Diabète	$\geq 1,26$ . g/L	$\geq 2$ g/L	$\geq 6,5\%$

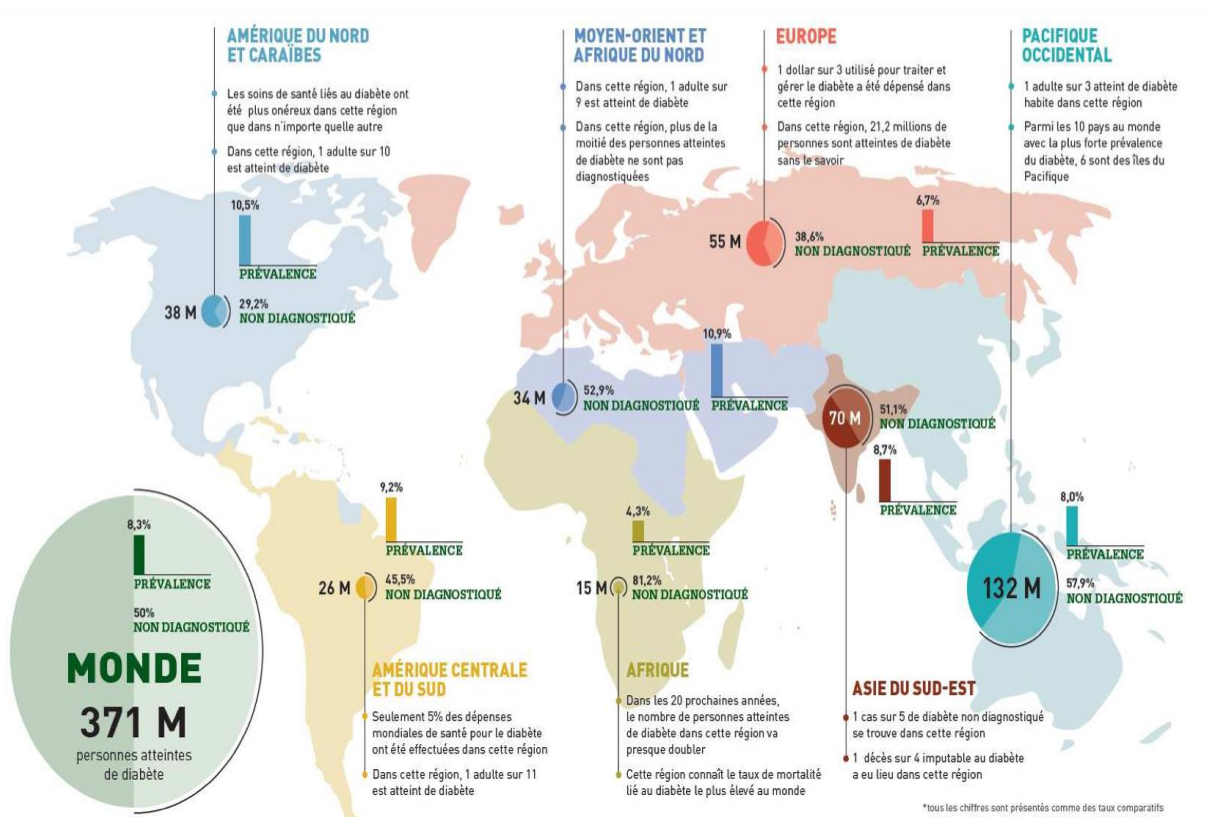
## **2. Épidémiologie**

### **2.1. Le diabète dans le monde**

On peut considérer, aujourd'hui, le diabète sucré comme un véritable problème de Santé publique et on parle, de plus en plus, d'«épidémie de diabète». En effet, sa croissance est liée au vieillissement des populations et aux changements du mode de vie (réduction de l'activité physique, alimentation de plus en plus riche en graisses saturées avec diminution de fibres), source de prise de poids et d'obésité [16].

Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), l'épidémie mondiale du diabète a explosé pour toucher en 2012, 371 millions de personnes, soit 8,3 % de la population adulte. Si cette tendance se poursuit, 550 millions de personnes environ, soit un adulte sur 10, seront atteintes de diabète d'ici à 2030, ce qui représente près de 10 millions de nouveaux cas par an. Notons de plus que la proportion de personnes atteintes du diabète mais non diagnostiquées est estimée à près de 50% soit environ 185 millions [17].

Cette « épidémie de diabète » engendre des coûts majeurs, humains et financiers, pour la société, du fait des complications liées au diabète.



***Figure 12 : Prévalence du diabète de type 2. Données 2012 mondiales et répartition par continent [18]***

## 2.2. Le diabète au Maroc

Au Maroc, la situation est particulièrement préoccupante, selon l'OMS, le taux de prévalence du diabète dans la population adulte est de 12,4 %. Selon les statistiques du ministère de la santé, environ 2 millions de Marocains âgés de plus de 20 ans sont diabétiques, dont 50% ignorent être atteints de cette maladie. Le diabète provoque plus de 24.000 décès, par an, au Maroc.

Entre 2011 et 2015, le nombre de diabétiques est passé de 1,5 million à plus de 2 millions, soit 25% de plus en 5 ans. 80% des cas de diabète sont de type 2 [17], [19].

Selon les statistiques, le diabète arrive à la première place dans le classement des maladies à long terme [20]. Ce fléau pèse énormément sur le budget de la santé au Maroc. À cet effet, le ministère de la Santé mobilise une enveloppe budgétaire annuelle d'environ de 156 700 000

dirhams pour l'achat d'insulines et d'antidiabétiques oraux et 15 millions de dirhams pour l'acquisition du matériel médico-technique et des réactifs pour assurer le dépistage du diabète et le suivi métabolique des diabétiques. Le Ministère de la Santé prend en charge au niveau des établissements des soins de santé primaires plus de 823 000 diabétiques dont 60% sont des ramédistes et plus de 350000 sont insulino-traités [21].

### **3. Classification du diabète.**

#### **3.1. Diabète type 1**

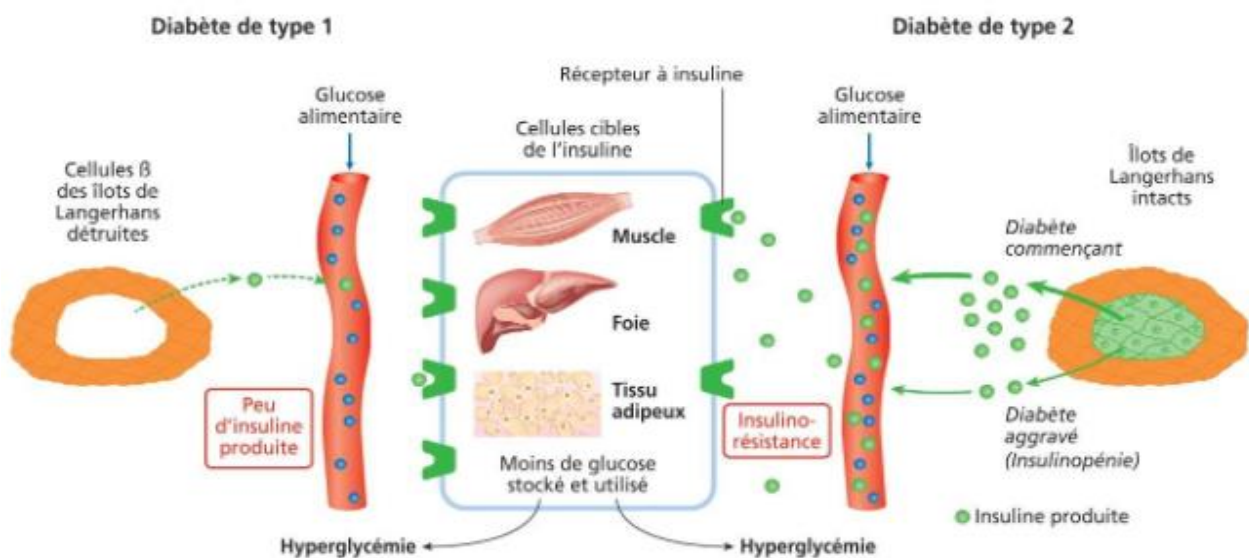
Le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant (DID) qui représente 5 à 10 % des cas de diabète, est caractérisé par une carence absolue ou quasi absolue de l'insulinosécrétion, liée à la destruction auto-immune des cellules bêta des îlots de langerhans du pancréas, identifiées à tort par les lymphocytes T comme étrangères [22]. La carence profonde en insuline ne peut alors être traitée que par l'administration d'insuline exogène. Ce type de diabète apparaît brutalement, le plus souvent chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune [23]. Les causes exactes de l'apparition du diabète de type 1 demeurent inconnues. Les chercheurs pensent qu'une prédisposition génétique et certains facteurs liés à l'environnement contribuent au développement de la maladie [24].

#### **3.2. Diabète type 2**

Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) représente 90-95% des cas de diabète et touche le plus souvent les adultes de plus de 50 ans, il est, toutefois, en progression chez les sujets entre 30 et 50 ans [25]. Cette forme de diabète se caractérise par une perte progressive de la sensibilité à l'insuline (insulino-résistance), de certains tissus comme le foie, les muscles ou les tissus adipeux, réduisant ainsi l'entrée du glucose dans ces organes. Pour compenser cette perte, le pancréas va devoir sécréter plus d'insuline, on parle alors d'hyper-insulinémie. Avec le temps, le pancréas va s'épuiser et les cellules bêta-pancréatiques ne vont plus pouvoir sécréter suffisamment d'insuline [26], il y aura alors diminution de l'insulinosécrétion pouvant conduire à une insulino-pénie. Ce type de diabète est d'apparition lente : il peut évoluer avec un degré d'hyperglycémie suffisant pour engendrer des atteintes

organiques et fonctionnelles dans de nombreux tissus mais sans symptôme clinique et donc sans diagnostic pendant plusieurs années. L'étiologie du diabète de type 2 n'est pas encore clairement identifiée mais il semble exister des profils génétiques qui augmentent la susceptibilité à la maladie dans un contexte favorisant.

Le principal facteur de risque de diabète de type 2, clairement reconnu aujourd'hui, est l'hygiène de vie : une alimentation trop grasse et trop sucrée combinée à la sédentarité mène à l'obésité, qui constitue en elle-même un facteur majeur de risque de diabète [27]–[29].



**Figure 13 : Schéma résumé de la physiopathologie du diabète de type 1 et 2 [25]**

- Diabète de type 1 : maladie auto-immune qui entraîne la destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas par le système immunitaire du patient, il y a alors peu ou pas d'insuline sécrétée ce qui entraîne une hyperglycémie.
- Diabète de type 2 : se caractérise par une insulino-résistance de certains tissus (foie, muscles, tissus adipeux), due à la diminution de la sensibilité des récepteurs à l'insuline. Avec l'évolution de la maladie, il y aura diminution de l'insulinosécrétion par les cellules  $\beta$  pouvant conduire à une insulino-pénie.

### **3.3. Autres types de diabète**

#### **3.3.1. Le diabète gestationnel**

Selon l'OMS, le diabète gestationnel est défini comme une intolérance au glucose de sévérité variable apparue ou diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse, quelle que soit son évolution dans le post-partum. Le diagnostic est généralement fait entre la 24 et 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (6<sup>ème</sup> mois). La fréquence du diabète gestationnel est très variable à travers le monde. Elle est estimée à 4 à 6% des grossesses. Les femmes atteintes de diabète gestationnel ont un risque accru de complications pendant la grossesse et à l'accouchement. Le risque, pour la mère et l'enfant, d'avoir un diabète de type 2, à un stade ultérieur de leur vie, augmente également [16].

#### **3.3.2. Le diabète de type MODY (Maturity-onset diabetes of the young)**

Il s'agit d'un diabète non insulino-dépendant, de survenue précoce, habituellement avant l'âge de 25 ans, familiale, avec une hérédité autosomique dominante à l'origine d'une anomalie de la régulation de la sécrétion d'insuline.

Six sous-types de MODY ont été identifiés en fonction de la localisation des mutations génétiques (MODY-1, 2, 3, 4, 5 et 6). Les Mody représentent environ 2% des diabètes sucrés, avec une prédominance des MODY-2 et 3 [5].

## **4. Complications**

### **4.1. Complications vasculaires à long terme**

#### **4.1.1. La rétinopathie diabétique**

Tous les patients diabétiques sont à risques de développer une rétinopathie diabétique (RD) qui dépend d'une part de la durée du diabète et d'autre part du contrôle glycémique. L'hypertension artérielle est un facteur aggravant [30].

La rétinopathie diabétique est une microangiopathie rétinienne qui se caractérise par des lésions des petits vaisseaux qui irriguent la rétine. C'est la première cause de malvoyance et de cécité chez les diabétiques de moins de 50 ans. Le risque croît avec l'évolution du diabète

puisque plus de 75% des sujets présentent les symptômes après deux décennies d'ancienneté de diabète [7]. Le mauvais contrôle de la glycémie amplifie la sévérité de cette complication. Un examen ophtalmologique précoce dès la découverte du diabète, puis une surveillance ophtalmologique régulière tout au long de la vie du diabétique doivent permettre d'éviter l'évolution vers des complications graves de la rétinopathie diabétique [31].

#### **4.1.2. La néphropathie diabétique**

La néphropathie diabétique est l'une des complications microangiopathique les plus fréquentes et les plus redoutables du diabète, qui fait craindre l'évolution vers une insuffisance rénale chronique [32]. Elle peut toucher aussi bien le patient atteint d'un diabète de type 1 que de type 2, ou d'un autre type de diabète, après au moins 5 ans d'évolution.

La néphropathie diabétique typique est secondaire à une hyperglycémie chronique. Cette hyperglycémie va altérer les capillaires du glomérule ; c'est donc typiquement une glomérulopathie [33] (avec une protéinurie majoritairement constituée d'albumine, une hypertension artérielle et un déclin rapide de la filtration glomérulaire) [34].

Il est donc recommandé de débiter le dépistage de la néphropathie diabétique dès le moment du diagnostic en cas de diabète de type 2, car environ 7% des patients présentent déjà une microalbuminurie en raison d'une période souvent cliniquement silencieuse de plusieurs années. Pour le diabète de type 1, le dépistage doit débiter cinq ans après le diagnostic puis annuellement [35].

#### **4.1.3. La neuropathie diabétique**

La neuropathie sensitive et la neuropathie douloureuse sont des polyneuropathies. Ce sont les formes les plus fréquentes d'atteinte neurologique du diabète. Leur incidence augmente avec la durée du diabète, l'équilibre du diabète, l'âge, et d'autres facteurs de risque. L'excès prolongé de sucre dans le sang finit par nuire au fonctionnement du système nerveux. La personne ressent des picotements voire des douleurs ainsi qu'une perte de sensibilité, d'abord aux extrémités (orteils et doigts), puis le long des membres. Cela touche près d'un diabétique sur deux (selon l'OMS). La neuropathie augmente la probabilité d'infection et empêche la cicatrisation des plaies [36].

