

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

ANNEE:2018

THESE N°:57

**ÉTUDE DE L'ACTIVITE ANTIDIABETIQUE ET
ANTIOXYDANTE IN VITRO
D'UNE NOUVELLE SÉRIE DE DÉRIVÉS
PYRAZOLIQUES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme Hakima EL-MARZOUQI

Née le 27 Avril 1991 à Taza

Pour l'Obtention du Doctorat en pharmacie

MOTS CLES : *les dérivés pyrazoliques, diabète, stress oxydant, activité antidiabétique, activité antioxydante.*

JURY

Mr A. IBRAHIMI

Professeur de Biotechnologie

Mr M. ANSAR

Professeur de Chimie Thérapeutique

Mr My. A. FAOUZI

Professeur de Pharmacologie

Mr J. EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

EXAMINATEUR



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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

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

PROFESSEURS:

Décembre 1984

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

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib

Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. CHAD Bouziane

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid

Pr. HACHIM Mohammed*

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. MANSOURI Fatima

Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Pr. BENSOUA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZZAD Rachid

Pr. CHABRAOUI Layachi

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUA Adil

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. DEHAYNI Mohamed*

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. GHAFIR Driss*

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. TAGHY Ahmed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Pédiatrique

Radiologie

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*

Pathologie Chirurgicale

Neurologie

Pathologie Chirurgicale

Médecine-Interne

Gynécologie -Obstétrique

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation



Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Biochimie et Chimie

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*

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

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Médecine Interne

Anatomie

Chirurgie Générale

Microbiologie

Mars 1994

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

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

Mars 1994

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

Mars 1995

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

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



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

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

Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

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

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



Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

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

Janvier 2000

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

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

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

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

Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
 Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

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



ORL

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

Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

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

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



Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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



Janvier 2005

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

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

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

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



Octobre 2007

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

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

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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

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



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale

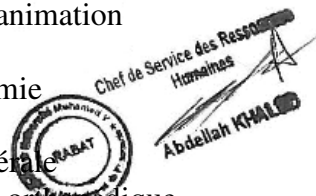
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

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

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

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie



Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

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

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



Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare

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

Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI 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 Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

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

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH

***Enseignants Militaires**

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



Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

Chirurgie Thoracique

BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique



***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

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

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

***Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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



2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naïma
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

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

Dédicace



A mon cher père : Ahmed El-Marzouqi

*Cher père je me rappelle toujours de tous les moments où tu m'a
poussé à travailler et à réussir,
je me rappelle aussi que c'était toi qui m'a poussé à choisir de faire la
pharmacie, ce métier noble et humaniste que je suis fière
de l'avoir choisi comme carrière...*

*Cher père j'avoue que si je suis devenue quelque chose actuellement
c'est grâce à tes efforts à tes conseils et à ta surveillance.*

*Merci et j'espère que vous trouvez dans ce travail
l'expression de ma gratitude et mon respect.*



À Ma Chère mère : Naima Quarboua

Ma très chère mère :

*J'aimerai toujours te remercier pour tous ce que tu as fais
jusqu'à notre jour là pour assurer l'éducation et la formation de tous tes
enfants.*

*Je me rappel vraiment de tous tes efforts avec moi dès mon jeune âge,
chère mère j'avoue vraiment que tu été pour moi la lumière qui me guide
mes routes et qui m'emmène aux chemins de la réussite,
c'est grâce à toi que je dois toute ma réussite.*

*J'espère que mon travail sera le témoignage de ma gratitude et mon
respect le plus profond*



À mon cher époux Abdelghani Charrat

Je te remercie pour ton soutien, ta patience à mon égard.

*Les paroles m'échappent,
tout simplement un grand merci pour ton grand amour, tes
Encouragements et tes services.*

*Merci pour la chaleur humaine que tu m'apporte au
quotidien.*

*Cher mari j'aimerais bien que tu trouve dans ce travail l'expression
de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères.*

*Car grâce à ton aide et à
ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour...
Que Dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur*



A Mon Très Cher Petit Poussin : Charrat Amir

*C'est à toi mon adorable ange,
ma joie, mon petit trésor que maman dédie ce travail
pour te dire que tu resteras pour toujours le rayon du soleil qui
égaye ma vie.
Je t'aime mon bébé et je te souhaite tous le bonheur du monde*



A mes frères

Batal El-Marzouqi et sa femme Salma Bensaleh

Mohammed El-Marzouqi

A mes sœurs

Hanane El-Marzouqi et son mari Othmane El-khatib

Meryem El-Marzouqi et son mari Hicham Mellouk

*En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les
plus agréables moments.*

*Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un
témoignage de mon attachement*

A tous les membres de ma famille, petits et grands

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection



A ma chère belle mère aicha Elhamrani

Et

Mon beau père Charrat Mohammed

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille.

En témoignage de l'attachement,

de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur,
de santé et de réussite*

*A mes très chères amies : Ibtissam Jarbi, Ibtissam Elazhar, Ibtissam
Bedda, Sara Izyajen*

*Merci d'être toujours à mes côtés, par votre présence, par votre amour
dévoué et votre tendresse, pour donner du goût et du sens à notre vie de
famille.*

*En témoignage de mon amour, de mon admiration et de ma grande
affection,*

*je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et
mon sincère attachement.*

*Je prie dieu le tout puissant pour qu'il vous donne bonheur et
prospérité.*



*A MONSIEUR LE DOYEN
A MESSIEURS LES VIS-DOYENS
A MES DIRECTEURS DE THÈSE, MONSIEUR M'HAMMED
ANSAR ET MONSIEUR MYEL ABBES FAOUZI
A MES PROFESSEURS
A TOUT LE PERSONNEL DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE RABAT*

*Il vous revient le mérite de nous avoir prodigué un enseignement
profitable et Une formation complète.*

Veuillez accepter mes remerciements les plus sincères.

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail.*



Remerciement



*À Notre Maître Et Président De Thèse
Azeddine IBRAHIMI Professeur de Biotechnologie*

*L'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre
thèse est pour nous l'occasion*

*De vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités
humaines.*

Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime.



A Nos Maîtres Et Rapporteurs De Thèse
M'hammed ANSAR, professeur de Chimie Thérapeutique
et My.A.FAOUZI Professeur de Pharmacologie

*Pour vos propositions judicieuses, inhérentes au choix du sujet de cette
thèse.*

*Pour les efforts inlassables que vous avez déployés
pour que ce travail soit élaboré.*

*Pour vos, soutiens indéfectibles et vos compétences
à toutes les étapes de ce travail.*

*Veillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage
de mon profond respect*



A Notre Maître Et Juge De Thèse

Jaouad EL HARTI

Professeur

*Nous avons été touchés par la bienveillance et la cordialité de votre
accueil.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que
vous nous faites en acceptant de juger notre travail.*

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.



LISTE DES ABREVIATIONS

A

ABTS : 2,2-azinobis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonate)

ADA : American Diabetes Association

AVC : Accident vasculaire cérébral

D

DG : Diabète gestationnel

DID : Diabète insulino-dépendant

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DNID : Diabète non insulino-dépendant

DNS : Acide dinitrosalicylique

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

F

FRAP : Capacités réductrices ferriques d'antioxydants

H

HTA : Hypertension artérielle

I

IHC : Intolérance aux hydrates de carbone

IR : Insulinorésistance

M

Mody : Maturity onset diabetes of the young

N

NDDG : National Diabetes Data Group

<i>O</i>

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

oNPG : O-nitrophenyl β -D-galactopyranoside

<i>P</i>

pNPG : 4-Nitrophenyl β -D-glucopyranoside

<i>R</i>

RD : Rétinopathie diabétique

RL : Radicaux libres

ROS : Reactive oxygen species

<i>T</i>

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

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Noyau pyrazole.....</i>	<i>2</i>
<i>Figure 2 : Structure des deux premiers pyrazoles isolés</i>	<i>2</i>
<i>Figure 3 : Exemples de médicaments à base du noyau pyrazole</i>	<i>3</i>
<i>Figure 4 : Dérivés pyrazoliques à activité antialzheimer.....</i>	<i>7</i>
<i>Figure 5 : Dérivés pyrazliques à activité anticancéreuse</i>	<i>9</i>
<i>Figure 6 : Dérivés pyrazliques à activité antivirale.....</i>	<i>10</i>
<i>Figure 7 : Dérivés pyrazliques à activité antiparkinsonienne</i>	<i>11</i>
<i>Figure 8 : Dérivés pyrazliques à activité anti-inflammatoire</i>	<i>12</i>
<i>Figure 9 : Dérivés pyrazliques à activité analgésique.....</i>	<i>13</i>
<i>Figure 10 : Dérivés pyrazliques à activité antipsychotique</i>	<i>14</i>
<i>Figure 11 : Dérivés pyrazliques à activité antituberculeuse.....</i>	<i>15</i>
<i>Figure 12 : Dérivés pyrazliques à activité antipaludique</i>	<i>16</i>
<i>Figure 13 : Dérivés pyrazliques à activité anticonvulsivante</i>	<i>17</i>
<i>Figure 14 : Dérivés pyrazliques à activité antidépressive</i>	<i>18</i>
<i>Figure 15 : Dérivés pyrazliques à activité antibactérienne et antifongique.....</i>	<i>18</i>
<i>Figure 16 : Dérivés pyrazliques à activité antihypertensive</i>	<i>19</i>
<i>Figure 17 : Dérivés pyrazliques à activité antioxydante</i>	<i>20</i>
<i>Figure 18: Facteurs environnementaux et génétiques favorisant le stress oxydant et mécanismes impliqués dans l'induction d'insulinorésistance dans le diabète de type 2</i>	<i>227</i>
<i>Figure 19 : Evolution de la prévalence du diabète, 1980-2004, par région de l'OMS..</i>	<i>38</i>
<i>Figure 20 : Structure du motif hydrazone.....</i>	<i>57</i>
<i>Figure 21 : Schéma de synthèse des dérivés pyrazoliques.....</i>	<i>58</i>
<i>Figure 22 : Réduction du DNS par l'α-amylase</i>	<i>65</i>
<i>Figure 23 : Réaction d'hydrolyse de pNPG par α-glucosidase</i>	<i>67</i>
<i>Figure 24 : Réaction d'hydrolyse oNPG par la β-galactosidase</i>	<i>68</i>
<i>Figure 25 : Pouvoir d'inhibition d'α-amylase des différents produits pyrazoliques</i>	<i>72</i>

<i>Figure 26 : Pouvoir d'inhibition d'α-glucosidase des dérivés pyrazoliques synthétiques</i>	73
<i>Figure 27 : Pouvoir inhibiteur de la β-galactosidase des dérivés pyrazoliques étudiés</i>	74
<i>Figure 28: Structure chimique du radical libre DPPH�</i>	76
<i>Figure 29: Réduction du radical DPPH�</i>	76
<i>Figure 30: Réduction du radical ABTS��</i>	78
<i>Figure 31 : Capacité antioxydante des dérivés pyrazoliques</i>	83
<i>Figure 32 : Capacité antioxydante des dérivés pyrazoliques par le test FRAP</i>	84
<i>Figure 33 : structure des produits pyrazoliques hypoglycémiants</i>	86
<i>Figure 34 : Structure du composé 3</i>	87

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Principales sources de production des radicaux libres</i>	<i>23</i>
<i>Tableau 2: Diabète gestationnel et complication maternofoetales à court et long termes</i>	<i>33</i>
<i>Tableau 3: Principales manifestations de la neuropathie végétative</i>	<i>45</i>
<i>Tableau 4: Caractéristiques des antidiabétiques.....</i>	<i>50</i>
<i>Tableau 5: Résultats d'inhibition d' α-amylase, α-glucosidase, et β-galactosidase des produits pyrazoliques.....</i>	<i>71</i>
<i>Tableau 6: Résultats de l'activité antioxydante des composés pyrazoliques du test DPPH et ABTS</i>	<i>81</i>
<i>Tableau 7: Les résultats de l'activité antioxydante des produits pyrazoliques du test FRAP</i>	<i>82</i>

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE.....	5
CHAPITRE I : LES PYRAZOLÉS.....	5
I-DEFINITION	6
II-ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES DES DÉRIVES PYRAZOLIQUES.....	6
1-Activité antialzheimer.....	6
2-Activité anticancéreuse.....	8
3-Activité antivirale	9
4-Activité antiparkinsonienne	10
5-Activité anti-inflammatoire	11
6-Activité analgésique	13
7-Activité antipsychotique	13
8-Activité antituberculeuse	14
9-Activité antipaludique.....	15
10-Activité anticonvulsivante	17
11-Activité antidépressive	17
12-Activité antibactérienne et antifongique.....	18
13-Activité antihypertensive.....	19
14-Activité antioxydante.....	19
CHAPITRE II : RADICAUX LIBRES ET POUVOIR ANTIOXYDANT.....	21
I-INTRODUCTION	22
II-RADICAUX LIBRES	22
1-Définition.....	22
2-Effet néfaste des radicaux libres.....	22
3-Mécanisme de production des radicaux libres.....	23
III-STRESS OXYDANT	24
1-Définition.....	24
2-Sources du stress oxydant.....	24
IV-ANTIOXYDANTS	24
1-Définition.....	24
2-Les antioxydants synthétiques	24

1. Les antioxydants naturels	25
V-Activité antioxydante	25
1-Définition.....	25
2-Méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante.....	25
VI-Stress oxydant et diabète	26
CHAPITRE III : DIABETE	29
I-INTRODUCTION	30
II-DEFINITION DU DIABETE.....	30
III-CLASSIFICATION DU DIABETE SUCRE	30
1-Diabète de type 1	31
2-Diabète de type 2	31
3-Diabète gestationnel	32
4-Intolérance aux hydrates de carbone << hyperglycémie modérée à jeun >>	33
5-Autres types spécifiques de diabète.....	34
IV-ÉPIDEMIOLOGIE.....	37
1-Facteurs de risque du diabète de type 1	38
2-Facteurs de risque du diabète de type 2	39
V-PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE.....	39
1-Physiopathologie du diabète de type1	39
2-Physiopathologie du diabète de type 2	39
VI-DIAGNOSTIC DU DIABETE.....	40
1-Diagnostic étiologique.....	41
1-1-Diabète de type 1	41
1-2-Diabète de type 2	42
VII-COMPLICATIONS DU DIABETE	42
1-Complications aiguës.....	42
2-Complications microangiopathiques	43
2-1-Rétinopathie diabétique	43
2-2-Néphropathie diabétique.....	43
2-3-Neuropathies diabétiques.....	43
3-Complications macroangiopathiques.....	46
3-1-Insuffisance coronaire, cardiomyopathie et neuropathie autonome cardiaque chez le diabétique	46
4-Pied diabétique	46
5-Infections	47

VIII-Traitement du diabète	47
1-La prise en charge du diabète de type 1	47
2-La prise en charge du diabète de type 2.....	49
IX-DIGESTION ENZYMATIQUE ET ABSORPTION DES GLUCIDES : QUEL ROLE DANS LA REGULATION DE LA GLYCEMIE POSTPRANDIALE ?.....	51
1-Définition d'une enzyme	51
2-Digestion des glucides	51
2-1-Digestion intraluminale de l'amidon : les α -amylases salivaire et pancréatique...	52
2-2-Digestion intestinale des glucides : les oligosaccharidases de l'entérocyte	52
2-3-Absorption des glucides.....	53
2-4-L'homéostasie glucidique.....	54
2-5-Rôle de la Digestion enzymatique des glucides dans la glycémie postprandiale ...	54
2-6-Le rôle délétère de l'hyperglycémie postprandiale.....	55
<i>PARTIE EXPERIMENTALE</i>	56
I-PRESENTATION DES COMPOSES PYRAZOLIQUES ETUDIES.....	57
1-Schéma de synthèse	57
2-Structure chimique des composés étudiés	59
II-ÉTUDE DE L'ACTIVITE ANTIHYPERGLYCEMIANTE D'UNE SERIE DE DÉRIVES PYRAZOLIQUES	64
1-Introduction	64
2-Test d'inhibition d' α -amylase.....	64
2-1-Matériels et Réactifs	64
2.2-Méthode	65
2.2.1-Principe.....	65
2-2-2-Protocole expérimental	66
3-Test d'inhibition d' α -glucosidase	66
3-1-Réactifs	66
3-2-Méthode	67
3-2-1-Principe	67
3-2-2-Protocole expérimental	67
4-Test d'inhibition du β -galactosidase.....	68
4-1-Réactifs	68
4-2-Méthode	68
4-2-1-Principe	68
4-2-2-Protocole expérimental	69
5-Résultats.....	69
5-1-Présentation des Résultats	69

5-2-Interprétation des résultats.....	72
II-ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE D'UNE SERIE DE DERIVES	
PYRAZOLIQUES	74
1-Introduction	74
2-Etude de l'activité antiradicalaire	75
3-Matériels	75
4-Mesure du pouvoir antiradicalaire par le test DPPH	75
4-1-Réactifs	75
4-2-Méthode	76
4-2-1-Principe	76
4-2-2-Protocole expérimental	77
5-Mesure du pouvoir antioxydant par le test ABTS	77
5-1- Réactifs	77
5-2-Méthode	77
5-2-1-Principe	77
5-2-2-Protocole expérimental	78
6-Mesure du pouvoir antioxydant par le test FRAP	79
6-1-Réactifs	79
6-2-Méthode	79
6-2-1-Principe	79
6-2-2-Protocole expérimental	79
7-Résultats.....	80
7-1-Présentation des résultats.....	80
7-2-Interprétation des résultats.....	82
IV-DISCUSSION.....	85
CONCLUSION ET PERSPECTIVE.....	88
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	94

INTRODUCTION GENERALE

Le noyau pyrazole contient un hétérocycle organique à cinq chaînons avec deux atomes d'azotes adjacents (**Figure 1**), c'est une structure de base hétérocyclique importante de beaucoup de molécules bioactives.

En nomenclature officielle, le motif pyrazole se nomme 1,2-diazole. Les réactions de substitutions électrophiles se font préférentiellement en position 4 et les attaques nucléophiles en position 3 et 5 (**Figure 1**).

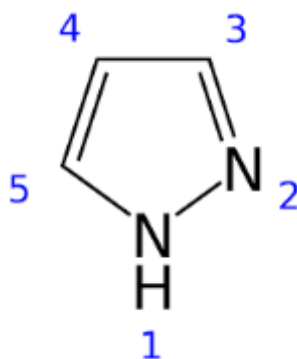


Figure 1 : Noyau pyrazole

Par ailleurs, le motif pyrazole est rare dans la nature. Le premier composé pyrazolique naturel a été isolé par des chercheurs japonais Kosuge et Okeda en 1954. Jusqu'à leur découverte, on pensait que les pyrazoles ne pouvaient être obtenus naturellement. Ils ont isolé le 3-éthyl-1*H*-pyrazole (a) à partir de *Houttuynia cordata*, une plante des «pipéracées », laquelle a montré une activité antimicrobienne. Ils ont également isolé la 1-pyrazolyle-alanine (b), un acide aminé, à partir de graines de pastèque *Citrullus vulgaris* (**Figure 2**) [1].

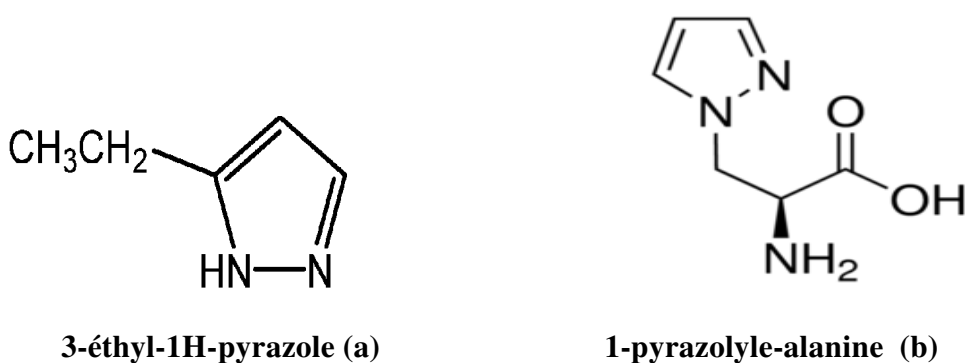


Figure 2 : Structure des deux premiers pyrazoles isolés

Les dérivés pyrazoliques sont des substances qui ont gagné une attention générale dans différents domaines de recherche chimique, agrochimique, et industrie pharmaceutique. Ces bio-activités ont inspiré des chimistes pour synthétiser des systèmes à base de pyrazole pour explorer l'utilité de ce modèle hétérocyclique à travers l'étude de leurs activités biologiques et pharmacologiques.

Au cours de ces dernières années, un certain nombre de composés pyrazoliques ont été commercialisés avec succès tels que les médicaments : Viagra (Le sildénafil inhibe la phosphodiesterase) [2], Célébrex [3] (le célécoxib effet anti-inflammatoire et inhibe COX-2), Acomplia (Rimonabant) qui fonctionne comme un antagoniste sélectif du récepteur cannabinoïde, utilisé dans le traitement de l'obésité. Un autre composé pyrazolique l' α -Helix mimetic [4] utilisé comme un ligand pour les réactions de couplage croisé catalysées par des métaux de transition (**Figure 3**).

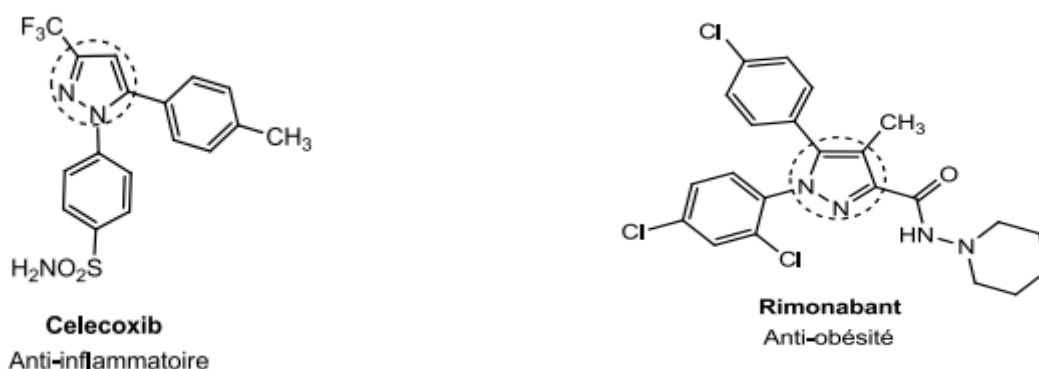


Figure 3 : Exemples de médicaments à base du noyau pyrazole

Le diabète et les pathologies qui lui sont associées, sont devenus depuis ces dernières années un fléau mondial touchant plus de 380 millions de personnes [5]. Le diabète est caractérisé par une hyperglycémie chronique, source d'un stress oxydant accru qui se définit comme un déséquilibre entre espèces pro-oxydantes et antioxydantes qui va participer au dysfonctionnement cellulaire et favoriser le développement d'une large variété de complications critiques, y compris les dommages rénaux, cardiovasculaires et neurologiques.

En raison de ces graves conséquences, plusieurs chercheurs s'intéressent à explorer de nouveaux agents antihyperglycémiques efficaces. La famille des pyrazolés regroupe plusieurs

agents antihyperglycémiant qui ont été rapportés par plusieurs chimistes à ce sujet. C'est pour cette raison que nous avons choisi de faire une étude expérimentale sur l'activité pharmacologique de quelques dérivés pyrazoliques synthétisés au laboratoire de la Chimie Thérapeutique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat.

Ce manuscrit est essentiellement focalisé sur l'étude de l'activité antihyperglycémiant des composés pyrazoliques synthétisés à travers l'évaluation de leur pouvoir inhibiteurs de trois enzymes intestinales qui interviennent dans le catabolisme des glucides:

✚ α -amylase

✚ α -glucosidase

✚ β -galactosidase

En raison de l'importance d'utilisation d'antioxydants dans différents domaines tels que l'industrie agroalimentaire comme des conservateurs des denrées comestibles, ils pourraient aussi s'avérer utiles dans la prophylaxie et le traitement de certaines maladies résultantes du dommage du stress oxydant. Dans ce cadre nous nous sommes intéressés à l'étude de l'activité antioxydante de ces produits par utilisation de trois méthodes :

✚ Méthode DPPH

✚ Méthode FRAP

✚ Méthode d'ABTS

Ce mémoire comporte deux grandes parties:

- ✚ La première partie est une étude bibliographique divisée en trois chapitres :
 - ✓ Le premier chapitre est consacré aux travaux réalisés par les chercheurs sur les différentes activités pharmacologiques de la famille des pyrazolés ;
 - ✓ Le deuxième chapitre traite les radicaux libres et le pouvoir antioxydant ;
 - ✓ Le troisième chapitre concerne une synthèse sur le diabète.
- ✚ La deuxième partie consiste en une étude expérimentale divisée en deux chapitres :
 - ✓ Le premier chapitre comporte l'étude de l'activité antidiabétique des produits pyrazoliques synthétisés.
 - ✓ Le deuxième chapitre est consacré à l'étude de l'activité antioxydante de ces produits.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : LES PYRAZOLÉS

I-DEFINITION

Le pyrazole est un composé organique qui se présente sous forme d'un hétérocycle aromatique caractérisé par une structure de cycle à 5 chaînons avec trois atomes de carbone et deux atomes d'azote en positions adjacentes [6]. En raison de ses multiples utilisations, il a atteint une popularité considérable particulièrement dans le domaine de la synthèse organique dans le but du développement de nouvelles molécules actives.

Ils constituent la structure de base de nombreux composés biologiquement actifs présentant diverses applications dans différents domaines.

Les dérivés Pyrazoliques représentent l'une des classes les plus actives, qui se caractérise par un large spectre d'activités pharmacologiques comme des agents antimicrobiens [7,8], anticonvulsivants [8,9], anticancéreux [10,11], analgésiques [12], anti-inflammatoires [13,14], antituberculeux [15,16], antihypertensives [17].

II-ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES DES DÉRIVES PYRAZOLIQUES

Les hétérocycles à structure pyrazolique se caractérisent par diverses activités pharmacologiques, 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.

1-Activité antialzheimer

Plusieurs agents antialzheimer à base de pyrazole ont été synthétisés par plusieurs chimistes :

- Khoobi et coll. ont développé une série de dérivés de pyrazole en tant qu'agents anti-Alzheimer potentiels. Le composé 1 synthétisés été le plus actif [18]. (**Molécule 1, figure 4**)
- Une série de pyrazole-5-carboxamides a été développée par Han et coll. le dérivé 4-fluorophénoxy a été considéré comme un agent anti-Alzheimer important [19] (**Molécule 2, figure 4**).

