



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



Année : 2022

Thèse N°: 89

ACTIVITE MICROBIOLOGIQUE DES DERIVES PYRIDAZINONIQUES SYNTHETISES AU LABORATOIRE DE CHIMIE THERAPEUTIQUE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Monsieur Anas TOUFALLA

Né le 29 Juillet 1992 à Ouled Teima

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : Pyridazinone; Dérivés pyridazinonique; Activité microbologique;
Concentration minimale inhibitrice; Résistances aux antibiotiques

Membres du Jury :

Monsieur M'hammed ANSAR

Professeur de Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Karim SOULY

Professeur de Microbiologie

Monsieur Moulay El Abbès FAOUZI

Professeur de Pharmacologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَالسُّبْحَانَكَ لَا إِلَهَ إِلَّا أَنْتَ أَعْلَمُ الْغُيُوبِ
إِنِّي كُنْتُ مِنَ الْغَالِيْنَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



DOYENS HONORAIRES :

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

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

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

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

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

Mr. Azzeddine BOULAAJOUL

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

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

***Enseignant**

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat. Orangers Rabat
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUIDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie

***Enseignant**

Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

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

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

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis Rabat](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

***Enseignant**

Novembre 2000

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

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

***Enseignant**

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOULE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophthalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [*Dir. de l' ERPPLM*](#)

Janvier 2004

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

Ophthalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophthalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

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

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

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [*Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.*](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie

***Enseignant**

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

Octobre 2007

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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*

Anesthésie Réanimation
 Médecine interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

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

***Enseignant**

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 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. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

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

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

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

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

Anatomie Pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-Orthopédie

***Enseignant**

Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
 Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophthisiologie
 Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENSNGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine interne
 Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Ne Urologie

***Enseignant**

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*

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

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

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

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

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham*
 Pr. BENZAOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*

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

***Enseignant**

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

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

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

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

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

MAI 2018

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

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Génycologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie

***Enseignant**

Pr. BOUFETTAL Monsef
 Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
 Pr. BOUZELMAT Hicham*
 Pr. BOUKHRIS Jalal*
 Pr. CHAFRY Bouchaib*
 Pr. CHAHDI Hafsa*
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
 Pr. DAMIRI Amal*
 Pr. DOGHMI Nawfal*
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham*
 Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
 Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
 Pr. EL KAOUI Hakim*
 Pr. EL WALI Abderrahman*
 Pr. EN-NAFAA Issam*
 Pr. HAMAMA Jalal*
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
 Pr. HJIRA Naouafal*
 Pr. JIRA Mohamed*
 Pr. JNIE NE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham*
 Pr. MAHFOUD Tarik*
 Pr. MEZIANE Mohammed*
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
 Pr. MOUZARI Yassine*
 Pr. NAOUI Hafida*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
 Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
 Pr. ATOUF OUAFA
 Pr. BAKALI Youness
 Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*

Anatomie
 Chirurgie-Générale
 Cardiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Traumatologie-Orthopédie
 Anatomie pathologique
 Neuro-chirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique
 Oncologie Médicale
 Immunologie
 Chirurgie Générale
 CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des Catastrophes
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie

***Enseignant**

Pr. IKEN Maryem
Pr. JAAFARI Abdelhamid*
Pr. KHALFI Lahcen*
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. KHIBRI Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Parasitologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-phtisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

****Enseignant***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

***Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR***

****Enseignant***



Dédicaces



Je dédie cette thèse...



A mes très chers parents

Mustapha TOUFELLA et Latifa SOULY

A mes très chers parents Mustapha Toufalla et Latifa Souly,

J'ai toujours rêvé de ce jour et de son arrivée, et aujourd'hui je me trouve ému et impressionné car aucun mot ne peut exprimer ce que je ressens envers vous.

Vous êtes les personnes qui m'ont toujours soutenu et fortifié par vos chaleureux encouragements depuis ma naissance, pour mon bien-être et mon instruction.