On estime la prévalence de la polyneuropathie diabétique à 50% chez les diabétiques dont la maladie évolue depuis plus de 20 ans, et également à 50% chez les diabétiques âgés de plus de 70 ans [37].

#### **4.1.4. Pied diabétique**

La survenue d'une plaie, d'une ulcération ou d'une destruction des tissus profonds du pied est une complication redoutée par les patients diabétiques. Lourdes de conséquences, celles-ci sont responsables d'une surmortalité. Elle ne concerne pas tous les patients diabétiques, mais seuls ceux qui présentent une neuropathie périphérique des membres inférieurs liée à un diabète mal contrôlé. L'examen clinique du pied doit être à la fois programmé et systématique chez tout sujet diabétique car mal traité ou négligé, le pied diabétique, peut conduire à l'hospitalisation voire à l'imputation [38].

#### **4.1.5. Les complications cardiovasculaires**

La présence d'un diabète multiplie par 2 à 3, aussi bien chez les femmes que chez les hommes, la mortalité cardiovasculaire en raison des divers effets délétères de l'hyperglycémie sur plusieurs facteurs de risque de maladies cardiovasculaires [39] :

- **Dyslipidémie** : une forte proportion de diabétiques présentent un profil lipidique associé à une hausse du risque de maladies cardiovasculaires (taux élevés de cholestérol-LDL et de triglycérides, faibles taux de cholestérol-HDL)
- **Athérosclérose** : l'excès de sucre et d'insuline favorise la formation de plaques, essentiellement composée de lipides, sur la paroi des vaisseaux. Ce dépôt de graisse est plus généralisé, plus grave et se développe plus rapidement chez les personnes diabétiques par rapport aux non-diabétiques.
- **Hypertension artérielle** : l'hypertension est deux fois plus fréquente chez les personnes atteintes de diabète.

Tous ces facteurs, combinés à une atteinte des petits vaisseaux sanguins (microangiopathie), font en sorte que le diabète de type 2 est associé à [23], [40], [41] :

- ✚ Une augmentation de 2 à 4 fois de l'incidence de maladies coronariennes
- ✚ Une augmentation de 10 fois de l'incidence de maladies vasculaires périphériques
- ✚ Une augmentation de 3 à 4 fois du risque de mortalité prématurée due à des événements cardiovasculaires graves tels l'infarctus du myocarde (IM) ou encore des accidents vasculaires cérébraux (AVC) [42].

## **4.2. Complications métaboliques aiguës**

### **4.2.1. L'hyperglycémie**

Les hyperglycémies sévères sont des formes graves de décompensation aiguës du diabète sucré. Elles font suite à une carence aiguë en insuline ainsi qu'une augmentation des hormones de la contre régulation (glucagon, cortisol, hormone de croissance, catécholamines) [20], [42]

En fonction de la profondeur de la carence insulinaire, deux types d'hyperglycémies sévères peuvent être diagnostiqués :

- L'acidocétose correspond à la production par l'organisme de corps cétoniques entraînant une élévation de l'acidité du sang, conséquence d'une concentration d'insuline trop faible dans l'organisme, en cas de diabète mal compensé par le traitement. Elle s'observe en particulier chez les personnes diabétiques de type 1 [43]. En l'absence de prise en charge, le risque est la survenue d'un coma acidocétosique mortelle.

- Le coma hyperosmolaire survient généralement chez les diabétiques de type 2 sans traitement par insuline, d'un âge avancé, qui n'ont pas conscience de leur diabète ou dont le traitement est négligé. Il est décrit comme l'association d'une forte déshydratation, d'une hyperglycémie sans cétose accompagnée de troubles de la conscience [44].

Dans les deux cas, il s'agit de complications graves pouvant engager le pronostic vital des patients (particulièrement dans le cas du coma hyperosmolaire) [11].

### **4.2.2. L'hypoglycémie**

L'hypoglycémie peut survenir chez tout patient diabétique (diabète de type 1, diabète de type 2 et diabète gestationnel) en cas de traitement par insuline ou par certains médicaments hypoglycémisants (sulfamide hypoglycémisant ou glinide) lorsqu'ils diminuent la glycémie de façon trop importante [46]. La plupart du temps, l'hypoglycémie n'est précédée d'aucun signal d'alerte mais dans la moitié des cas, elle est précédée d'un ou plusieurs signes cliniques parmi lesquels, des sueurs, des tremblements, des palpitations, une sensation de malaise [47].

Une hypoglycémie sévère est une hypoglycémie nécessitant le recours à une tierce personne pour le resucrage, soit une personne de l'entourage, soit une aide médicale (pompiers, médecin). Parfois, il peut se produire des hypoglycémies sévères pouvant entraîner des pertes de connaissance. Le recours à des injections intraveineuses de glucose ou de glucagon sera alors indispensable pour rétablir la glycémie.

## **5. Traitement du diabète**

Les traitements du diabète sont de deux types, les non médicamenteux (traitement hygiéno-diététiques) et les médicamenteux (antidiabétiques oraux et/ou insulinothérapie) et ce, dans le but de rechercher un équilibre glycémique optimal avec un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) < 6,5 %.

### **5.1. Prise en charge du diabète de type 1**

Dans la mesure où la carence de sécrétion d'insuline est la caractéristique essentielle du diabète de type 1, l'insulinothérapie, nécessaire pour compenser l'insuffisance de production du pancréas, constitue la seule option thérapeutique en association aux mesures hygiéno-diététiques.

La dose quotidienne d'insuline dépend de nombreux facteurs : âge, poids, puberté, ancienneté du diabète, répartition des apports alimentaires au long de la journée, niveau d'activité physique, habitudes de vie, autres maladies, etc [45].

Les schémas thérapeutiques actuels jonglent avec les différents types d'insulines à dispositions, ceux-ci dépendent essentiellement de leur rapidité de passage dans la circulation sanguine ainsi que de leur durée d'action [32], [45], [47] :

➤ **Les analogues rapides de l'insuline ou insulines ultra-rapides :**

Les analogues se caractérisent par une durée d'action très brève avec un début d'action 15 minutes après l'injection, un pic d'action 30 minutes après, avec une durée d'action de 4 à 5 heures. Elles se présentent sous forme de flacons et de cartouches pour stylos injecteurs, et de stylos injecteurs préremplis jetables.

➤ **Les insulines à action rapide :**

Ce sont des insulines d'origine humaine qui récréent le pic postprandial. Elles commencent à agir environ 20 minutes après l'injection, elles atteignent leurs pics (efficacité maximale) en 1 à 3 heures, et ont une durée d'action de 6h. Ils se présentent sous les mêmes formes que les analogues rapides de l'insuline.

➤ **Les insulines d'action intermédiaires :**

Sont également appelées insulines isophanes ou NPH (Neutre Protamine Hagedorn), elles ont un début d'action dans les 90 minutes après l'injection, elles atteignent leurs pics environ 4h heures plus tard et dure environ 12 à 20 heures.

➤ **Les insulines pré-mélangées :**

Elles résultent d'un mélange en proportions variées d'insuline rapide (ou d'analogue rapide) et d'insuline de durée d'action intermédiaire. Ces mélanges permettent d'obtenir une action rapide (15 à 30 minutes) mais également, une action prolongée dans le temps (12 à 16 heures).

➤ **Les analogues lents de l'insuline :**

À action longue commencent à agir en 1 heures environ, mais elles n'atteignent pas de pic et dure environ 24 heures, et dans certains cas elles peuvent durer plus longtemps que cela.

## 5.2. Prise en charge du diabète de type 2

La prise en charge initiale repose sur un traitement non médicamenteux associant des mesures diététiques et une activité physique régulière. Un antidiabétique oral est indiqué si l'HbA1c reste supérieur à 7% après 4 à 6 mois de régime et d'activité physique régulière.

Le choix des antidiabétiques oraux est orienté par les effets indésirables de chaque classe et les risques associés en fonction du profil du patient [27]. L'objectif glycémique doit être individualisé en fonction du profil du patient.

On distingue plusieurs classes d'antidiabétiques oraux en fonction de leur mécanisme d'action:

- **Les Biguanides :** Elle lutte contre l'insulinorésistance en améliorant la sensibilité cellulaire périphérique à l'insuline en facilitant l'entrée du glucose dans les cellules (foie, muscles..) en vue de son utilisation. Elle réduit l'hyperglycémie sans induire d'accident hypoglycémique. Elle permet également de diminuer la production hépatique du glucose en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse. Enfin, elle agit sur le métabolisme lipidique : elle réduit le cholestérol total, le LDL cholestérol et les triglycérides totaux. La metformine est la seule substance de cette famille actuellement disponible. Elle est généralement prescrite comme premier traitement chez les diabétiques de type 2.
- **Les Sulfamides hypoglycémiantes :** ce sont des insulinosécréteurs : ils stimulent de façon continue la sécrétion d'insuline par le pancréas, quel que soit le niveau de glycémie. Ils diminuent également la production hépatique de glucose en freinant la néoglucogenèse.
- **Les Glinides :** Leur mécanisme d'action est proche de celui des sulfamides hypoglycémiantes en bloquant le canal potassique ATP-dépendant de la cellule bêta, le répaglinide stimule la sécrétion d'insuline par le pancréas, quel que soit le niveau de glycémie.
- **Les Stimulants des incretines :** Les incretines sont des hormones intestinales, sécrétées par l'intestin lors des repas. Elles stimulent la sécrétion d'insuline et diminuent celle de glucagon. Le Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) fait partie de l'une de ces incretines. Pour augmenter la disponibilité en GLP-1, deux classes de médicaments sont commercialisées :
  - **Les analogues du GLP-1 :** ils reproduisent les effets du GLP-1. Ils sont administrés par voie sous-cutanée (Injectables).

- **Les gliptines ou inhibiteurs de la DPP-4** : elles empêchent la dégradation des incretines (GLP-1) en inhibant l'enzyme responsable de leur dégradation : la dipeptidyl-peptidase-4 ou DPP-4. Elles freinent également la sécrétion de glucagon, ralentit la vidange gastrique et réduit la prise alimentaire. Elles sont administrées par voie orale.
- **Les Inhibiteurs des alphaglucosidases** : 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). Ainsi, son administration permet de diminuer l'absorption digestive des glucides d'origine alimentaire et donc de réduire l'hyperglycémie postprandiale tout en limitant les fluctuations glycémiques nycthémerales.
- **Les inhibiteurs du SGLT2** : La dapagliflozine est le premier représentant d'une nouvelle classe d'antidiabétiques, les gliflozines. Elle n'a pas d'action sur la sécrétion d'insuline. Son action se situe au niveau rénal, elle inhibe le principal transporteur (SGLT2) chargé de la réabsorption tubulaire du glucose vers la circulation et favorise ainsi son élimination dans l'urine.  
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

Ces médicaments nécessitent que le pancréas conserve une certaine capacité sécrétoire d'insuline. Ils ne s'adresseront donc qu'au traitement du diabète de type 2 [26], [28], [48].

Dans certains cas, une insulinothérapie peut être instaurée chez des patients ayant un diabète de type 2, soit parce qu'ils ont des contre-indications à l'utilisation des anti-diabétiques oraux (ex : IR sévère), soit parce que les traitements hypoglycémisants n'ont pas permis d'atteindre les objectifs glycémiques.

# **CHAPITRE IV : LES ENZYMES DIGESTIVES ET LE DIABÈTE**

Notre étude expérimentale sur l'activité antihyperglycémiant a été réalisée sur deux enzymes (l' $\alpha$ -glucosidase et l' $\alpha$ -amylase). Pour cela, nous avons 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.

## **1. Les enzymes digestives et l'absorption des glucides dans la régulation de la glycémie postprandiale**

Les enzymes sont des protéines fabriquées par les êtres vivants et destinées à provoquer ou faciliter des réactions chimiques indispensables à la vie. Il existe des dizaines de milliers d'enzymes, chacune adaptée à une réaction chimique particulière.

Dans le contexte de la digestion, les enzymes ont pour fonction de fractionner les molécules complexes en éléments plus simples et plus facilement absorbables par le tube digestif.

L' $\alpha$ -amylase et l' $\alpha$ -glucosidase sont des enzymes responsables de la dégradation des glucides (hydrates de carbone) en plus petites unités de glucose, au niveau de l'intestin grêle. Cette dégradation permet l'absorption du glucose, produit majeur de l'ensemble des processus digestifs, qui représente le substrat énergétique utilisé par la majorité des cellules de l'organisme pour générer de l'énergie ou pour synthétiser le glycogène sous forme de réserve glucidique [49].

### **1.1. Digestion des glucides**

Les glucides sont l'un des trois macronutriments de l'alimentation humaine, avec les protéines et les lipides. Ces molécules contiennent des atomes de carbone, d'hydrogène et d'oxygène. Les glucides jouent un rôle important dans le corps humain, ils agissent comme source d'énergie, aident à contrôler le métabolisme de la glycémie et de l'insuline, participent au métabolisme du cholestérol et des triglycérides et aident à la fermentation. Le tube digestif commence à décomposer les glucides en glucose, qui est utilisé pour l'énergie, lors de la consommation. Les glucides apportés par l'alimentation comprennent : les amidons (polysaccharides), les sucres (disaccharide et monosaccharide) et les fibres.

La digestion des glucides est assez simple : Les monosaccharides s'absorbent directement au niveau de l'intestin pour rejoindre la circulation sanguine. Par contre, les disaccharides (saccharose, maltose, lactose) et les polysaccharides doivent subir une hydrolyse enzymatique par l' $\alpha$ -glucosidase pour être transformés en monosaccharides absorbables (glucose, galactose et fructose), c'est uniquement sous cette forme qu'ils pourront être absorbés par les entérocytes. Cette digestion des glucides est quasiment complète dès le jéjunum moyen en situation physiologique [19].



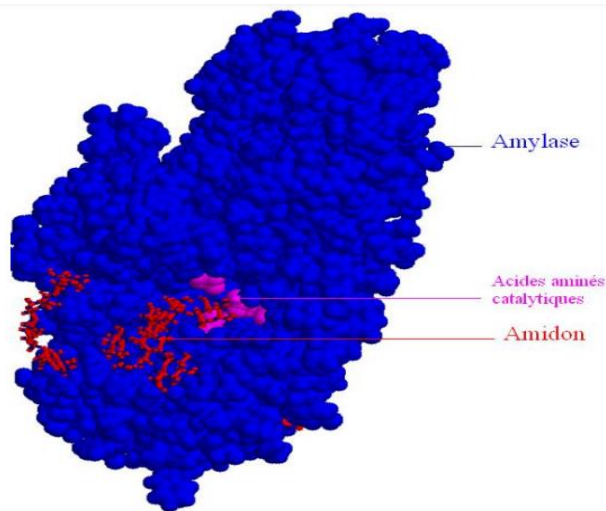
**Figure 14 : Structure de l' $\alpha$ -glucosidase**

*La figure 5 ci-dessus illustre la structure de l' $\alpha$ -glucosidase, déterminée à l'aide de PDB (La base de données des protéines).*

## **1.2. Digestion de l'amidon : les $\alpha$ -amylases salivaire et pancréatique**

La digestion de l'amidon débute dans la bouche pendant la mastication grâce à une enzyme de la salive : l'amylase salivaire. Cette première décomposition de l'amidon est arrêtée par l'acidité de l'estomac mais reprend dans le duodénum grâce à l'action des amylases pancréatiques.