- Les travaux de Zou et coll. conduit à l'identification du composé 3 [20]. (**Molécule 3, figure 4**)
- Probst et coll. ont développé deux composés pyrazoliques puissants anti-Alzheimer [21].(Molécules 4a et 4b,figure 4)
- Pietra et coll. ont synthétisé le composé 5 qui a exprimé une bonne activité anti-Alzheimer [22] (**Molécule 5, figure 4**)
- Zanaletti et coll. ont développé également deux autres composés de structure pyrazolique à effet anti-Alzheimer [23,24]. (**Molécules 6 et 7, figure 4**)

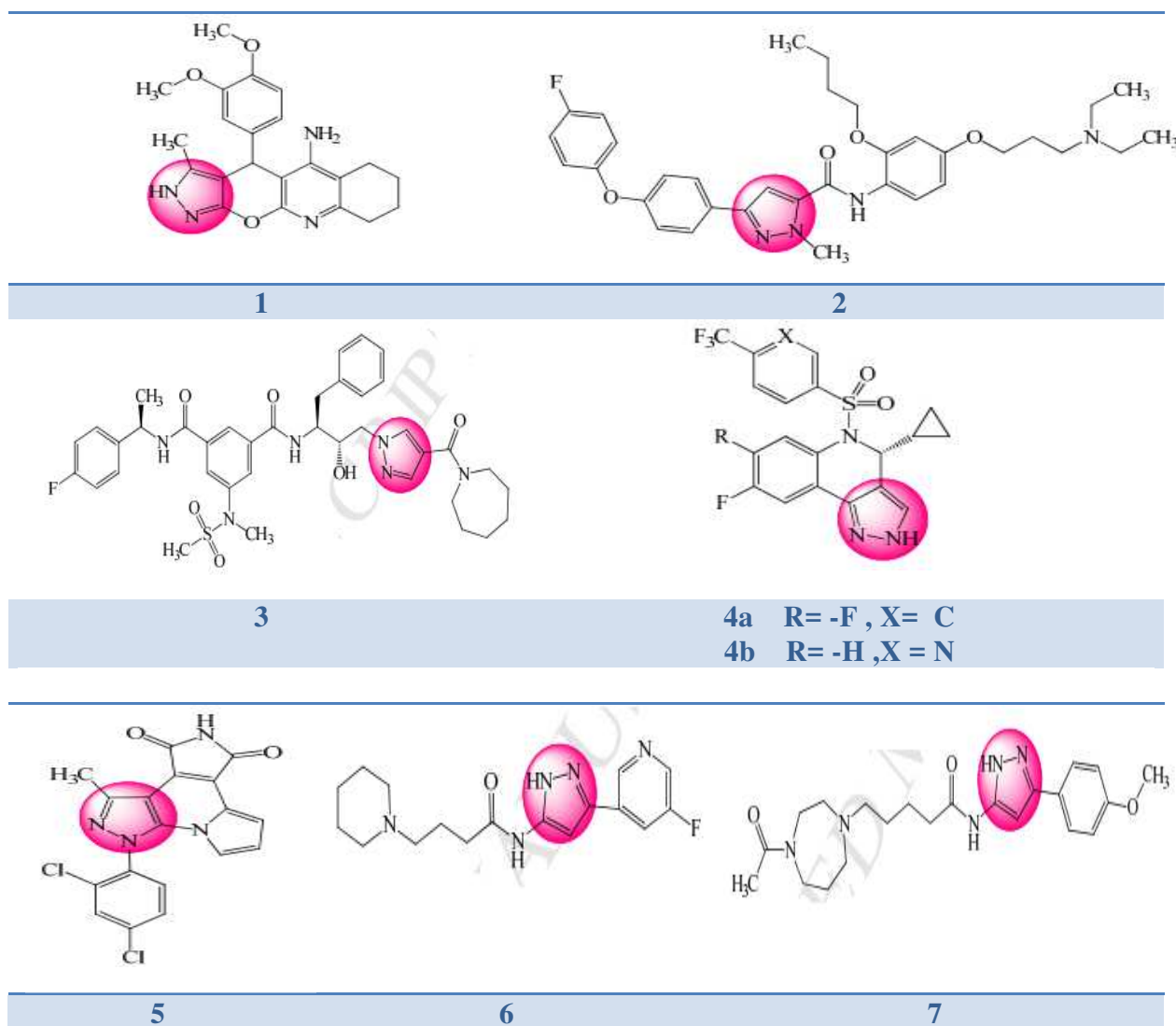


Figure 4 : Dérivés pyrazoliques à activité antialzheimer

2-Activité anticancéreuse

De nombreux agents antiprolifératifs à base de pyrazole ont été développés par les chercheurs :

- Parmi les composés synthétisés par Kamal et coll. le composé 1 qui présente un potentiel cytotoxique important [25]. (**Molécule 1, figure 5**)
- Parmi les dérivés pyrazoliques développés par Tao et coll. le composé 2 qui a été identifié comme un agent anticancéreux puissant [26]. (**Molécule 2, figure 5**)
- Une nouvelle série d'analogues d'aminoéthanol chiraux contenant du ferrocényle pyrazole ont été synthétisés par Shen et coll. le composé 3 a été identifié comme le plus actif parmi tous les produits testés [27].(**Molécule 3, figure 5**)
- Dans une autre série à base de pyrazole synthétisée par Vujasinovic et coll. le Composé 4 a démontré une bonne activité anticancéreuse avec moins de toxicité et un excellent profil de sécurité [28].(**Molécule 4 , figure 5**)
- Les travaux de Yamamoto et coll. concernant une série de produits synthétiques à base de pyrazole, les résultats démontre que le composé 5 exprime une activité antiproliférative significative [29]. (**Molécule 5, figure 5**)

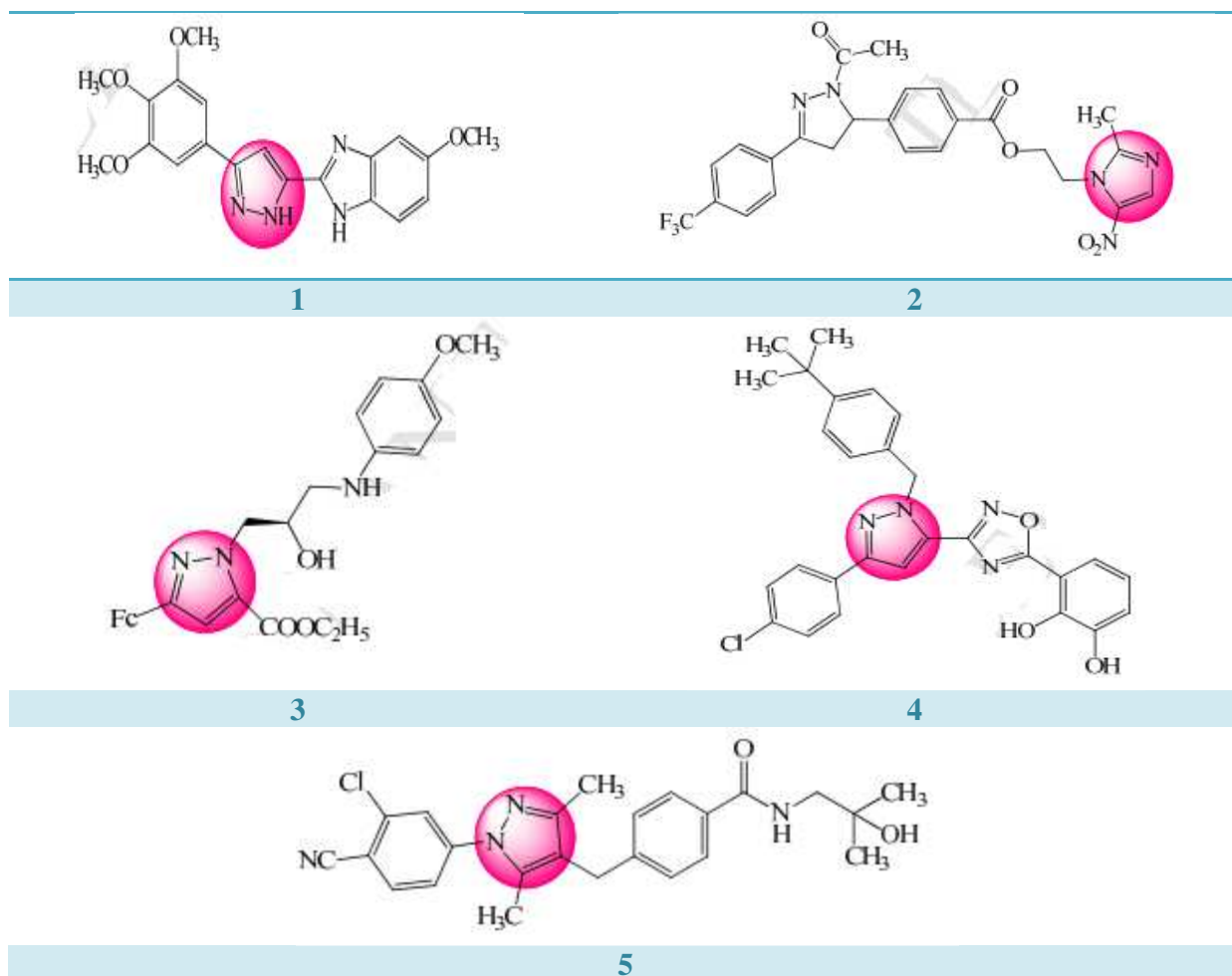


Figure 5 : Dérivés pyrazliques à activité anticancéreuse

3-Activité antivirale

Concernant l'activité antivirale plusieurs travaux ont été faits :

- Les travaux de Dawood et coll. [30]. (**Molécule 1, figure 6**)
- Les travaux de Fioravanti et coll. [31]. (**Molécule 2a 2b, figure 6**)
- Les travaux de Manvar et coll. [32]. (**Molécule 3, figure 6**)
- Les travaux de Han et coll. [33]. (**Molécule 4, figure 6**)
- Les travaux de Mizuhara et coll. [34]. (**Molécule 4, figure 6**)

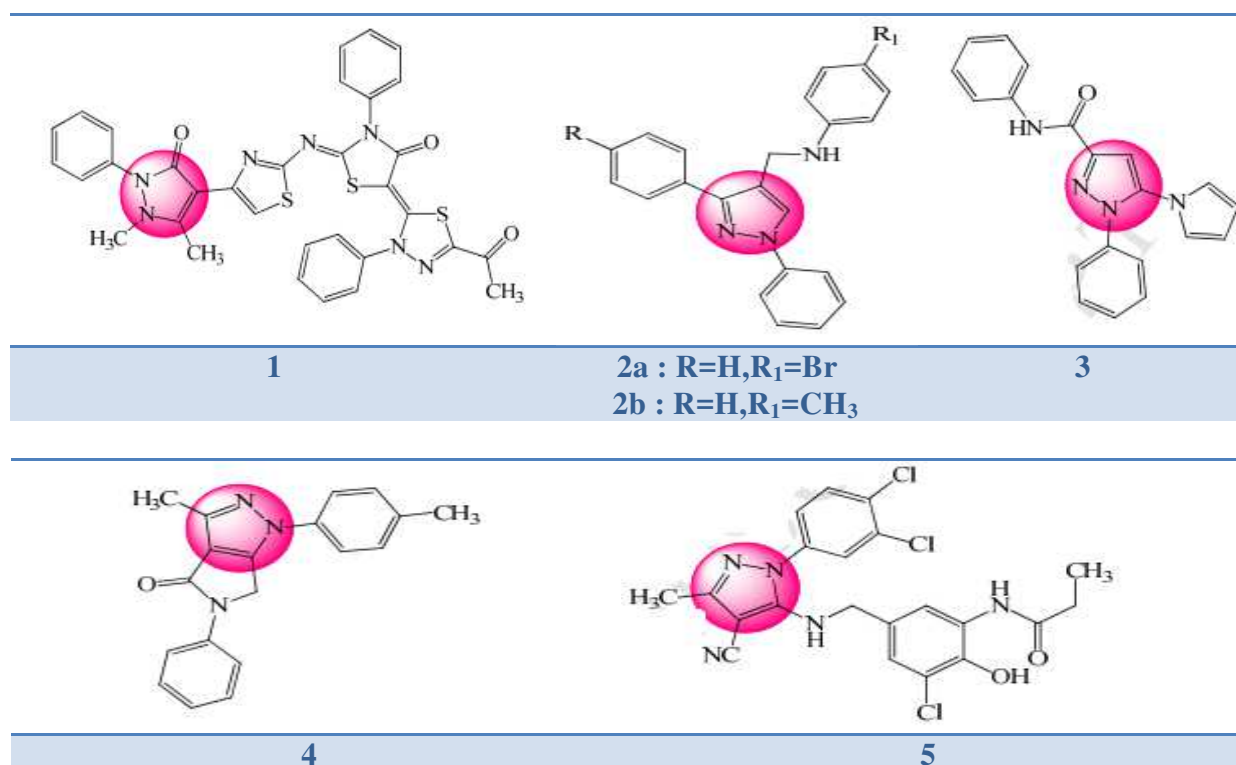


Figure 6 : Dérivés pyrazliques à activité antivirale

4-Activité antiparkinsonienne

Les dérivés pyrazoliques sont aussi doués d'une activité antiparkinsonienne :

- Les travaux d'Estrada et coll. démontrent que les composés 1a et 1b possèdent une activité très puissante au niveau du système nerveux central [35]. (**Molécules 1a et 1b, figure 7**)
- L'autre part Chan et coll. ont réussi à identifier un aminopyrazole comme inhibiteur très puissant du LRRK2 (Leucine-rich repeat kinase 2) [36]. (**Molécule 2, figure 7**)
- Le pénétrant 4-(1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)quinolone a été identifié par Jimenez et coll. caractérisé par une excellente activité antiparkinsonienne [37]. (**Molécule 3, figure 7**)
- Un autre pyrazole analogue de la curcumine appelé CNB-001 a été synthétisé par Maher et coll. a également une activité antiparkinsonienne remarquable [38]. (**Molécule 4, figure 7**)

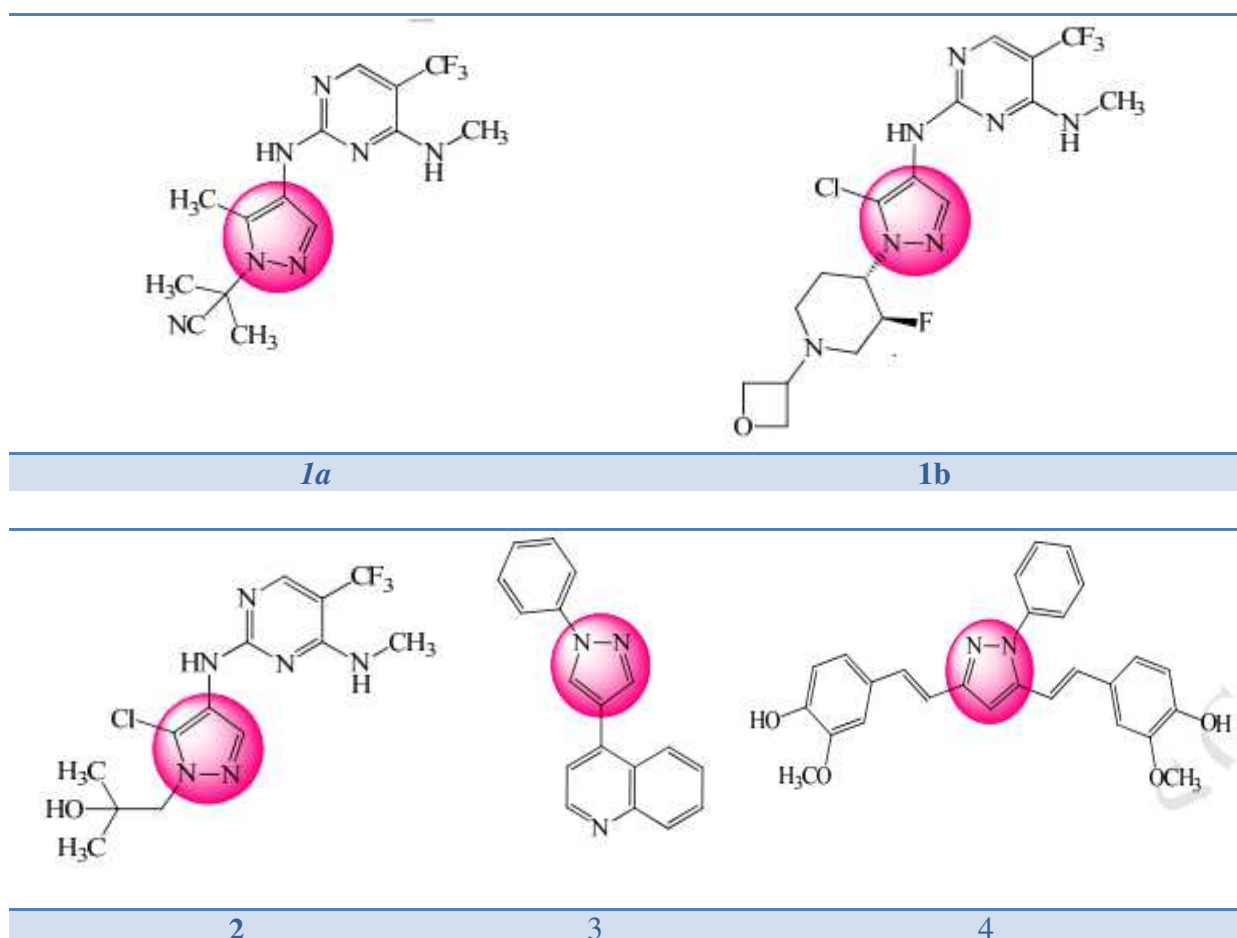


Figure 7 : Dérivés pyrazliques à activité antiparkinsonienne

5-Activité anti-inflammatoire

Les travaux de Li et coll. sur les dérivés de pyrazole en évaluant leur potentiel anti-inflammatoire ont montré que le composé 1 présente un maximum d'activité par rapport à la référence ibuprofène et l'indométacine [39]. (**Molécule 1, figure 8**)

Une autre série de composés pyrazoliques a été testé par Wang et coll. les résultats démontre que le composé 2 possède une activité anti-inflammatoire importante [40]. (**Molécule 2, figure 8**)

Doma et coll. ont synthétisé divers analogues à base de pyrazole et ont évalué leur activité anti inflammatoire par injection de carraghénane dans la région subplantaire de la

patte droite des rats. Les composés 3a et 3b ont été classés comme les plus actifs de la série [41]. (**Molécules 3a et 3b, figure 8**)

Parmi les nombreux dérivés du pyrazole développés par Chavan et coll. le composé (4) a montré la plus forte activité anti-inflammatoire contre l'enzyme COX-2 [42]. (**Molécule 4, figure 8**)

Yewale et coll. a leur tour, en évaluant l'effet anti-inflammatoire de quelques dérivés pyrazoliques ont signalé que le composé 5 est doué d'une activité supérieure à celle du diclofénac sodique et comparable avec le célécoxib à la dose de 25 mg / kg [43]. (**Molécule 5, figure 8**)

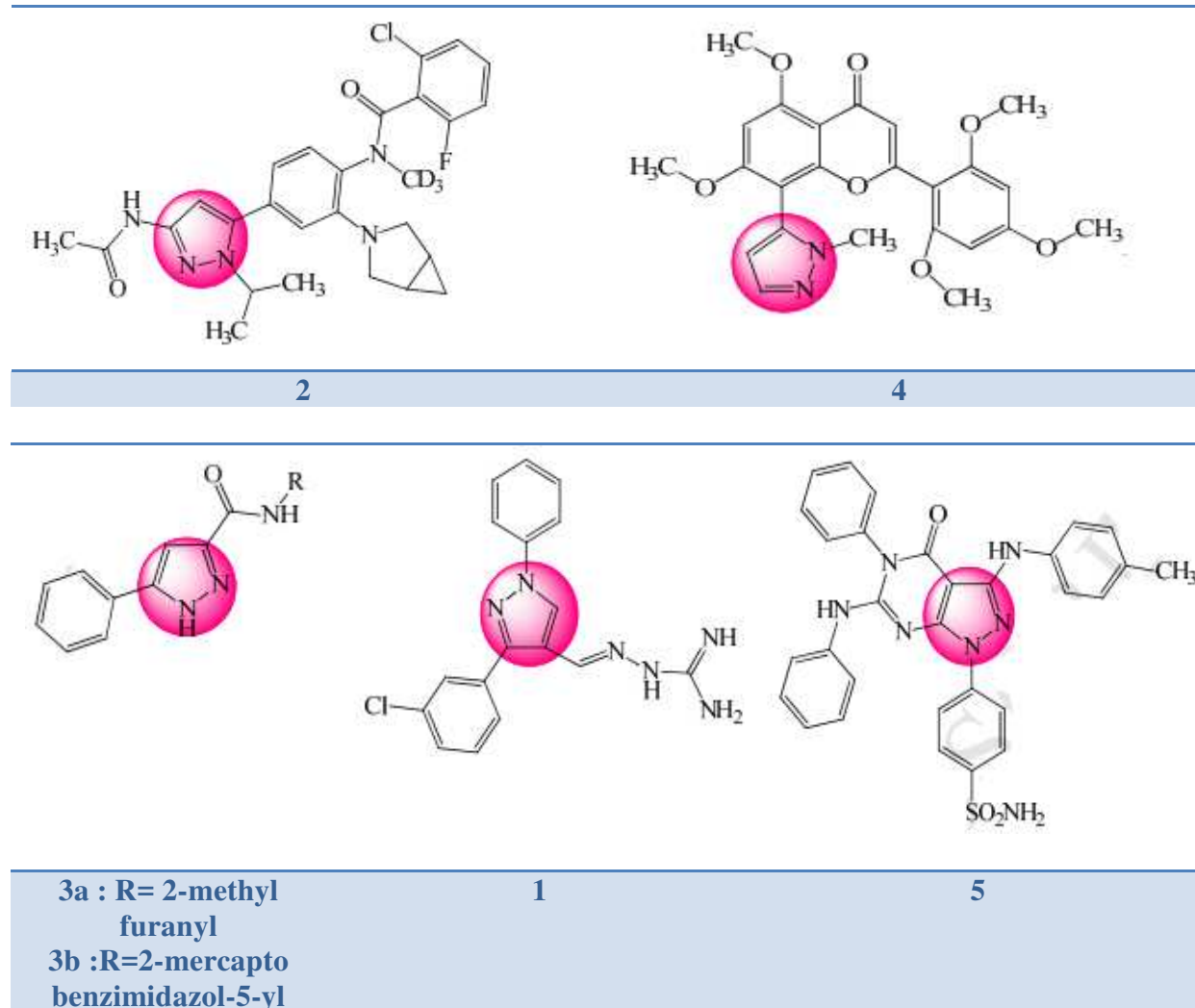


Figure 8 : Dérivés pyrazliques à activité anti-inflammatoire

6-Activité analgésique

Kendre et coll. ont décrit la synthèse et l'étude de l'activité analgésique d'une nouvelle série variés de dérivés pyrazoliques, le composé 1 a présenté la meilleure activité analgésique [44]. (**Molécule 1, figure 9**)

Les analogues de pyrazole synthétisés par Alegaon et coll. ont été évalués pour l'activité analgésique. Toutes les molécules testés ont montré une puissante activité analgésique, Cependant, le composé 2 était l'inhibiteur le plus actif des COX-2 avec une forte sélectivité [45]. (**Molécule 2, figure 9**)

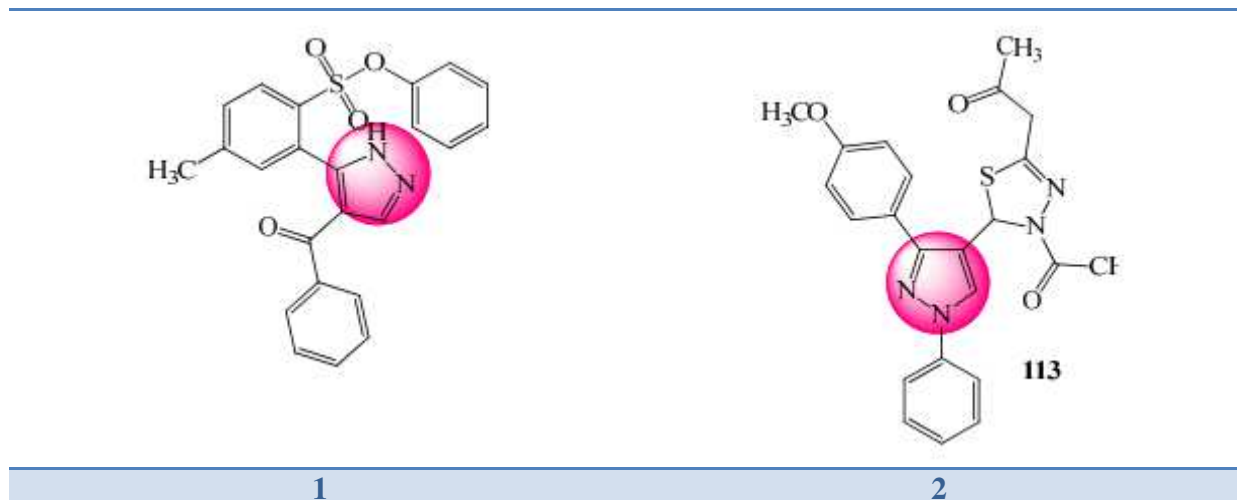


Figure 9 : Dérivés pyrazoliques à activité analgésique

7-Activité antipsychotique

Les médicaments antipsychotiques sont associés à plusieurs effets indésirables graves. Par conséquent, il existe une exigence immédiate pour le développement de nouvelles substances antipsychotiques efficaces. A cet égard, plusieurs agents antipsychotiques de structure pyrazolique ont été développés :

- Dans une série de composés pyrazoliques développés par Hoveyda et coll. la molécule 1 présentait une activité antipsychotique [46]. (**Molécule 1, figure 10**)
- Neves et coll. ont trouvé que les deux composés 2a et 2b sont les plus actifs parmi la série testée [47]. (**Molécules 2a, 2b, figure 10**)

- Barcelo et coll. ont également découvert que le composé 3 est doué d'une activité antipsychotique très importante [48]. (**Molécule 3, figure 10**)

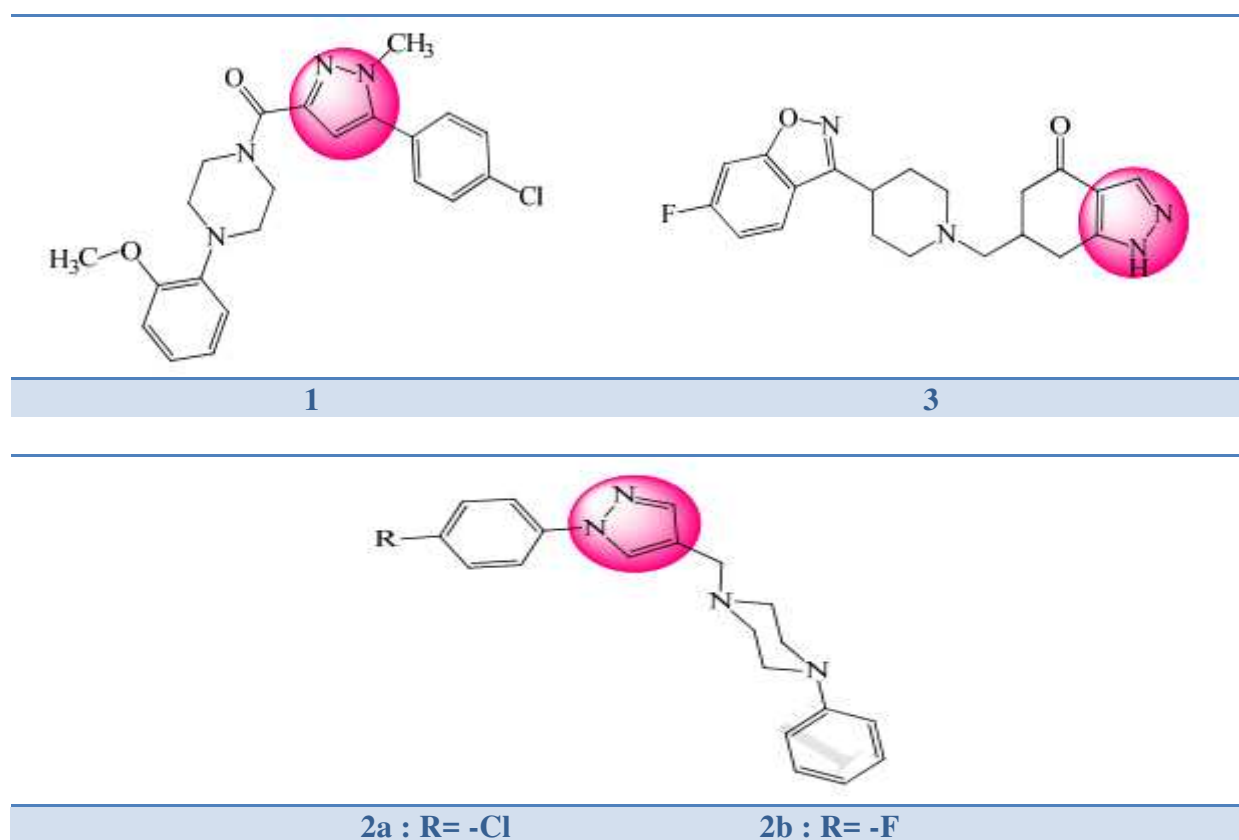


Figure 10 : Dérivés pyrazoliques à activité antipsychotique

8-Activité antituberculeuse

Les résultats des travaux réalisés sur l'activité anti-tuberculeuse des dérivés pyrazoliques sont documentés ci-dessous :

- Silva et coll. [49]. (**Molécule 1, figure 11**)
- Kalaria et coll. [50]. (**Molécule 2, figure 11**)
- Karad et coll. [51]. (**Molécule 3, figure 11**)
- Mahta et coll. [52]. (**Molécule 4, figure 11**)
- Maurya et coll. [53]. (**Molécule 5, figure 11**)
- Anand et coll. [54]. (**Molécule 6, figure 11**)

Toutes ces molécules présentent une activité antimycobactériale significative avec un potentiel qui se diffère d'une molécule à une autre.