C'est à travers vous que j'ai appris la notion de responsabilité, de devoir, de patience et d'honnêteté et j'ai opté pour cette profession.

Vous êtes les meilleurs des parents, vous avez su m'entourer d'attention, me guider le bon chemin et m'inculquer les valeurs nobles de la vie.

J'espère de tout mon cœur que vous êtes fiers de moi après avoir réalisé aujourd'hui l'un de vos rêves.

Je tiens immensément que cette mémoire contribuera en une petite partie à vous rendre l'amour et la dévotion que vous m'avez offerts durant toutes ces années passées.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon amour infini.

Que DIEU le tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

Sans vous je ne suis rien, mais grâce à vous je deviens pharmacien.

Je vous aime.



A mes chers frères et sœurs

Votre présence dans ma vie a été pour moi une source de courage et de confiance.

Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous assurer mon profond amour et ma grande reconnaissance.

Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les sacrifices consentis, ton aide et ta générosité extrêmes ont été pour moi une source de courage, de confiance et de patience.

Merci d'avoir tracé un sourire sur mon visage chaque fois qu'on est ensemble.

J'implore DIEU qu'il vous apporte bonheur, santé, prospérité et beaucoup beaucoup d'enfants InshaaAllah, et qu'il vous aide à réaliser tous vos vœux...

Comblé. Qu'ALLAH, le tout puissant, te vous protège.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.



A mes chers Amis

Vous êtes des frères pour moi.

Merci pour votre soutien et encouragements.

J'ai le grand plaisir de dédier à vous ce modeste travail.

J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé de réussite et de bonheur.



À la mémoire de mes défunts grands-parents maternels et paternels

J'aurais tant aimé que vous soyez présents.

Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde

À tous mes oncles et tantes

À mes cousins et cousines

En témoignage de mon attachement à mon honorable famille et de ma grande considération.

*J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus
chaleureux,*

*Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve
du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer.*

Tous mes vœux de bonheur et de santé...



À tous mes amies et camarades à la faculté de médecine

HAMZA ELMGHILI

ABDERAHMAN EL MANSOURI

YASSINE SABIL

YASSINE BENABDELLAH

YOUSSEF BOUHAZMA

MOUAD OUBAKAS

...

Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble !

Ce travail reflète la bonne ambiance qui a toujours régné entre nous.

Que le Tout Puissant guide chacun de vous et vous donne la force d'exercer votre noble profession avec dignité où que vous soyez.

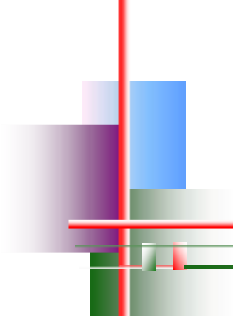
À tous ceux et celles qui me sont cher(e)s et que j'ai omis involontairement de citer.

À tous mes enseignants tout au long de mes études (y compris mon papa dont je suis très fière)

Au personnel du laboratoire de microbiologie du CHU de Rabat

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

À tous ceux qui ont choisi cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer leurs souffrances



Remerciements



*Je tiens à exprimer
mes remerciements
les plus sincères*



A notre cher maître et président du jury

Monsieur Mouhamed ANSAR,

Professeur de chimie organique

Vous nous avez infiniment honorés en acceptant de présider notre jury de thèse.

Merci pour la disponibilité à nous accueillir et la promptitude à répondre à nos sollicitations

Nous vous remercions aussi de l'intérêt que vous avez accordé à notre sujet.

*Veillez accepter, cher Maître, le témoignage de nos sincères remerciements et de notre
grande estime*



À Notre cher maitre et rapporteur de thèse

Monsieur Jawad ELHARTI

Professeur de chimie thérapeutique

*Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail avec
bienveillance et rigueur*

*Nous n'oublierons jamais la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve en nous
accueillant en toutes circonstances.*

*Veillez cher Maître, trouver dans ce travail l'expression de notre grande estime et nos
sentiments les plus sincères.*



À Notre chère Maître et juge de thèse,

Monsieur FAOUZI Moulay ELAbbes

Professeur de pharmacologie

C'est un grand honneur pour nous de vous avoir comme membre de jury.