L'action successive de ces amylases conduit à l'apparition d'un sucre simple, le maltose, qui lui-même sera hydrolysé en polymère de glucose et autres produits, c'est uniquement sous cette forme qu'ils pourront être absorbés par l'intestin [50].



***Figure 15 : Structure du complexe Amylase pancréatique humain (HPA) – Amidon [51]***

La figure ci-dessus montre le site de liaison du ligand (Amidon) à la surface de l'HPA. Le site 1 est situé dans la fente du site actif, et les sites 2 à 10 sont éloignés de cette région et peuvent avoir le potentiel de lier des éléments de granules d'amidon.

## **2. Rôle de la digestion enzymatique des glucides dans la régulation de la glycémie postprandiale.**

La digestion enzymatique des glucides et leur absorption ultérieure par la muqueuse intestinale interviennent dans la régulation de la glycémie postprandiale, correspond à la période de 4 à 6 heures après un repas durant laquelle les glucides sont hydrolysés et absorbés progressivement au niveau intestinal [52]. Cette fonction est prise en compte dans la stratégie thérapeutique du diabète, par l'élaboration de recommandations nutritionnelles ainsi que dans le mécanisme d'action des antidiabétiques oraux.

L'inhibition des enzymes digestives induit l'intolérance des carbohydrates, la satiété et la perte de poids et prolonge le vide gastrique. Ils ont ainsi un potentiel thérapeutique pour le traitement de l'obésité et du diabète non insulino-dépendant. Les niveaux de glucose des diabétiques peuvent être contrôlés après les repas par l'administration d'un inhibiteur de ces enzymes telles que l'acarbose, un inhibiteur des  $\alpha$ -glucosidases d'origine microbienne à base d'azote, permettant de diminuer l'hyperglycémie postprandiale et de réduire le risque de complications cardiovasculaires chez les diabétiques.

**DEUXIÈME PARTIE : PARTIE  
EXPERIMENTALE :  
ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ  
ANTIOXYDANTE ET  
ANTIHYPERGLYCÉMIANTE**

Cette partie vise à évaluer l'activité anti-hyperglycémiant et le pouvoir antioxydant in vitro d'une série de sept molécules dérivées de pyridazinone a motif oxadiazole. Nous avons réalisé tous les tests au niveau du Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie sous l'encadrement du professeur My. El Abbes FAOUZI.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à la glycémie postprandiale. En effet, ce dernier s'avère important puisque l'augmentation du taux de glucose après les repas est l'une des principales raisons des problèmes liés au diabète. La recherche de nouveaux composés dotés d'activités inhibitrices des alpha-glucosidases intestinales est une approche essentielle pour le contrôle de l'hyperglycémie postprandiale et des complications qu'elle entraîne.

L' $\alpha$ -glucosidase est l'enzyme principale utilisée pour cette étude mais nous nous sommes également intéressés à l'effet que peuvent présenter nos produits sur une autre enzyme digestive : l' $\alpha$ -amylase.

Il faut mentionner que les études de l'activité inhibitrice de la série étudié sur les enzymes  $\alpha$ -glucosidase et  $\alpha$ -amylase ont été réalisées au sein du laboratoire de Pharmacologie mais les résultats de cette étude ne sont pas encore publiés.

## **1. Présentation et structure des composés étudiés**

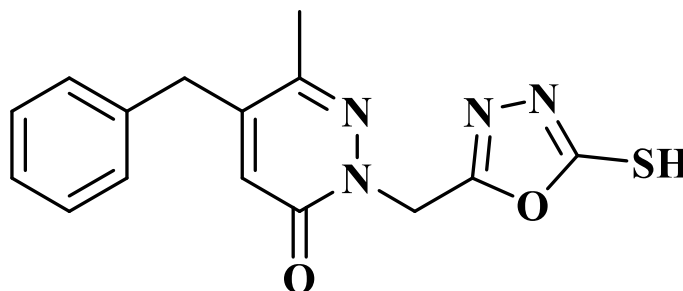
L'étude de l'activité antihyperglycémiant et antioxydante a été réalisée sur sept produits dérivés du 2-((5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-6-methylpyridazin-3(2H)-one, synthétisé au sein du laboratoire de Toxicologie de la faculté de Médecine et Pharmacie de Rabat.

Pour faciliter la lecture de ce travail, les composés seront numérotés de la façon suivante : **O1, O2, O3,etc**

**Produits dérivés du 2-((5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthyl)-6-méthylpyridazin-3(2H)-one**

**Produit 1**

- 5-bénzyl-2-((5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthyl)-6-méthylpyridazin-3(2H)-one



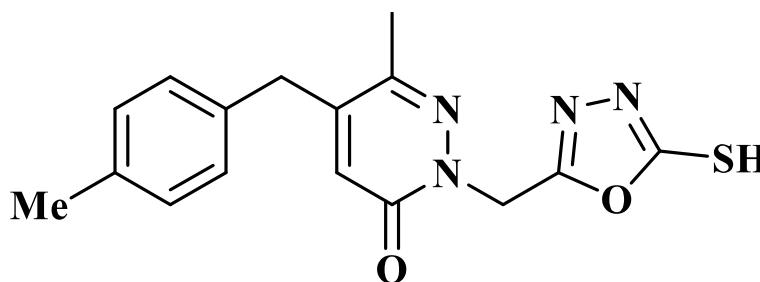
**O1**

Formule brute :  $C_{15}H_{14}N_4O_2S$

Masse molaire : 314,08

**Produit 2**

- 5-(4-méthylbénzyl)-2-((5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthyl)-6-méthylpyridazin-3(2H)-one



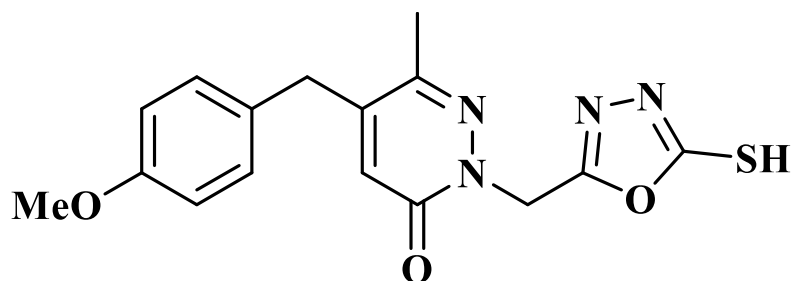
**O2**

Formule brute :  $C_{16}H_{16}N_4O_2S$

Masse molaire : 328,10

### Produit 3

- 5-(4-méthoxybénzyl)-2-((5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthyl)-6-méthylpyridazin-3(2H)-one



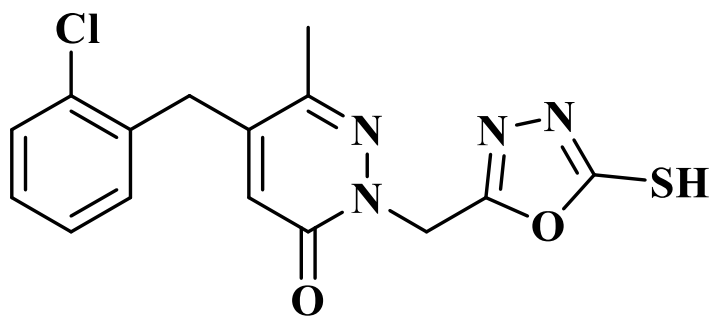
### O3

Formule brute :  $C_{16}H_{16}N_4O_3S$

Masse molaire : 344,09

### Produit 4

- 5-(4-chlorobénzyl)-2-((5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthyl)-6-méthylpyridazin-3(2H)-one



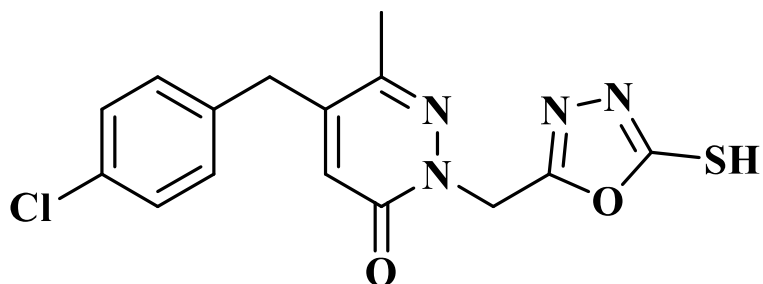
### O4

Formule brute :  $C_{15}H_{13}ClN_4O_2S$

Masse molaire : 348,04

### Produit 5

- 5-(2-chlorobenzyl)-2-((5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthyl)-6-méthylpyridazin-3(2H)-one



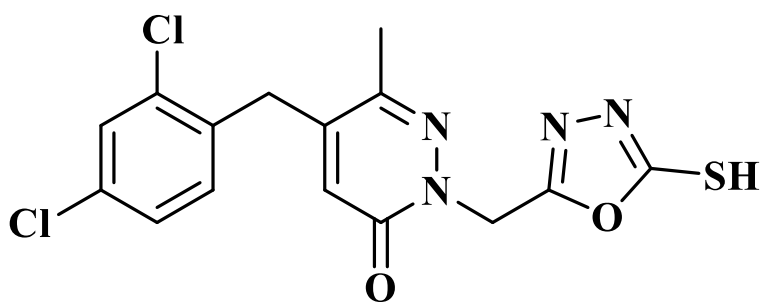
**O5**

Formule brute :  $C_{15}H_{13}ClN_4O_2S$

Masse molaire : 348,04

### Produit 6

- 5-(2,4-dichlorobenzyl)-2-((5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthyl)-6-méthylpyridazin-3(2H)-one



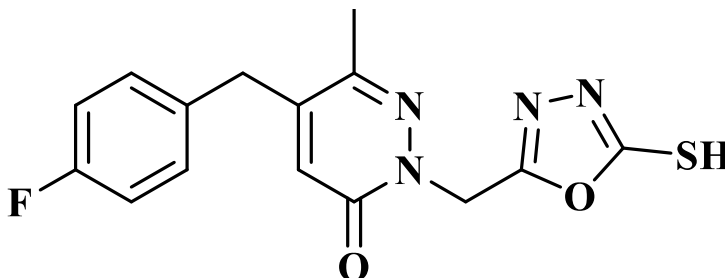
**O6**

Formule brute :  $C_{15}H_{12}Cl_2N_4O_2S$

Masse molaire : 382,01

## Produit 7

- 5-(4-fluorobenzyl)-2-((5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthyl)-6-méthylpyridazin-3(2H)-one



**O7**

Formule brute :  $C_{15}H_{13}FN_4O_2S$

Masse molaire : 332,07

## **2. Études de l'activité antihyperglycémique in vitro d'une série de dérivés de pyridazinones**

Le contrôle de l'hyperglycémie postprandiale est l'une des stratégies importantes de la prise en charge du diabète sucré. Deux méthodes sont utilisées pour l'évaluation de l'activité antihyperglycémique et donc antidiabétique des dérivés de pyridazinone (pyridazinone-oxadiazole), à savoir : le test enzymatique d'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase et le test enzymatique d'inhibition de l' $\alpha$ -amylase.

### **2.1. Test enzymatique d'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase**

Très largement répandues chez les procaryotes et les eucaryotes, les  $\alpha$ -glucosidases sont des enzymes clés de l'hydrolyse des hydrates de carbone. Elles agissent sur de nombreux osides, dégradant les disaccharides, oligosaccharides et polysaccharides (glycogène, amidon...) pour libérer le glucose terminal de l'extrémité non réductrice des polymères de glucides. Ces

enzymes sont présentes sur les cellules tapissant l'intestin grêle, ce qui permet aux monosaccharides libérés d'être absorbés par l'intestin. L'inhibition de ces systèmes enzymatiques réduit donc le taux de digestion des glucides [53].

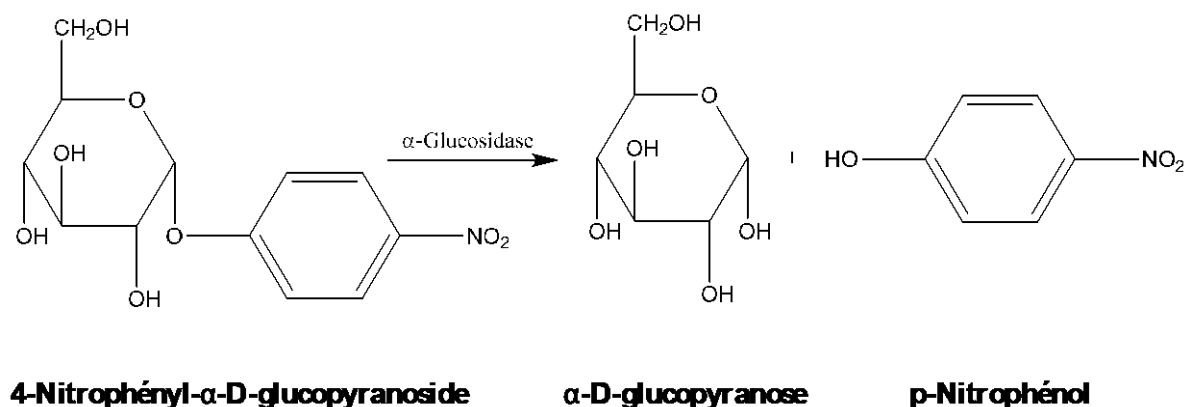
Les inhibiteurs des alpha-glucosidases sont des saccharides agissant en tant qu'inhibiteurs compétitifs par diminution de la dégradation des carbohydrates (oligo- et polysaccharides) en monosaccharides absorbables.

Ils sont utilisés pour abaisser les taux de glucose sanguin postprandial entraînant ainsi une amélioration des taux d'HbA1c chez les patients atteints de diabète de type 2, ce qui réduit le risque de complications cardiovasculaires.

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases peuvent être utilisés en monothérapie, en association avec un régime approprié pour le diabète et de l'exercice physique, ou en association avec d'autres médicaments antidiabétiques.

### **Principe**

Cette méthode est basée sur l'inhibition de l'enzyme  $\alpha$ -glucosidase qui est responsable de l'hydrolyse du pNPG (4-Nitrophényl- $\alpha$ -D-glucopyranoside) en  $\alpha$ -D-glucopyranose et en p-Nitrophénol de couleur jaune, dont l'absorbance est mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 405 nm



***Figure 16 : Réaction d'hydrolyse du pNPG par l' $\alpha$ -glucosidase***

## Réactif

- Tampon phosphate (0,1M, pH = 6,7)
- Enzyme :  $\alpha$ -glucosidase (du *Saccharomyces cerevisiae* (E.C.3.2.1.20) [Sigma]), sous forme lyophilisée, sa masse moléculaire est de 63 kDa, conservée à + 4°C
- DMSO (Diméthylsulfoxyde) : solvant polaire organique pour solubiliser les produits.
- Substrat : pNPG (4-Nitrophényl  $\alpha$ -D-glucopyranoside)
- Carbonate de sodium ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) 0,1 M : solution utilisée pour arrêter la réaction enzymatique.