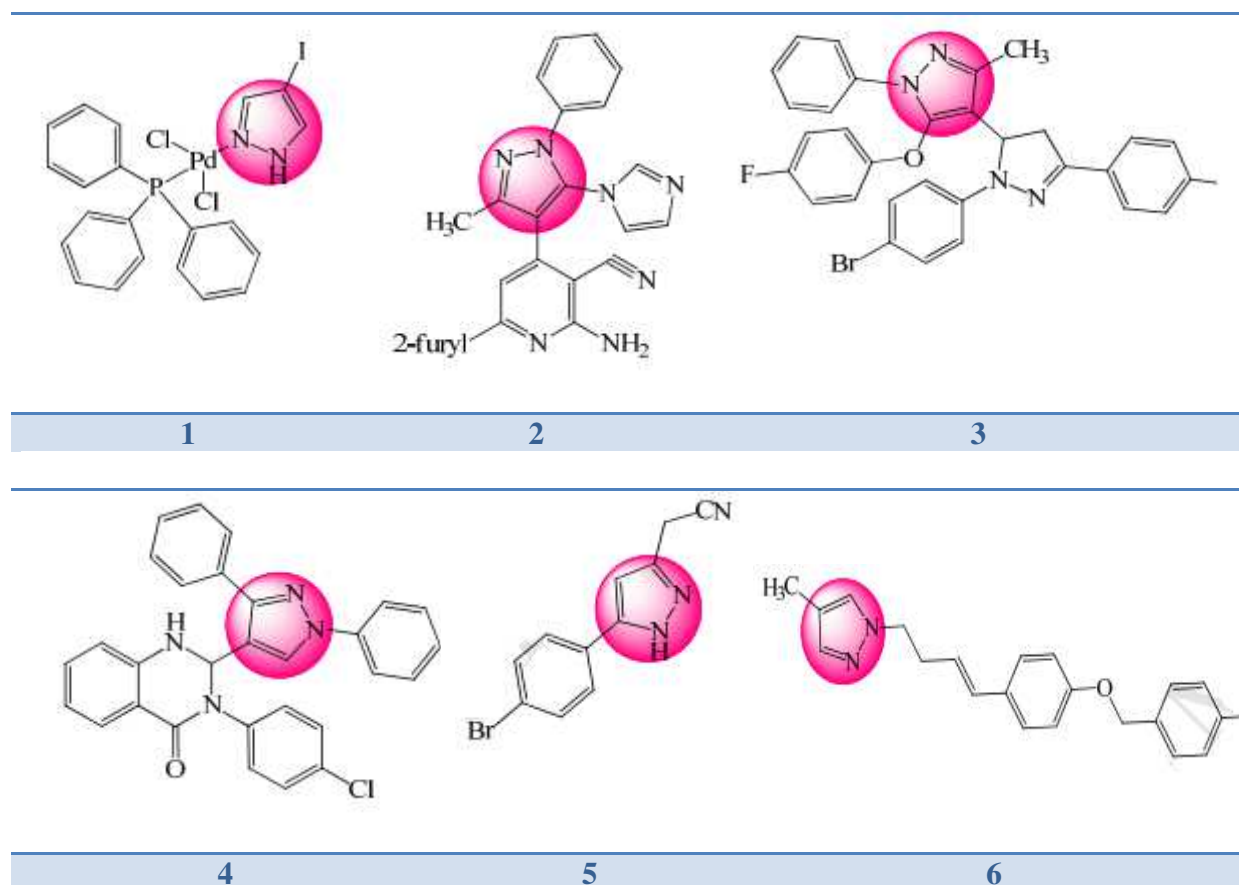


Figure 11 : Dérivés pyrazliques à activité antituberculeuse

9-Activité antipaludique

Bekhit et coll. ont travaillé sur une série de composés hybrides portant le noyau pyrazole. Après l'évaluation de leur activité antipaludéenne, les composés 1a et 1b sont identifiés actifs cinq fois par rapport à la référence chloroquine [55]. (**Molécules 1a et 1b, figure 12**)

Les études faites sur les dérivés de pyrazoles synthétisés par Balaji et coll. ont montré que le composé 2 est caractérisé par un pouvoir schizonticide et parasiticide maximale [56]. (**Molécule 2, figure 12**)

Cheuka et coll. ont travaillé *in vitro* sur plusieurs dérivés de pyrazole, en testant leurs activités contre les souches de *plasmodium falciparum*, le composé 3 a réussi à conserver son activité antipaludique à une faible concentration [57]. (**Molécule 3, figure 12**)

Cabrera et coll. ont découvert que l'aminométhylthiazole pyrazole carboxamide possède une activité antiplasmodiale puissante [58]. (**Molécule 4, figure 12**)

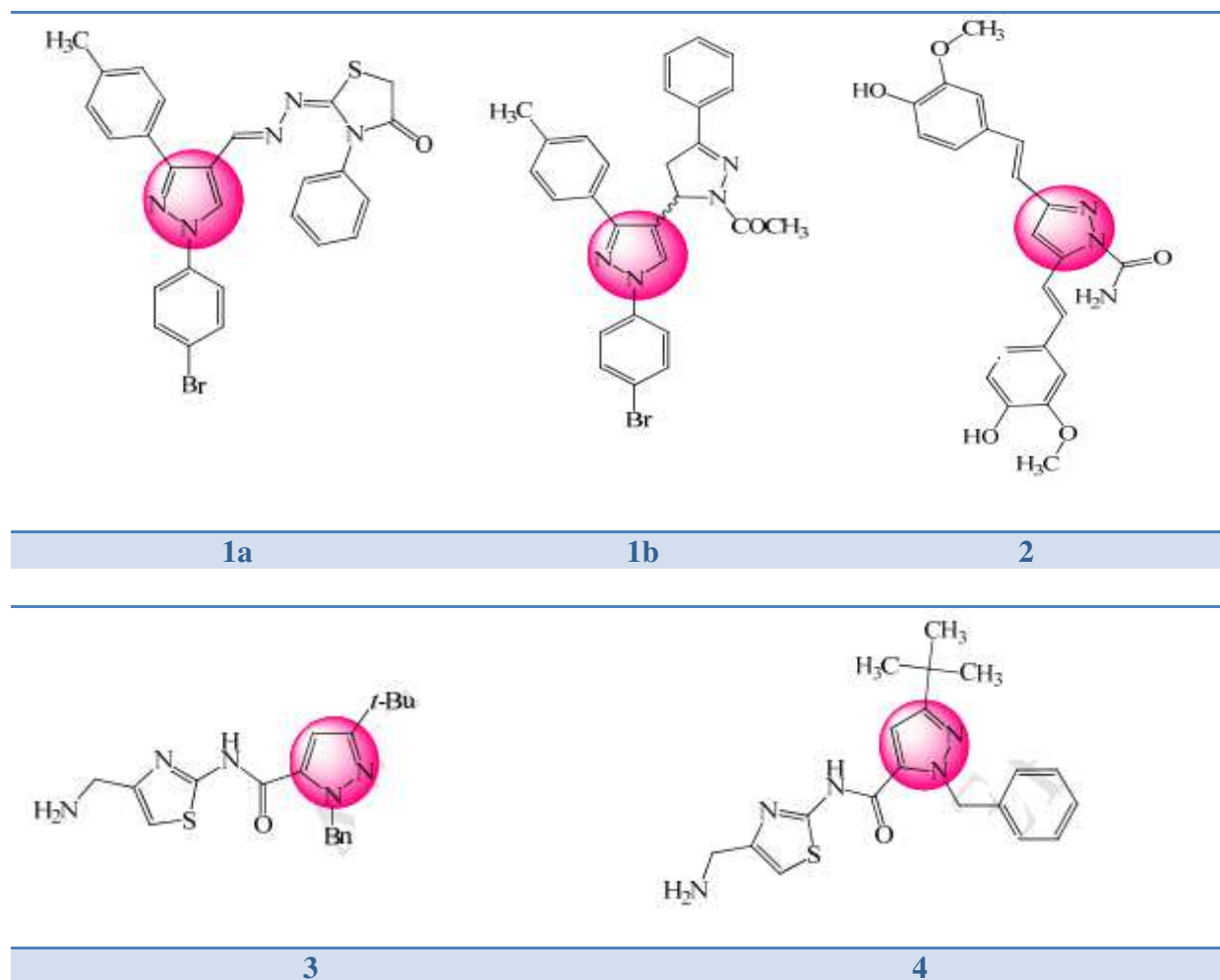


Figure 12 : Dérivés pyrazoliques à activité antipaludique

10-Activité anticonvulsivante

Ozdemir et coll. [59] ont montré que le 1-(2-naphthyl)-2-(pyrazol-1-yl)éthanone oxime exerce des effets anticonvulsivants significatifs à des doses de 12.5 et 25 mg/kg. (**Molécule 1, figure 13**)

Kaushik et coll. [60] ont synthétisé une série de dérivés du N'-[(5-chloro-3-méthyl-1-phényl-1Hpyrazol-4-yl)méthylène]hydrazides et évaluer par la suite leurs activités anticonvulsivantes. Un nombre considérable d'analogues ont montré une activité importante. (**Molécules 2a, 2b, 2c, 2d, figure 13**)

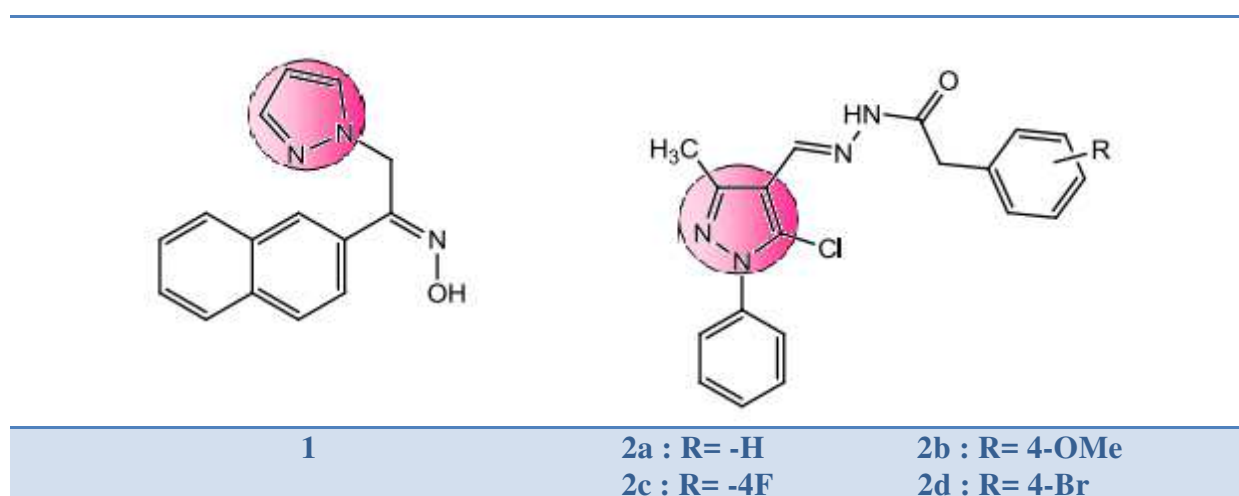


Figure 13 : Dérivés pyrazliques à activité anticonvulsivante

11-Activité antidépressive

Abdel-Aziz et coll. [61] ont montré que le 5-amino-1-picolinoyl-1H-pyrazole-3,3,4-(2H)-tricarbonitrile présente un effet antidépresseur. (**Molécule 1, figure 14**)



1

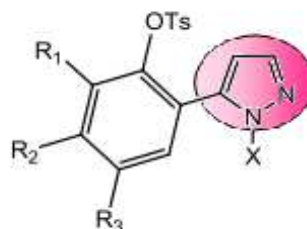
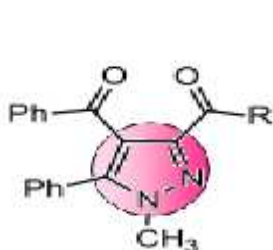
Figure 14 : Dérivés pyrazliques à activité antidepressive

12-Activité antibactérienne et antifongique

Pour l'activité antibactérienne et antifongique:

- Les travaux de Akbas et coll. [62]. (Molécules 1, figure 15)
- Bawa et coll [63]. (Molécule 4, figure 15)
- Kendre et coll [64]. (Molécule 5, figure 15)

Ont révélé l'importance des pyrazolés comme des agents antibactériens et antifongiques.



1: R= NH₂, Ph-NHCONH,
n-C₄H₉O

4 : R= 4-CH₃OPh, 4-FPh,
4-pyridyl

5 : R₁ = H, I, Br
R₂ = H, Me
R₃ = H, I, Br, Me, Cl

Figure 15 : Dérivés pyrazliques à activité antibactérienne et antifongique

13-Activité antihypertensive

Hasui et coll. ont synthétisé une série de nouveaux analogues de benzoxazine contenant un cycle pyrazole. Parmi tous les composés synthétisés, le composé 1 présentait une excellente activité anti hypertensive *in vitro* avec un effet hypotenseur significatif ainsi que de bons profils pharmacocinétiques de l'administration orale [65]. (**Molécule 1, figure 16**)

Hasui et coll. en évaluant l'activité anti hypertensive de quelques dérivés pyrazoliques sur les rats, ils ont découvert que le composé 2 se caractérise par un effet antihypertenseur significatif avec une bonne sélectivité vis-a-vis les récepteurs mineralocorticoïdes [66]. (**Molécule 2, figure 16**)

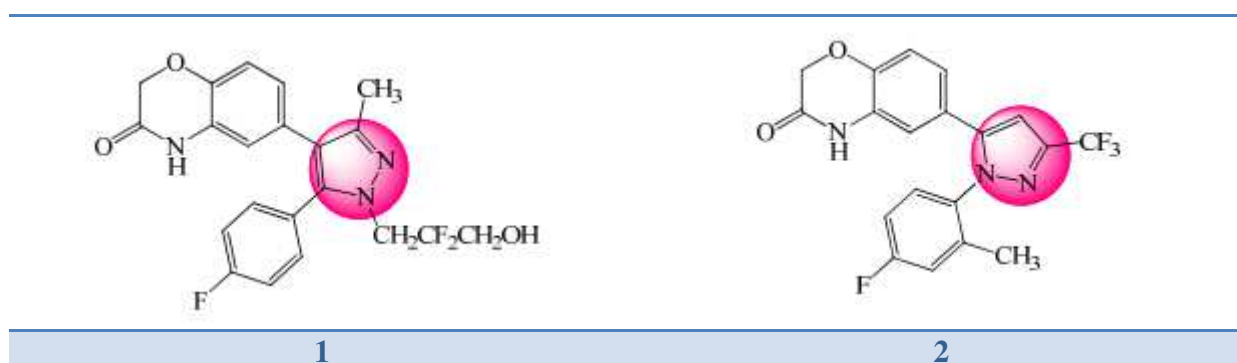


Figure 16 : Dérivés pyrazoliques à activité antihypertensive

14-Activité antioxydante

L'évaluation de l'activité antioxydante de quelques dérivés pyrazoliques synthétisés par K. Kharrouchi et coll. au Laboratoire de Chimie Thérapeutique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat ont montré que les composés (1, 2, 3 et 4) possèdent une bonne activité anti-radicalaire avec un pourcentage de 86,33%, 86,56%, 87,52%, et 90,87% respectivement par rapport aux produits de références (**Figure 17**) [67].

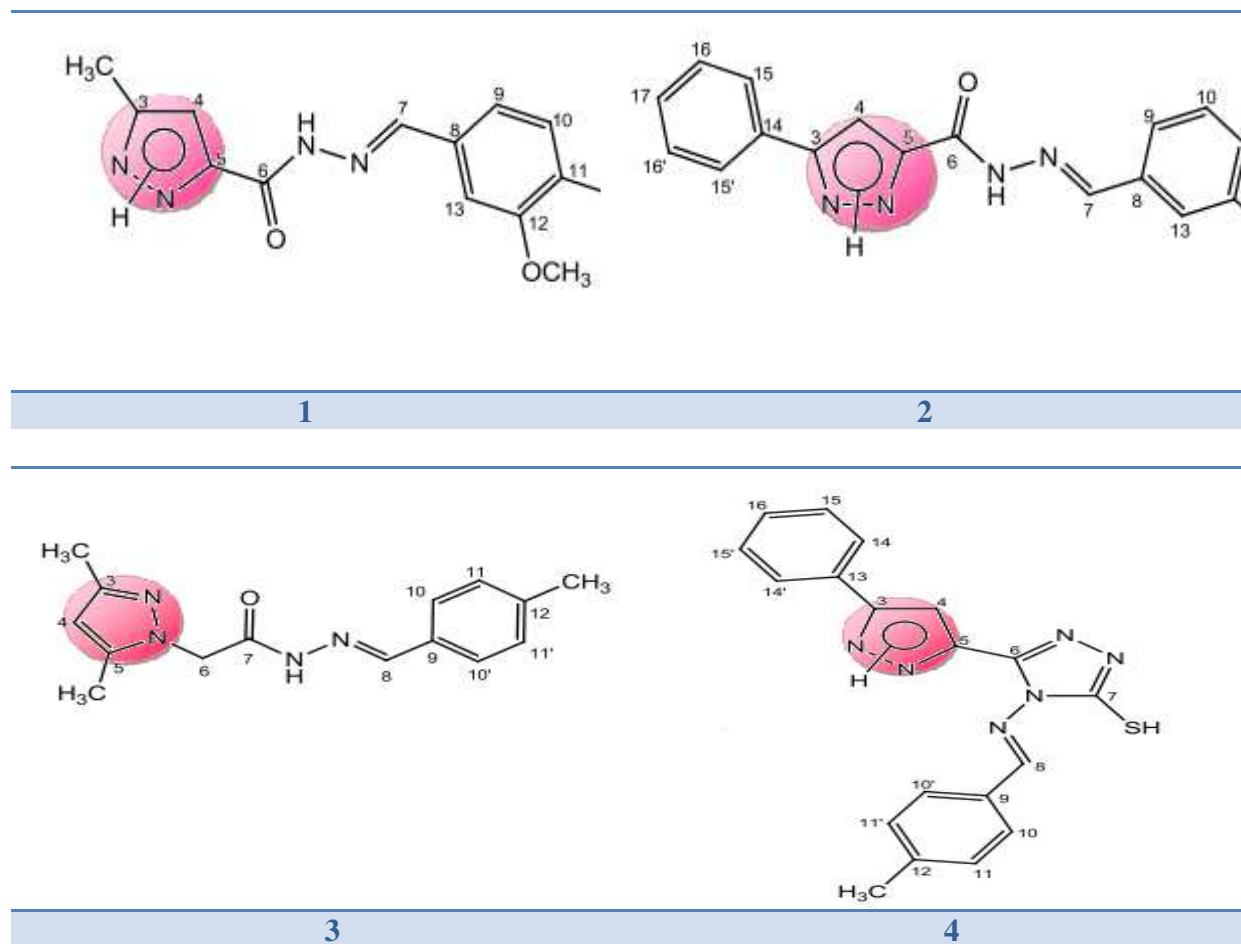


Figure 17 : Dérivés pyrazliques à activité antioxydante

CHAPITRE II : RADICAUX LIBRES ET POUVOIR ANTIOXYDANT

I-INTRODUCTION

Les antioxydants sous forme naturelle sont très présents dans le règne végétal, pour lequel ils représentent un des principaux mécanismes de défense contre dioxygène, radicaux libres (RL), et les reactive oxygen species (ROS) produit au cours de la photosynthèse. Ces molécules sont apportées chez l'homme à travers la consommation des fruits, légumes ou autres boissons à base de plante et peuvent s'avérer utile pour la santé humaine. Il existe aussi certaines molécules antioxydantes de synthèse principalement destinées à la préservation des aliments vis-à-vis des réactions d'oxydation pendant leur stockage. Ces produits font actuellement l'objet de nombreuses études scientifiques qui cherchent à trouver de nouvelles molécules naturelles ou synthétiques douées d'un pouvoir antioxydant puissant.

II-RADICAUX LIBRES

1-Définition

Les radicaux libres sont des atomes, qui présentent un ou plusieurs électrons non appariés sur leur couche externe. Ces molécules qui contiennent généralement de l'oxygène sont aussi très réactives, elles interagissent en une fraction de seconde avec d'autres molécules [68].

2-Effet néfaste des radicaux libres

Dans l'organisme, les radicaux libres sont responsables du dommage cellulaire lié au vieillissement, aux maladies cardio-vasculaires, au cancer et à la plupart des maladies dégénératives... quelle que soit la toxine à l'origine du processus. Ces radicaux libres s'attaquent à l'ADN avec un rythme alarmant [69].

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°
 Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2
 Nitroxyde	NOO°
 Peroxynitrite	$ONOO^{\circ}$
 Radical peroxy	ROO°

3-Mécanisme de production des radicaux libres

La production de ces espèces oxydantes est une conséquence du métabolisme aérobie. En effet, l'organisme a besoin d'O₂ pour produire de l'énergie au cours des réactions dites de respirations oxydatives. Cependant, une faible partie de l'oxygène échappe à sa réduction et donne de l'eau, au niveau de la mitochondrie. Elle peut alors être à l'origine de la production de radicaux libres oxygénés.

Les sources de production de radicaux libres sont représentées dans le (**tableau 1**). Elles sont classées en deux catégories :

Tableau 1 : Principales sources de production des radicaux libres

Sources endogènes	Production de radicaux libres lors des respirations oxydatives mitochondriale
	Cellules phagocytaires
	Métabolisme de l'acide arachidonique.
	Système enzymatiques (xanthine oxydase, hème oxygénase, cytochrome P450...).
Sources exogènes	Rayonnement électromagnétique
	Métaux de transition
	Pesticides
	Médicaments...

III-STRESS OXYDANT

1-Définition

En 1991, Sies a défini la notion de stress oxydant comme l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des ROS, suite à un déséquilibre lié, soit à une production accrue de ROS, soit à une diminution de la capacité de défenses antioxydantes [70].

2-Sources du stress oxydant

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 [70].

IV-ANTIOXYDANTS

1-Définition

Les antioxydants peuvent être définis comme toute substance qui, présente à faible concentration par rapport au substrat oxydable, est capable de ralentir ou d'inhiber l'oxydation de ce substrat. Cette définition fonctionnelle s'applique à un grand nombre de substances, comprenant des enzymes aux propriétés catalytiques spécifiques, mais aussi de petites molécules hydro- ou liposolubles. Cette grande variété physico-chimique autorise la présence d'antioxydants dans tous les compartiments de l'organisme, qu'ils soient intracellulaires, membranaires ou extracellulaires [71].

2-Les antioxydants synthétiques

Dans l'industrie alimentaire, les antioxydants synthétiques, sont largement utilisés parce qu'ils sont efficaces et moins chers que les antioxydants naturels tel que :

Le butylhydroxytoluène (BHT)

Le gallate propylé (PG)

Le butylhydroxyanisole (BHA)

Le tetra-butylhydroquinone (TBHQ)

Le Trolox et le Stobadine ont été envisagés en tant qu'antioxydants protecteurs *in vivo*.

1. Les antioxydants naturels

La plupart d'antioxydants naturels se cachent dans un grand nombre d'aliments. Pour les principaux, les sources sont très diverses :

Vitamine C : poivron, citron, orange, kiwi, choux, papaye, fraises...

Vitamine E : huile de tournesol, de soja, de maïs, beurre, margarine, œufs...

Vitamine A : foie, beurre, œufs...

Sélénium : Poissons, œufs, viandes...

Zinc : fruits de mer, viandes, pain complet, légumes verts....

Polyphénols (flavonoïdes et tanins en particulier) : fruits et légumes, vin, thé...

V-ACTIVITE ANTIOXYDANTE

1-Définition

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.

2-Méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante

Plusieurs méthodes sont disponibles pour mesurer l'activité antioxydante des aliments et les systèmes biologiques [72]. Elles peuvent être classées en deux groupes selon deux mécanismes : soit par le transfert d'atome d'hydrogène, soit par le transfert d'un simple électron.

Parmi ces techniques, nous citons :

- **La méthode d'ORAC** (Capacité d'absorbance du radical de l'oxygène)
- **La méthode d'ABTS** (2,2-azinobis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonate)) ou TEAC (Capacité antioxydante équivalente de Trolox)
- **La méthode FRAP** (Capacités réductrices ferriques d'antioxydants)
- **La méthode du radical DPPH** (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl)

- **La méthode de 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)

Quelle est le rôle des antioxydants dans la prévention du diabète ?

VI-STRESS OXYDANT ET DIABETE

Le stress oxydant provient d'un déséquilibre entre la production de RL et les capacités antioxydantes cellulaires. Les RL, bien connus pour leur implication dans le stress oxydant, sont également des molécules indispensables pour de nombreuses réactions biologiques, au nombre desquelles on compte la transduction du signal de l'insuline [73].

D'autre part 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 [74,75]. Beaucoup d'études suggèrent que la production mitochondriale d'anions superoxyde pourrait constituer un mécanisme central dans la physiopathologie de l'insulinorésistance (IR) (**Figure 18**) [76, 77].

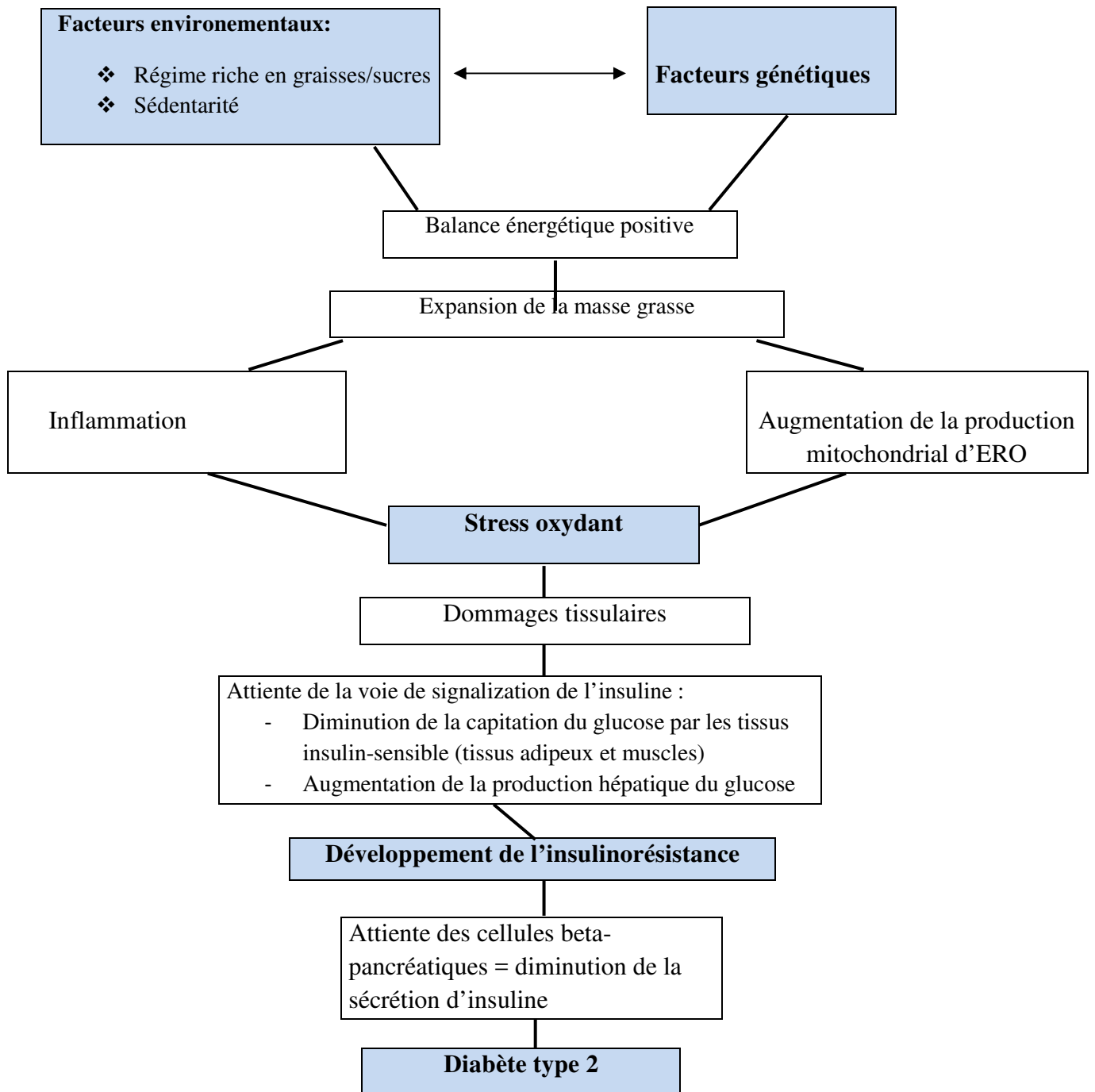


Figure 18: Facteurs environnementaux et génétiques favorisant le stress oxydant et mécanismes impliqués dans l'induction d'insulinorésistance dans le diabète type 2

➤ Le rôle des antioxydants dans la prévention du diabète de type 2

Bien qu'une consommation énergétique excessive puisse être source de stress oxydant, l'alimentation peut également être une importante source d'antioxydants naturels. Les aliments d'origine végétale sont particulièrement riches en composés phytochimiques aux propriétés antioxydantes, comme l'acide ascorbique, les tocophérols, les caroténoïdes, les acides phénoliques et les flavonoïdes.

Des études réalisées *in vitro* chez l'animal montrent qu'un large spectre d'antioxydants alimentaires, pris sous forme d'extraits ou en tant qu'aliments, ont des effets bénéfiques sur le métabolisme du glucose et la prévention du diabète de type (DT2) :

- **les polyphénols** : comme la quercétine ou l'hespéridine, faisant partie des antioxydants les plus étudiés, ont donnés de nombreux résultats intéressants. Ces composés améliorent la sensibilité à l'insuline.
- **le resvératrol** : un composé phénolique de la famille des stilbènes, améliore la balance énergétique et augmente l'activité mitochondriale, tout en protégeant les souris contre l'obésité et l'IR induits par l'alimentation. Ses effets bénéfiques sur le métabolisme du glucose ne sont pas simplement dus à ses propriétés antioxydantes [78,79].

des études faites par Ristow et coll. démontrent qu'une supplémentation par une combinaison de vitamine C et vitamine E à doses élevées (C 1000 mg /jour, 400UI/jour, respectivement) pourrait limiter les bienfaits de l'exercice physique sur la sensibilité à l'insuline [80].

Les résultats d'une étude faite par Montonen et coll. [81] concernant le rôle potentiel d'une alimentation riche en antioxydants dans la prévention du diabète de type 2 en s'appuyant sur l'activité d' α -cryptoxanthin, les données soutiennent l'hypothèse qu'un apport suffisant en antioxydants joue un rôle dans la prévention du diabète de type 2.