*Votre simplicité, votre disponibilité en plus de vos compétences vous ont valu une très
grande renommée.*

*Nous savons le sérieux que vous attachez à notre formation et les efforts que vous déployez
dans ce sens.*

Permettez-nous, cher maître, de vous adresser nos sincères remerciements



À Notre cher maître et co-directeur de thèse

Mr le professeur Karim SOULY

Professeur de microbiologie

Ce fût un grand honneur pour moi d'être encadrée par vous aussi bien pour vos qualités professionnelles incontestables que pour votre soutien.

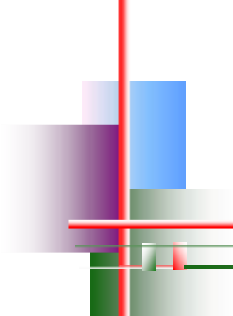
Je vous remercie pour avoir toujours été disponible et pour m'avoir prodigué généreusement tant de précieux conseils.

Votre modestie et gentillesse infinies envers vos étudiants, vos patients et tout le personnel du service, et vos admirables qualités humaines m'ont indéniablement marqué.

Un maître ouvert, disponible qui n'a ménagé aucun effort pour la réussite de ce travail.

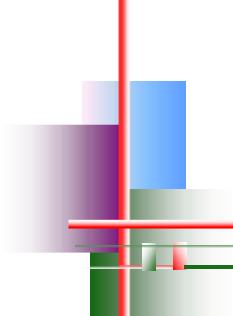
Vous êtes un modèle pour les praticiens de ce noble métier.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma profonde gratitude et grand respect.



Liste des abréviations

A. baumannii	: acinetobacterbaumannii
ATB	: antibiotique
ATF	: antifongique
BGN	: bacille gram négatif
BLSE	: bêtalactamase à spectre élargi
BMR	: bactéries multi résistantes
CA-SFM	: Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CHU	: centre hospitalier universitaire
CMI	: concentration minimale inhibitrice
DCL	: Désoxycholate-Citrate-Lactose
Entérocoque ampi-R	: entérocoque résistant à l'ampicilline
ERC	: Entérobactéries Résistantes aux Carbapénèmes
IC	: infection compliquée
P. aeruginosa	: pseudomonas aeruginosa
P. aeruginosa	: pseudomonasaeruginosa
S. aureus	: Staphylocoque aureus
SARM	: staphylocoque aureus résistant à la méthicilline
SCN	: Staphylocoques à coagulase négative
Staph oxa-R	: staphylocoque résistant à l'oxacilline
Staph oxa-S	: staphylocoque sensible à l'oxacilline
SXT	: sulfaméthoxazole trimétoprime
UFC	: unité formant colonies.



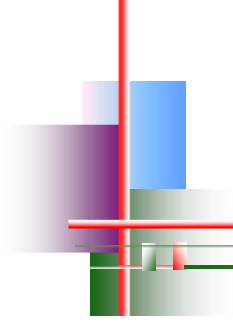
Liste des illustrations

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Date de découverte et origine des principales classes des antibiotiques	7
Tableau II : Résultat de l'activité antibactérienne par zone d'inhibition en mm.....	17
Tableau III : Résultat de l'activité antibactérienne en CMI (µg/ml).....	18
Tableau IV : es souches de références utilisées dans l'évaluation de l'activité antibactérienne.	30
Tableau V : Les souches à caractère nosocomial utilisées dans l'évaluation de l'activité antimicrobienne	30
Tableau VI : Résultats de l'activité antibactérienne contre les souches à Gram positif en CMI (mg/ml).....	40
Tableau VII : Résultats de l'activité antibactérienne contre les souches à Gram Négatif en CMI (mg/ml)	41
Tableau VIII : Résultats de l'activité antifongique contre les Levures en CMI (mg/ml)	42
Tableau IX : Résultats de l'activité antituberculeuse contre Mycobactérium tuberculosis en CMI (mg/ml) et en Temps de pousse (Heure).....	43