## Protocole expérimental

- ✓ **Préparation de la solution Tampon** : 1.74g de  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  + 1.3609g de  $\text{H}_2\text{KPO}_4$  dans 100 ml d'eau distillée.
- ✓ **Préparation d'enzyme** : 50 $\mu\text{L}$  d' $\alpha$ -glucosidase est solubilisé dans 8 mL de solution tampon phosphate (0.1 M, pH 6,7).
- ✓ **Préparation du substrat** : 6 mg de pNPG dans 20 ml de solution tampon (pH = 6.7).
- ✓ **Préparation de carbonate de sodium ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ )** : 1.06 g de carbonate de sodium est solubilisé dans 100mL d'eau distillée.

## Préparation des échantillons :

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

L'activité inhibitrice de l' $\alpha$ -glucosidase des produits testés a été réalisée par le mélange de 150 $\mu\text{L}$  d'échantillons (10 $\mu\text{L}$  Ech + 140 $\mu\text{L}$  de tampon) ajoutés à 100 $\mu\text{L}$  de tampon phosphate 0,1M (pH = 6,7) contenant la solution d'enzyme  $\alpha$ -glucosidase (0,1U/mL), ensuite les tubes ont été incubés à 37°C pendant 10 min. Après la pré-incubation, 200 $\mu\text{L}$  de solution de 1mM de pNPG dans un tampon phosphate 0,1M (pH = 6,7) ont été ajoutés. Les mélanges réactionnels ont été incubés à 37 °C pendant 30 min. Après incubation, 1mL de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0,1M a été ajouté dans chaque tube pour arrêter la réaction.

L'activité enzymatique de nos échantillons de pyridazinones est quantifiée en mesurant le p-nitrophénol libéré dans le milieu réactionnel, par spectrophotométrie à une longueur d'onde de **405 nm**.

L'activité inhibitrice de l' $\alpha$ -glucosidase a été exprimée en pourcentage d'inhibition, et les valeurs  $IC_{50}$  (concentration d'inhibiteur nécessaire pour inhiber 50% de l'enzyme activé) ont été déterminées en  $\mu\text{mol/ml}$  et obtenue à l'aide du logiciel GraphPad Prism 5. L'acarbose est toujours utilisé comme témoin positif (Standard).

### **Calcul du pourcentage d'inhibition**

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

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

## **2.2. Test enzymatique d'inhibition de l' $\alpha$ -amylase**

L'amylase (ou alpha-amylase) est une enzyme digestive classée comme glycosidase ou saccharidase, c'est-à-dire une enzyme qui hydrolyse les polysaccharides en unités plus petites (glucose, maltose et dextrine).

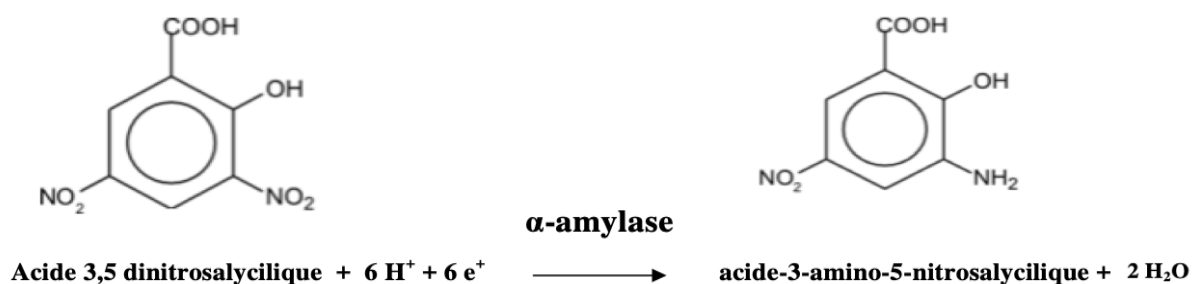
La fonction principale de l'amylase est de participer à la digestion des glucides provenant de la nourriture ingérée. Elle joue notamment un rôle prépondérant dans la dégradation de l'amidon, constitué de glucides.

Il existe 2 types d'enzyme alpha-amylase : l'amylase salivaire, produit par des sécrétions exocrines des parotides (les glandes salivaires) et qui est présente dans la salive, et l'amylase pancréatique, produit par le pancréas et qu'on retrouve dans le suc pancréatique.

Le potentiel inhibiteur de l' $\alpha$ -amylase a été étudié en réagissant les différentes concentrations des produits avec l'enzyme  $\alpha$ -amylase et la solution d'amidon.

### Principe

L'analyse du pouvoir inhibiteur d' $\alpha$ -amylase de nos produits a été réalisée in vitro, par dosage colorimétrique basé sur la quantification du glucose libéré dans le milieu réactionnel. Grâce aux propriétés réductrices du sucre, l'acide 3,5-dinitrosalicylique (DNS) qui joue le rôle d'oxydant est réduit en acide 3-amino-5-nitrosalicylique (figure 17) selon la réaction suivante :



**Figure 17 : Réduction du DNS par l' $\alpha$ -amylase**

### Réactif

- Solution tampon phosphate (0.02M pH= 6,9)
- Enzyme :  $\alpha$ -amylase ( $\alpha$ -amylase du pancréas humain (E.C.3.2.1.1))
- DMSO (Diméthylsulfoxyde) : solvant polaire organique utilisé pour solubiliser les produits
- Substrat : amidon
- Indicateur colorimétrique : DNS (Acide 3,5-dinitro salicylique)
- Hydroxyde de sodium
- Tartrate de sodium et de potassium.

## Protocole expérimental

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

## Préparation des échantillons :

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

L'activité inhibitrice de l' $\alpha$ -amylase des produits testés a été réalisée par le mélange de 250 $\mu\text{L}$  d'échantillons (10 $\mu\text{L}$  Ech + 240 $\mu\text{L}$  de tampon) ajoutés à 250 $\mu\text{L}$  de tampon phosphate de sodium 0,02M (pH = 6,9) contenant la solution d'enzyme  $\alpha$ -amylase (240 UI/mL), ensuite les tubes ont été incubés à 37°C pendant 20 min. Après la pré-incubation, 250  $\mu\text{L}$  de solution d'amidon a 1% dans un tampon phosphate de sodium 0,02M (pH = 6,9) ont été ajoutés. Les mélanges réactionnels ont été incubés à 37 °C pendant 15 min. Après incubation, 1 mL d'acide dinitro salicylique (DNS) a été ajouté dans chaque tube puis on incube le mélange réactionnel dans un bain d'eau bouillante pendant 10 min. Enfin, le mélange réactionnel est dilué en ajoutant 1mL d'eau distillée.

L'absorbance est mesurée à **540 nm** au spectrophotomètre.

L'acarbose a été utilisé comme témoin positif (standard).

Le DNS forme quantitativement avec le sucre, un complexe donnant une coloration rouge-orangé proportionnelle à la concentration d'ose libérée par l'hydrolyse de l'amidon sous l'action de l' $\alpha$ -amylase. L'activité inhibitrice des dérivés de pyridazinones sur l' $\alpha$ -amylase s'exprime donc par la diminution de la quantité de glucose libérée dans le milieu réactionnel.

L'activité inhibitrice de l' $\alpha$ -amylase a été exprimée en pourcentage d'inhibition, et les valeurs  $IC_{50}$  ont été déterminées en  $\mu\text{mol/ml}$  et obtenue à l'aide du logiciel GraphPad Prism5.

### **3. Études de l'activité antioxydante in vitro d'une série de dérivées de Pyridazinones**

De nombreuses méthodes physicochimiques permettent d'évaluer l'activité antioxydante d'un produit. La plupart de ces méthodes sont basées sur l'utilisation de systèmes (espèces chimiques) qui génèrent des radicaux et qui sont mélangés à d'autres substances capables de détecter ces mêmes radicaux.

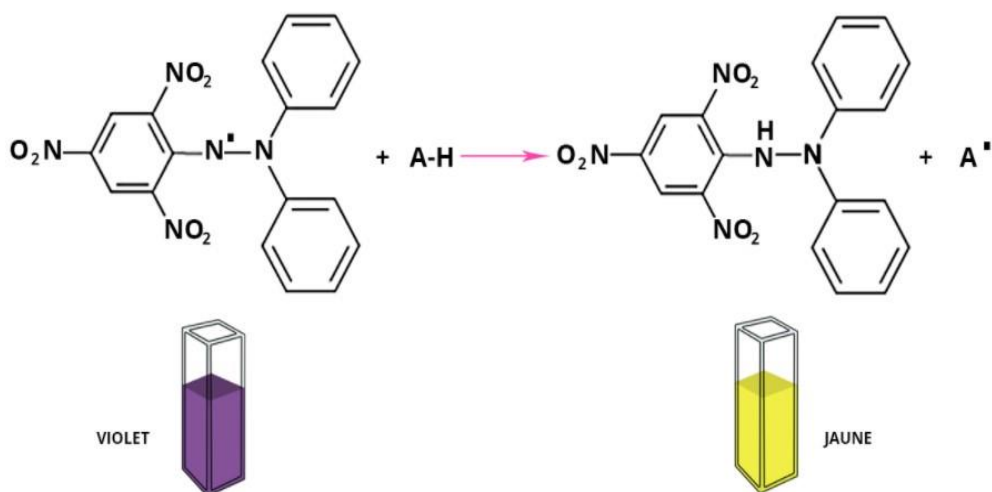
L'évaluation du pouvoir antioxydant a été réalisée en utilisant trois méthodes : celle du piégeage du radical libre DPPH, celle de la réduction du fer FRAP, et celle du piégeage du radical cationique par l'ABTS.

#### **3.1. Mesure du pouvoir antioxydant par le test DPPH**

##### **Principe**

Le DPPH (2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyl) est un radical libre stable de couleur violette intense. Il possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote. Lorsqu'il est mélangé avec une substance qui peut donner un hydrogène (antioxydant), le DPPH (2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyl) se réduit en DPPHH (2,2 Diphényle-1-picryl-hydrazine) de couleur jaune.

La mesure de l'efficacité d'un antioxydant se fait en mesurant la diminution de la coloration violette par spectrophotométrie à 517nm.



**Figure 18 : Réduction du radical DPPH**

La capacité antioxydante est rapportée par rapport à un antioxydant de référence, l'acide ascorbique, qui correspond à l'analogue de la vitamine C.

### **Réactifs**

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

### **Mode opératoire**

Une solution méthanolique de DPPH<sup>•</sup> a été préparée en dissolvant 3,9 mg de ce produit dans 50 ml de méthanol, puis, à 50 µl d'extrait à une concentration donnée sont ajoutés 250 µl de la solution de DPPH et 1,20 mL de méthanol.

Les extraits ainsi que la référence (acide ascorbique) sont testés à différentes concentrations (250 - 125 - 62,5 - 31,25 - 15,62 - 7,81 µM) ; puis les absorbances ont été mesurées à **517 nm** après 30 minutes d'incubation à l'obscurité.

Trois essais ont été effectués pour chaque concentration de produit testé.

L'activité antioxydante liée à l'effet de piégeage du radical DPPH<sup>·</sup> est exprimée en pourcentage d'inhibition (I%) à l'aide de la formule suivante :

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

I % : pourcentage de l'activité antiradicalaire.

As0 : absorbance du control négatif.

As1 : absorbance de l'échantillon en présence de l'antioxydant à différentes concentrations.

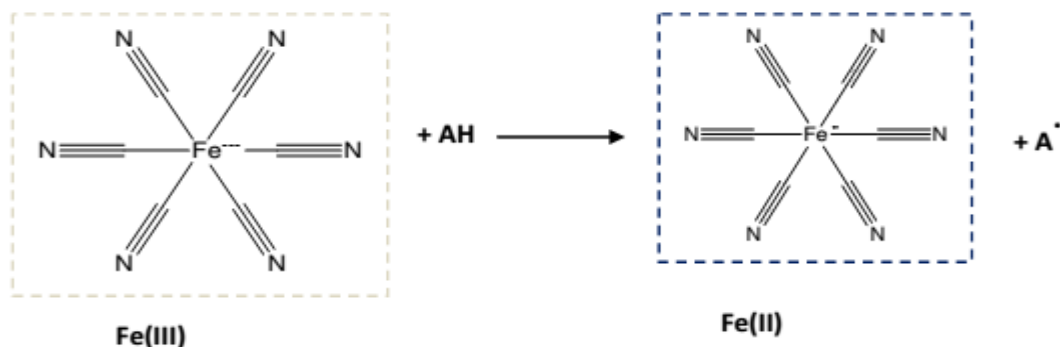
La valeur IC<sub>50</sub> (concentration de l'antioxydant nécessaire pour neutraliser 50% des radicaux libres) se détermine en mmol/L et est obtenue en utilisant le logiciel GraphPad Prism 5.

### **3.2. Mesure du pouvoir réducteur par le test FRAP (Ferric reducing antioxydant power)**

#### **Principe**

La méthode FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) est un test direct et rapide, utilisé pour déterminer l'activité antioxydante des produits étudiés dans un milieu neutre. Elle est basée sur la réduction de l'ion ferrique (Fe<sup>3+</sup>) présent dans le complexe ferrocyanure de potassium, en ion ferreux (Fe<sup>2+</sup>) par un composé antioxydant qui a le pouvoir de céder des électrons. La réaction est révélée par le virement de couleur jaune du fer ferrique (Fe<sup>3+</sup>) en couleur bleu vert du fer ferreux (Fe<sup>2+</sup>), l'intensité de cette coloration est mesurée par spectrophotométrie à **700 nm**. Une augmentation de l'absorbance correspond à une augmentation du pouvoir réducteur des composés testés.

La méthode est standardisée par rapport à l'acide ascorbique (standard).



**Figure 19 : Mécanisme réactionnel intervenant lors du test FRAP entre le complexe ferricyanide ferrique Fe(III) et un antioxydant (AH)**

### **Réactifs**

- Solution tampon phosphate
- Ferricyanure de potassium ( $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ )
- Acide trichloracétique (TCA)
- Eau distillée
- Trichlorure de fer ( $\text{FeCl}_3$ )
- Méthanol
- Acide ascorbique
- Diméthylsulfoxyde (DMSO)

### **Mode opératoire**

1ml de solution de méthanol, ainsi que chaque produit testé à 1mM a été mélangé avec 2,5ml de tampon phosphate ( $\text{K}_2\text{HPO}_4 + \text{H}_2\text{KPO}_4$ , 0,2M, pH 6,6) et 2,5ml de ferricyanure de potassium ( $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ) à 1%. Le mélange a ensuite été incubé à 50°C pendant 20 min pour réduire le ferricyanure  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$  en ferrocyanure  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ . 2,5 ml d'acide trichloroacétique à 10% a été ajoutée au mélange pour arrêter la réaction. Le mélange a ensuite été centrifugé à 3000 tr/min pendant 10 min. Enfin, un volume de 2,5ml du surnageant a été mélangé avec 2,5ml d'eau distillée et 0,5ml de solution de  $\text{FeCl}_3$  (0,1%). Immédiatement après cela, l'absorbance a été mesurée à **700 nm**.