CHAPITRE III :

DIABETE

I-INTRODUCTION

Le diabète constitue un problème de santé publique, son nom désigne, selon sa définition la plus récente, <<un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie résultant de défauts de la sécrétion ou de l'action de l'insuline, ou des deux conjuguées >> [82]

II-DEFINITION DU DIABETE

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le diabète est une maladie chronique grave qui se déclare lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline (hormone régulatrice de la glycémie), ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. L'hyperglycémie, conséquence courante d'un diabète non maîtrisé, peut, au fil du temps, provoquer de graves lésions cardiaques, vasculaires, oculaires, rénales et nerveuses. Plus de 400 millions de personnes vivent avec le diabète

III-CLASSIFICATION DU DIABETE SUCRE

En juin 1997 lors de la dernière réunion de l'American Diabetes Association (ADA), ont été présentés la nouvelle classification et les nouveaux critères de diagnostics proposés[82]. De légères modifications sont cependant susceptibles d'être apportées à la présente version dans le texte définitif de l'OMS [83].

Les principales modifications proposées sont les suivantes :

- Les termes diabète insulino-dépendant (DID) et diabète non insulino-dépendant (DNID) ne sont plus utilisés et sont remplacés respectivement par diabète de type 1 et diabète de type 2 [83].
- Le diabète de malnutrition n'est plus individualisé et cette entité rejoint le cadre des diabètes pancréatiques, la malnutrition doit probablement influencer l'expression d'un diabète mais il n'y a pas eu d'études convaincantes ayant mis en évidence une relation directe entre malnutrition et diabète [84].
- Une place importante est donnée aux diabètes dits génétiques
- Une nouvelle catégorie de trouble de glycorégulation apparaît, << l'hyperglycémie modérée à jeun >> ; c'est l'équivalent, pour la glycémie à jeun, de l'intolérance aux

hydrates de carbone (IHC) qui reste définie sur des valeurs glycémiques 2 heures après absorption de 75 g de glucose.

1-Diabète de type 1

Il se caractérise par la destruction des cellules beta pancréatiques conduisant à un déficit de l'insulinosécrétion. On distingue le diabète de type 1 (DT1) auto-immun et le diabète de type 1 idiopathique. Tout diabète de type 1 n'est pas nécessairement insulino-dépendant peut être complet d'emblée ou d'aggravation progressive (diabète type 1 lent), ou certains patients peuvent présenter une période dite de rémission avec reprise transitoire de l'insulinosécrétion endogène. Le diabète de type 1 se caractérise cependant par l'existence, à un moment donné dans l'histoire naturelle de la maladie, d'une nécessité vitale du traitement insulinique, par insulino-pénie complète [83].

Diabète de type 1 auto-immun :

Cette forme de diabète, dénommée auparavant diabète insulino-dépendant, est la conséquence d'une destruction progressive des cellules beta pancréatiques par un processus auto-immun à médiation cellulaire [85]. Ce processus survient sur un terrain génétique de susceptibilité et est associé à la présence d'autoanticorps dirigés contre le pancréas, marqueurs du processus auto-immun sans être en eux-mêmes pathogènes [83].

Diabète de type 1 idiopathique :

Chez certains patients présentant un diabète de type 1 typique avec nécessité vitale d'un traitement insulinique, les marqueurs d'auto-immunité anti-cellules d'îlot sont absents. Ceci correspond à un faible nombre de patients présentant un diabète de type 1 et semble plus souvent retrouvé dans les populations d'origine asiatique ou africaine [82]. Il se caractérise souvent par des besoins insuliniques fluctuants [82].

2-Diabète de type 2

Le diabète type 2 (DT2) fait partie d'un ensemble de maladies définies par la présence d'une hyperglycémie chronique. Depuis 1997, l'hyperglycémie est définie par une glycémie à jeun supérieure à 1.26 g/l (7.0 mmol/l) et/ou une glycémie supérieure à 2.0 g/l (11 mmol/l) 2 heures après une charge de 75 g de glucose [86]. Ces chiffres doivent être vérifiés à deux reprises, et la réalisation d'une hyperglycémie par voie orale (HGPO) est rarement justifiée. Le diabète est précédé d'une phase d'anomalie de tolérance au glucose [87].

Le diabète type 2 représente 80 à 85% des cas de diabète sucré. Il associe une insulino-résistance et une réduction plus ou moins importante de l'insulinosécrétion [88]. Il présente le plus souvent, certaines caractéristiques : histoire familiale de diabète, antécédent de diabète gestationnel, survenue après 50 ans avec peu ou pas de symptômes chez un patient présentant un surpoids ou une obésité [83].

3-Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel (DG) se définit comme un trouble de la tolérance glucidique de sévérité variable, survenant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quel que soit le terme et quelle que soit son évolution dans le post-partum [89]. Cette définition est admise par tous mais, il n'y a actuellement aucun consensus sur les modalités de dépistage (quelle population, quels tests, quels critères ?). La prévalence du DG est très variable selon la population étudiée et selon le test diagnostique utilisé. Au cours de la grossesse, un état d'insulino-résistance avec augmentation des besoins en insuline s'observe, surtout à partir du deuxième trimestre.

Le DG résulte d'un état d'insulinopénie relatif entraînant des anomalies de la tolérance glucidique avec afflux de glucose de la mère vers le fœtus et hyperinsulinisme fœtal réactionnel. Les complications materno-fœtales à court et long terme du DG sont reportées dans le **(tableau 2)** [83]. Celles-ci justifient la prise en charge thérapeutique avec comme objectif premier de diminuer la morbidité foetomaternelle [83].

Tableau 2: Diabète gestationnel et complication maternofoetales à court et long termes

Complications	A court terme	A long terme
Complications Fœtales	Macrosomie	Obésité
	Prématurité	Troubles de la tolérance
	Hypoglycémies néonatales	glucidique
	Détresse respiratoire	
	Hypocalcémie	
	Hyper bilirubinémie	
	polyglobulie	
Complications maternelles	Hypertension artérielle	Intolérance aux hydrates de
	gravidique	carbone
	Prééclampsie	Diabète de type 2
	Césarienne	

4-Intolérance aux hydrates de carbone << hyperglycémie modérée à jeun >>

L'IHC est définie, après absorption de 75 g de glucose, par une glycémie au temps 2 heures de l'HGPO supérieure ou égale à 1.40 g/l (7.8 mmol/l) et inférieure à 2 g/l (11.1 mmol/l) associée à une glycémie à jeun inférieure à 1.40 g/l (7.8 mmol/l) [90]. Les critères du National Diabetes Data Group (NDDG) retenaient en plus une glycémie à un temps intermédiaire de l'HGPO supérieure ou égale à 2 g/l [91]. Dans les nouvelles propositions de l'ADA, seule est modifiée la valeur de la glycémie à jeun par abaissement du diagnostic de la glycémie à jeun qui passe donc de 1.40 g/l (7.8 mmol/l) à 1.26 g/l (7.00 mmol /l).

L'intérêt de définir ces anomalies de la glycorégulation est d'identifier des sujets à risque de développer un diabète de type 2 et de reconnaître, chez un individu donné, ces valeurs glycémiques comme facteur de risque cardiovasculaire. La prévalence de l'IHC est variable selon les pays et les groupes ethniques étudiés au sein d'un même pays [92]. La

prévalence varie entre 3 et 10% dans la plupart des pays d'Europe ; elle est estimée à 11% aux Etats-Unis [93]. Elle augmente avec l'âge du patient.

Le risque d'apparition d'un diabète de type 2 chez un sujet présentant une IHC est estimé à 25% dans les 10 ans qui suivent. 25 à 50% des sujets retrouvent donc une tolérance glucidique normale et 25 à 50% restent intolérants. Les facteurs pouvant permettre de prévoir l'évolution d'une IHC vers un diabète de type 2 chez un sujet sont la sédentarité, une prise de poids excessive, des taux de glycémie plasmatique élevés notamment une glycémie au temps 2 heures l'HGPO supérieure ou égale à 1.70 g/l (9.4 mmol/l), une augmentation des taux plasmatiques de pro-insuline à jeun [94,95].

5-Autres types spécifiques de diabète

Anomalies génétiques de la cellule beta

Des progrès récents en génétique moléculaire ont permis l'identification de gènes impliqués dans certains sous-types de diabète liés à des anomalies génétiques de la cellule beta, et dont le mode de transmission est bien défini. Dans ces formes monogéniques, la mutation d'un seul gène est suffisante pour entraîner une hyperglycémie. Les facteurs environnementaux interviennent alors pour en moduler l'expression clinique [83].

Diabète Mody << maturity onset diabetes of the young >>

Considéré comme une forme rare de diabète, les études récentes suggèrent que le Mody représenterait en réalité de 2 à 5 % des diabètes de type 2 [96].

Le Mody est en effet constitué de trois entités monogéniques différentes :

MODY-2 : il est lié à une mutation du gène de glucokinase qui est l'enzyme clé de glycolyse spécifique de la cellule beta et de l'hépatocyte, situé sur le bras court du chromosome 7 [83].

MODY-3 : il est lié à une mutation du gène hepatocyte nuclear factor-1 α , ou HNF-1 α , situé sur le bras long du chromosome 12 [97,98].

MODY-1 : il est lié à une mutation du gène hepatic nuclear factor-4 α , situé sur le bras long du chromosome 20 [83]....

Diabète par cytopathies mitochondriales

Les cytopathies mitochondriales, maladies hétérogènes sur le plan clinique, sont liées à des déficits enzymatiques de la chaîne respiratoire mitochondriale située dans la membrane mitochondriale interne et où se produit la phosphorylation oxydative, les mutations peuvent

toucher soit les gènes codant pour des protéines de la chaîne respiratoire, soit des gènes d'ARN de transfert ou d'ARN ribosomiaux nécessaires pour l'expression du génome mitochondrial [83].

Anomalies génétiques de l'action d'insuline

Sont décrites des causes rares de diabète résultant d'anomalies de l'action de l'insuline déterminées génétiquement entraînant une insulino-résistance majeure. Ces syndromes d'insulino-résistance extrême regroupent le préchaunisme, le syndrome de Rabson-Mendenhall, le syndrome de type A et le diabète lipoatrophique. Ces syndromes présentent en commun des anomalies du métabolisme glucidique avec insulino-résistance majeure [83].

Diabète pancréatiques :

- ✚ **Intervention chirurgicale :** la pancréatectomie totale entraîne une suppression de l'insulinosécrétion et de la glucagonosécrétion.
- ✚ **Cancer du pancréas :** l'incidence et la prévalence du diabète sont élevées chez les patients atteints de cancer pancréas exocrine [99]. Il est de règle de rechercher cette étiologie chez un patient âgé de plus de 50 ans lors de l'apparition d'un diabète, notamment s'il ne présente pas de surcharge pondérale et ATCD familiaux de diabète.
- ✚ **Hémochromatose :** le diabète est fréquent dans l'hémochromatose, secondaire à la surcharge en fer pancréatique la gravité et en relation avec le degré de surcharge en fer.
- ✚ **Mucoviscidose :** maladie congénitale à transmission autosomique récessive, elle s'accompagne d'une atteinte pancréatique avec insuffisance pancréatique exocrine et détérioration de la tolérance glucidique dont la fréquence augmente avec l'âge et la sévérité de la maladie [83].
- ✚ **Pancréatite chronique calcifiante :** c'est une maladie inflammatoire chronique du pancréas se caractérisant par la formation de calcifications dans le corps pancréatique. Dans les pays industrialisés l'alcoolisme est le facteur le plus fréquent de cette pathologie [83].

Diabète secondaire à une endocrinopathie

De nombreuses maladies endocriniennes peuvent se compliquer d'un diabète sucré. Il résulte le plus souvent des actions métaboliques d'une hormone hyperglycémisante sécrétée en excès.

- ✚ **Acromégalie** : se caractérise par une insulino-résistance importante et un hyperinsulinisme réactionnel.
- ✚ **Hypercortisolisme** : se caractérise par une insulino-résistance avec hyperinsulinisme réactionnel et par une augmentation très importante de la production hépatique de glucose, liée à l'accentuation de la néoglucogenèse [83].
- ✚ **Phéochromocytome** : l'hyperglycémie résulte de l'action des catécholamines plasmatiques, elles diminuent la sécrétion d'insuline par l'intermédiaire de leurs récepteurs en favorisant la lipolyse et en augmentant la néoglucogenèse et la glycogénolyse [83].
- ✚ **Hyperthyroïdie** : il résulte de l'action hyperglycémisante des hormones thyroïdiennes avec augmentation de la néoglucogenèse hépatique et de la glycogénolyse, la sensibilité à l'insuline n'est pas modifiée [100].
- ✚ **Hyperaldostérisme primaire** : cette anomalie est secondaire à la déplétion potassique conduisant à une diminution de l'insulinosécrétion.
- ✚ **Tumeurs endocrines pancréatique ou digestives** : le glucagonome, prolifération tumorale bénigne ou maligne développée à partir des cellules α des îlots de Langerhans associe un syndrome cutanéomuqueux, un érythème nécrolytique migrateur, une cachexie avec syndrome marastique et des troubles de la glycorégulation à type d'IHC ou de diabète habituellement modéré non cétosique. L'hyperglucagonémie entraîne une augmentation de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse hépatique [83].

Diabète iatrogènes

De nombreux médicaments peuvent induire une intolérance au glucose, voire un diabète. Leur site d'action est ou pancréatique (inhibition directe ou indirecte de l'insulinosécrétion) et/ou au niveau des tissus musculaire, adipeux, sensibles à l'insuline, et du foie avec augmentation de la production hépatique de glucose. Le plus souvent, les médicaments révèlent un diabète chez des sujets présentant des facteurs de risque d'apparition d'un diabète de type 2 [101,102] :

- ✚ **Antihypertenseurs** : les diurétiques thiazidiques entraînent une diminution de l'insulinosécrétion, par l'intermédiaire de la déplétion potassique, et une diminution de l'effet périphérique de l'insuline. Les diurétiques de l'anse ne seraient diabéto-gènes

qu'en cas d'hypokaliémie sévère. Les bêtabloquants non cardioselectifs et à forte dose entraînent une diminution de l'insulinosécrétion, une stimulation de la glycogénolyse hépatique et une diminution de l'effet périphérique de l'insuline.

- ✚ **Contraceptifs oraux** : ils entraînent une diminution de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline.
- ✚ **Glucocorticoïdes** : ils entraînent une augmentation de la production hépatique de glucose et une résistance périphérique à l'insuline.
- ✚ **Beta-agonistes** : ils entraînent une stimulation de la production hépatique de glucose.
- ✚ **Interférent α** : il favorise la production d'autoanticorps notamment antipancréas et dont apparition d'un diabète de type 1 chez des sujets prédisposés [103,104]. Un diabète type 2 peut également apparaître par augmentation de la production hépatique du glucose.
- ✚ **Antirétroviraux** : les analogues nucléosidiques antirétroviraux ont une toxicité mitochondriale.
- ✚ **Autres** : cimétidine, hormones thyroïdiennes, pentamidine, lomidine, acide nicotinique, vacor.

IV-ÉPIDEMIOLOGIE

L'OMS estime que 422 millions d'adultes de plus de 18 ans vivaient avec le diabète dans le monde en 2014. Selon les estimations, les personnes vivant avec le diabète étaient plus nombreuses dans les Régions de l'Asie du Sud-est et du Pacifique occidental, totalisant environ la moitié des cas de diabète dans le monde. Le nombre de personnes atteintes de diabète (définies dans les enquêtes comme les personnes présentant un taux de glycémie à jeun égal ou supérieur à 7,0 mmol/l ou sous médication contre le diabète/l'hyperglycémie) a régulièrement progressé ces dernières décennies, sous l'effet de l'accroissement démographique, de l'augmentation de l'âge moyen de la population, et de la hausse de la prévalence du diabète dans chaque classe d'âge [105].

À l'échelle mondiale, le nombre des personnes atteintes de diabète a sensiblement augmenté entre 1980 et 2014, passant de 108 millions aux chiffres actuels qui sont environ quatre fois supérieurs. Selon les estimations, cette augmentation résulte pour 40% de

l'accroissement démographique et du vieillissement pour 28% d'une hausse de la prévalence à des âges déterminés, et pour 32% de l'interaction des deux facteurs [106]. Ces 3 dernières décennies, la prévalence (normalisée pour l'âge) du DT1 a sensiblement augmenté dans les pays à tous les niveaux de revenu, reflétant la hausse mondiale du nombre des personnes en surpoids ou obèses. La prévalence mondiale du diabète a augmenté, passant de 4,7% en 1980 à 8,5% en 2014, période pendant laquelle la prévalence dans chaque pays a augmenté ou est, au mieux, restée inchangée [106]. La Région OMS de la Méditerranée orientale a enregistré la hausse la plus forte et elle est désormais la Région de l'OMS où la prévalence est la plus élevée (13,7%) (**Figure 19**) [105].

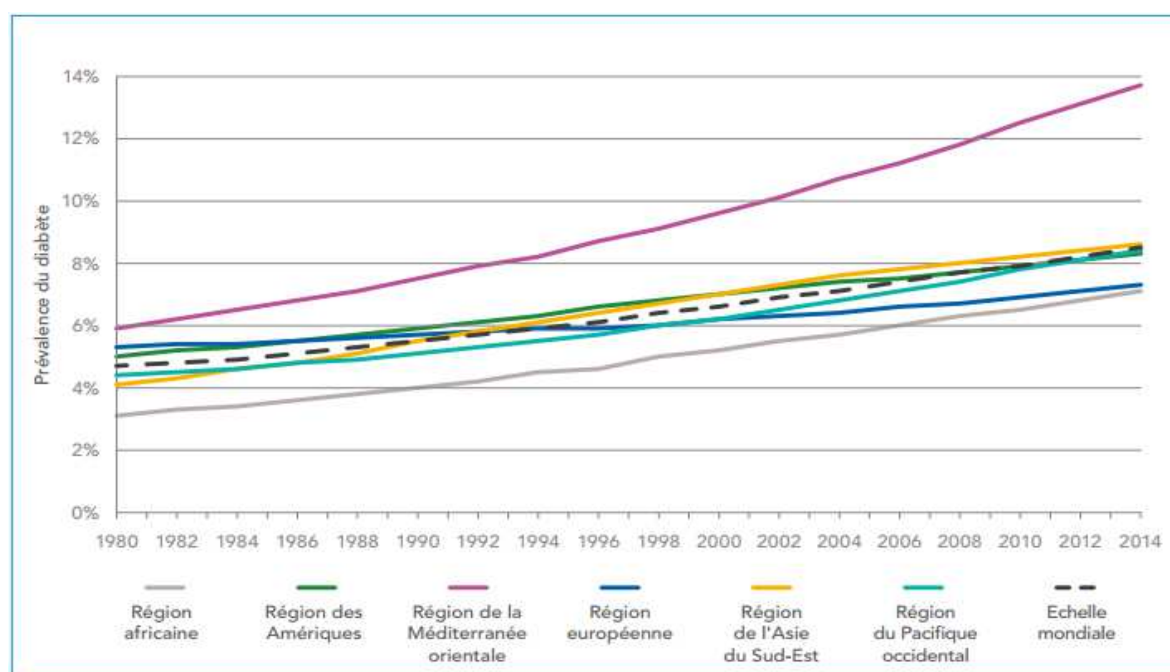


Figure 19 : Evolution de la prévalence du diabète, 1980-2014, par région de l'OMS

1-Facteurs de risque du diabète de type 1

Les causes exactes du DT1 sont inconnues. Il est généralement convenu que le DT1 résulte d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux, bien qu'aucun facteur de risque environnemental particulier n'ait été reconnu responsable d'un grand nombre de cas. Les enfants et les adolescents constituent la majorité des cas de DT1.

2-Facteurs de risque du diabète de type 2

Le risque de DT2 est déterminé par l'interaction de facteurs génétiques et de facteurs métaboliques. L'appartenance ethnique, les antécédents familiaux, et un DG antérieur, associés à un âge avancé, au surpoids et à l'obésité, une mauvaise alimentation, la sédentarité et le tabagisme, augmentent le risque. Le surpoids et l'obésité, avec la sédentarité, sont considérés comme responsables de la plus grande part de la charge de morbidité liée au diabète dans le monde [107].

V-PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE

Le diabète sucré résulte d'une hyperglycémie chronique résultant de la sécrétion diminuée d'insuline et/ou de la diminution de son efficacité. Dans l'immense majorité des cas, sa cause reste inconnue, conséquence de prédispositions génétiques et de facteurs liés à l'environnement. .

1-Physiopathologie du diabète de type1

Le DT1 résulte d'une destruction auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans. Il survient essentiellement avant 20 ans et caractérisé par son début clinique brutal. Il entraîne une carence insulinaire majeure, ce qui explique sa tendance à l'acidocétose (le glucose ne peut plus servir de combustible cellulaire et l'organisme mobilise une quantité accrue d'acides gras, d'où l'augmentation des taux sanguins des acides gras et de leurs métabolites, les corps cétoniques).

2-Physiopathologie du diabète de type 2

Le DT2 survient essentiellement après 40 ans. Il associe une insulino-résistance et une insulino-pénie. La glycémie reste normale tant que les cellules β des îlots de Langerhans sont capables de faire face aux besoins accrus d'insuline. Mais après plusieurs années d'hyperinsulinisme, les cellules β défont, une insulino-pénie apparaît et la glycémie augmente. Étant donnée la physiopathologie du diabète de type 2, le début de la maladie est insidieux et le diagnostic se fait souvent lors d'une complication ou d'un dépistage. Les principaux facteurs cliniques d'insulino-résistance sont l'obésité, la répartition androïde des graisses, la sédentarité, l'âge et les facteurs génétiques.

VI-DIAGNOSTIC DU DIABETE

Pour porter le diagnostic de diabète, il n'est pas utile de doser l'insulinémie ou le peptide C ou les anticorps anti-îlots, ni même de demander une échographie ou un scanner du pancréas. Cependant, ces examens sont parfois utiles pour l'enquête étiologique.

Pour affirmer le diagnostic de diabète, il faut seulement répéter le dosage de la glycémie à jeun. Le plus souvent, l'hyperglycémie modérée est asymptomatique. On peut constater parfois une discrète perte de poids (1 à 3 kg) et une asthénie, mais le malade peut se sentir parfaitement bien.

Le syndrome cardinal diabétique qui comporte polyuropolydipsie, amaigrissement, hyperphagie n'existe que pour des glycémies supérieures à 3 g/l. Il existe alors une glycosurie importante, responsable de polyurie osmotique, entraînant à son tour une polydipsie.

Parfois, c'est une infection cutanée, urogénitale, qui permet de faire le diagnostic du diabète. Ainsi, le diabète n'est souvent qu'un symptôme biologique à risque de rétinopathie diabétique.

Au cours de la grossesse, on s'accorde aujourd'hui à considérer comme anormale une glycémie maternelle à jeun supérieure à 0,90 g/l et postprandiale 2 heures après le début du repas supérieure à 1,20 g/l. C'est donc par consensus qu'on définit internationalement aujourd'hui le diabète gestationnel (que l'on devrait appeler hyperglycémie gestationnelle) en réalisant à partir de la 24^e semaine de grossesse une hyperglycémie provoquée orale avec 75 g de glucose, en retenant un des critères suivants :

- glycémie à jeun supérieure à 0,90 g/l.
- glycémie 1 heure supérieure à 1,80 g/l.
- glycémie 2 heures supérieures à 1,50 g/l.

L'hyperglycémie provoquée orale a-t-elle encore une place en dehors de la grossesse ?

L'HGPO doit donc devenir exceptionnelle. Elle est inutile chaque fois que la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1,26 g/l puisqu'il s'agit d'un authentique diabète.

Elle est inutile si le bilan métabolique à jeun (glycémie, cholestérol, triglycérides, HDL-cholestérol) est strictement normal. Elle est inutile chez les personnes de plus de 70 ans, car l'attitude thérapeutique ne dépend pas des résultats. Elle ne présente pas d'intérêt devant une hyperglycémie à jeun non diabétique comprise entre 1,10 et 1,26 g/l associée à l'un des éléments du syndrome d'insulinorésistance métabolique (obésité, répartition androïde des graisses, hérédité diabétique, hypertension artérielle (HTA), hyperlipidémie).

L'HGPO garde finalement une place très limitée dans des situations difficiles à interpréter : élévation de la glycémie au-dessus de la normale tout en restant inférieure à 1,26 g/l en l'absence de contexte d'insulinorésistance métabolique ou glycémie à jeun normale, mais glycémie postprandiale, c'est-à-dire 90 minutes à 2 heures après le début du repas, élevée, comprise entre 1,40 et 2 g/l.

L'HGPO permet alors de poser le diagnostic de diabète (glycémie à la deuxième heure supérieure ou égale à 2 g/l).

1-Diagnostic étiologique

Les données cliniques sont essentielles pour le diagnostic étiologique. L'âge du patient, son poids et son histoire pondérale, l'existence d'une éventuelle cétonurie, l'hérédité familiale de diabète, les antécédents personnels de maladies auto-immunes en particulier thyroïdiennes, les antécédents de DG (poids de naissance supérieur à 4 kg à terme), la notion d'examens antérieurs ayant retrouvé des glycémies déjà un peu élevées, l'association à une HTA ou à une hypertriglycérémie, la prise de médicaments potentiellement diabétogènes [108] orientent le diagnostic étiologique.

1-1-Diabète de type 1

Le DT1 est parfois évident. Devant un syndrome cardinal associant polyuropolydipsie, amaigrissement et asthénie chez un sujet de moins de 30 ans, avec cétonurie associée à la glycosurie, on peut affirmer l'existence d'un diabète insulinodépendant ou DT1. On ne retrouve d'antécédent familial que dans un cas sur dix.

1-2-Diabète de type 2

À l'opposé, le DT2 se caractérise par la découverte, lors d'un examen systématique, d'une hyperglycémie chez un sujet de plus de 50 ans avec un surpoids ou ayant été obèse, avec surcharge pondérale de prédominance abdominale (tour de taille supérieur à 90 cm chez la femme, supérieur à 100 cm chez l'homme). Le plus souvent, on retrouve une hérédité familiale de diabète non insulino-dépendant. Le DT2 est souvent associé à une HTA essentielle et/ou à une hypertriglycéridémie.

Le diagnostic se fait le plus souvent lors d'un examen systématique. En effet, le DT2 est asymptomatique. Le retard au diagnostic est d'environ 5 ans. Ainsi, dans 15% des cas, il existe déjà une complication du diabète au moment du diagnostic. C'est pourquoi, lors de la découverte du DT2, un bilan systématique doit être effectué, la recherche des complications diabétiques.

VII-COMPLICATIONS DU DIABETE

Les complications chroniques du diabète, aussi bien du type 1 ou de type 2 comprennent deux composantes : la microangiopathie et la macroangiopathie. Trois tissus sont particulièrement le siège de cette microangiopathie :

- ✓ la rétine
- ✓ glomérule rénal
- ✓ le nerf périphérique

1-Complications aiguës

Les complications aiguës émaillant l'évolution du diabète sont plus anecdotiques. L'hypoglycémie ne peut être tenue pour une complication du diabète puisqu'elle est iatrogène mais, dans sa forme sévère, elle peut être à l'origine de séquelles cognitives permanentes et d'une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, de troubles du rythme et d'accident vasculaire cérébral (AVC).

L'acidose lactique aussi exceptionnelle que gravissime est avant tout secondaire au non-respect des contre-indications de la metformine. Seule véritable complication aiguë du DT2, l'hyperosmolarité est un mode de décompensation métabolique qui traduit la persistance d'une insulinosécrétion résiduelle qui explique d'ailleurs le

caractère encore plus exceptionnel de l'acidocétose. Rare, elle se rencontre encore chez des patients fragiles, âgés, en carence de soins, isolés ou déments. Elle est encore grevée d'une lourde mortalité en dépit d'un traitement spécifique par des solutés hypotoniques, l'insuline et la prévention des thromboses[109].

2-Complications microangiopathiques

2-1-Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique (RD) demeure la complication la plus fréquente et la plus grave de microangiopathie diabétique, c'est la première cause de cécité avant l'âge de 50 ans [110]. Elle est la conséquence de l'hyperglycémie chronique mais son évolution est aussi influencée par l'équilibre tensionnel et, à un moindre degré, lipidique.

Une surveillance ophtalmologique annuelle est indispensable afin de permettre la mise en œuvre précoce des moyens thérapeutiques. Le strict contrôle métabolique et tensionnel a profondément modifié le pronostic de la RD et son lot de complications (hémorragie du vitré, décollement rétinien, glaucome néovasculaire, cécité. . .)

2-2-Néphropathie diabétique

Le diabète s'est hissé à la première place des causes d'insuffisance rénale chronique terminale. La néphropathie diabétique débute par l'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine (microalbuminurie), témoin initial de l'atteinte glomérulaire. Des lésions histologiques longtemps silencieuses passant du stade de l'hypertrophie glomérulaire à l'épaississement de la membrane basale glomérulaire puis à l'expansion mésangiale et l'accumulation de matrice extracellulaire dans le glomérule. Il est fondamental d'identifier précocement l'altération de la fonction rénale par un dosage annuel de la créatinine et de la microalbuminurie afin de proposer une prise en charge intensifiée et corriger tous les autres facteurs de risque.