LISTE DES FIGURES

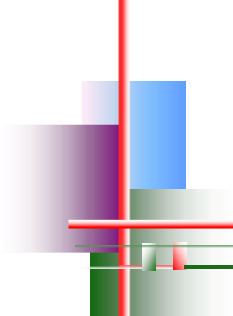
Figure 1: L'évolution de l'incidence de la tuberculose au Maroc entre les années 2000 et 2018....	5
Figure 2 : Structure de pyridazinone	11
Figure 3 : 6-[4-Butoxy-2-méthyl-5-(propan-2-yl) phenyl-2-R-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-3-one.	16
Figure 4 : 6-Substituted-3(2H)- pyridazinone-2-acetyl-2- (substituted/ non substituted benzal/ acetophenone) Hydrazone Derivatives.....	18
Figure 5 : Methyl Indole Derivative of some 6-aryl-4, 5-Dihydropyridazin-3(2H)-ones.....	19
Figure 6 : Les 16 dérivés pyridazinoniques synthétisés au Laboratoire de chimie thérapeutique.	29
Figure 7 : Les souches de références avec les Milieux ensemencés	31
Figure 8 : Photo prise au Laboratoire de Microbiologie du CHU Ibn Sina Rabat.....	32
Figure 9 : Microplaque.....	34
Figure 10 : Préparation de l' inoculum	35
Figure 11 : Triphényl Tétrazolium (TTC).....	36
Figure 12 : Changement de couleur au niveau des puits de la microplaque sous l'effet de l'indicateur de la croissance bactérienne.....	36
Figure 13 : Changement de couleur au niveau des puits de la TTC	37
Figure 14 : L'instrument BACTEC MGIT 320	39
Figure 15 : Les dérivés pyridazinoniques O1-n	44



Sommaire

Introduction	1
Rappels Bibliographiques.....	3
I. Partie théorique : Évaluation in vitro de l'activité antibactérienne de certains dérivés chimiques	4
A. Généralité s sur les infections et les antibiotiques.....	5
1. Problématique globale des infections bactériennes :	5
2. L'histoire des antibiotiques :	6
3. La résistance bactérienne aux antibiotiques :	8
4. Résistance de Mycobacterium tuberculosis aux antituberculeux :	9
4.1. Mécanismes d'émergence et d'acquisition de la multi-résistance :	9
B. Propriétés physico-chimique et pharmacologique des dérivés pyridazinoniques :	11
1. Structure et propriétés physico-chimiques du noyau pyridazinonique :	11
2. Synthèse des pyridazinones :	12
2.1. Par l'utilisation des dérivés 1,4-dicarbonylés :	12
2.2. Par l'utilisation des dérivés 1,3-dicarbonylés :	13
2.3. Par la conversion des pyridazines :	13
2.4. Par l'utilisation de l'anhydride cyclique :	14
2.5. Par la cyclo addition dipolaire :	14
2.6. Par Autres méthodes :	15
3. Activité pharmacologique des dérivés pyridazinoniques :	16
3.1. Activité antibactérienne	16
3.2. Activité antituberculeuse :	19
3.3. Activité anticancéreuse :	19
3.4. Activité anti-inflammatoire :	20
3.5. Activité analgésique :	22
3.6. Activité anti hypertensive :	23
3.7. Comme inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire :	23
II.Partie pratique : Évaluation in vitro de l'activité antibactérienne de certains dérivés chimiques	24
A. Introduction :	25
B. Matériel et méthodes.....	25
1. Type d'étude :	25
2. Produits chimiques :	26