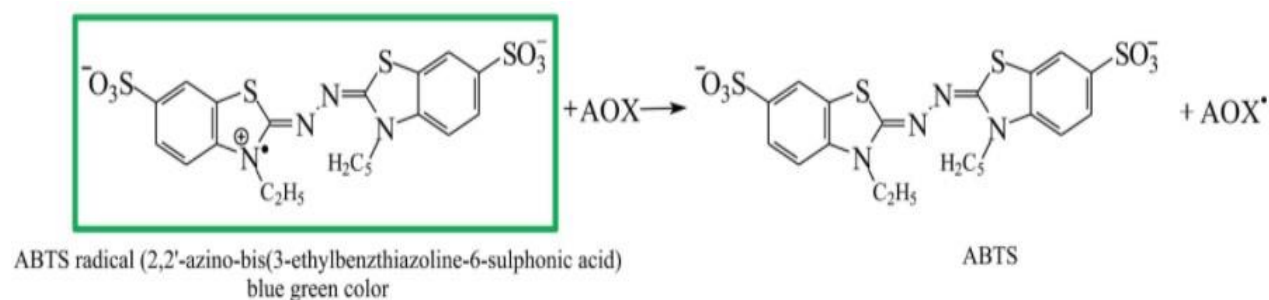
**PS**: des valeurs d'absorbance accrues indiquent un pouvoir réducteur plus élevé.

### 3.3. Mesure du pouvoir antioxydant par le test ABTS

#### Principe

Le test de décoloration de l'ABTS est basé sur la capacité d'un antioxydant à réduire le radical cationique ABTS<sup>•+</sup> (acide 2,2-azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)) de coloration bleu-vert en le transformant en ABTS<sup>+</sup> incolore (forme non radicalaire). Le radical préformé ABTS<sup>•+</sup> est généré en présence d'ion persulfate.

Le radical ABTS<sup>•+</sup> se forme par arrachement d'un électron e<sup>-</sup> à un atome d'azote de l'ABTS. En présence d'antioxydant donneur d'atome hydrogène, le radical d'azote concerné piège un H<sup>+</sup>, conduisant à l'ABTS<sup>+</sup>, ce qui entraîne la décoloration de la solution. Cette décoloration du radical est mesurée par spectrophotométrie à **734 nm** et elle est proportionnelle à la concentration de l'antioxydant.



**Figure 20 : Réduction du radical ABTS<sup>•+</sup> en ABTS<sup>+</sup> après la réaction avec un antioxydant**

Une comparaison est faite avec un antioxydant de référence : l'Acide ascorbique

La décroissance de l'absorbance causée par l'antioxydant reflète la capacité de capture du radical libre.

#### Réactifs

- ABTS (acide 2,2 -azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)).
- Persulfate de potassium (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>)
- Méthanol
- Acide ascorbique

## **Mode opératoire**

Une solution de cation radicalaire d'ABTS (ABTS<sup>o+</sup>) a été préparée par la réaction entre 10 ml d'ABTS à 2 mM dans H<sub>2</sub>O et 100 µl de persulfate de potassium (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) à 70 mM à température ambiante dans l'obscurité pendant 16 h. La solution ABTS<sup>o+</sup> a ensuite été diluée avec du méthanol jusqu'à obtention d'une absorbance de 0,70 à 734 nm.

Les échantillons ont été préparés en triple en diluant 200 µl de composés dans 2 ml de la solution ABTS<sup>o+</sup> diluée dans le méthanol et laissés réagir pendant 1 min. L'absorbance a été enregistrée par spectrophotomètre à **734 nm**.

## **4. Étude de la toxicité aigüe :**

L'objectif principal de cette partie est de déterminer la toxicité aigüe des dérivés de pyridazinones-oxadiazoles. Nous avons investigué la toxicité aigüe par voie orale, car c'est la voie usuelle impliquée dans les conditions normales pour l'homme. Cette étude sera menée conformément aux lignes directives de l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE) [52].

### **4.1. Produits testés**

Les produits testés sont : O2 et O3 de la famille des pyridazin-3(2H)-ones, à une dose de 2g/kg.

### **4.2. Modèles d'animaux expérimentaux**

Les souris suisses ont été utilisées tout au long de l'étude. Elles ont été élevées au niveau de l'animalerie de la Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. Lors des expériences, tous les animaux ont été maintenus dans une pièce maintenue dans des conditions environnementales contrôlées de 23 ±1 °C et de 12 heures de cycle d'obscurité et ont librement accès à de l'eau et à un régime alimentaire standard. Les animaux soumis à l'administration orale de produits testés ont été mis à jeun 16h avant l'expérience (sans supprimer l'eau).

### **4.3. Protocole expérimentale : Administration des composés à tester et observation**

Deux groupes de 3 souris femelles, pesant 20-25g, a été mis à jeun pendant la nuit et traité par voie orale avec les composés à tester à la dose de 2g/kg, à raison de 1ml/100g de poids corporel de souris. Les produits testés sont administrés à l'aide d'une sonde gastrique en une dose unique, par gavage des animaux à jeun. Le groupe de souris témoin a reçu uniquement de l'eau distillé par voie orale.

Les animaux traités ont été observés individuellement, principalement pendant les premières 30 minutes après l'administration de la substance, puis régulièrement pendant les premières 24 heures et quotidiennement pendant 14 jours.

Une fiche individuelle étant établie pour chaque animal, nous avons noté toutes les observations, afin de détecter tous signes potentiels de toxicité aiguë :

- Modifications de la peau, des poils, des yeux et des muqueuses,
- Modification du comportement, augmentation ou diminution de l'activité motrice,
- Tremblement, convulsion, salivation, diarrhée, léthargie, sédation,
- Coma, taux de mortalité.

Le poids corporel de chaque souris a été enregistré avant l'administration de la substance d'essai, puis, toutes les 24 heures, pendant 14 jours. Il est possible de calculer des évaluations d'intervalle pour la  $DL_{50}$ , plus l'intervalle est étroit et meilleure est l'évaluation de la  $DL_{50}$ .



**Figure 22 : Gavage par voie orale**



**Figure 21 : Sonde gastrique des souris**

## 5. Étude de la tolérance orale au glucose

Le test *ex-vivo* de tolérance orale au glucose (TTOG) ou Oral sucrose tolérance test (OSTT) a été réalisé en administrant les différents produits à tester sur des souris normoglycémique. Le principe de ce test consiste à étudier l'effet de l'administration des substances **O2** et **O3** sur l'évolution de l'hyperglycémie post-prandial provoqué par l'administration d'amidon.

### **Protocole expérimentale :**

Pour cela, 20 souris femelles normoglycémiques de poids moyen 25-30 grammes, ont été répartis en 4 groupes de 5 souris, mis à jeun 18 heures la veille et traité comme suit :

- 1 groupe reçoit par gavage de l'eau distillée (1mL/kg), puis de l'amidon à 2g/kg (témoin négatif)
- 1 groupe reçoit par gavage de l'acarbose (10 mg/kg) puis de l'amidon à 2g/kg (témoin positif)
- 1 groupe reçoit par gavage 50 mg/kg de produit **O2**, puis de l'amidon à 2g/kg (Essai 1)
- 1 groupe reçoit par gavage 50 mg/kg de produit **O3**, puis de l'amidon à 2g/kg (Essai 2)

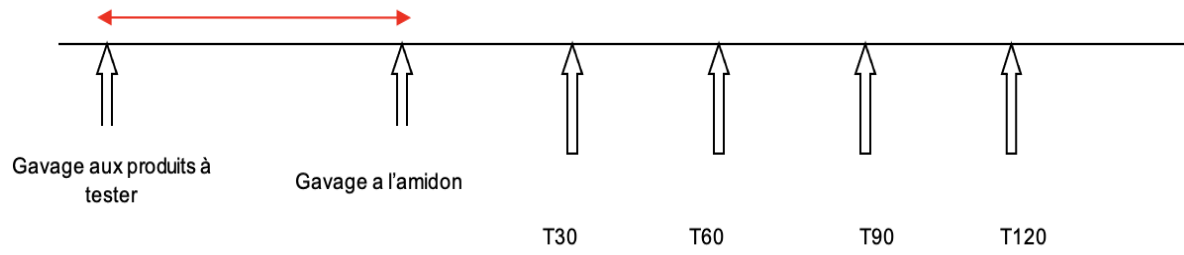
Le gavage a été effectué à l'aide d'une sonde gastro-œsophagienne.

La première glycémie (glycémie de base) a été faite juste après administration des différentes substances (produits **O2**, **O3**, acarbose).

Les produits **O2** et **O3**, ont été administrés par gavage juste avant l'administration de l'amidon. La glycémie a été successivement déterminée aux instants T0, T30, T60, T90 et T120. Tous les animaux étaient maintenus à jeun durant toute l'expérience.

La glycémie a été déterminée dans du sang capillaire. Une légère incision au bout distal de la queue des souris permettait d'obtenir une goutte de sang qui était immédiatement déposée sur la plage réactive d'une bandelette de type SD-Check et la lecture de la glycémie était automatiquement faite à l'aide d'un glucomètre de type SD-Check.

Les produits qui ont eu la propriété de baisser significativement l'hyperglycémie provoquée chez les souris par l'administrant d'amidon, ont été sélectionnés pour l'évaluation des propriétés hypoglycémiantes.



**Figure 23 : Déroulement du test de tolérance orale au glucose**

# **TROISIÈME PARTIE : RÉSULTATS ET DISCUSSION**

## **1. Études de l'activité antihyperglycémique in vitro d'une série de dérivés de Pyridazinones**

Les enzymes  $\alpha$ -glucosidases et  $\alpha$ -amylases sont essentiels pour digérer les oligosaccharides en monosaccharides. Par conséquent, l'inhibition de ces enzymes peut clairement réduire l'augmentation de la glycémie postprandiale, et donc, est une approche efficace pour gérer le taux de glycémie dans le diabète de type 2.

Les résultats de l'activité anti-hyperglycémique des produits de synthèse sont exprimés en pourcentage d'inhibition d'enzymes étudiées selon la formule déjà décrite dans la partie Protocole expérimental. Les valeurs  $IC_{50}$  de chaque produit expriment la concentration efficace d'un inhibiteur, nécessaire pour la réduction de 50% d'une réaction enzymatique où la liaison est réduite de moitié.

Nous avons testé nos produits avec une concentration initiale de 45mmol/L, ensuite nous avons diminué la concentration jusqu'à ce que le pourcentage d'inhibition de chaque produit devienne inférieur à 50%.

### **1.1. Résultat du test enzymatique d'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase**

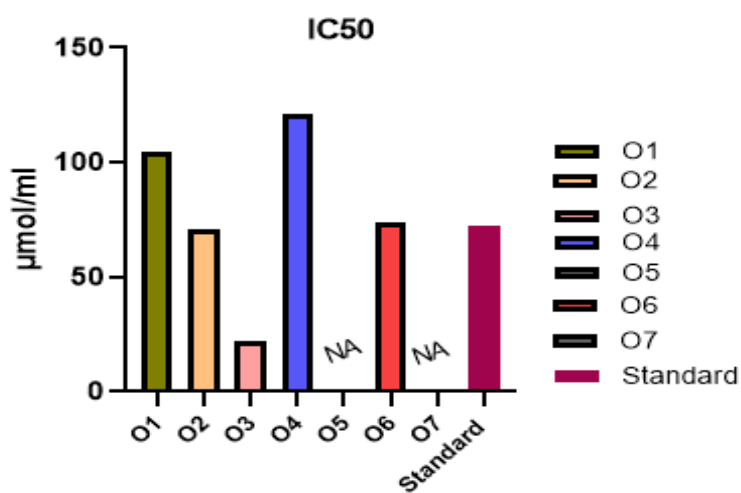
Les résultats de l'évaluation du pouvoir inhibiteur de l' $\alpha$ -glucosidase de nos sept produits dérivés de pyridazinones sont présentés dans le tableau 2 et figure 24 page 63.

L'acarbose est pris comme référence (standard).

L'effet inhibiteur de l' $\alpha$ -glucosidase est remarquable pour les molécules O2 et O6, et particulièrement pour le produit O3 qui présente une  $IC_{50}$  de  $22.06 \pm 0.24$   $\mu\text{mol/ml}$  significativement plus puissante que celle de l'acarbose ( $72.5 \pm 1.21$ ). Les produits O1 et O4, possèdent de modestes taux d'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase. Les produits O5 et O7 ne présentent pas d'activité inhibitrice.

**Tableau 2 : Les valeurs IC<sub>50</sub> d'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase par les d $\acute{e}$ riv $\acute{e}$ s de pyridazinone-oxadiazole.**

Produits	IC <sub>50</sub> $\alpha$ -glucosidase ( $\mu$ mol/ml)
O1	104.4 $\pm$ 0.54
O2	70.67 $\pm$ 1.02
O3	22.06 $\pm$ 0.24
O4	121.1 $\pm$ 0.82
O5	>500
O6	74.20 $\pm$ 1.31
O7	>500
Acarbose	72.5 $\pm$ 1.21



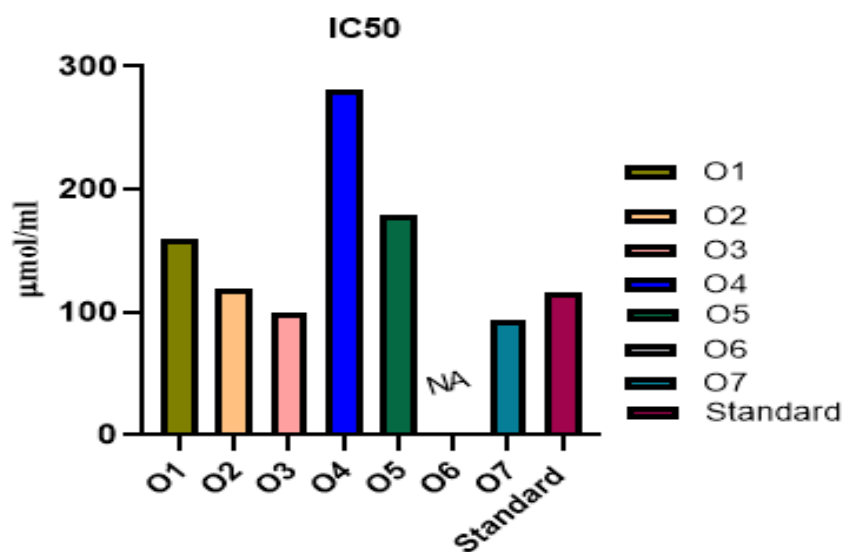
**Figure 24 : Effet inhibiteur des pyridazinones-oxadiazole sur l' $\alpha$ -glucosidase**

## 1.2. Résultat du test enzymatique d'inhibition de l' $\alpha$ -amylase

Pour le test in vitro d'inhibition de l' $\alpha$ -amylase par nos produits dérivés de pyridazinones, les résultats présentés dans le tableau 3 et la figure 25 montrent que les produits O1, O2, O4 et O5 ont une activité inhibitrice moyenne, tandis que O3 et O7 ont un effet plus fort que celui du standard avec une  $IC_{50}$  de  $99.93 \pm 1.71$  et  $93.12 \pm 3.10$  respectivement, ce qui suggère une meilleure activité. Le produit O6 est inactif.