2-3-Neuropathies diabétiques

Cette complication est comme pour la rétinopathie, l'hyperglycémie et la durée d'évolution du diabète sont les deux facteurs déterminants principaux mais il peut exister des neuropathies sans rétinopathie. En fait, la physiopathologie de l'effet neurotoxique de l'hyperglycémie chronique est complexe et fait intervenir les produits

terminaux de la glycation, le stress oxydatif, l'activation de la voie des polyols, le nitrite oxyde et l'atteinte ischémique des vasa-nervorum, L'expression clinique est multiple car les lésions touchent aussi bien le système nerveux périphérique que le système nerveux autonome :

- ✚ **Mono-neuropathies** : Les mono-neuropathies uniques ou multiples sont dues à l'atteinte des grosses fibres myéliniques responsable de troubles moteurs et sensitifs. Elles se manifestent par des signes moteurs déficitaires et des douleurs d'exacerbation nocturne [111].
- ✚ **Polynévrites** : Les polynévrites diabétiques, beaucoup plus fréquentes, sont le plus souvent distales, en « chaussette ». Des paresthésies et des dysesthésies peuvent être associées à des douleurs ressenties comme intolérables, continue ou fulgurantes, à type de broiement. L'examen clinique au diapason et au monofilament révèle une altération de la sensibilité profonde et des troubles de la sensibilité superficielle tactile thermique et douloureuse avec une anesthésie à la douleur.
- ✚ **Neuropathie végétative ou autonome** : L'atteinte du système nerveux autonome est fréquente mais souvent méconnue. Elle peut être la cause de nombreuses manifestations cliniques (**tableau 3**) [111].

Tableau 3: Principales manifestations de la neuropathie végétative

Localisations	Manifestations
Cardiovasculaires	Fluctuations tensionnelles (perte du réflexe baro-récepteur) Hypotension orthostatique Tachycardie permanente Médiacalcose
Digestives	Dysphagie, dyspepsie Gastroparésie Diarrhée diabétique ou par malabsorption (pancréatite chronique), Eliminer la diarrhée de cause iatrogène (biguanides)
Uro-génitales	Atteinte vésicale : altération de la débit-métrie urinaire, rétention Ejaculation rétrograde Troubles dysérectiles et impuissance (souvent multifactorielle)
Dysautonomie diabétique	Troubles trophiques : mal perforant, ostéo-arthropathie diabétique Hyporéninisme-hypoaldostéronisme Hyperkaliémie
Cutanées	Troubles vasomoteurs : Sympathicotoniques (peau glacée couverte de sueur) Sympathoplégiques (peau trop rose, chaude et sèche) Atteinte sudorale : Anhydrose des membres inférieurs Crises sudorales profuses (pseudo-hypoglycémie)

3-Complications macroangiopathiques

3-1-Insuffisance coronaire, cardiomyopathie et neuropathie autonome cardiaque chez le diabétique

Les complications cardiovasculaires représentent la cause majeure de mortalité chez les DT1 ou DT2. Le cœur peut être touché schématiquement par trois mécanismes différents au cours du diabète :

- L'athérosclérose des troncs coronaires, qui fait partie de la macroangiopathie
- L'atteinte du muscle cardiaque, réalisant une cardiomyopathie
- L'atteinte du système nerveux vaguesympathique ou neuropathie autonome cardiaque

Il existe des intrications entre ces trois mécanismes qui induisent des particularités cliniques à chacune de ces atteintes. La sévérité de la maladie coronaire chez les diabétiques justifie un diagnostic précoce, même au stade asymptomatique, et la mise en œuvre de moyens thérapeutiques efficaces [83].

4-Pied diabétique

Le pied est une cible privilégiée du diabète du fait des microtraumatismes par contrainte avec macération et attrition qu'il endure en permanence et du caractère distal de la neuropathie et de l'artériopathie. L'étude ENTRED fait état d'une prévalence d'ulcères du pied cicatrisés ou non de 6 % mais on admet que 15 % des diabétiques de type 2 présenteront des ulcérations du pied dans leur vie [112]. La fréquence des amputations des membres inférieurs, dont plus de la moitié concerne des diabétiques, prouve la gravité de ces lésions puisque 85% des amputations chez le diabétique de type 2 sont précédées d'une ulcération du pied, les troubles trophiques du pied sont la conséquence de la combinaison de trois des principales complications du diabète [113].

- ✚ la neuropathie dans toutes ses composantes : la neuropathie sensitive est responsable d'une insensibilité du pied aux traumatismes
- ✚ l'artérite diabétique distale et les troubles de la circulation capillaire réduisent l'oxygénation tissulaire, ralentissent la cicatrisation et exposent au risque de gangrène avec amputation
- ✚ l'augmentation du risque infectieux liée aux perturbations métaboliques

- ✚ les lésions les plus emblématiques sont le mal perforant plantaire, longtemps indolent, les ulcérations péri-unguéales et le pied de Charcot qui est une déformation trapézoïdale ou cubique du pied avec inversion de la courbure plantaire.

5-Infections

Le DT2 prédispose aux infections. L'hyperglycémie exerce de nombreux effets délétères sur l'immunité innée et adaptative en perturbant, entre autres, la fonction cellulaire des leucocytes, la production des cytokines et les lignes de défense locales et générales.

Les infections sont plus fréquentes, plus graves, avec une mortalité légèrement accrue, et ont pour support des germes inhabituels. Certaines localisations sont particulièrement évocatrices de diabète: otite maligne externe, pyélonéphrite emphysemateuse, cholecystite emphysemateuse, septicémie fongique [114,115].

VIII-TRAITEMENT DU DIABETE

L'objectif prioritaire du traitement consiste à maintenir la glycémie autour de sa valeur normale. La thérapeutique vise à prévenir l'hyperglycémie symptomatique et les complications métaboliques (acidocétose, voire coma hyperosmolaire) tout en minimisant les risques d'hypoglycémie. Les médicaments utilisés visent:

- ✚ à compenser la carence en insuline observée dans le DT1 (insulines et analogues)
- ✚ à limiter le phénomène d'insulinorésistance suivi de l'insulinopénie dans le DT2

1-La prise en charge du diabète de type 1

✚ Traitement des causes organiques de diabète instable :

La première étape du traitement visera à traiter les causes organiques si elles existent. La prise en charge d'une maladie cœliaque, la substitution d'une insuffisance surrénalienne, ou l'éviction de l'alcool, peuvent permettre de restaurer en elles seules une stabilité glycémique. D'autres étiologies, comme la pancréatite chronique ou la gastroparésie diabétique, même si elles sont identifiées, peuvent demeurer difficile à prendre en charge.

Education thérapeutique du diabétique :

Une éducation thérapeutique du patient diabétique, avec une prise en charge pluridisciplinaire spécialisée, peut permettre de compléter les compétences du patient sur les aspects de diététiques ou d'ajustement insulinaire. L'éducation à l'insulinothérapie fonctionnelle, la détermination d'objectifs glycémiques clairs, le recours à une autosurveillance glycémique plus intensive, la révision des techniques d'injection d'insuline, des méthodes de correction de l'hyperglycémie ou de l'hypoglycémie, peuvent permettre une très nette amélioration de la variabilité glycémique.

La prise en charge psychologique :

Une prise en charge psychologique peut parfois être nécessaire, et des progrès en termes de réductions des événements métaboliques ou de restauration de la sensibilité aux hypoglycémies [116] peuvent être observés après une prise en charge en thérapie comportementale ou via le recours à des techniques d'empowerment.

L'insulinothérapie d'un diabétique de type 1 :

L'insulinothérapie est adaptée à chaque malade. L'objectif du traitement est essentiellement d'obtenir un équilibre glycémique correct (hémoglobine glyquée HbA1c à 7%, Ceci permet de prévenir la microangiopathie des diabétiques ayant une espérance de vie supérieure à 15 ans.

Quelques principes d'insulinothérapie permettent d'amener le malade vers cet objectif glycémique :

-  Le traitement doit comporter plusieurs administrations d'insulines permettant de couvrir l'ensemble du nycthémère en respectant les variations glycémiques physiologiques
-  Il est important d'insister sur la régulation glycémique nocturne particulièrement difficile à gérer. L'objectif est d'obtenir au moins 5 jours sur 7 une glycémie au réveil < 1,2 g/L sans hypoglycémie nocturne.
-  Le diabétique doit effectuer une autodétermination glycémique avant chaque injection

✚ Malgré la prise en considération de ces principes de base, le risque hypoglycémique reste toujours présent et le diabétique devra apprendre à le gérer

Alimentation équilibrée et activité physique

L'insulinothérapie doit toujours être associée à une alimentation équilibrée et activité physique. Dans le cadre du DT1, le régime préconisé est normocalorique équilibré (55% de glucides, 30% de lipides et 15% de protéides). La fragmentation des apports glucidiques est essentielle (répartition des apports en 3 repas essentiels avec des collations variables, jusqu'à 3 par jour). L'apport lipidique se fera selon une répartition équilibrée des graisses polyinsaturées, mono-insaturées et saturées et un contenu en cholestérol alimentaire inférieur à 300 mg/jour [117]

2-La prise en charge du diabète de type 2

✚ Mesures hygiénodététiques :

La diététique est le premier geste thérapeutique du DT2. Associée à une activité physique et sportive régulière, elle peut améliorer voire normaliser l'équilibre glycémique. Les principes alimentaires ont évolué: il ne s'agit plus aujourd'hui d'un régime hypoglucidique mais d'une alimentation normoglucidique modérément hypocalorique en cas de surcharge pondérale.

✚ Traitement médicamenteux :

Les différentes classes thérapeutiques d'antidiabétiques :

Parmi les antidiabétiques disponibles (**tableau 4**) [118]

Tableau 4: Caractéristiques des antidiabétiques

Classe pharmacologique	Exemple de molécules	Mécanisme d'action	Voie	Nombre de prise par jour	Effets cardiovasculaires	Avantages	Inconvénients
Sulfamides hypoglycémisants	Gliclazide, Glipizide, Glimépiride, glibenclamide	Augmentation de la sécrétion d'insuline	Orale	1 à 2 prises/jour	Pas de bénéfice cardiovasculaire montré dans les études cliniques Pas d'effet nocif démontré	Bonne tolérance, Faible coût	Hypoglycémie Augmentation du poids Nécessité de surveiller les glycémies Initiation du traitement de manière prudente
Biguanides	Metformine	Effet antihyperglycémiant	Orale	1 à 3 fois/jour	Réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire (infarctus du myocarde) dans l'étude clinique <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)</i>	Bonne tolérance à long terme, Pas de prise de poids, Faible risque d'hyperglycémie, Faible coût	Diarrhée +++ Possible lien avec la survenue d'une acidose lactique, A éviter en cas d'insuffisance rénale sévère
Inhibiteurs des alphaglucosidases	Acarbose, miglitol	Inhibition des alpha-glucosidases intestinales Diminution de la dégradation des carbohydrates en monosaccharides absorbables	Orale	Jusqu'à 3 fois/jour	Inconnu	Pas de prise de poids, Faible coût	Flatulences Diarrhées
Glinides	Répaglinide	Stimulation de la sécrétion d'insuline	orale	Prise à chaque repas	Pas d'effets bénéfiques retrouvés	Action hypoglycémiant rapide	Prise de poids à long terme hypoglycémie nécessite d'une surveillance des glycémies
Analogues du GLP-1	Exénatide , Liraglutide	Augmentation de la sécrétion d'insuline et suppression de la sécrétion du glucagon	Sous-cutanéé	1 à 2 injections/jour	Inconnu Les études chez l'animal suggèrent un effet bénéfique sur la survenue d'un infarctus du myocarde et d'une insuffisance cardiaque congestive	Pas de prise de poids , faible risque d'hypoglycémie	Pancréatite lien avec un cancer médullaire de la thyroïde à confirmer, à éviter en cas d'insuffisance rénale
Inhibiteurs de la DPP-4	Sitagliptine, Vidagliptine, Saxagliptine	Augmentation des concentrations endogènes d'incrétines	orale	1 fois / jour	Inconnu mais pas d'évidence d'effets néfastes cardiovasculaires	Faible risque d'hypoglycémie	pancréatite
Inhibiteurs de SGLT-2	Dapagliflozine	Réduction de la réabsorption du glucose au niveau du tubule contourné	orale	1 fois / jour	inconnu	Perte de poids	Polyurie, Insuffisance rénale fonctionnelle

proximal						par déshydratation, Hypotension artérielle, infections urinaires, mycoses vaginales, à éviter en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère
Insuline	Active directement le récepteur à l'insuline	Sous-cutanée	1 à 4 injections / jour en fonction de la durée d'action de l'insuline	Pas d'effets néfastes au niveau cardiovasculaire	Bon équilibre glycémique comparativement aux autres médicaments	Prise de poids hypoglycémies nécessité d'une surveillance des glycémies

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

IX-DIGESTION ENZYMATIQUE ET ABSORPTION DES GLUCIDES : QUEL RÔLE DANS LA REGULATION DE LA GLYCEMIE POSTPRANDIALE ?

1-Définition d'une enzyme

Une enzyme est une protéine fabriquée par l'organisme qui permet l'activation ou l'accélération de réactions chimiques. Les enzymes jouent un rôle dans toutes les fonctions, comme la digestion, l'élimination de substances toxiques... En cas d'absence ou de déficit en une enzyme de l'organisme, la fonction exercée est défaillante : on parle d'enzymopathie.

2-Digestion des glucides

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

2-1-Digestion intraluminale de l'amidon : les α -amylases salivaire et pancréatique

La digestion de l'amidon commence dès la mastication sous l'influence de l' α -amylase salivaire. L'importance de cette enzyme n'est pas bien connue, car son activité est très vite inhibée par l'acidité du suc gastrique après la déglutition.

La digestion de l'amidon est donc essentiellement effectuée par l' α -amylase pancréatique, enzyme majeure du suc pancréatique, pour donner des oligosaccharides et des disaccharides. L'activité de cette enzyme dans la lumière duodénale est si importante que l'amidon est majoritairement transformé dès les premières anses jéjunales, permettant aux enzymes de la bordure en brosse des entérocytes de poursuivre très tôt la digestion des glucides [119].

2-2-Digestion intestinale des glucides : les oligosaccharidases de l'entérocyte

Les disaccharides et oligosaccharides de l'alimentation et ceux obtenus après action des α -amylases vont ensuite se présenter devant la bordure en brosse des entérocytes. Celle-ci présente de nombreuses enzymes souvent appelées disaccharidases ou oligosaccharidases qui vont hydrolyser les saccharides.

On en distingue deux familles :

α -glucosidases

Comprenant la saccharase-isomaltase, la glucoamylase et la tréhalase. Les deux premières hydrolysent le saccharose, le maltose et les oligosaccharides provenant de l'action de l' α -amylase sur l'amidon, la dernière hydrolyse le tréhalose.

β -galactosidase

Uniquement, la lactase, qui hydrolyse le lactose en galactose et en glucose. Cette dernière enzyme est la seule à ne pas être inductible. Les sujets qui ne disposent plus de cette enzyme vont développer une intolérance au lactose, étant dans l'incapacité de digérer cette molécule.

L'enzyme principale de la bordure en brosse intestinale pour la digestion des glucides est la saccharase-isomaltase, qui effectue à elle seule toute la digestion du saccharose et de

l'isomaltose et 75 % de la digestion du maltose. Son activité est maximale dans les premières anses jéjunales et décroît par la suite.

La glucoamylase rend compte de la digestion des oligosaccharides de 4 ou plus résidus de glucose provenant de la digestion de l'amidon, ainsi que de 25 % de la digestion du maltose. Son activité croît tout au long de l'intestin grêle pour être maximale dans l'iléon[120].

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

2-3-Absorption des glucides

Les glucides, réduits en monosaccharides par la digestion, vont être absorbés au niveau des entérocytes selon des mécanismes différents et spécifiques. Étant des molécules très hydrophiles, les monosaccharides ne peuvent traverser seuls les phases lipidiques des membranes cellulaires. Les jonctions intercellulaires ne laissent passer que les molécules d'eau et les électrolytes dont le diamètre est inférieur à 0,3 nm.

➤ Absorption du glucose et du galactose

L'absorption du glucose et du galactose met en jeu la pompe $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$. C'est le mécanisme prépondérant de l'absorption des glucides puisqu'il permet l'absorption de plus de 80 % des monosaccharides, seul le fructose étant exclu de ce mécanisme. C'est un processus actif et saturable, consommateur d'énergie (ATP), qui permet l'absorption dans l'entérocyte d'une molécule de glucose parallèlement à deux ions Na^+ .

L'entérocyte est donc toujours maintenu en situation d'affinité pour le Na^+ . Il a été démontré qu'en l'absence de Na^+ , le glucose ne se lie pas à son transporteur et n'est donc pas absorbé [121, p. 1751-1758]. En présence de Na^+ , SGLUT1 se déforme pour laisser passer le glucose et le galactose.

➤ **L’Absorption du fructose**

Le fructose possède un transporteur spécifique sur la membrane apicale de l’entérocyte, appelé GLUT5 [122] . Son affinité pour le fructose est assez faible, et l’absorption du fructose n’est pas dépendante d’un mécanisme conjoint avec le sodium.

2-4-L’homéostasie glucidique

L’homéostasie glucidique est un processus physiologique vital qui permet le maintien d’un taux de glucose sanguin (ou glycémie) stable, assurant ainsi un apport constant de glucose aux organes, moyennant un apport adéquat de glucides alimentaires et la possibilité de stocker du glucose sous forme de glycogène.

La glycémie d’un adulte sain varie de 0,7 à 1,1 g/l à jeun et reste inférieure à 1,4 g/l en période postprandiale. Dans les conditions physiologiques normales, l’homéostasie glucidique est maintenue afin de prévenir les effets néfastes d’un apport discontinu en glucose aux organes strictement glucodépendants (cerveau, éléments figurés du sang, rein).

Le métabolisme des glucides met en jeu différentes voies métaboliques qui permettent :

- soit d’utiliser le glucose sanguin d’origine alimentaire lorsqu’il est abondant, par oxydation (glycolyse), ou de le stocker sous forme de réserves de glycogène dans le foie et les muscles (glycogénogenèse)
- soit, au contraire, à distance des apports alimentaires, de produire du glucose à partir des réserves de glycogène (glycogénolyse) ou à partir d’acides aminés (néoglucogenèse).

Chez les diabétiques, ces mécanismes sont altérés et l’homéostasie glucidique n’est plus assurée.

2-5-Rôle de la Digestion enzymatique des glucides dans la glycémie postprandiale

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

La digestion enzymatique des glucides puis leur absorption par la muqueuse intestinale jouent un rôle dans la régulation de la glycémie postprandiale. Ce rôle est d’ailleurs pris en compte dans la stratégie thérapeutique du diabète, tant par l’élaboration de conseils nutritionnels que dans le mécanisme d’action d’antidiabétiques oraux. Ainsi, l’acarbose limite

l'hyperglycémie postprandiale en inhibant la digestion des glucides alimentaires par les α -glucosidases [123].

2-6-Le rôle délétère de l'hyperglycémie postprandiale

Des données épidémiologiques suggèrent un rôle délétère spécifique de l'évolution de la glycémie postprandiale. Mais les études récentes n'ont pas permis, dans le contexte d'essais cliniques de grande ampleur mais sur le court terme, de confirmer que l'association au sens épidémiologique du terme est bien un lien de causalité. Cependant, comme le souligne l'éditorial qui accompagne la publication de l'essai Heart 2D [124], même si la question reste ouverte, le soin méticuleux des glycémies postprandiales est important dans sa contribution au contrôle de l'HbA1c et ainsi au risque global chez les diabétiques. De nouveaux médicaments hypoglycémisants, analogues du GLP-1 et inhibiteurs de l'enzyme de dégradation du GLP-1 apparaissent et ont des spécificités sur le contrôle des glycémies pendant la période postprandiale, en agissant non seulement sur la sécrétion d'insuline, mais aussi sur celle du glucagon [125]. Ces médicaments devront montrer leur effet sur les complications vasculaires du diabète, dans des études de grande ampleur et forcément longues.

De nouvelles études utilisant d'autres médicaments pour contrôler les glycémies sont attendues pour résoudre ces questions.

PARTIE EXPERIMENTALE

I-PRESENTATION DES COMPOSES PYRAZOLIQUES ETUDIES

Nous avons travaillé sur une série de neuf produits de dérivés pyrazoliques synthétisés au Laboratoire de Chimie Thérapeutique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat, par K.Karrouchi et coll. sous l'encadrement du professeur M'hammed ANSAR [126].

1-Schéma de synthèse

Les dérivés pyrazoliques étudiés à motif hydrazone (**figure 20**) sont synthétisés selon deux voies pour aboutir aux pyrazoles hydrazones.

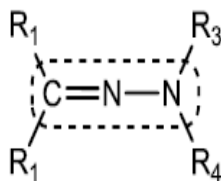


Figure 20 : Structure du motif hydrazone

La première voie c'est à partir des esters pyrazoliques (**1**) obtenu par condensation de l'hydrazine monohydratée avec l'acétylpurpyvate d'éthyle et le 2,4-dioxo-4-phénylbutanoate d'éthyle, comme matières premières pour accéder aux pyrazoles hydrazones (**7 à 10**) (**Figure 21**).

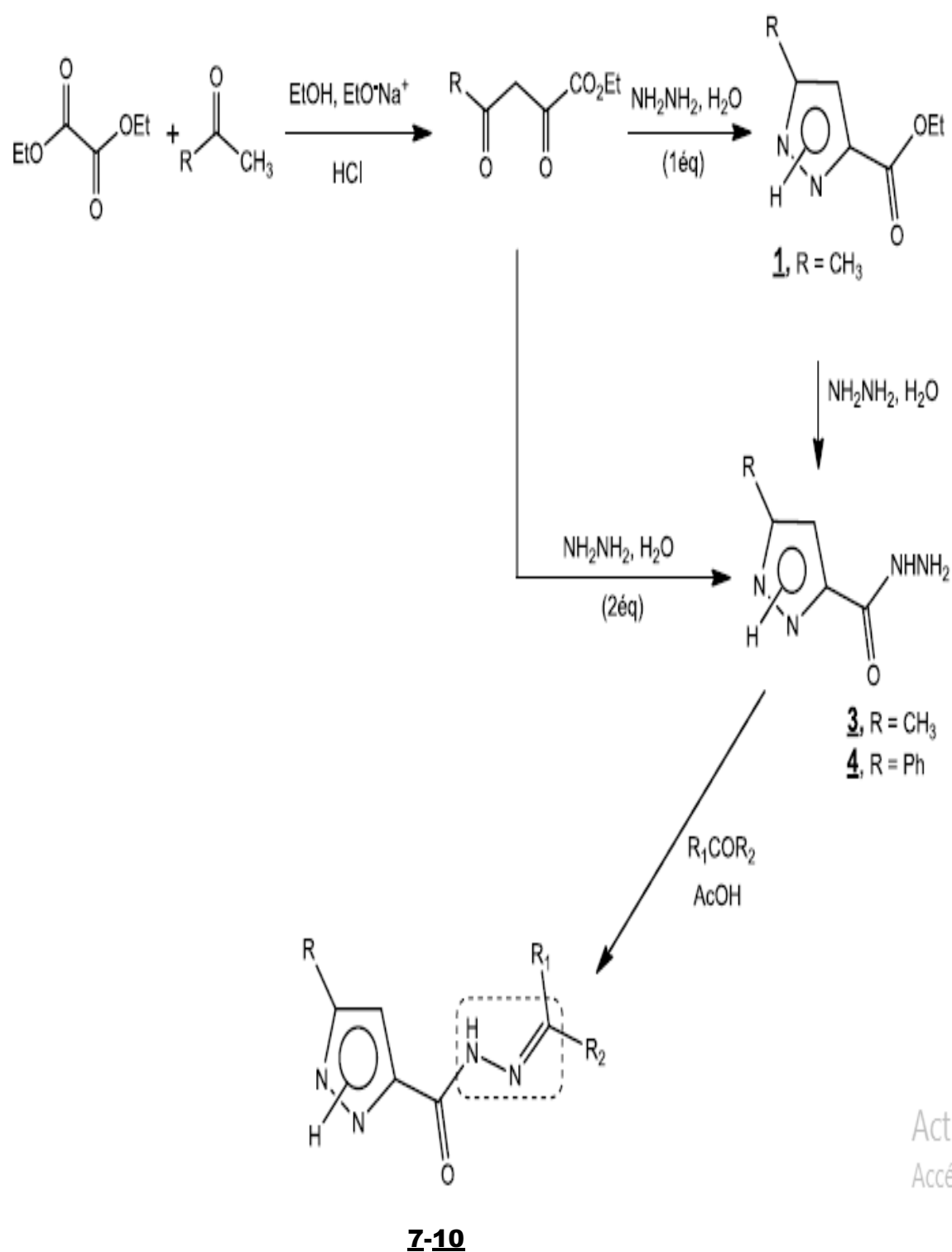
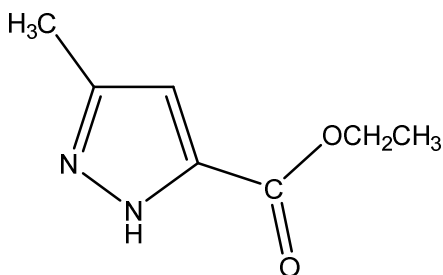


Figure 21 : Schéma de synthèse des dérivés pyrazoliques

2-Structure chimique des composés étudiés

Produit 1 :



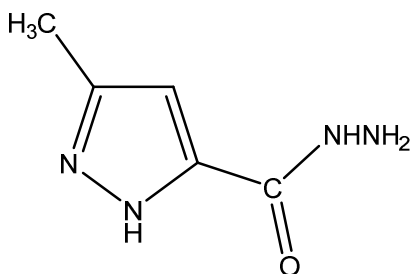
STRUCTURE CHIMIQUE :

NOM SCIENTIFIQUE : 3-méthyl-1*H*-pyrazole-5-carboxylate d'éthyle

MASSE MOLAIRES : 154.14 g.mol⁻¹

POINT DE FUSION : 90-92°C (Ether)

Produit 2 :



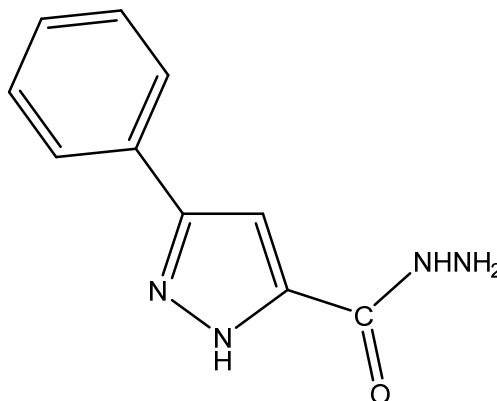
STRUCTURE CHIMIQUE :

NOM SCIENTIFIQUE : 3-méthyl-1*H*-pyrazole-5-carbohydrazide

MASSE MOLAIRES : 140.14 g.mol⁻¹

POINT DE FUSION : 157-159 °C (Ethanol)

Produit 3 :



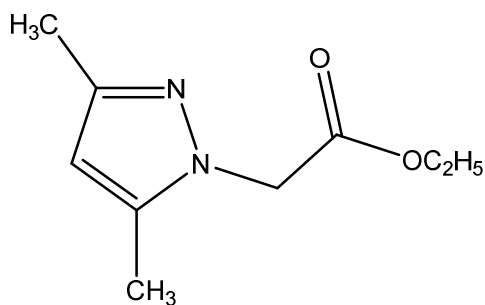
STRUCTURE CHIMIQUE :

NOM SCIENTIFIQUE : 3-phényl-1*H*-pyrazole-5-carbohydrazide

MASSE MOLAIRE : 202.09 g.mol⁻¹

POINT DE FUSION : 207-209 °C (Ethanol)

Produit 4 :



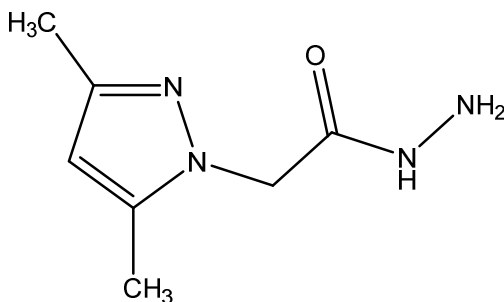
STRUCTURE CHIMIQUE :

NOM SCIENTIFIQUE : 2-(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)acétate d'éthyle

MASSE MOLAIRE : 182.11g.mol⁻¹

POINT DE FUSION : 32-33 °C (Hexane)

Produit 5 :



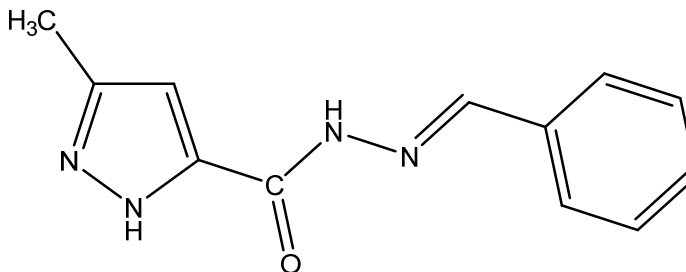
STRUCTURE CHIMIQUE :

NOM SCIENTIFIQUE : 2-(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)acétohydrazide

MASSE MOLAIRE : 168.10 g.mol⁻¹

POINT DE FUSION : 160-162 °C (Ethanol)

Produit 6 :



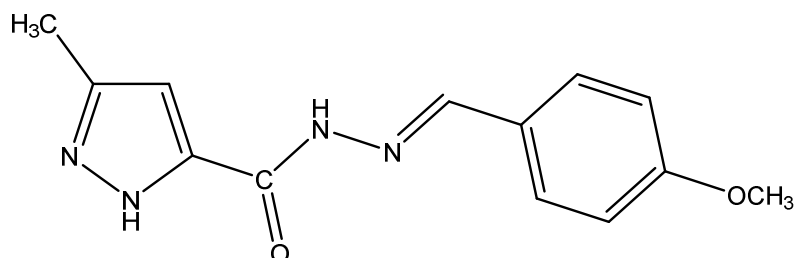
STRUCTURE CHIMIQUE :

NOM SCIENTIFIQUE : N'-benzylidène-3-méthyl-1*H*-pyrazole-5-carbohydrazide

MASSE MOLAIRE : 228,25 g.mol⁻¹

POINT DE FUSION : 243-245°C (Ethanol)

Produit 7 :



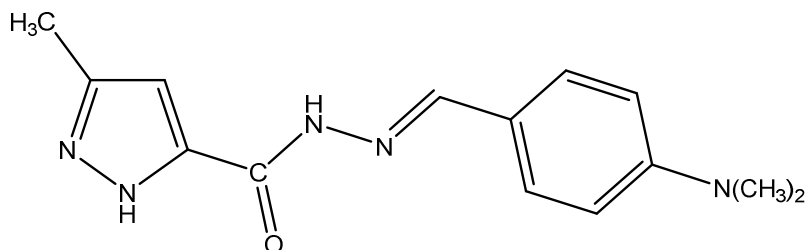
STRUCTURE CHIMIQUE :

NOM SCIENTIFIQUE : N'-(4-méthoxybenzylidène)-3-méthyl-1*H*-pyrazole-5-carbohydrazide

MASSE MOLAIRE : 258.28 g.mol⁻¹

POINT DE FUSION : 260-262°C (Ethanol)

Produit 8:



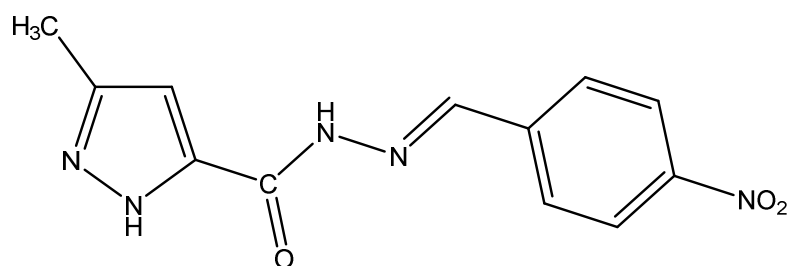
STRUCTUR CHIMIQUE :

NOM SCIENTIFIQUE : N'-(4-(diméthylamino)benzylidène)-3-méthyl-1*H*-pyrazole-5-carbohydrazide

MASSE MOLAIRE : 271.32 g.mol⁻¹

POINT DE FUSION : 259-261°C (Ethanol)

Produit 9 :



STRUCTUR CHIMIQUE :

NOM SCIENTIFIQUE : 3-méthyl-N'-(4-nitrobenzylidène)-1*H*-pyrazole-5-carbohydrazide

MASSE MOLAIRE : 273.25 g.mol⁻¹

POINT DE FUSION : 283-285°C (EtOH/DMF : 1/1)

II-ÉTUDE DE L'ACTIVITE ANTIHYPERGLYCEMIANTE D'UNE SERIE DE DÉRIVES PYRAZOLIQUES

1-Introduction

Les dérivés pyrazoliques présentent divers activités pharmacologiques, d'où l'intérêt de recherche de nombreux chimistes dans le but de synthétiser de nouveaux produits actifs.