**Tableau 3 : Les valeurs  $IC_{50}$  d'inhibition de l' $\alpha$ -amylase par les dérivés de pyridazine-oxadiazole**

Produits	$IC_{50}$ $\alpha$ -amylase ( $\mu\text{mol/ml}$ )
O1	$160.4 \pm 2.17$
O2	$119.8 \pm 1.43$
O3	$99.93 \pm 1.71$
O4	$281.8 \pm 3.02$
O5	$178.5 \pm 1.21$
O6	>500
O7	$93.12 \pm 3.10$
Acarbose	$115.6 \pm 1.21$



**Figure 25 : Effet inhibiteur des pyridazinone-oxadiazole sur l' $\alpha$ -amylase**

## **2. Études de l'activité antioxydante in vitro d'une série de dérivées de Pyridazinones**

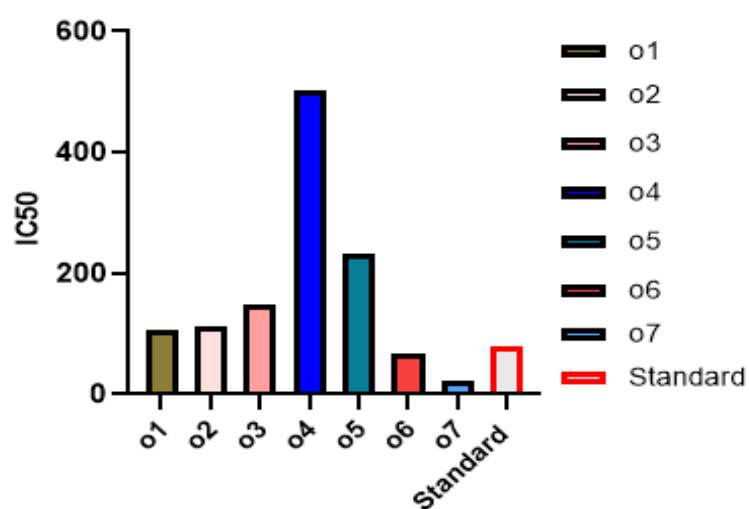
Trois méthodes ont été utilisées pour évaluer la capacité antioxydante in vitro de chacun de nos produits : il s'agit de la méthode du piégeage du radical libre DPPH, celle de la réduction du fer FRAP, et celle du piégeage du radical cationique par l'ABTS.

### **2.1. Résultat de la mesure du pouvoir antioxydant par le test DPPH**

Les résultats de l'évaluation de l'activité antioxydante de nos produits dérivés de pyridazinones étudiés in vitro par le test DPPH sont exprimés en IC<sub>50</sub> et présentés dans le tableau 4 et la figure 26, page 66.

**Tableau 4 : Les résultats de l'activité antioxydante des composés avec le test DPPH (NA = Non actif)**

Produits	IC50 (DPPH)
O1	NA
O2	111.7 ± 2.41
O3	148.3 ± 0.82
O4	NA
O5	231.9 ± 2.72
O6	67.78 ± 1.06
O7	21.32 ± 0.30
Acide Ascorbique	78.11 ± 1.01



**Figure 26 : Capacité antioxydante des dérivés pyridazinoniques par le test DPPH**

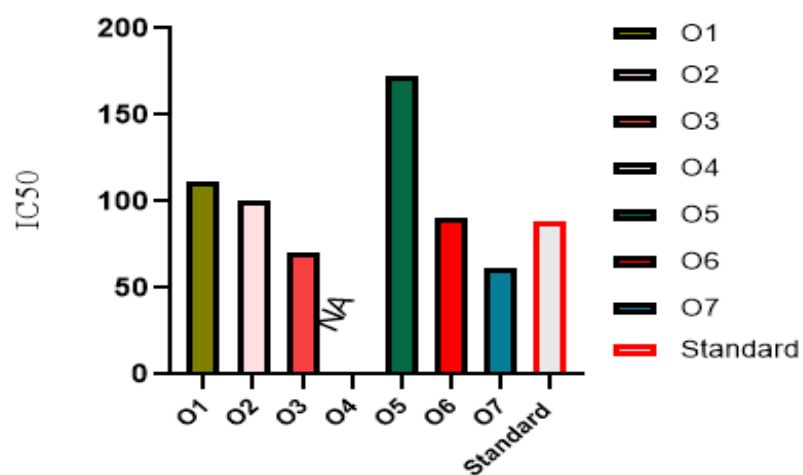
Les résultats de l'activité antioxydante des produits évalués par la méthode DPPH montrent que tous les produits sont dotés d'un pouvoir anti-radicalaire moyen à faible, dû à des valeurs  $IC_{50}$  élevées sauf pour la molécule O6 qui possède une capacité antioxydante meilleure que celle de l'acide ascorbique, considérée comme produit de référence, ainsi que pour la molécule O7 qui possède l'activité antioxydante la plus puissante avec une  $IC_{50}$  relativement faible. Les molécules O1 et O4 ne présentent aucune activité.

## **2.2. Résultat de la mesure du pouvoir réducteur par le test FRAP (Ferric reducing antioxidant power)**

Dans le test FRAP, la réduction du complexe ferrique à sa forme colorée ferreux a permis de mettre en évidence l'activité antioxydante appréciable des produits évalués. Les résultats de l'évaluation de cette activité antioxydante sont exprimés en  $IC_{50}$  et sont représentés dans le tableau 5 et la figure 27.

**Tableau 5 : Les résultats de l'activité antioxydante des composés avec le test FRAP (NA= Non actif)**

Produits	IC50 (FRAP)
O1	111.4 ± 2.11
O2	100.07 ± 1.33
O3	70.51 ± 3.12
O4	NA
O5	172.91 ± 0.79
O6	90.20 ± 1.97
O7	61.53 ± 0.67
Acide Ascorbique	88.12 ± 1.01



**Figure 27 : Capacité antioxydante des dérivés pyridazinoniques par le test FRAP**

Les résultats obtenus à partir de cette étude montrent que tous les produits présentent un pouvoir réducteur sauf pour la molécule O4 qui ne présente aucune activité. Les produits O1, O2, O5 et O6 possèdent une capacité antioxydante moyenne par rapport aux autres produits avec des valeurs  $IC_{50}$  plus élevés que celles de l'acide ascorbique. Les produits O3 et O7 possèdent une capacité antioxydante supérieure à celle de l'acide ascorbique.

### **2.3. Résultat de la mesure du pouvoir antioxydant par le test ABTS**

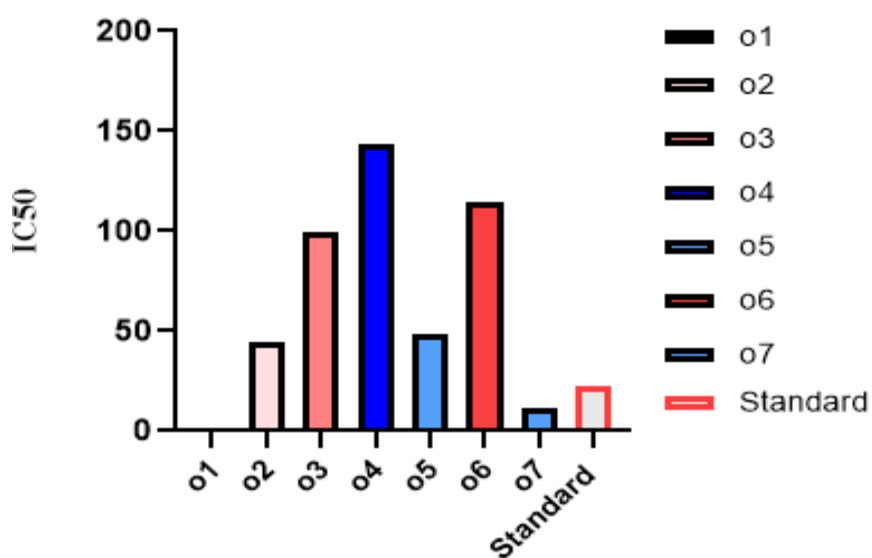
L'activité antioxydante des produits dérivés de pyridazinones étudiés in vitro a été évaluée en utilisant la méthode ABTS. Les résultats sont présentés dans le tableau 6 et figure 28, page 70. Nous avons travaillé avec une concentration finale de 1mmol/L pour chaque produit. La méthode ABTS utilise également l'acide ascorbique comme produit de référence (standard).

L'activité antioxydante des produits testés a été exprimée en  $IC_{50}$ . Les résultats de ce test montrent clairement que le composé O7 présente une activité très intéressante, avec une  $IC_{50}$  ( $11.52 \pm 0.10$ ) meilleure que celle du standard. Les autres produits présentent une activité inhibitrice moyenne par rapport au produit de référence. Le produit O1 ne présente aucune activité. Par petite comparaison, on trouve que le produit O7 est 2 fois plus actif que l'acide ascorbique à une concentration de 1 mmol/L.

**Tableau 6 : Les résultats de l'activité antioxydante des composés avec le test ABTS**

**(NA= Non actif)**

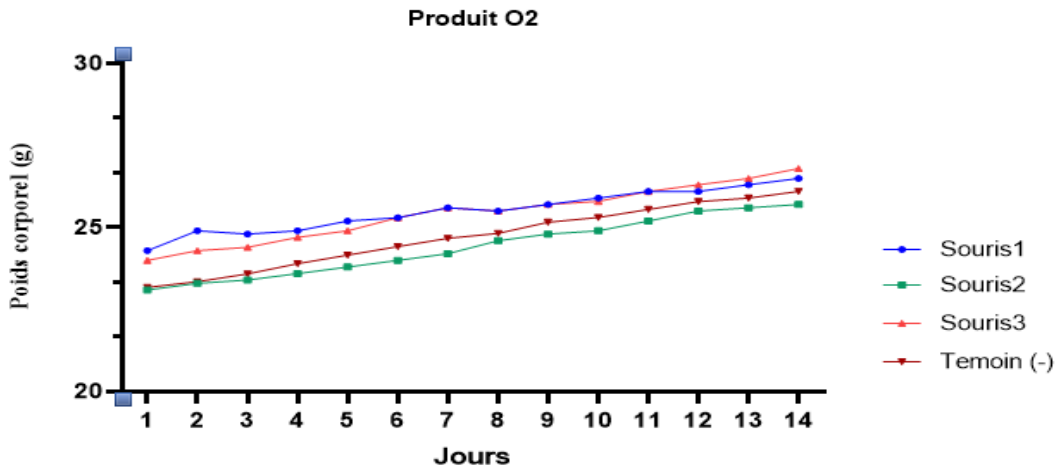
Produits	IC50 (ABTS)
O1	NA
O2	44.41 ± 2.41
O3	99.76 ± 0.82
O4	143.7 ± 2.51
O5	48.46 ± 2.72
O6	114.08 ± 1.06
O7	11.52 ± 0.10
Acide Ascorbique	22.49 ± 1.01



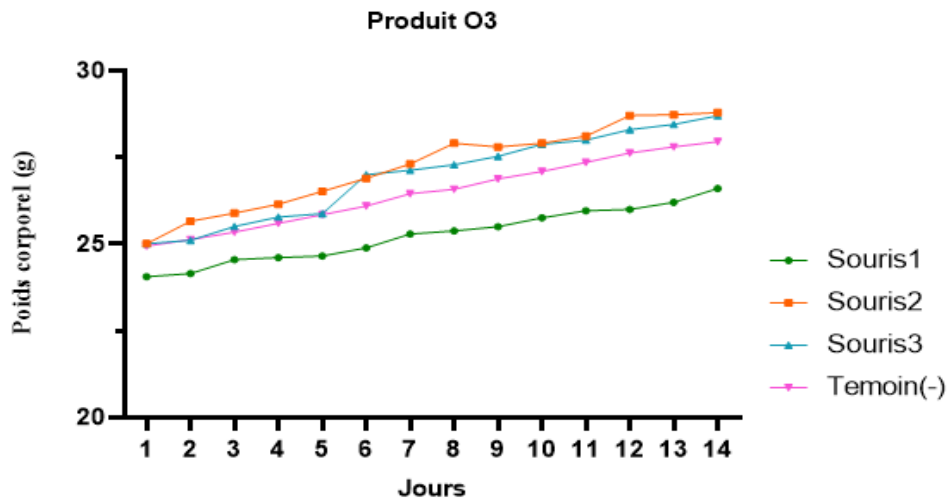
**Figure 28 : Capacité antioxydante des dérivé pyridazinoniques par le test ABTS**

### 3. Résultats de l'étude de la toxicité aigüe

Les résultats de cette étude ont été présentés par des courbes illustrant l'évolution du poids corporel des souris des différents groupes traités par les produits O2 et O3 sur une période de 14 jours (figures 29 et 30), ainsi qu'une récapitulation des diverses observations relevées au cours du test.



**Figure 29 : Évolution du poids des souris pendant 14 jours, après administration de 2g/kg du produit O2 par voie orale**



**Figure 30 : Évolution du poids des souris pendant 14 jours, après administration de 2g/kg du produit O3 par voie orale**

Les différentes figures présentées ci-dessus montrent l'évolution du poids corporels des animaux d'essais pendant une période de 14 jours d'observation.

Nous remarquons que l'administration des produits O2 et O3 à la dose 2g/kg par voie orale (PO) n'ont pas montré de variations significatives de poids corporels chez l'ensemble des souris testées, durant toute la durée de l'essai.

De même, nous n'avons pas enregistré de cas de décès, ni de signes potentiels de toxicité, ni d'effets nocifs chez l'ensemble des souris traitées. Aucun changement dans l'apparence physique générale ou dans les comportements, aucun changement dans la motricité ni des tremblements ou encore des convulsions, et aucune manifestation de salivation, diarrhée, léthargie ou sédation.

Au regard de ces informations, nous pouvons dire que les composés O2 et O3 testés ne sont pas toxiques à la dose de 2g/kg de poids corporel sur une période d'étude de 14 jours.

La toxicité peut être appréciée entre autres par la détermination de la DL50.

La DL50 est la quantité d'un produit, administrée en une seule fois, qui cause la mort de 50 % d'un groupe d'animaux d'essai. La DL50 est une façon de mesurer le potentiel toxique à court terme (toxicité aigüe) d'un produit. Les données ont permis d'estimer que la DL<sub>50</sub> est supérieure à 2 g/kg, cette valeur a permis de classer les produits O2 et O3 dans la catégorie 5 du système de classification globalement harmonisé des substances chimiques caractéristiques des substances à très faible toxicité d'après la guideline de l'OCDE.