Le contrôle de l'hyperglycémie postprandiale est une stratégie importante dans la prise en charge du diabète sucré, par conséquent plusieurs travaux concernant l'activité antihyperglycémiantes des analogues synthétiques à base de pyrazole ont démontré des propriétés antihyperglycémiantes [127].

Le but de ce chapitre c'est l'évaluation de l'activité antidiabétique d'une série de produits synthétiques de structure pyrazolique.

2-Test d'inhibition d' α -amylase

2-1-Matériels et Réactifs

Matériels

- Bain marie
- PH-mètre
- Distillateur d'eau
- Balance électronique
- Micropipette
- Tubes à essai, Erlenmeyer, spatule, pipette, portoirs pour tubes, fioles jaugée
- Centrifugeuse
- Étuve de stérilisation
- Réfrigérateur
- Spectrophotomètre

Réactifs

- Enzyme : α -amylase (240U/ml)
- Substrat : amidon 1%

Préparation du substrat : 1g d'amidon dans 100 ml tampon phosphate de sodium 0.02 M

(pH = 6.9)

- Indicateur colorimétrique : DNS (Acide dinitrosalicylique)

Préparation du DNS : 1.6g NaOH dans 100 ml d'eau

0.912g DNS

Chauffage et agitation

28.2 g de tartrate de calcium

Agitation

- Solution tampon (0.2M) : pH = 6.9

Préparation de ST : 1.74 g dans 50 ml eau distillée K_2HPO_4

1.3609 g dans 50 ml eau distillée H_2KPO_4

- Diméthylsulfoxyde (DMSO) : solvant polaire organique pour solubiliser les produits.

2.2-Méthode

2.2.1-Principe

L'analyse du pouvoir inhibiteur d' α -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 (**figure 22**) qui joue le rôle d'oxydant est réduit en acide 3-amino-5-nitrosalicylique selon la réaction suivante :

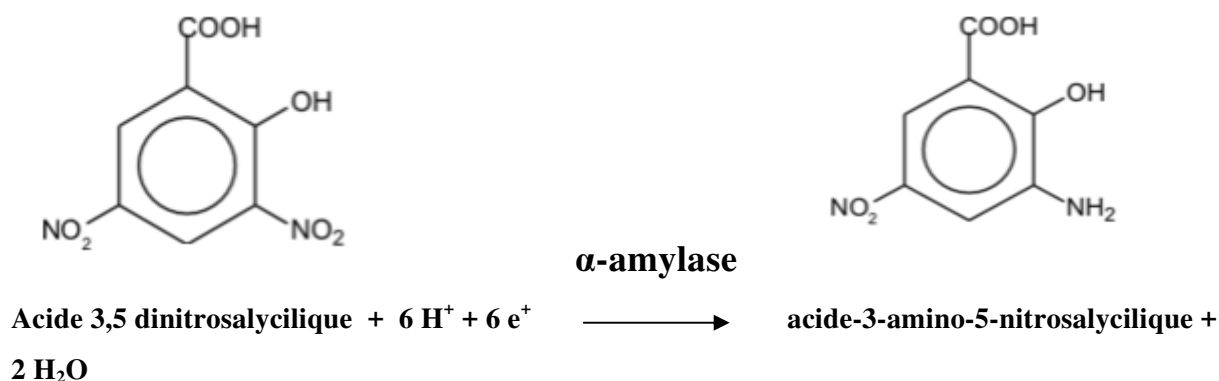


Figure 22 : Réduction du DNS par l' α -amylase

Le DNS forme quantitativement avec le sucre un complexe donnant une coloration rouge-orangé à chaud dont l'absorbance est mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 540 nm, l'intensité de la coloration rouge est proportionnelle à la

concentration de l'ose libéré à partir de l'hydrolyse d'amidon sous action d' α -amylase, par conséquent l'activité inhibitrice des dérivés pyrazoliques de cette enzyme est exprimée par la diminution de la quantité du glucose libérés dans le milieu réactionnel [128].

2-2-2-Protocole expérimental

- **Préparation des échantillons**

Nous avons travaillé avec une concentration initiale de 1mg/ml d'échantillon.

- **Test**

- 250 μ l d'échantillon
- 250 μ l d'enzyme
- Incubation à 37 °C pendant 20 min
- 250 μ l de la solution d'amidon
- Incubation à 37 °C pendant 15 min
- 1ml d'acide dinitrosalicylique (DNS)
- Incubation dans un bain marie bouillon pendant 10 min
- Dilution avec 2 ml d'eau distillée
- Mesure d'absorbance à 540 nm

3-Test d'inhibition d' α -glucosidase

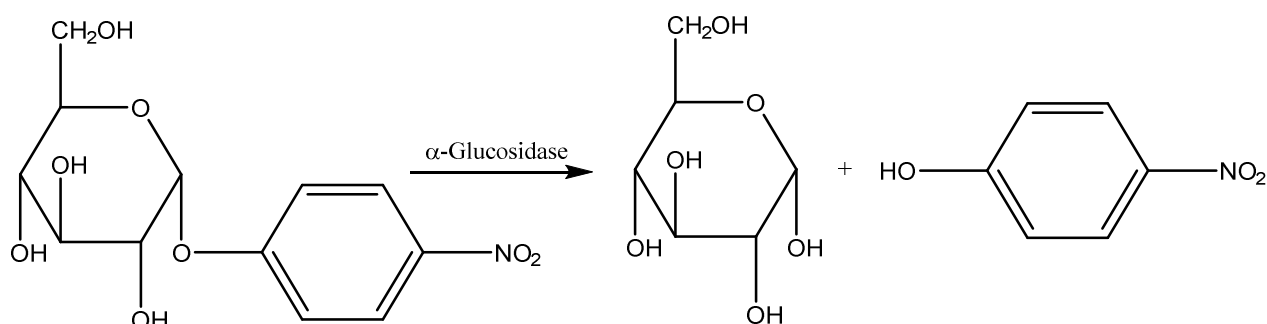
3-1-Réactifs

- Enzyme : α -glucosidase (0.1U/ml)
- Substrat : 4-Nitrophényl α -D-glucopyranoside (pNPG)
Préparation du substrat : 6mg de pNPG dans 20 ml de solution tampon (pH = 6.7)
- Solution tampon (0.1 M) : pH = 6.7
Préparation de ST : 1.74 g dans 50 ml eau distillée K_2HPO_4
1.3609 g dans 50 ml eau distillée H_2KPO_4
- DMSO : solvant polaire organique pour solubiliser les produits.
- Carbonate de sodium : solution pour stopper la réaction
Préparation CS : 1.06 mg dans 100 ml eau distillée

3-2-Méthode

3-2-1-Principe

Le test d'inhibition d' α -glucosidase a été réalisé *in vitro*, par dosage colorimétrique selon le principe de la réaction suivante :



4-Nitrophényl- α -D-glucopyranoside

α -D-glucopyranose

p-Nitrophénol

Figure 23 : Réaction d'hydrolyse de pNPG par α -glucosidase

4-Nitrophényl- α -D-glucopyranoside (pNPG) est hydrolysé par l' α -glucosidase en libérant le p-nitrophenol de coloration jaune (**Figure 23**), dont l'absorbance a été mesurée par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 405 nm.

L'activité inhibitrice enzymatique des produits pyrazoliques a été quantifiée en mesurant le p-nitrophénol libéré dans le milieu réactionnel [129].

3-2-2-Protocole expérimental

- **Préparation des échantillons**

Nous avons travaillé avec une concentration initiale de 1mg/ml d'échantillon.

- **Test**

- 10 μ l d'échantillon
- 140 μ l de la solution tampon
- 100 μ l d'enzyme (α -glucosidase)
- Incubation à 37 °C pendant 10 min
- 200 μ l de substrat
- Incubation à 37 °C pendant 20 min

- 1000 µl de carbonate de sodium
- Mesure d'absorbance à 405 nm

4-Test d'inhibition du β -galactosidase

4-1-Réactifs

- Enzyme : β -galactosidase (0.1U/ml)
- Substrat : o-nitrophényl- β -D-galactopyranoside (oNPG)
Préparation du substrat : 6 mg de (oNPG) dans 20 ml de solution tampon (pH = 7.6)
- Solution tampon (ST) (0.1M) : pH = 7.6
Préparation de ST : 1.74 g dans 50 ml eau distillée K_2HPO_4
1.3609 g dans 50 ml eau distillée H_2KPO_4
- DMSO : solvant polaire organique pour solubiliser les produits.
- Carbonate de sodium : solution pour stopper la réaction
Préparation CS : 1.06 mg dans 100 ml eau distillée

4-2-Méthode

4-2-1-Principe

Un dosage colorimétrique a été réalisé *in vitro* pour le test d'inhibition de β -galactosidase. l'o-nitrophényl- β -D-galactopyranoside (oNPG) est utilisé comme substrat pour mesurer l'activité enzymatique, selon la réaction suivante :

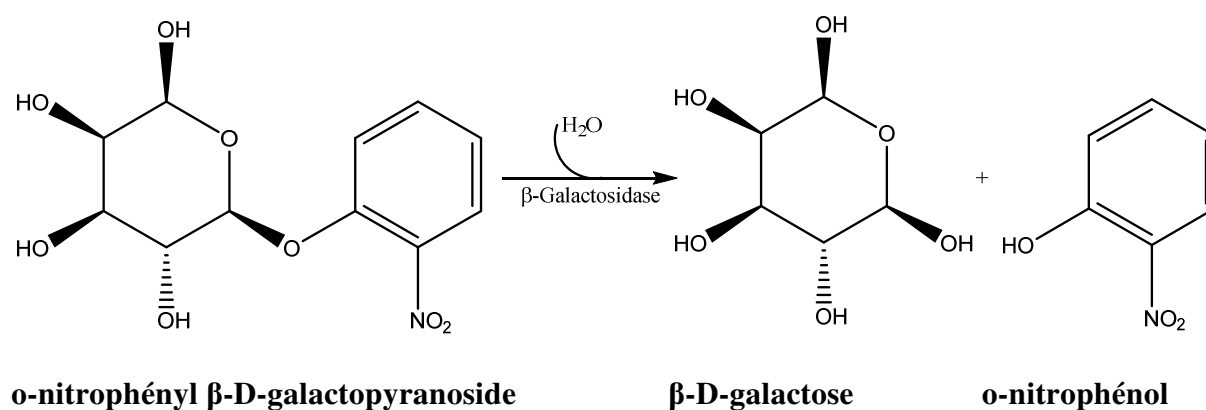


Figure 24 : Réaction d'hydrolyse de l'oNPG par la β -galactosidase

L'hydrolyse d'o-nitrophényl β -D-galactopyranoside par la β -galactosidase libère l'orthonitrophénol (oNPG) (**Figure 24**), composé de couleur jaune en milieu alcalin dont l'absorbance est mesurée par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 410 nm .

L'activité inhibitrice de la β -galactosidase de nos échantillons pyrazoliques a été mesurée par la quantification d'orthonitrophénol libéré dans le milieu réactionnel.

Cette méthode a été validée au niveau du Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat.

4-2-2-Protocole expérimental

- **Préparation des échantillons**

Nous avons travaillé avec une concentration initiale de 40 mg/ml d'échantillon.

- **Test**

- 10 μ l d'échantillon
- 140 μ l de la solution tampon 7.6
- 100 μ l d'enzyme (β -galactosidase)
- Incubation à 37 °C pendant 10 min
- 200 μ l du substrat
- Incubation à 37 °C pendant 20 min
- 1000 μ l de carbonate de sodium 0.1M
- Mesure d'absorbance à 410 nm

5-Résultats

5-1-Présentation des Résultats

- **Inhibition d' α -amylase, α -glucosidase et β -galactosidase**

Les résultats de l'activité antidiabétique des produits pyrazoliques sont exprimés en pourcentage d'inhibition d'enzymes étudiées en utilisant la formule suivante : (**tableau 5**)

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

Avec :

(Ac +) = Absorbance de 100% de l'activité enzymatique (substrat avec enzyme)

(Ac -) = Absorbance de 0% d'activité enzymatique (substrat sans enzyme)

(As) = Absorbance d'échantillon de test avec enzyme)

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

Une gamme d'étalonnage d'Acarbose linéaire a été obtenue pour le test d'inhibition d' α -amylase et α -glucosidase entre 5 $\mu\text{g/ml}$ et 300 $\mu\text{g/ml}$ ($r^2=0.99$).

Le test d'inhibition de la β -galactosidase utilise la quercétine comme référence pour lequel une gamme d'étalonnage linéaire est obtenue entre 80 $\mu\text{g/ml}$ et 1000 $\mu\text{g/ml}$ ($r^2=0.99$).

Tableau 5: Résultats d'inhibition d' α -amylase, α -glucosidase, et la β -galactosidase des produits pyrazoliques

	22.22 $\mu\text{g/ml}$	888.88 $\mu\text{g/ml}$	142.85 $\mu\text{g/ml}$
Produits	%inhibition α-glucosidase	%inhibition β-galactosidase	% inhibition α-amylase
Acarbose	28 %	—	36 %
Quercétine	—	68 %	—
1	86.06 %	32.54 %	9.56 %
2	77.14 %	25.81 %	NA
3	28.77 %	NA	11.95 %
4	79.32 %	23.63 %	19.12 %
5	99.68 %	1.48 %	22.90 %
6	99.04 %	ND	35.25 %
7	87.09 %	9.09 %	19.72 %
8	79.83 %	64.29 %	20.51 %
9	77.39 %	15.43 %	19.12 %

5-2-Interprétation des résultats

Pour le test d'inhibition d' α -amylase les résultats obtenues dans (**tableau 5**) montrent que tous les produits pyrazoliques évalués ont une activité inhibitrice moyenne pour une concentration de 142.85 $\mu\text{g} / \text{ml}$ sauf le produit 2 qui ne présente aucune activité, de plus, le composé 6 possède la meilleure activité inhibitrice par rapport à l'Acarbose. Les composés 5, 7, 8 possèdent presque la même activité inhibitrice avec un degré moyen par rapport à la référence. (**Figure 25**)

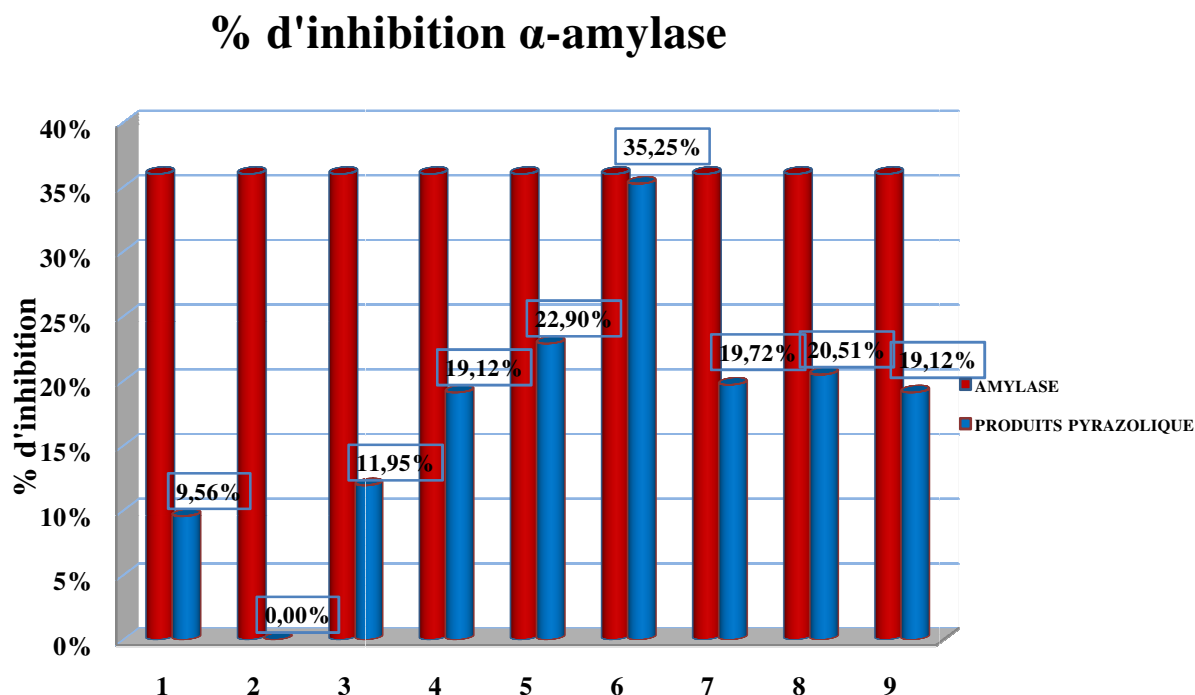


Figure 25 : Pouvoir d'inhibition d' α -amylase des différents produits pyrazoliques

L'étude d'inhibition d' α -glucosidase *in vitro* montre que tous les produits de la série présente une meilleure activité pour une concentration de 22.22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ avec des pourcentages d'inhibition supérieure à l'Acarbose (**figure 26**) à la même concentration.

Les composés 5, 6, 1, et 7 présente la plus forte activité avec des pourcentages d'inhibition supérieure à 80% , donc ils sont trois fois plus actifs que la référence, alors les autres composés possèdent un pourcentage d'inhibition supérieure à 50% .

Le composé 3 est le produit le moins actif de la série des dérivés pyrazoliques étudiés avec un pourcentage d'inhibition de 28,77% (**Figure 26**).

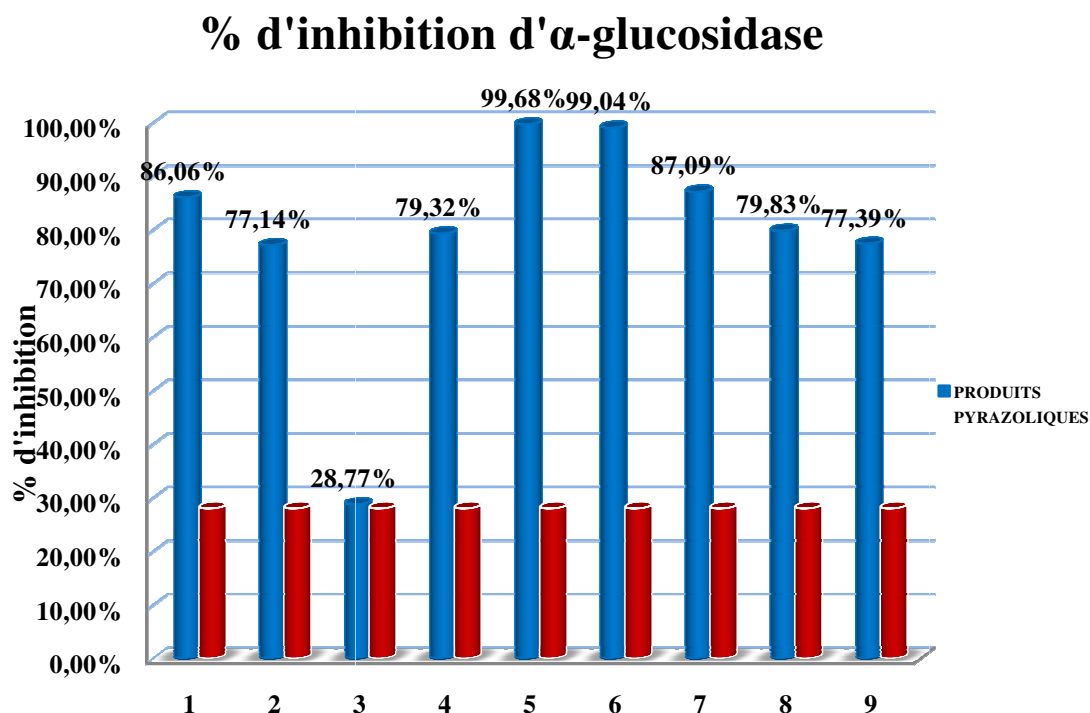


Figure 26 : Pouvoir d'inhibition d' α -glucosidase des dérivés pyrazoliques synthétiques

Pour le dernier test d'inhibition de la β -galactosidase effectué sur huit produits pyrazoliques, les résultats révèlent que le composé 8 présente la plus forte activité avec un pourcentage d'inhibition de 64.29% par rapport à la quercétine (68%), pour une concentration de 888.88 $\mu\text{g/ml}$, suivie par les produits 1, 2, 4, 7 et 9 qui inhibent la β -galactosidase à moins de 50% (**Figure 27**).

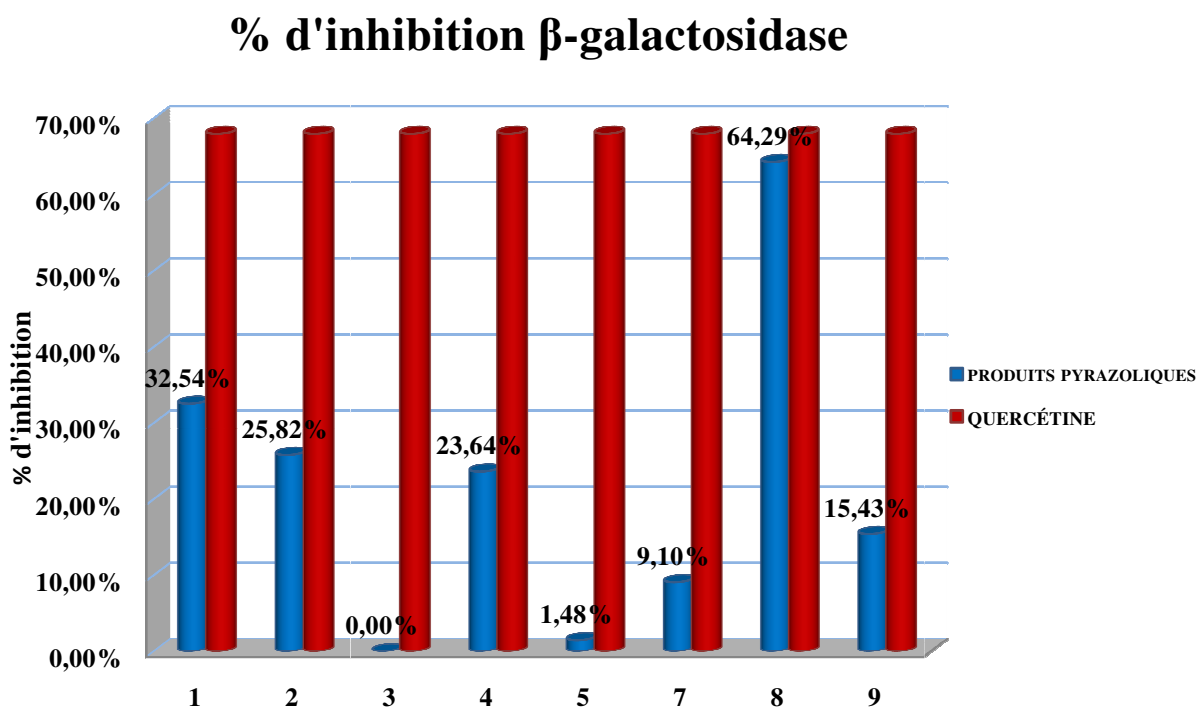


Figure 27 : Pouvoir inhibiteur de la β -galactosidase des dérivés pyrazoliques étudiés

Le composé 5 à un faible pourcentage d'inhibition alors que le produit 3 est non actif pour cette concentration.

II-ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE D'UNE SERIE DE DERIVES PYRAZOLIQUES

1-Introduction

Les antioxydants font actuellement l'objet de nombreuses études qui ont prouvé l'action bénéfique de ces constituants dans la prévention et le traitement de certaines maladies entrainé par le stress oxydant. Les antioxydants exercent leur action protectrice qui neutralise ou réduit les dommages causés par les radicaux libres dans l'organisme.

Nous avons choisi d'étudier les propriétés anti-oxydantes de quelques dérivés pyrazoliques synthétiques.

2-Etude de l'activité antiradicalaire

Le pouvoir antioxydant ne peut être mesuré qu'indirectement à partir de ses effets. La plupart des méthodes de mesure de l'activité antioxydante sont basées sur l'utilisation de systèmes générant des radicaux libres très variés. Ce sont principalement des méthodes dites "d'inhibition" dans lesquelles une espèce chimique capable de générer des radicaux libres est utilisée avec une substance capable de détecter ces espèces. Compte tenu de la complexité des processus d'oxydation, il n'existe pas de méthode unique qui permettrait de refléter le profil antioxydant d'un échantillon.

Nous avons utilisé trois méthodes pour étudier l'activité antioxydante des échantillons pyrazoliques :

- Méthode DPPH
- Méthode ABTS
- Méthode FRAP

3-Matériels

- Balance
- Spectrophotomètre
- Centrifugeuse
- Distillateur
- Bain-marie
- Balance électronique
- Micropipette
- Tubes à essai, erlenmeyer, spatule, pipette, portoirs pour tubes, fioles jaugées
- Étuve de stérilisation

4-Mesure du pouvoir antiradicalaire par le test DPPH

4-1-Réactifs

- DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle(α,α -diphényl- β -picrylhydrazyle)
- Trolox (acide 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchromane-2-carboxylique)
- Méthanol

4-2-Méthode

4-2-1-Principe

Le composé chimique 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote (**Figure 28**). Du fait de cette délocalisation, le radical ne forme pas des dimères, le DPPH[•] reste dans sa forme monomère relativement stable à température ordinaire. La délocalisation provoque aussi la couleur violette bien caractéristique de la solution de DPPH[•]. La mesure de l'efficacité d'un antioxydant se fait en mesurant la diminution de la coloration violette, due à une recombinaison des radicaux DPPH[•], mesurable par spectrophotométrie UV à 515-518 nm.

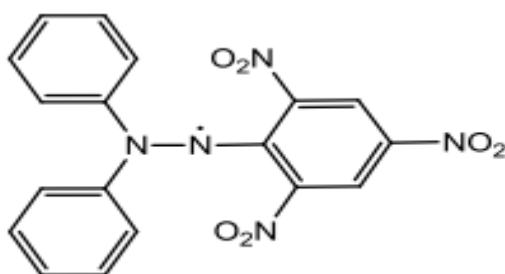


Figure 28: Structure chimique du radical libre DPPH[•]

La réduction du radical libre DPPH[•] par un antioxydant peut être suivie par spectrophotométrie UV-visible, en mesurant la diminution de l'absorbance à 517 nm provoquée par la présence des échantillons pyrazoliques [130].

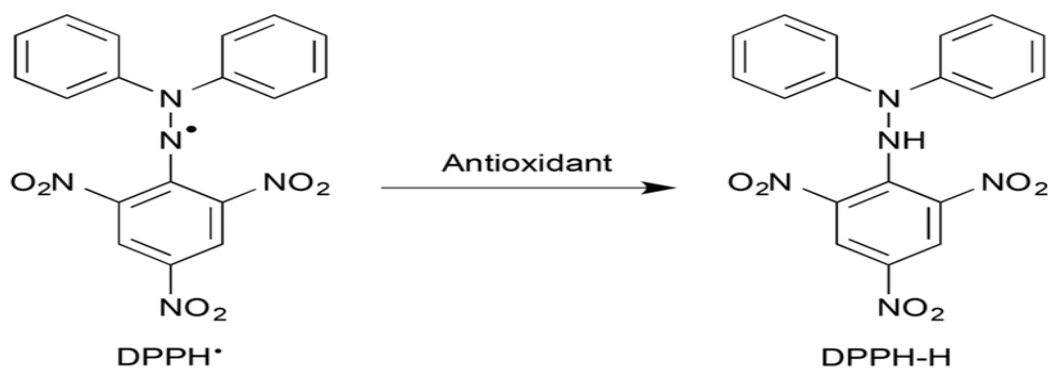


Figure 29: Réduction du radical DPPH[•]

Dans ce test, le substrat est un radical stable qui, en réagissant avec une molécule antioxydante, se transforme en DPPH-H (2,2-diphényl-1-picrylhydrazine) avec perte de son absorbance caractéristique à 517 nm. Les réactions ont lieu à température ambiante et en milieu méthanolique. Ce test est très utilisé, car il est rapide, facile et non couteux (**figure 29**) [131].

4-2-2-Protocole expérimental

Préparation des échantillons

Les solutions des différents produits ont été préparées à une concentration de 1mg/ml d'échantillon.

Test

- 0.5 ml solution DPPH (0.2mM)
- 2.5 ml de chaque échantillon (1 mg/ml)
- Agitation par vortex
- 30 min dans l'obscurité
- Lecture à 517 nm

5-Mesure du pouvoir antioxydant par le test ABTS

5-1- Réactifs

- ABTS (acide 2,2'-azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique))
- Trolox (acide 6-hydroxy-2, 5, 7,8-tétraméthylchromane-2-carboxylique)
- Méthanol
- Persulfate de potassium

5-2-Méthode

5-2-1-Principe

L'activité antioxydante totale d'une molécule est déduite de sa capacité à réduire le radicale ABTS•+ de coloration bleu-verte en ABTS• incolore (**figure 30**). Comparativement à un antioxydant de référence (le Trolox). Dont la structure moléculaire cyclique est similaire à celle de la vitamine E [132].

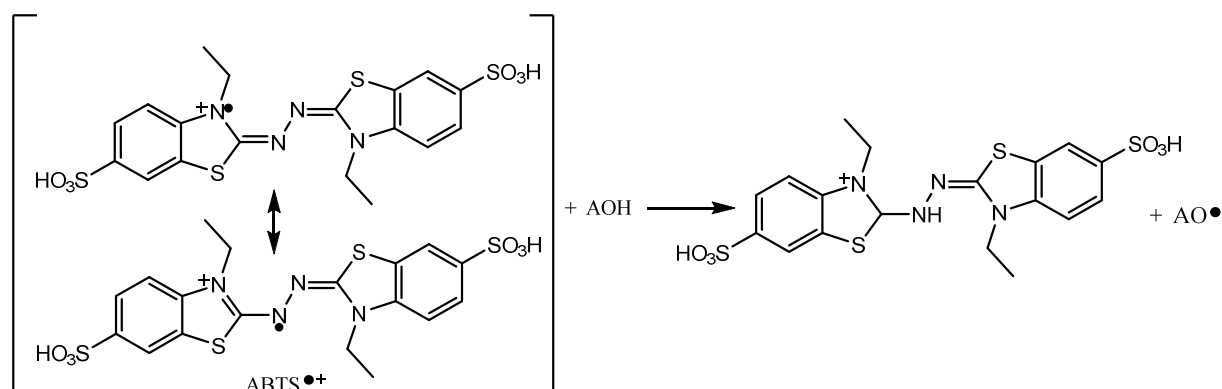


Figure 30: Réduction du radical ABTS^{•+}

(AOH : antioxydant)

Le pouvoir antioxydant de nos échantillons pyrazoliques a été mesuré par spectrophotométrie à une longueur d'onde 734 nm suite à la décoloration du milieu réactionnel.

5-2-2-Protocole expérimental

Préparation des échantillons

Les solutions des différents produits ont été préparées à une concentration de 1mg/ml d'échantillon.

Préparation de la solution d'ABTS

10 ml d'ABTS (2mM) dans H₂O

- 100 µl de persulfate de potassium 70 Mm
- 16 h dans l'obscurité a température ambiante
- Dilution d'ABTS avec le méthanol pour obtenir une absorbance de 0.70 à 734 nm.

Test

- 200 µl de chaque échantillon
- 2 ml de la solution d'ABTS^{•+}
- Laisser réagir pendant 1 min
- Mesure d'absorbance à 734 nm.

6-Mesure du pouvoir antioxydant par le test FRAP

6-1-Réactifs

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

6-2-Méthode

6-2-1-Principe

La méthode FRAP permet d'évaluer le pouvoir antioxydant des produits par dosage colorimétrique du transfert d'électrons en déterminant leurs capacité de réduction des ions ferriques en ion ferreux [133]. Une molécule change de couleur une fois qu'elle est réduite. Ce qui permet la quantification par spectrophotométrie.

6-2-2-Protocole expérimental

Préparation des échantillons

Les solutions des différents produits ont été préparées à une concentration de 1mg/ml d'échantillon.

Préparation de la solution tampon phosphate (A+B)

- A. 1.3609 g dans 50 ml eau distillé H_2KO_4P
- B. 1.7400 g dans 50 ml eau distillé K_2HO_4P

Test

- 1ml de l'échantillon
- 2.5 ml de solution tampon phosphate (0.2mM ; pH=6.6)
- 2.5 Ferricyanure de potassium 1%
- Incubation du mélange à 50 °C pendant 20 min
- 2.5 ml de l'acide trichloracétique (10%)
- Centrifugation à 3000 tours pendant 10 min

- 2.5 ml du surnageant mélangés avec 2.5 ml eau distillé et 0.5 ml de FeCl₃ (0.1%)
- Mesure des absorbances à une longueur d'onde de 700 nm

7-Résultats

7-1-Présentation des résultats

- ❖ Les résultats de l'évaluation de l'activité antioxydante des produits pyrazoliques étudiés *in vitro* par le test DPPH et l'ABTS sont exprimés en quantité de Trolox équivalent à la capacité antioxydante d'un mg de chaque produits (**µg ET / mg de produit**) (Tableau 6).

Une gamme d'étalonnage de Trolox linéaire a été obtenue pour la méthode de DPPH entre 1.5 µg/ml et 6 µg/ml ($r^2=0.99$).

La méthode d'ABTS utilise également le Trolox comme référence pour lequel une gamme d'étalonnage linéaire est obtenue entre 0.5 µg /ml et 4.8 µg /ml ($r^2=0.99$).

Tableau 6: Résultats de l'activité antioxydante des composés pyrazoliques du test DPPH et ABTS

<u>PRODUITS</u>	<u>DPPH</u> µg ET / mg Produit	<u>ABTS</u> µg ET / mg Produit
1	2,64 ± 0,0046	4,95 ± 0,0024
2	3,80 ± 0,0005	4,97 ± 0,0007
3	4,37 ± 0,0008	4,94 ± 0,0020
4	4,74 ± 0,0020	4,99 ± 0,0010
5	3,94 ± 0,0003	4,94 ± 0,0026
6	3,94 ± 0,0080	5,00 ± 0,0019
7	4,88 ± 0,0010	5,03 ± 0,0006
8	3,65 ± 0,0020	5,02 ± 0,0013
9	4,01 ± 0,0017	4,72 ± 0,0050

- ❖ Les résultats de l'activité antioxydante des produits pyrazoliques réalisée par le test FRAP sont exprimés en quantité d'acide ascorbique équivalent à la capacité antioxydante d'un mg de chaque produits (**µg ET / mg de produit**) (Tableau 6).

Une gamme d'étalonnage d'acide ascorbique linéaire a été obtenue pour la méthode de FRAP entre 50 µg /ml et 300 µg /ml ($r^2=0.99$).

Tableau 7: Les résultats de l'activité antioxydante des produits pyrazoliques du test FRAP

<u>produits</u>	<u>FRAP</u> µg EAA / mg Produit
1	18,07 ± 0,0038
2	15,83 ± 0,0698
3	27,67 ± 0,0551
4	7,33 ± 0,0204
5	6,55 ± 0,0124
6	5,84 ± 0,0144
7	7,03 ± 0,0597
8	4,83 ± 0,0396
9	4,64 ± 0,0654

7-2-Interprétation des résultats

Les résultats de l'activité antioxydante des produits pyrazoliques évaluée par la méthode d'ABTS et DPPH montrent que tous les produits sont doués d'un pouvoir antiradicalaire.

La méthode d'ABTS permet de voir des valeurs moins disparate avec un minimum d'activité pour le composé 9 et un maximum d'activité pour le composé 7, alors que l'activité antiradicalaire de nos échantillons mesurée par la méthode DPPH est comprise entre 2.64 et 4.88 µg ET / mg produit respectivement pour le composé 1 et le composé 7 (**Figure 31**).

Activité antioxydante des produits pyrazoliques

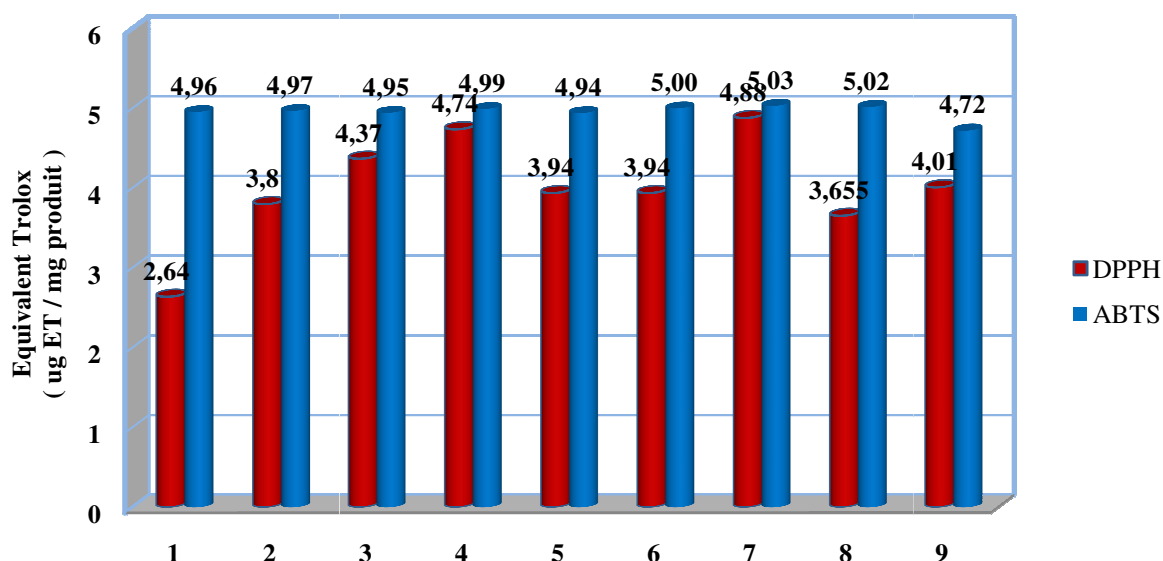


Figure 31 : Capacité antioxydante des dérivés pyrazoliques

La concordance constatée entre le test d'ABTS et DPPH, c'est que les deux tests retiennent les produits 7 et 3 comme les plus actifs parmi les produits étudiés, ils sont 200 fois moins actifs par rapport à la référence (Trolox).

Si on compare les deux tests ABTS et DPPH, on trouve que les produits 3, 4, 7 et 9 présentent des activités très proches. Cependant dans le cas notamment des produits 1 et 8, ces valeurs présentent un écart important du fait des mécanismes réactionnels de chaque molécule qui peuvent donc différer et semblent agir de façon préférentielle par transfert de protons ou par transfert d' e^- . Par ailleurs, l'activité antioxydante dépend non seulement de la concentration, mais également de la structure et la nature des antioxydants.

Test FRAP

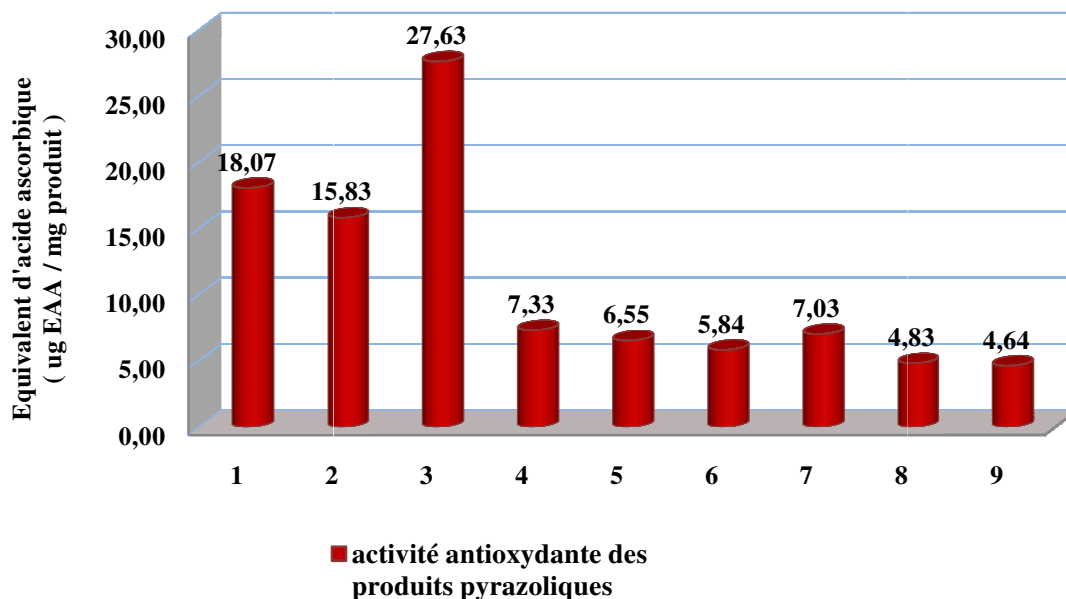


Figure 32 : Capacité antioxydante des dérivés pyrazoliques par le test FRAP

Dans le test de FRAP la réduction du complexe ferrique à sa forme colorée ferreux à permis de mettre en évidence l'activité antioxydante appréciable des produits évalués, les résultats obtenus à partir de cette étude démontrent que les produits 3, 1 et 2 possèdent la meilleure capacité antioxydante par rapport au autres produits, mais cette activité est très faible (37 fois moins actifs que l'acide ascorbique) (**Figure 32**).

IV-DISCUSSION

Le diabète est une maladie endocrinienne, ubiquitaire qui constitue un véritable problème de santé publique. L'augmentation du nombre de diabétiques est principalement due à une multiplication du nombre de personnes atteintes par un DT2 insulino-résistant favorisé par les habitudes alimentaires, le niveau de vie et la sédentarité. Le diabète et ses complications telles que les maladies cardiovasculaires constituent les premières causes de mortalité chez les diabétiques, ainsi que les fluctuations de la glycémie, observée surtout dans la période postprandiale, est particulièrement néfaste car elle déclenche le stress oxydatif.

Une étude récente décrit la valeur pronostique et les bénéfices du contrôle de la glycémie postprandiale dans la diminution du risque des complications microvasculaires et du stress oxydatif. C'est dans ce contexte que nous sommes intéressés à l'évaluation de l'activité antidiabétique de nos échantillons pyrazoliques synthétiques, à travers l'étude du pouvoir inhibiteurs d' α -amylase, α -glucosidase et de la β -galactosidase, dans le but de limiter l'hyperglycémie post-prandiale en inhibant la digestion des glucides alimentaires.

Cette étude avait pour objectif l'évaluation de l'effet des produits pyrazoliques sur la glycémie et le stress oxydatif.

Les résultats de l'étude de l'activité antioxydante des produits pyrazoliques ont montré que tous les composés testés possèdent un pouvoir antioxydant très faible par rapport à la référence. Lorsqu'on compare les résultats des trois méthodes DPPH, ABTS, et FRAP utilisées on constate que le 3-phényl-1*H*-pyrazole-5-carbohydrazide (composé 3) substitué en position 3 par un phényle est le plus actif parmi tous les composés testés.

L'étude de l'activité antidiabétique de nos échantillons pyrazoliques *in vitro*, ont montré que la plupart des produits possèdent une activité hypoglycémiant avec des degrés différents. L' α -amylase et l' α -glucosidase sont les deux enzymes qui jouent le rôle le plus important dans la régulation de la glycémie postprandiale. Les résultats du test d'inhibition de ces deux enzymes montrent que le N'-benzylidène-3-méthyl-1*H*-pyrazole-5-carbohydrazide (composé 6) possède la plus forte activité antidiabétique par rapport à l'Acarbose suivie par le 2-(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)acétohydrazide (composé 5) (**figure 33**).

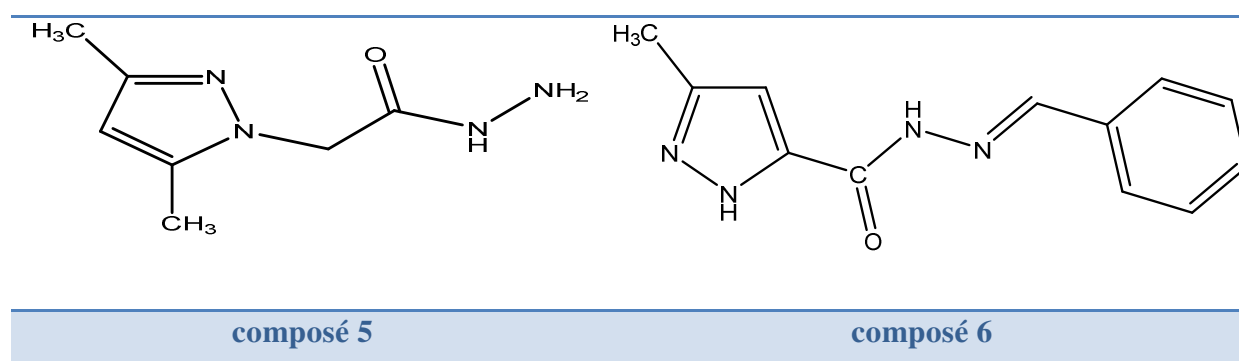


Figure 33 : Structure des produits pyrazoliques à activité antihyperglycémiant

Pour le test d α -amylase, le composé 2 substitué en position 3 par un méthyle et en position 5 par carbohydrazide est devenu inactif, alors que lorsqu'on a remplacé le méthyle par un phényle, l'activité a légèrement augmenté. Le composé 6 substitué en position 5 par N'-benzylidène-carbohydrazide a montré une meilleure activité inhibitrice par rapport aux autres produits et par rapport à l'Acarbose.

Pour le test d' α -glucosidase tous les produits ont montré une activité très importante par rapport à la référence, sauf pour le composé 3, substitué en position 3 par un phényle qui a montré une activité inférieure. Par ailleurs, lorsque le noyau pyrazole contient deux méthyles au niveau du carbone 3 et 5, et un acétohydrazide en position 2 (composé 5), l'activité a été la meilleure avec un pourcentage d'inhibition de 99,68%.

Ainsi, et selon le même mécanisme, le composé 6, contenant un seul méthyle en position 3 et un N'-benzylidène-carbohydrazide en position 5, a montré une bonne activité avec un pourcentage d'inhibition de 99,04%. Ceci s'explique par les effets électroniques inductifs donneurs (+I) des groupes aliphatiques comme le méthyle, et les effets électroniques mésomères donneurs (+M) des hétéroatomes représentés par les deux azotes et aussi par la présence des électrons π de la liaison multiple et du noyau benzénique.

Pour le test d'inhibition de la β -galactosidase, la plupart des composés pyrazoliques testés ont montré une faible activité inhibitrice.

Le N'-(4-(diméthylamino)benzylidène)-3-méthyl-1H-pyrazole-5-carbohydrazide (composé 8) est le seul composé de la série qui a présenté une bonne activité inhibitrice de

la β -galactosidase. On suppose que groupe diméthylamino placé en position 4 du benzène a participé à l'amélioration de l'activité.

Le produit 8 c'est montré 7 fois plus actif que le composé 7 portant un méthoxy à la même position, et 4 fois plus actif que le composé 9 portant un nitro. Ceci s'explique par la différence d'électronégativité entre l'atome d'oxygène et d'azote et aussi l'effet mésomère accepteur du groupe nitro.

Lorsqu'on compare les résultats de l'activité antioxydante par les trois tests on constate que le composé 3 est le plus actif de la série. Ceci laisse supposer que la substitution du noyau pyrazole en position 3 par un noyau aromatique, améliore l'activité inhibitrice (**figure 34**).

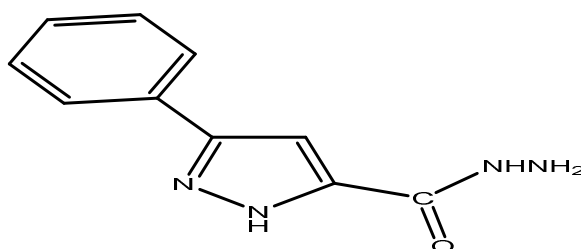


Figure 34 : Structure du composé 3

En 2012, Li et Liu [134] ont réussi à synthétiser une série dérivée du 1,3,5-triphényl-1*H*-pyrazole. Tous les produits de cette série ont montré une très bonne activité antioxydante. Ceci nous amène à proposer plusieurs squelettes pyrazolocarbohydrazides trisubstitués par des phényles, dont le but d'améliorer leur pouvoir antioxydant.

D'après l'analyse des résultats de l'activité antihyperglycémiant de nos produits pyrazoliques, le composé 6 est le plus actif contre l' α -amylase et l' α -glucosidase, donc on peut proposer la synthèse de nouveaux composés N'-benzylidène-3-méthyl-1*H*-pyrazole-5-carbohydrazide substitués en position 1 par d'autres groupements donneurs par effets électroniques inductifs donneurs ou par effets électroniques mésomères donneurs.

CONCLUSION ET PERSPECTIVE

Le diabète de part sa fréquence et ses complications et est une maladie qui est de plus en plus préoccupante pour les populations et les professionnels de santé. Sa progression est rapide et d'après les projections de Boyle et coll.[135] la population diabétique à travers le monde attendrait 300 millions ou plus d'ici 2025.

La régulation de la glycémie postprandiale joue un rôle très important dans le traitement du diabète et la prévention des complications diabétiques ainsi que la production du stress oxydatif.

Les dérivés du pyrazole sont caractérisés par un large spectre d'activités biologiques et pharmacologiques. De nombreux groupes de recherche ont travaillé sur la synthèse de nouveaux composés pyrazoliques et l'évaluation de leurs activités contre plusieurs pathologies.

L'objectif de ce présent travail de thèse est l'évaluation *in vitro* de l'activité antidiabétique et antioxydante de neuf échantillons de dérivés pyrazoliques synthétisés au Laboratoire de Chimie Thérapeutique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

Dans un premier temps nous avons étudié l'activité antioxydante des échantillons pyrazoliques on se basant sur une méthode chimique qui consiste à l'utilisation de trois test : le DPPH basée sur la réduction du radical libre (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle), l'ABTS basé sur la capacité à réduire le radical libre (acide 2,2'-azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique) et finalement FRAP qui consiste à déterminer la capacité de réduction des ions ferriques en ion ferreux. Les produits testés ont montré une faible activité antioxydante par rapport à l'acide ascorbique et le Trolox.

Dans un deuxième temps nous avons testé l'activité antidiabétique de ces produits pyrazoliques. Les résultats montrent une bonne activité inhibitrice contre l' α -glucosidase pour tous les produits testés avec un pourcentage d'inhibition trois fois supérieure à celui de la référence. Les composés 6 et 5 présentent une activité antidiabétique très importante *in vitro* contre l' α -amylase et l' α -glucosidase considéré comme les deux enzymes les plus importantes dans la digestion des glucides et par conséquent dans la régulation de la glycémie postprandiale.

Néanmoins, les résultats de ce travail constituent la base d'un travail à poursuivre et à améliorer pour une étude beaucoup plus approfondie. Ainsi, les perspectives futures sont dans

un premier temps l'étude de la toxicité aigue et la toxicité chronique des composés 6 et 5 qui présentent une bonne activité antidiabétique et d'une étude de l'activité antidiabétique *in vivo*.

Ce travail peut être aussi une base pour développer d'autres structures à partir du noyau pyrazole dans le but de synthétiser de nouveaux produits pyrazoliques plus actifs on se basant sur la relation structure activité de ces deux produits (**figure33**) qui possèdent l'effet hypoglycémiant le plus fort de la série testée.

RESUME

Titre : Étude de l'activité antidiabétique et antioxydante *in vitro* d'une nouvelle série de dérivés pyrazoliques

Auteur : H.El-Marazouqi

MOTS CLES : Hétérocyles, pyrazole, dérivés pyrazoliques, diabète, stress oxydant, antioxydants, activité antioxydante, activité antidiabétique, glycémie postprandiale.

Avec l'ampleur que prend le diabète sucré à l'échelle mondiale comme maladie chronique en large propagation, la communauté scientifique est en travail continue pour la recherche de nouvelles thérapies plus efficaces, avec peu d'effets secondaires, et à la portée des malades, particulièrement ceux à faibles revenus.

Le stress oxydant constitue un facteur qui participe à l'installation et la propagation du diabète du type 2, mais également à l'apparition de nombreuses complications graves. Dans ce contexte, les dérivés pyrazoliques représentent un champ d'expérimentation prometteur pour de nouvelles solutions.

Dans ce présent travail, nous nous sommes intéressés à l'étude du pouvoir antidiabétique et antioxydant de neuf dérivés pyrazoliques synthétisés au Laboratoire de Chimie Thérapeutique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

La première partie de ce manuscrit présente une étude bibliographique sur le diabète, ainsi qu'une mise au point sur le stress oxydatif, les radicaux libres, les antioxydants et les travaux réalisés sur les différentes activités pharmacologiques des nouveaux dérivés pyrazoliques synthétiques.

La deuxième partie présente une étude expérimentale *in vitro* de l'activité antioxydante on se basant sur trois méthodes DPPH, ABTS, FRAP. Les composés testés ont montré un faible pouvoir antioxydant par rapport à la référence. Ainsi qu'une étude de l'activité antidiabétique en s'appuyant sur l'évaluation de leur pouvoir inhibiteur de trois enzymes l' α -amylase, l' α -glucosidase, et la β -galactosidase impliquées dans la dégradation des polysaccharides. Les résultats obtenus démontrent que les produits testés présentent en générale une bonne activité antidiabétique par rapport à l'Acarbose.

ABSTRACT

Title: Study of the antidiabetic and antioxidant activity in vitro of a new series of pyrazole derivatives

Autor: H.El-Marzouqi

KEY WORDS: Heterocycles, pyrazole, pyrazole derivatives, diabetes, oxidative stress, antioxidants, antioxidant activity, antidiabetic activity, postprandial glucose.

With the magnitude of global diabetes mellitus as a broadly spreading chronic disease, the scientific community is in constant work for the search for new, more effective therapies with few side effects and within the reach of patients especially those with low incomes.

On the other hand, oxidative stress is a factor that contributes to the establishment and spread of type 2 diabetes, but also to the appearance of numerous serious complications. In this context, pyrazole derivatives represent a promising field of experimentation for new solutions. In this work, we are interested in the study of the antidiabetic and antioxidant power of nine pyrazole derivatives synthesized in the Laboratory of Therapeutic Chemistry at the Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat.

The first part of this manuscript presents a bibliographic study on diabetes, as well as a focus on oxidative stress, free radicals, antioxidants and the work done on different pharmacological activities of the new synthetic pyrazole derivatives.