#### **4. Résultats du test de la tolérance orale au glucose**

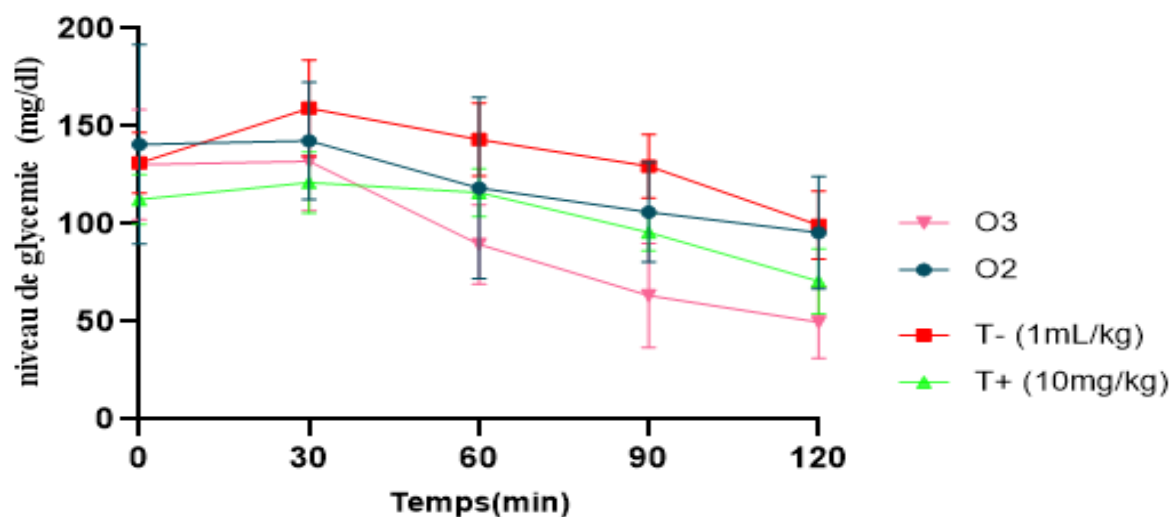
Les résultats de cette étude ont été présentés par des courbes illustrant l'évolution du niveau de glycémie des souris des différents groupes testés en fonction du temps (figure 31).

Les souris ayant reçu uniquement de l'eau distillée et de l'amidon (témoin négatif) présentent une augmentation significative de la glycémie avec un pic à T=30 minutes avant de redescendre progressivement vers la valeur normale à T=120 minutes.

On remarque chez le témoin positif (ayant reçu de l'acarbose avant l'administration d'amidon), une hyperglycémie modérée au début, transitoire, qui diminue au fur et à mesure du temps jusqu'à atteindre un niveau de glycémie plus faible que celle mesurée au début de l'expérience. Nous pouvons donc dire que l'acarbose empêche la dégradation de l'amidon en sucre (en bloquant l'enzyme alpha-glucosidase) ce qui contribue à baisser le taux de glycémie après l'administration d'amidon.

En ce qui concerne les souris testées par nos extraits de pyridazinones, nous constatons qu'une administration préalable des produits O2 et O3, avant le gavage à l'amidon, prévient de façon significative l'apparition d'un pic d'hyperglycémie franc, au bout de 30 minutes après administration d'amidon. De même, pour les composés testés, les résultats montrent une tendance vers une diminution du glucose sanguin avec le temps, en effet, à la dose de 50 mg/kg, le produit O2 fait varier la glycémie de 1,4 à 1,2 g/l tandis que le produit O3, fait baisser la glycémie d'une manière plus importante : celle-ci passe de 1,3 à 0,6 g/l.

Par conséquent, seul le produit O3 sera sélectionné pour son effet hypoglycémiant remarquable, à la dose de 50 mg/kg de poids corporel.



**Figure 31 : Régulation de la glycémie au cours du test de tolérance au glucose par voie orale chez des souris normales testées avec les composés O2 et O3.**

## 5. Discussion

L'évaluation pharmacologique des dérivés de pyridazin-3(2H)-ones a permis de d'obtenir des informations intéressantes sur leurs capacités pharmacologiques.

L'étude de l'activité antidiabétiques de nos échantillons de pyridazinone *in vitro*, ont montré que la plupart des produits possèdent une activité antihyperglycémiant à des degrés plus ou moins différents due à l'inhibition de l' $\alpha$ -amylase et l' $\alpha$ -glucosidase, qui jouent un rôle prépondérant dans la réduction de la glycémie postprandiale.

Pour le test  $\alpha$ -glucosidase, le produit O3 a montré une excellente activité inhibitrice par rapport aux autres produits, et au standard.

Pour le test  $\alpha$ -amylase, la plupart des produits ont montré une activité inhibitrice moyenne sauf pour les produits O3 et O7 qui ont montré une très bonne activité inhibitrice en comparaison au produit de référence.

Par conséquent, d'après l'analyse des résultats des deux tests d'inhibition des deux enzymes, nous pouvons en conclure que le produit O3 possède l'activité antihyperglycémiant la plus forte, en comparaison au produit de référence qui est l'acarbose.

En ce qui concerne l'étude de l'activité antioxydante de nos échantillons de pyridazinone-oxadiazole *in vitro*, les résultats des trois tests ont montré que le produit O7 est le plus actif de la série avec une activité antioxydante très puissante par rapport au produit de référence. Les autres composés testés possèdent, pour la plupart, un pouvoir antioxydant moyen.

Pour l'étude de la toxicité aigüe chez les souris, l'administration orale des produits O2 et O3 à la dose de 2g/kg de poids corporel, n'a pas entraîné de signes cliniques de toxicité et n'a révélé aucun changement physique, ni dans le comportement des animaux. Aucun cas de mortalité n'a été constaté dans les différents lots de souris testées par les différents produits.

Enfin, le test de tolérance orale au glucose (TTOG) a montré que le produit O3 est doté d'un effet hypoglycémiant important à la dose de 50 mg/kg de poids corporel sur des souris normales.

## **CONCLUSION GENERALE**

Le présent travail s'inscrit dans le cadre de recherches menées au sein du Laboratoire de pharmacologie et toxicologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Il a pour objectif, la recherche de nouvelles substances médicamenteuses à propriété antihyperglycémiant et antioxydante dans le cadre du traitement du diabète de type 2.

Les pyridazin-3(2H)-ones synthétiques constituent un thème de recherche intéressant en synthèse organique, en raison de leurs activités pharmacologiques diversifiées qui peuvent être explorées pour le traitement de divers états pathologiques humains.

Ce présent travail a permis de tester l'activité antihyperglycémiant de sept produits de pyridazinones à motif oxadiazole à travers l'étude de leur pouvoir inhibiteur sur l' $\alpha$ -amylase et l' $\alpha$ -glucosidase *in vitro*. On a ainsi montré que les produits O3 et O7 présentent une activité inhibitrice très importante vis-à-vis des deux enzymes, considérés comme les plus importantes dans la digestion des glucides et par conséquent dans la régulation de la glycémie postprandiale.

L'intérêt de notre étude ne s'est pas seulement limité à son activité antidiabétique, mais également à son effet antioxydant notamment pour lutter contre les complications (néphropathie, neuropathie, rétinopathie) associées au diabète de type 2. Pour cet objectif, nous avons soumis nos échantillons de pyridazinones à plusieurs tests, dont celui du DPPH, de l'ABTS, et du FRAP. Ces tests ont pu témoigner des puissants effets antioxydants, que possèdent nos dérivés de pyridazinones, en particulier pour le produit O7.

Enfin, nous nous sommes intéressés à l'étude de la toxicité aiguë chez les souris en démontrant clairement l'innocuité de nos différents extraits de pyridazinones, ce qui a permis de les classer dans la catégorie 5 du système de classification des substances chimiques de l'OCDE caractérisant les substances faiblement toxiques.

Au terme de ce travail, nous pouvons conclure que les pyridazin-3(2H)-ones synthétiques sont dotés de pouvoir antidiabétique et antioxydant remarquable et intéressant ce qui tend vers l'ouverture de nouvelles portes pour une utilisation thérapeutique rationnelle, et constitue une base pour d'autres études *in vivo* afin de déterminer la toxicité chronique des produits étudiés, ou encore, réaliser une étude antidiabétique *in vivo* sur des souris rendues diabétiques. Les travaux menés dans cette thèse peuvent être également poursuivis par la réalisation de la méthode Docking utilisé dans le domaine de la modélisation moléculaire.

# **RESUMES**

## **RESUME**

**Titre :** Screening pharmacologique de l'activité antihyperglycémique et antioxydante d'une série de pyridazinone

**Auteur :** Bourdier Sophie Ghislaine

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

Le diabète sucré est considéré comme une maladie chronique en large propagation dont la prise en charge nécessite une collaboration multidisciplinaire. La communauté scientifique est en travail continue pour la recherche de nouvelles thérapies, ayant des propriétés thérapeutiques spécifiques, avec un minimum d'effets indésirables.

L'approche de cette étude consiste à diminuer la glycémie postprandiale en réduisant l'absorption du glucose gastro-intestinal par l'inhibition des enzymes digérant les hydrates de carbone. Cette inhibition consiste à limiter les effets néfastes de l'hyperglycémie postprandiale et du stress oxydant, qui constitue un facteur important à l'installation et la propagation du diabète du type 2, mais également à l'apparition de nombreuses complications graves. De ce fait, nous avons effectué, dans ce travail, des études expérimentales et enzymatiques de l'activité antidiabétique et antioxydante, d'une série de sept produits dérivés de pyridazinones. Ces molécules représentent un champ d'expérimentation prometteur pour de nouvelles solutions en raison de leurs larges spectres d'activités pharmacologiques.

Ce travail comporte trois parties :

La première partie a été consacrée à une étude bibliographique sur les pyridazinones, le stress oxydatif, le diabète et la digestion enzymatiques des glucides.

La deuxième partie présente une étude expérimentale de l'activité antihyperglycémiant de nos produits, basé sur les tests enzymatiques d'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase et de l' $\alpha$ -amylase impliquées dans le contrôle de l'hyperglycémie postprandiale, ainsi qu'une étude de l'activité antioxydante basée sur trois méthodes : DPPH, ABTS, et FRAP.

Ces tests ont pu témoigner, dans la troisième partie qui concerne les résultats, des puissants effets antidiabétique et antioxydants, que possèdent la plupart de nos dérivés de pyridazinones.

Nous nous sommes enfin intéressés à l'étude, ex vivo, de la toxicité aiguë et de la tolérance orale au glucose chez les souris en démontrant clairement l'innocuité de nos différents extraits de pyridazinones.

## SUMMARY

**Title :** Pharmacological screening of the antioxidant and antihyperglycemic activity of a series of pyridazinone

**Author :** Bourdier Sophie Ghislaine

**Keywords :** Pyridazin-3(2H)-ones, anti-diabetic activity, antioxidant activity, hyperglycemia, oxidative stress, diabetes.

Diabetes mellitus is considered as being a widespread chronic disease whose management requires multidisciplinary collaboration. The scientific community is constantly working to find new therapies, having specific therapeutic properties, with a minimum of side effects.

The approach of this study is to decrease postprandial glycaemia by reducing gastrointestinal glucose absorption while inhibiting carbohydrate-digesting enzymes. The main objective of this inhibition consists of limiting the harmful effects of postprandial hyperglycemia and oxidative stress that constitutes an important factor, not only in the installation and the spread of type 2 diabetes, but also in the appearance of many serious complications. Thereby, we have carried out, in this thesis, experimental and enzymatic studies of the antidiabetic and antioxidant activity, of a series of seven products derived from pyridazinones. These molecules represent a promising field of experimentation for new solutions due to their broad spectrum of pharmacological activities.

This work is divided into three main parts :

The first part is devoted to a bibliographic study on pyridazinones, oxidative stress, diabetes and the enzymatic digestion of carbohydrates.

As for the second part, it presents an experimental study of the antihyperglycemic activity of our products, based on enzymatic tests of inhibition of  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase involved in the control of postprandial hyperglycemia, as well as a study of antioxidant activity based on three methods: DPPH, ABTS, and FRAP.

These tests were able to testify, in the third part that deals with the results, the powerful antidiabetic and antioxidant effects possessed by most of our pyridazinone derivatives.

Finally, we were interested in the study, *ex vivo*, of an acute toxicity and oral glucose tolerance in mice, clearly demonstrating the safety of our various pyridazinone extracts.

## ملخص

**العنوان:** كشف فارماكولوجي للنشاط الخافض للسكر ومضاد الأكسدة لسلسلة من البيريدازينون.

**المؤلف:** بورديي صوفي غزلان .

**الكلمات الأساسية:** بيريدازينون ، نشاط خافض لفرط سكر الدم ، نشاط مضاد للأكسدة ، ارتفاع السكر في الدم ، الإجهاد التأكسدي ، مرض السكري.

يعتبر مرض السكري من الأمراض المزمنة واسعة الانتشار التي تتطلب إدارتها تعاونًا متعدد التخصصات. يعمل المجتمع العلمي باستمرار لإيجاد علاجات جديدة ، لها خصائص علاجية محددة ، مع الحد الأدنى من الآثار السلبية. يتمثل نهج هذه الدراسة في خفض نسبة السكر في الدم بعد الأكل عن طريق تقليل امتصاص الجلوكوز المعدي المعوي عن طريق تثبيط إنزيمات هضم الكربوهيدرات. الفائدة من هذا التثبيط تتمثل في الحد من الآثار الضارة لارتفاع السكر في الدم بعد الأكل والإجهاد التأكسدي ، والتي تشكل عاملاً مهماً في تركيب وانتشار مرض السكري من النوع 2 ، ولكن أيضًا في ظهور العديد من المضاعفات الخطيرة. لذلك ، أجرينا ، في هذا العمل ، دراسات تجريبية وأنزيمية للنشاط المضاد لمرض السكر ومضادات الأكسدة في المختبر ، لسلسلة من سبعة منتجات مشتقة من البيريدازينون . تمثل واسعة من الأنشطة الدوائية.

يتكون هذا البحث من ثلاث محاور:

خصص المحور الأول لدراسة بلبوغرافية عن البيريدازينون ، والإجهاد التأكسدي ، ومرض السكري ، والهضم الأنزيمي للكربوهيدرات.

يقدم المحور الثاني دراسة تجريبية في المختبر للنشاط المضاد لزيادة سكر الدم لمنتجاتنا ، بناءً على الاختبارات الأنزيمية لتثبيط الأغلوچوسيداسي و الأميلاسي المشاركين في التحكم في ارتفاع السكر في الدم بعد الأكل بالإضافة إلى دراسة النشاط المضاد للأكسدة على أساس ثلاث طرق.