The second part presents an experimental in vitro study of the antioxidant activity based on three methods DPPH, ABTS, FRAP. The compounds tested showed a low antioxidant capacity compared to the reference. As well as a study of the antidiabetic activity based on the evaluation of their inhibitory power of three enzymes α -amylase, α -glucosidase, and β -galactosidase involved in the degradation of polysaccharides in order to delay the carbohydrate absorption at the intestinal level resulting in a reduction of postprandial glucose. The results obtained demonstrate that the tested products generally showed good antidiabetic activity compared with Acarbose

ملخص

العنوان: دراسة النشاط المضاد للسكري و المضاد للأكسدة في المختبر لسلسلة جديدة من مشتقات البيرازول

الكاتبة: حكيمة المرزوقي

الكلمات المفتاح : حلقة غير متجانسة، بيرازول، منحدرات البيرازول، داء السكري، الاجهاد التأكسدي، مضادات الأكسدة، النشاط المضاد للأكسدة، النشاط المضاد للسكري، الجلوكوز بعد الأكل.

مع ارتفاع نسبة مرض السكري على الصعيد العالمي كمرض مزمن، يعمل المجتمع العلمي بشكل مستمر للبحث عن علاجات جديدة أكثر فعالية مع القليل من الآثار الجانبية وفي تناول المرضى خاصة أولئك ذوي الدخل المنخفض.

و يعتبر الإجهاد التأكسدي عاملاً يساهم في إنشاء وانتشار مرض السكري من النوع 2 ، إضافة إلى ظهور العديد من المضاعفات الخطيرة. في هذا السياق ، تمثل مشتقات البيرازول مجالاً واسعاً للتجارب و البحث عن حلول جديدة .

في هذا العمل ، نحن مهتمون بدراسة فعالية تسع مشتقات بيرازول مصنعة في مختبر الكيمياء العلاجية بكلية الطب والصيدلة الرباط ضد مرض السكري و كمضادات للأكسدة.

يقدم الجزء الأول من هذه الأطروحة دراسة ببيولوجرافية عن مرض السكري، و الإجهاد التأكسدي، ومضادات الأكسدة، إضافة الى بعض الاعمال المنجزة من طرف العلماء على الأنشطة الدوائية لمشتقات البيرازول.

يقدم الجزء الثاني دراسة تجريبية في المختبر لفعالية بعض المركبات ذات القاعدة البيرازولية كمضادات للأكسدة باستعمال ثلاث طرق: FRAP، ABTS، DPPH .

و قد بينت النتائج ان هذه المركبات لها فعالية جد منخفضة مقارنة مع حمض الاسكوربيك و الترولكس. و قد قمنا كذلك بدراسة فعالية هذه المركبات ضد مرض السكري بالاعتماد على تقييم قوتها في منع نشاط ثلاث انزيمات : الفا اميلاز، الفا جليكوزيداز و البيطا جليكتوزيداز، التي تعمل على هضم و امتصاص الكربوهيدرات على مستوى الامعاء مما يؤدي الى انخفاض مستوى الجليوكوز في الدم بعد الأكل. بينت النتائج التي تم الحصول عليها أن المركبات التي تم اختبارها أظهرت بشكل عام نشاط مهم ضد مرض السكري مقارنة بالأكربوز.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] « K. Ajay Kumar and al.” Pyrazoles: Synthetic Strategies and Their Pharmaceutical Applications-An Overview”, *Inter. J. of PharmTech Resea.* Vol 5, (2013), 1473-1486. »
- [2] « N.K. Terrett and al. Sildenafil (Viagra TM), a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction. *Bio. Med. Chem. Lett.* Vol 6, (1996), 1819-1824 ».
- [3] « T.D. Pennig and al. Synthesis and Biological Evaluation of the 1,5- Diarylpyrazole Class of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Identification of 4-[5-(4-Methylphenyl)- 3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib). *J. Med. Chem.* Vol 40, (1997), 1347-1365 ».
- [4] « A. Volonterio and al. Synthesis of Pyridazine-Based Scaffolds as α -Helix Mimetics. *Org. Lett.* Vol 9, (2007), 3733-3736 ».
- [5] « IDF DIABETES ATLAS. Sixth edition. 2013, Available from: www.idf.org/diabetesatlas ».
- [6] « M. Li and al. Progress of the synthesis of condensed pyrazole derivatives (from 2010 to mid-2013). *Eur. J. Med. Chem.* Vol 85, (2014), 311-340 ».
- [7] « S. Malladi and al. Synthesis and antimicrobial activity of some new pyrazole containing cyanopyridone derivatives, *Der. Pharm. Chem.* Vol 4, (2012), 43-52. »
- [8] « H. B’Bhatt and al. Synthesis and antimicrobial activity of pyrazole nucleus containing 2-thioxothiazolidin-4-one derivatives. *Ara. J. Chem.* Vol 10, (2013), 1010-1016 ».
- [9] « M. Abdel-Aziz and al. Synthesis of novel pyrazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities. *Eur. J. Med. Chem.* Vol 44, (2009), 3480-3487 ».
- [10] « D. Kaushik and al. N’-[(5-chloro-3-methyl-1-phenyl-1Hpyrazol-4-yl)methylene]2/4-substituted hydrazides: synthesis and anticonvulsant activity. *Eur. J. Med. Chem.* Vol 45, (2010), 3943-3949 ».
- [11] « I. Koca and al. Synthesis and anticancer activity of acyl thioureas bearing pyrazole moiety. *Bio. Med. Chem.* Vol 21, (2013), 3859-3865 ».
- [12] « K.M. Dawood and al. Synthesis of some new pyrazole based 1,3-thiazoles and 1,3,4-thiadiazoles as anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* Vol 70, (2013), 740-749 ».

- [13] « A.M. Vijesh and al. New pyrazole derivatives containing 1,2,4-triazoles and benzoxazoles as potent antimicrobial and analgesic agents. *Eur. J. Med. Chem.* Vol 62, (2013), 410-415 ».
- [14] « G. Daidone and al. Synthesis and pharmacological study of ethyl 1-methyl-5-[2-substituted-4-oxo-3(4H)-quinazolinyl]-1H-pyrazole-4-acetates. *Eur. J. Med. Chem.* Vol 29, (1994), 707-711 ».
- [15] « N. Gokhan-Kelekci and al. A new therapeutic approach in Alzheimer disease: some novel pyrazole derivatives as dual MAO-B inhibitors and anti-inflammatory analgesics, *Bioorg. Med. Chem.* Vol 15, (2007), 5775-5786 ».
- [16] « R.C. Khunt and al. Synthesis, antitubercular evaluation and 3D-QSAR study of N-phenyl-3-(4-fluorophenyl)-4-substituted pyrazole derivatives. *Bio. Med. Chem.* Vol 22, (2012), 666-678 ».
- [17] « R.B. Pathak and al. Synthesis, antitubercular and antimicrobial evaluation of 3-(4-chlorophenyl)-4-substituted pyrazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* Vol 22, (2012), 5129-5133. »
- [18] « D. Raffa and al. Recent advanced in bioactive systems containing pyrazole fused with a five membered heterocycle. *Eur. J. Med. Chem.* Vol 97, (2015), 732-746. »
- [19] « M. Khoobi and al. New tetracyclic tacrine analogs containing pyrano[2,3-c]pyrazole: efficient synthesis, biological assessment and docking simulation study. *Eur. J. Med. Chem.* Vol 89, (2015), 296-303 ».
- [20] « Y.T. Han and al . Suh, Pyrazole-5-carboxamides, novel inhibitors of receptor for advanced glycation end products (RAGE). *Eur. J. Med. Chem.* Vol 79, (2014), 128-42 ».
- [21] « V. Pietra and al. Design, synthesis, and biological evaluation of 1 phenylpyrazolo[3,4-e]pyrrolo[3,4-g]indolizine-4,6(1H,5H)-diones as new glycogen synthase kinase-3 β inhibitors. *J. Med. Chem.* Vol 56, (2013), 1066-78. »
- [22] « G. Probst and al , metabolically stable gamma-secretase Inhibitors that selectively inhibit the production of amyloid-beta over Notch. *J. Med. Chem.* Vol 56, (2013), 5261-74. »
- [23] « R. Zanaletti and al, a medicinal chemistry effort toward an $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist preclinical candidate. *J. Med. Chem.* Vol 55, (2012), 10277-81 ».

- [24] « R. Zanaletti and al. Discovery of a novel alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor agonist series and characterization of the potent, selective, and orally efficacious agonist. *J. Med. Chem.* Vol 55, (2012), 4806-23. »
- [25] « A. Kamal and al. Synthesis of arylpyrazole linked benzimidazole conjugates as potential microtubule disruptors. *Bio. Med. Chem.* Vol 23, (2015), 1082-1095 ».
- [26] « Y.T. Duan and al. Design, synthesis and biological evaluation of pyrazolyl-nitroimidazole derivatives as potential EGFR/HER-2 kinase inhibitors. *Bio. Med. Chem.* Vol 26, (2016), 677-683 ».
- [27] « S.L. Shen and al, Synthesis of ferrocenyl pyrazolecontaining chiral aminoethanol derivatives and their inhibition against A549 and H322 lung cancer cells. *Eur. J. Med. Chem.* Vol 54, (2012), 287-294 ».
- [28] « I. Vujasinovic and al. Synthesis and biological validation of novel pyrazole derivatives with anticancer activity guided by 3D-QSAR analysis. *Bio. Med. Chem.* Vol 20, (2012), 2101-2110 ».
- [29] « S. Yamamoto and al. Design, synthesis, and biological evaluation of 4-arylmethyl-1-phenylpyrazole and 4-aryloxy-1-phenylpyrazole derivatives as novel androgen receptor antagonists. *Bio. Med. Chem.* Vol 20, (2012), 2338-2352 ».
- [30] « K.M. Dawood and al. Synthesis and antiviral activity of some new bis-1,3-thiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* Vol 102, (2015), 266-276 ».
- [31] « R. Fioravanti and al. N-((1,3-Diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)anilines: A novel class of anti-RSV agents. *Bio. Med. Chem.* Vol 25, (2015), 2401-2404. »
- [32] « D. Manvar and al. New 1-phenyl-5-(1Hpyrrol-1-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamides inhibit hepatitis C virus replication via suppression of cyclooxygenase-2. *Eur. J. Med. Chem.* Vol 90, (2015), 497-506. »
- [33] « C. Han and al, Novel pyrazole fused heterocyclic ligands: Synthesis, characterization, DNA binding/cleavage activity and anti-BVDV activity. *J. Chine. Chem.* Vol 26, (2015), 534-538. »
- [34] « T. Mizuhara and al. Structure–activity relationship study of phenylpyrazole derivatives as a novel class of anti-HIV agents. *Bio. Med. Chem.* Vol 23, (2013), 4557-4561. »
- [35] « A. Estrada and al. Discovery of highly potent, selective, and brain-penetrant aminopyrazole leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) small molecule inhibitors. *J. Med. Chem.* Vol 57, (2014), 921-36 ».

- [36] « B.K. Chan and al. Discovery of a Highly Selective, Brain-Penetrant Aminopyrazole LRRK2 Inhibitor. *J. Med. Chem.* Vol 4 (2013), 85-90 ».
- [37] « H.N. Jimenez and al. 4-(1-Phenyl-1H-pyrazol-4-yl)quinolines as novel, selective and brain penetrant metabotropic glutamate receptor 4 positive allosteric modulators. *Bio. Med. Chem.* Vol 22, (2012), 932-35 ».
- [38] « P. Maher and al. A pyrazole derivative of curcumin enhances memory. *Neur. Aging.* Vol 31 (2010), 9-706 ».
- [39] « Y.R. Li and al. Synthesis and biological evaluation of 1,3-diaryl pyrazole derivatives as potential antibacterial and anti-inflammatory agents. *Bio. Med. Chem.* Vol 25, (2015), 5052-5057 »
- [40] « T. Wang and al. Discovery of novel pyrazole-containing benzamides as potent RORgamma inverse agonists. *Bio. Med. Chem.* Vol 25, (2015), 2985-90 ».
- [41] « A. Doma and al. Garlapati, Pyrazole derivatives as potent inhibitors of c-Jun N-terminal kinase: Synthesis and SAR studies. *Bio. Med. Chem.* Vol 22, (2014), 6209–6219 ».
- [42] « H.V. Chavan and al. Design, synthesis, characterization and anti-inflammatory evaluation of novel pyrazole amalgamated flavones. *Bioorg. Med. Chem.* Vol 23, (2013), 1315-21 ».
- [43] « B. Yewale and al. synthesis and pharmacological evaluation as a potential anti-inflammatory agents. *Bio. Med. Chem.* Vol 22, (2012), 6616-20. »
- [44] « B.V. Kendre and al. Synthesis and biological evaluation of some novel pyrazole, isoxazole, benzoxazepine, benzothiazepine and benzodiazepine derivatives bearing an aryl sulfonate moiety as antimicrobial and anti-inflammatory agents. *Arab. J. Chem.* Vol 11, (2015), 01-07 ».
- [45] « S.G. Alegaon and al. Synthesis of novel pyrazole-thiadiazole hybrid as potential potent and selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *Bio. Med. Chem.* Vol 24, (2014), 5324-9 ».
- [46] « H.R. Hoveyda and al. Discovery of 3-aryl-5-acylpiperazinyl-pyrazoles as antagonists to the NK3 receptor. *Bio. Med. Chem.* Vol 21, (2011), 1991-6 ».
- [47] « G. Neves and al. Searching for multi-target antipsychotics: Discovery of orally active heterocyclic N-phenylpiperazine ligands of D2-like and 5-HT1A receptors. *Bio. Med. Chem.* Vol 18, (2010), 1925-35 ».

- [48] « M. Barcelo and al. Synthesis and binding affinity of new pyrazole and isoxazole derivatives as potential atypical antipsychotics. *Bio. Med. Chem.* Vol 17, (2007), 4873-77. »
- [49] « C. da Silva and al. Pyrazolyl Pd(II) complexes containing triphenylphosphine: Synthesis and antimycobacterial activity, *Polyhedron*. Vol 100, (2015), 10-16. »
- [50] « P.N. Kalaria and al. Ultrasound-assisted one-pot four-component synthesis of novel 2-amino-3-cyanopyridine derivatives bearing 5-imidazopyrazole scaffold and their biological broadcast. *Eur. J. Med. Chem.* Vol 83, (2014), 655-64. »
- [51] « S.C. Karad and al. Design, synthesis and characterization of fluoro substituted novel pyrazolylpyrazolines scaffold and their pharmacological screening. *Eur. J. Med. Chem.* Vol 84, (2014), 51-8. »
- [52] « H.B. Mehta and al. l-Proline catalyzed one-pot multi-component synthesis of 2-(1,3-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)quinazolin-4(3H)-one derivatives and their biological studies. *Chine. Chem.* Vol 25, (2014), 741-744 ».
- [53] « H.K. Maurya and al. Studies on substituted benzo[h]quinazolines, benzo[g]indazoles, pyrazoles, 2,6-diarylpyridines as anti-tubercular agents. *Bio. Med. Chem.* Vol 23, (2013), 5844-9 ».
- [54] « N. Anand and al. Identification of 1-[4-Benzyloxyphenyl]-but-3-enyl]-1H-azoles as New Class of Antitubercular and Antimicrobial Agents. *Med. Chem.* Vol 4, (2013), 958-63. »
- [55] « A. Bekhit and al. New heterocyclic hybrids of pyrazole and its bioisosteres: design, synthesis and biological evaluation as dual acting antimalarial-antileishmanial agents. *Eur. J. Med. Chem.* Vol 94, (2015), 30-44 ».
- [56] « S.N. Balaji and al. Molecular modelling, synthesis, and antimalarial potentials of curcumin analogues containing heterocyclic ring. *Ara. J. of Chem.* Vol 11, (2015), 04-11. »
- [57] « P.M. Cheuka and al. Chibale, Structure-activity relationship studies of antiplasmodial aminomethylthiazoles. *Bio. Med. Chem.* Vol 24, (2014), 5207-11 ».
- [58] « D. Gonzalez Cabrera and al. Novel orally active antimalarial thiazoles. *J. Med. Chem.* Vol 54, (2011), 7713-9. »

- [59] « Z. Ozdemir and al. Synthesis, Anticonvulsant and Antimicrobial Activities of Some New [1-(2-Naphthyl)-2-(pyrazol-1-yl)ethanone]oxime Ethers. Med. Chem. Vol 11, (2015), 41-49 ».
- [60] « D. Kaushik and al. *N'* -[(5-chloro-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methylene] 2/4-substituted hydrazides: Synthesis and anticonvulsant activity. Eur. J. of Med. Chem. Vol 45, (2010), 3943-3949 ».
- [61] « M.Abdel-Aziz and al. Synthesis of novel pyrazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities. Euro. J. of Med. Chem. Vol 44, (2009), 3480-3487 ».
- [62] « E.Akbas and al. Synthesis and antibacterial activity of 4-benzoyl-1-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid and derivatives. Il Farmaco.Vol 60, (2005), 23-26 ».
- [63] « S.Bawa and al. One-pot synthesis of diphenyl pyrazolylmethylanilines via reductive amination using NaBH₄/I₂ and their antimicrobial screening. Monatshefte für. Chem-Chemi. Monthly. Vol 142, (2011), 637-642 ».
- [64] « B. Kendre and al. Synthesis and bioactivities of some new 1*H*-pyrazole derivatives containing an aryl sulfonate moiety. R. Chine. Chem. Vol 24, (2013), 325-328 ».
- [65] « T. Hasui and al. Discovery of 6-[5-(4-fluorophenyl)-3-methyl-pyrazol-4-yl]-benzoxazin-3-one derivatives as novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists, Bio. Med. Chem. Vol 22 (2014), 5428-45 ».
- [66] « T. Hasui and al. Identification of Benzoxazin-3-one Derivatives as Novel, Potent, and Selective Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists. J. Med. Chem. Vol 54 (2011), 8616-8631 ».
- [67] « K. karrouchi. Synthèse de nouveaux dérivés pyrazoliques à activités pharmacologique potentielles. Thèse de Doctorat, Faculté de médecine et de pharmacie Rabat. 2015, N° : 02/15 ,103-224 ».
- [68] « B. Halliwell . Mechanisms involved in the generation of free radicals. Pathologie Biologie. Vol 40, (1996), 6-13. ».
- [69] « A. Favier. le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actu. Chim. (2003), 108 - 115 ».
- [70] « W. Robert and al. Free Radical Biology and Medicine. Amer. j. of med. Elsevier.Vol 13, (1992), 469-597. »

- [71] « N. Cano and al. Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Edition Springer. M. & Leverage, X, (2006), p 255 ».
- [72] « S.S.Ali and al. Indian medicinal herbs as sources of antioxidants. Food Rese. Intern. Vol 44, (2008), 1–15 ».
- [73] « C. Bisbal and al. Antioxidants and glucose metabolism disorders. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. Vol 13 (2010), 439–46 ».
- [74] « D. Samocha-Bonet and al. Does skeletal muscle oxidative stress initiate insulin resistance in genetically predisposed individuals. Trends Endocrinol Metab. Vol 21(2010), 83–8 ».
- [75] « K.L. Hoehn and al. Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. Proc Natl Acad Sci USA. Vol 106 (2009), 17787–92. »
- [76] « C. Bonnard and al. Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulin-resistant mice. J. Clin. Invest. Vol 118 (2008), 789–800 ».
- [77] « M. Hokayem and al. Quelle place pour les antioxydants dans la prévention du diabète de type 2. Médecine des Maladies Métaboliques. Vol 6 (2012), 327–331 ».
- [78] « P. Brasnyó and al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. Br. J. Nutr. Vol 106 (2011), 383–9 ».
- [79] « N.L. Price and al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. Cell Metab. Vol 15 (2012), 675–90 ».
- [80] « M. Ristow and al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. Proc Natl Acad Sci USA. Vol 106 (2009), 8665–70 ».
- [81] « J. Montonen and al. Dietary antioxidant intake and risk of type 2 diabetes. Diabetes Care. Vol 27 (2004), 362–366 ».
- [82] « R. James and al. Diabetes Care. Alexandria. Vol 20 (1997), 1183–97 ».
- [83] « A. Grimaldi. Diabète de type 2, Elsevier. SAS. Vol 13, (2004), 45–122 ».
- [84] « J.J. Hoet and al. Malnutrition and diabetes in the tropics. Diabetes Care. Vol 19 (1996), 1014–1017 ».

- [85] « MA. Atkinson and al. The pathogenesis of insulin dependent diabetes . N Engl. J. Med. Vol 131, (1994), 1428-1436 ».
- [86] « ANAES. Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications. Recommandations pour la pratique clinique. Diab Fact Risq. Vol 5, (1999), 63-68 ».
- [87] « Diabetes prevention programm research group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl. J. Med. Vol 346, (2002), 393-403 ».
- [88] « J.Gerich. The genetic basis of diabetes mellitus□: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity . Endocr Rev. Vol 19, (1998), 491-503 ».
- [89] « BE. Metzger. and the organizing committee. Summary and recommendations of the therd international Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus . Diabetes. Vol 40, (1991), 197-201 ».
- [90] « World Health Organization . WHO expert committee on diabetes mellitus . Geneva , WHO, Technical Report Series n° 646. (1980) ».
- [91] « National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance . Diabetes. Vol 28, (1979), 1039-1057 ».
- [92] « ML. Harris. Impaired glucose tolerance . Prevalence and conversion to NIDDM . Diabet Med. Vol 13, (1996), 9-11 ».
- [93] « ML. Harris and al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US population aged 20-74Yr. Diabetes. Vol 36, (1987), 523-534 ».
- [94] « H. Hartemann and al. Boitard C.T-cell regulation in murine and human autoimmune diabetes .diabetes Metab. Vol 23, (1997), 377-385 ».
- [95] « G. Nijpels and al. Fasting proinsulin and two hour post-load glucose levels predict the conversion to non-insulin-dependent diabetes mellitusin persons with impaired glucose tolerance .Diabetologia. Vol 39, (1996), 113-118 ».
- [96] « HM. Lederman. Is maturity onset diabetes at young age (MODY) more common in Europe than previously assumed , L ancet. Vol 345, (1995), 648 ».
- [97] « M. Vaxillaire and al. A gene for maturity onser diabetes pf the young (MODY) map to chromosome 12q. Nat Genet. Vol 9, (1995), 418-423 ».

- [98] « K. Yagamata and al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY-3). *Nature*. Vol 384, (1996), 455-458. »
- [99] « J. Thow and al. Epidemiology and general aspects of diabetes secondary to pancreatopathy. In Tiengo A, Alberti KG, Del Prato S, Vranic M. *Diabetes secondary to pancreatopathy*. Amsterdam: Excerpta Medica. Vol 47, (1988), 7-20 ».
- [100] « L. Leenhardt and al. Hyperthyroïdies. Elsevier, *Endocrinologie. Encycl Med Chir*. Vol 10, (1996), 1-15 ».
- [101] « S. O'Byrne and al. Effects of drugs on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetes (parts 1 et 2). *Drugs*. Vol 40, (1990), 203-219 ».
- [102] « MK. Pandit and al. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med*. Vol 118, (1993), 529-540 ».
- [103] « P. Fabris and al. Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alpha therapy for chronic HCV hepatitis. *Lancet*. Vol 340, (1992), 548 ».
- [104] « A. Imagawa and al. autoimmune endocrine disease induced by recombinant interferon- α therapy for chronic active type C hepatitis. *J. Clin. Endo. Metab*. Vol 80, (1995), 922-926 ».
- [105] « Rapport mondial sur le diabète, Organisation mondiale de la Santé (2016) ».
- [106] « NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4*4 million participants. *Lancet*. published online April 7. <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736>. (2016), 618-28 ».
- [107] « L. Alexander and al. GBD Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. Vol 386, (2015), 2287–323 ».
- [108] « M. Laville. Le registre du réseau épidémiologie et information néphrologie (rein). *Bull Epidemiol Hebd*. Vol 10, (2010), 73-96.] ».
- [109] « P. Schuetz and al. Diabetes and sepsis, preclinical findings and clinical relevance. *Diabetes Care*. Vol 34, (2011), 771-8 ».
- [110] « D. Raccach. Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré, Elsevier. *Encycl. Méd. Chir. Endocrinologie Nutrition*. Vol 10, (2003), 366 ».

- [111] « J.L. Schlienger, Complications du diabète de type 2. La Presse Médicale. Vol 42, (2013), 839-848] ».
- [112] « JR. Mendell and al. Clinical practice, Painful sensory neuropathy. N Engl J Med. Vol 348, (2003), 1243-55]. »
- [113] « AJM. Boulton and al. The global burden of diabetic foot disease. Lancet. Vol 366, (2005), 1719-24 ».
- [114] « RR. Homan and al. 10 years follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl. J. Med. Vol 359, (2008), 1577-89 ».
- [115] « D. Malgrange. Physiopathologie du pied diabétique. Rev Med Int. Vol 29, (2008), 231-7 ».
- [116] « N. de Zoysa and al. A psychoeducational program to restore hypoglycemia awareness: the DAFNE-HART pilot study. Diabetes Care. Vol 37, (2014), 863-6 ».
- [117] « V.S.Miranda and al. Pharmacie clinique et thérapeutique . Vol 3, (2008), 417-442 ».
- [118] « F. PILLON and al. Actualités Pharmaceutiques, Le traitement médicamenteux du diabète de type 2. Vol 53, (2014), 23-28 ».
- [119] « MR. Fogel and al. Starch hydrolysis in man, an intra-luminal process not requiring membrane digestion. J. Appl. Physiol. Vol 35, (1973), 263-267 ».
- [120] « N.Triadou and al. Longitudinal study of the human intestinal brush border membrane proteins. Distribution of the main disaccharidases and peptidases. Gastroenterology. Vol 85, (1983), 1326-1332 ».
- [121] « E.M.Wright and al. Intestinal sugar transport. "Physiology of the gastrointestinal tract", Johnson L.R. 3rd Ed. Raven Press, New-York. Vol 3, (1994), 1751-1758 ».
- [122] « C.F.Burant and al. Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT5. J. Biol. Chem. Vol 267, (1992), 14523-14526. »
- [123] « CJ. Bailey. Metformin and intestinal glucose handling. Diabetes Metab Rev. Vol 11, (1995), 23-32 ».
- [124] « A. Ceriello. Postprandial hyperglycemia and cardiovascular disease: is the HEART2D study the answer? 10.2337/dc08-2209. Diabetes Care. Vol 32, (2009), 521-2 ».

- [125] « DJ. Drucker and al. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. Vol 368, (2008),1696-705 ».
- [126] « <http://www.nutranews.org/sujet.pl?id=204> ».
- [127] « S.D. Doddaramappa and al. Novel 5-functionalized-pyrazoles: Synthesis, characterization and pharmacological screening, *Bioorg. Med. Chem.* Vol 25, (2015) 3671-3675 ».
- [128] « A. Hashim and al. “Antioxidant and α -amylase inhibitory property of *Phyllanthus virgatus* L.: an in vitro and molecular interaction study”. *Bio Med Rese Intern*, (2013), 12 . »
- [129] « K.T.Kee and al. “Screening culinary herbs for antioxidant and α -glucosidase inhibitory activities,” *International Journal of Food Science & Technology*. Vol 48, (2013), 1884–1891, ».
- [130] « H. Wu and al. Isolation and characterization of natural products from ginger and *Allium Ursinum*. *Pro Quest Edition*, (2007), 28 ».
- [131] « Z. Hadbaoui. Evaluation de l'activité antioxydante des fractions lipidiques, protéiques et phénoliques de sorgho et de mil locaux. Thèse de Doctorat, Université de Kasdi Merbah OUARGLA-ALGERIE. (2012) ».
- [132] « CG. Tuberoso and al. Antioxidant capacity and vasodilatory properties of Mediterranean food: the case of Cannonau wine, Myrtle berries liqueur and strawberry-tree honey, *Food Chemistry*. Vol 140, (2013), 686-691».
- [133] « M. Oyaizu. Studies on product of browning reaction prepared from glucose amine. *Japanese Journal of Nutrition*. Vol 44, (1986), 307-315 ».
- [134] « Y.F. Li and al. Dendritic antioxidants with pyrazole as the core: Ability to scavenge radicals and to protect DNA. *Free Radical Biology and Medicine*. Vol 52, (2012), 103-108 ».
- [135] « J.P. BOYLE and al. projection of diabetes burden through 2050, impact of changing demography and disease in the US. *Diabetes care*. Vol 24, (2001), 1936-1940 ».

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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



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

والله على ما أقول شهيد



جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 57

سنة : 2018

دراسة النشاط المضاد للسكري و المضاد للأكسدة في المختبر لسلسلة جديدة من مشتقات البيرازول أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية :

من طرفه

السيدة : حكيمة المرزوقي

المزودة في 27 ابريل 1991 بتازة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: منحدرات البيرازول، داء السكري، الاجهاد التاكسدي، النشاط المضاد للأكسدة،
النشاط المضاد للسكري.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد: عز الدين الإبراهيمي

أستاذ في التكنولوجيا الحيوية

السيد: محمد أنصار

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد: مولاي العباس فوزي

أستاذ في علم الصيدلة

السيد: جواد الحارتي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

مشرف

عضو