استطاعت هذه الاختبارات أن تشهد ، في المحور الثالث المتعلق بالنتائج ، على التأثيرات القوية المضادة لمرض السكر ومضادات الأكسدة ، التي تمتلكها معظم مشتقات البيريدازينون. وأخيرًا ، ركزنا على الدراسة ، خارج الجسم الحي ، للسمية الحادة وتحمل الجلوكوز الفموي في الفئران ، مما يدل بوضوح على سلامة مستخلصات البيريدازينون المختلفة.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] K. Abouzid, M. Abdel Hakeem, O. Khalil, and Y. Maklad, 'Pyridazinone derivatives: Design, synthesis, and in vitro vasorelaxant activity', *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 16, no. 1, pp. 382–389, Jan. 2008, doi: 10.1016/j.bmc.2007.09.031.
- [2] C. Barberot *et al.*, 'Synthesis and biological evaluation of pyridazinone derivatives as potential anti-inflammatory agents', *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 146, pp. 139–146, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.ejmech.2018.01.035.
- [3] M. Inoue *et al.*, 'Mitochondrial Generation of Reactive Oxygen Species and its Role in Aerobic Life', *Current Medicinal Chemistry*, vol. 10, no. 23, pp. 2495–2505, Dec. 2003, doi: 10.2174/0929867033456477.
- [4] T. Hennebelle, S. Sahpaz, and F. Bailleul, 'Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif', *De La Recherche A La Pratique*, vol. 2, no. 1, pp. 3–6, Jan. 2004, doi: 10.1007/s10298-004-0003-8.
- [5] D. Grandjean, 'Le stress oxydatif cellulaire chez le chien : conséquences et prévention nutritionnelle', *bavf*, vol. 154, no. 3, pp. 49–61, 2001, doi: 10.4267/2042/62614.
- [6] J. Pincemail and M. Meurisse, 'Méthodes d'évaluation du stress oxydatif chez l'homme: importance en matière de prévention', p. 4.
- [7] J. Goudable and A. Favier, 'Radicaux libres oxygénés et antioxydants', *Nutrition Clinique et Métabolisme*, vol. 11, no. 2, pp. 115–120, Jun. 1997, doi: 10.1016/S0985-0562(97)80058-1.
- [8] Christian Rioux, 'Stress oxydatif et prevention des maladies chroniques'. 2009.
- [9] A. C. Maritim, R. A. Sanders, and J. B. Watkins III, 'Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review', *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, vol. 17, no. 1, pp. 24–38, 2003, doi: 10.1002/jbt.10058.
- [10] 'Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. | Diabetes'. <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/48/1/1.short> (accessed Oct. 11, 2021).

- [11] J. W. Baynes, 'Role of Oxidative Stress in Development of Complications in Diabetes', *Diabetes*, vol. 40, no. 4, pp. 405–412, Apr. 1991, doi: 10.2337/diab.40.4.405.
- [12] M. Nassima, S. Meriem, A. Y. Dalila, and B. Farida, 'Altérations métaboliques et immunitaires chez les femmes enceintes diabétiques ainsi que leurs nouveau-nés.', p. 151.
- [13] V. Varadharaj *et al.*, 'Antidiabetic and Antioxidant Activity of Green Synthesized Starch Nanoparticles: An In Vitro Study', *J Clust Sci*, vol. 31, no. 6, pp. 1257–1266, Nov. 2020, doi: 10.1007/s10876-019-01732-3.
- [14] L. M. des pharmacies.fr and E. Biniguer, 'Accompagner le patient diabétique à l'officine - Eva Biniguer - 9782375190432 - Livre - Le Moniteur des pharmacies.fr', *Le Moniteur des pharmacies.fr*, <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/boutique/livres/accompagner-le-patient-diabetique-a-l-officine.html> (accessed Oct. 11, 2021).
- [15] A. Grimaldi, *Traité de diabétologie*, 2e éd. Paris: Flammarion médecine-sciences, 2009.
- [16] D. Skoczek, J. Dulak, and N. Kachamakova-Trojanowska, 'Maturity Onset Diabetes of the Young—New Approaches for Disease Modelling', *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 14, Art. no. 14, Jan. 2021, doi: 10.3390/ijms22147553.
- [17] N. G. MacFarlane, "'Digestion and absorption", 2018, Accessed: Jun. 06, 2019.' [Online]. Available: <https://core.ac.uk/reader/151208634>
- [18] 'Memoire Online - Filtration glomerulaire chez des patients diabetiques et/ou hypertendus suivis a l'hopital de district de la cité verte: determination de la creatinemie, proteinurie et uremie - CÃ©line Sylvie MIMBOE BILONGO', *Memoire Online*. [https://www.memoireonline.com/09/17/10046/m\\_Filtration-glomerulaire-chez-des-patients-diabetiques-etou-hypertendus-suivis-a-l-hopital-de-distr7.html](https://www.memoireonline.com/09/17/10046/m_Filtration-glomerulaire-chez-des-patients-diabetiques-etou-hypertendus-suivis-a-l-hopital-de-distr7.html) (accessed Jan. 15, 2022).
- [19] V. Gowd *et al.*, 'Antioxidant and antidiabetic activity of blackberry after gastrointestinal digestion and human gut microbiota fermentation', *Food Chemistry*, vol. 269, pp. 618–627, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.foodchem.2018.07.020.

- [20] H. E. Lebovitz, 'ALPHA-GLUCOSIDASE INHIBITORS', *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 26, no. 3, pp. 539–551, Sep. 1997, doi: 10.1016/S0889-8529(05)70266-8.
- [21] 'CJ. Bailey. Metformin and intestinal glucose handling. *Diabetes Metab Rev.* Vol 11, (1995), 23-32'.
- [22] 'Type 1 diabetes: recent developments | The BMJ'. <https://www.bmj.com/content/328/7442/750.short> (accessed Oct. 11, 2021).
- [23] A.-S. Brazeau, R. Rabasa-Lhoret, I. Strychar, and H. Mircescu, 'Barriers to Physical Activity Among Patients With Type 1 Diabetes', *Diabetes Care*, vol. 31, no. 11, pp. 2108–2109, Nov. 2008, doi: 10.2337/dc08-0720.
- [24] D. Daneman, 'Type 1 diabetes', *The Lancet*, vol. 367, no. 9513, pp. 847–858, Mar. 2006, doi: 10.1016/S0140-6736(06)68341-4.
- [25] S. Chatterjee, K. Khunti, and M. J. Davies, 'Type 2 diabetes', *The Lancet*, vol. 389, no. 10085, pp. 2239–2251, Jun. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2.
- [26] 'International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention - Alberti - 2007 - Diabetic Medicine - Wiley Online Library'. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1464-5491.2007.02157.x> (accessed Oct. 11, 2021).
- [27] 'Type 2 diabetes: pathogenesis and treatment - The Lancet'. <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673608609320/fulltext> (accessed Oct. 11, 2021).
- [28] B. Yu, C. Li, Y. Sun, and D. W. Wang, 'Insulin Treatment Is Associated with Increased Mortality in Patients with COVID-19 and Type 2 Diabetes', *Cell Metabolism*, vol. 33, no. 1, pp. 65-77.e2, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.cmet.2020.11.014.
- [29] M. A. Nauck, D. R. Quast, J. Wefers, and J. J. Meier, 'GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art', *Molecular Metabolism*, vol. 46, p. 101102, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102.

- [30] B. Bauduceau, L. Bordier, and X. Chanudet, 'Une complication mal connue du diabète : la cardiomyopathie diabétique: A poorly known complication of diabetes: Diabetic cardiomyopathy', *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 5, no. 6, pp. 605–609, Dec. 2011, doi: 10.1016/S1957-2557(11)70326-1.
- [31] L. Echchad, S. Khamal Doghri, I. Amira, K. Rifai, H. Iraqi, and M. H. Gharbi, 'Association de diabète type 1 et maladie cœliaque : difficulté de prise en charge', *Annales d'Endocrinologie*, vol. 82, no. 5, p. 479, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.ando.2021.08.659.
- [32] 'L'insuline : le traitement du diabète ... | Fédération Française des Diabétiques'. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/traitement-diabete/linsuline> (accessed Oct. 11, 2021).
- [33] H. Lahbib, F. Salmane, and M. Benkacem, 'Le diabète dans le syndrome de Prader Willi à l'enfance : difficulté de prise en charge', *Annales d'Endocrinologie*, vol. 82, no. 5, pp. 520–521, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.ando.2021.08.787.
- [34] I. Halloul *et al.*, 'Évolution des aspects cliniques et atteintes des objectifs chez les diabétiques de type 2 initiés à l'insulinothérapie', *Annales d'Endocrinologie*, vol. 82, no. 5, p. 479, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.ando.2021.08.657.
- [35] 'Some pyridazinone and phthalazinone derivatives and their vasodilator activities | SpringerLink'. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02980038> (accessed Oct. 10, 2021).
- [36] S. Corsano, G. Strappaghetti, A. Codagnone, R. Scapicchi, and G. Marucci, 'Synthesis and pharmacological activity of some new pyridazinones', *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 27, no. 5, pp. 545–549, Aug. 1992, doi: 10.1016/0223-5234(92)90189-8.
- [37] H. Okushima, A. Narimatsu, M. Kobayashi, R. Furuya, K. Tsuda, and Y. Kitada, 'A novel class of cardiotonics. Synthesis and pharmacological properties of [4-(substituted-amino)phenyl]pyridazinones and related derivatives', *J. Med. Chem.*, vol. 30, no. 7, pp. 1157–1161, Jul. 1987, doi: 10.1021/jm00390a007.
- [38] 'A Review on Biological Profile of Pyridazinone Containing Drugs-Indian Journals'. <https://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:ajrc&volume=3&issue=2&article=0>

06 (accessed Oct. 10, 2021).

- [39] A. O. Ademiluyi and G. Oboh, ‘Soybean phenolic-rich extracts inhibit key-enzymes linked to type 2 diabetes ( $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase) and hypertension (angiotensin I converting enzyme) in vitro’, *Experimental and Toxicologic Pathology*, vol. 65, no. 3, pp. 305–309, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.etp.2011.09.005.
- [40] M. Missioui *et al.*, ‘Novel antioxidant quinoxaline derivative: Synthesis, crystal structure, theoretical studies, antidiabetic activity and molecular docking study’, *Journal of Molecular Structure*, p. 130484, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.130484.
- [41] J. E. Rocha *et al.*, ‘Antibacterial and antibiotic modifying activity, ADMET study and molecular docking of synthetic chalcone (E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(2,4-dimethoxy-3-methylphenyl)prop-2-en-1-one in strains of *Staphylococcus aureus* carrying NorA and MepA efflux pumps’, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 140, p. 111768, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2021.111768.
- [42] F. A. V. de Laar, P. L. Lucassen, R. P. Akkermans, E. H. V. de Lisdonk, G. E. Rutten, and C. V. Weel, ‘Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus’, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2, 2005, doi: 10.1002/14651858.CD003639.pub2.
- [43] S. Tighadouini *et al.*, ‘Crystal structure, physicochemical, DFT, optical, keto-enol tautomerization, docking, and anti-diabetic studies of (Z)-pyrazol  $\beta$ -keto-enol derivative’, *Journal of Molecular Structure*, vol. 1247, p. 131308, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.131308.
- [44] K. T. Kee, M. Koh, L. X. Oong, and K. Ng, ‘Screening culinary herbs for antioxidant and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activities’, *Int J Food Sci Technol*, vol. 48, no. 9, pp. 1884–1891, Sep. 2013, doi: 10.1111/ijfs.12166.
- [45] J. F. Blicklé, E. Andres, and J. M. Brogard, ‘Actualités dans les traitements du diabète de type 2. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases’, *La Revue de Médecine Interne*, vol. 20, pp. 379s–383s, Aug. 1999, doi: 10.1016/S0248-8663(99)80511-6.
- [46] F. Boccara and J. Capeau, ‘Lipodystrophies acquises associées au VIH et à son traitement et complications cardiovasculaires associées (de la physiopathologie à la prise

- en charge)', *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 15, no. 2, pp. 179–186, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.mmm.2021.01.008.
- [47] K. K. Das *et al.*, 'Hypoglycemic activity of curcumin synthetic analogues in alloxan-induced diabetic rats', *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, vol. 31, no. 1, pp. 99–105, Jan. 2016, doi: 10.3109/14756366.2015.1004061.
- [48] W. Harper *et al.*, 'Pharmacothérapie du diabète de type 2', *Canadian Journal of Diabetes*, vol. 37, pp. S428–S436, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.jcjd.2013.07.006.
- [49] A. S. Alqahtani *et al.*, 'Alpha-Amylase and Alpha-Glucosidase Enzyme Inhibition and Antioxidant Potential of 3-Oxolupenal and Katonic Acid Isolated from *Nuxia oppositifolia*', *Biomolecules*, vol. 10, no. 1, Art. no. 1, Jan. 2020, doi: 10.3390/biom10010061.
- [50] B. Elya *et al.*, 'Antidiabetic activity and phytochemical screening of extracts from Indonesian plants by inhibition of alpha amylase, alpha glucosidase and dipeptidyl peptidase IV', *Pakistan Journal of Biological Sciences*, vol. 18, pp. 273–278, Jan. 2015, doi: 10.3923/pjbs.2015.279.284.
- [51] İ. Gulçin *et al.*, 'Antidiabetic and antiparasitic potentials: Inhibition effects of some natural antioxidant compounds on  $\alpha$ -glycosidase,  $\alpha$ -amylase and human glutathione S-transferase enzymes', *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 119, pp. 741–746, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.08.001.
- [52] L. Weng *et al.*, 'Syringaldehyde promoting intestinal motility with suppressing  $\alpha$ -amylase hinders starch digestion in diabetic mice', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 141, p. 111865, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2021.111865.
- [53] K. Karrouchi *et al.*, 'Synthesis, crystal structure, spectroscopic, antidiabetic, antioxidant and computational investigations of Ethyl 5-hydroxy-1-isonicotinoyl-3-methyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylate', *Journal of Molecular Structure*, p. 131977, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.131977.



## *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 publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances ; et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرياض -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم  
وأحس بالله العظيم



- < أن أراقب الله في مهنتي
- < أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- < أن أزول 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 إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- < لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



سنة : 2022

أطروحة رقم: 25

## كشف فارماكولوجي للنشاط الخافض للسكر ومضاد الأكسدة

### لسلسلة من البيريدازينون

### أطروحة

قدمت و نوقشت علانية:

من طرف :

**السيدة بوردبيي صوفي غزلان**

المزدادة في 16 مارس 1994 بالرباط

**لنيل شهادة**

**دكتور في الصيدلة**

الكلمات الأساسية: بيريدازينون، نشاط خافض لفرط سكر الدم، نشاط مضاد للأكسدة، ارتفاع السكر في الدم، الإجهاد التأكسدي، مرض السكري

التحكيم لجنة أعضاء :

رئيس

**السيد يحيى الشراح**

أستاذ في علم الصيدلة

مشرف

**السيد مولاي العباس فوزي**

أستاذ في علم الصيدلة

عضو

**السيد محمد أنصار**

أستاذ في الكيمياء العضوية

عضو

**السيد جواد الحارتي**

أستاذ في الكيمياء العلاجية