2.1. Les dérivés pyridazinoniques :	26
2.2. Le diméthylsulfoxyde (DMSO) :.....	29
3. Produits biologiques :	30
3.1. Souches bactériennes :.....	30
4. Évaluation de l'activité bactériologique et antifongique des produits pyridazinoniques :	33
4.1. Méthode de diffusion en milieu gélosé « Méthode de disques ».....	33
4.2. Méthode de microdilution en milieu liquide (Méthodes des CMI) :	33
5. Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) :	37
6. Evaluation de l'activité antituberculeuse par MGIT:.....	37
C. Résultats.....	40
1. Activité antibactérienne des souches étudiées selon la CMI :	40
1.1. Souches bactériennes à Gram Positif.....	40
1.2. Souches bactériennes à Gram Négatif	41
2. Activité antifongiques des souches étudiées selon la CMI :	42
3. Activité antituberculeuse des souches étudiées selon la CMI :	43
D. Discussion.....	44
Conclusion	47
Résumés	49
Bibliographie.....	53



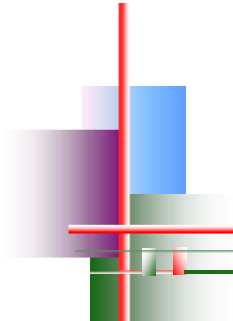
Introduction

L'utilisation massive des antibiotiques, durant les vingt dernières années, a provoqué l'apparition de souches bactériennes résistantes aux diverses familles d'antibiotiques disponibles sur le marché pharmaceutique. En effet, L'apparition de souches multi résistantes voire toto résistantes notamment dans le milieu hospitalier créé un besoin de développer de nouvelles molécules ayant un mode d'action limitant le risque de développer une résistance.

En effet, La valeur des hétérocycles pour les recherches pharmaceutiques trouve son origine dans les propriétés physico-chimiques et bio-isostériques de ces composés. D'une part, l'introduction d'un motif hétérocycle dans une molécule bioactive permet de moduler sa solubilité et sa lipophilie, et donc ses propriétés pharmacocinétiques.

D'autre part, les hétérocycles possèdent généralement une structure rigide dans laquelle sont incluse de nombreux sites d'interactions potentiels avec des récepteurs biologiques, ce qui peut modifier les propriétés pharmacodynamiques des molécules dans lesquelles ces hétérocycles sont introduits. Dans ce sens, Le premier chapitre de ce travail sera dédié à un aperçu bibliographique sur l'intérêt pharmacologique des hétérocycles pyridazinoniques et sur les méthodes de synthèses des noyaux de ces dernières. Le deuxième chapitre, quant à lui, traitera l'évaluation in vitro de l'activité antimicrobienne de différents composés pyridazinoniques.

Ainsi, notre humble travail s'est intéressé à l'évaluation de l'activité antimicrobienne notamment antibactérienne des nouvelles séries de dérivés pyridazinoniques synthétisées par les doctorants du laboratoire de chimie thérapeutique de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat sur un ensemble des souches bactériennes en collaboration avec le laboratoire de microbiologie Avicenne.



Rappels Bibliographiques

I. Partie théorique :
Évaluation in vitro de l'activité antibactérienne de certains
dérivés chimiques

A. Généralités sur les infections et les antibiotiques

1. Problématique globale des infections bactériennes :

Dans les sociétés modernes, améliorer l'état de santé de la population est une priorité. La recherche de nouveaux traitements pour les pathologies dont les incidences et les taux de mortalité sont les plus élevés est une contribution importante à l'atteinte de cet objectif. Historiquement, les maladies infectieuses sont toujours demeurées parmi les causes de mortalité les plus importantes.

A l'échelle nationale, le taux de mortalité chez les nouveau-né à cause des infections bactériennes nosocomiales était de 52 % selon des études épidémiologistes réalisées au niveau de service de réanimation néonatale à l'hôpital universitaire de Marrakech¹, A la préfecture de rabat 14.5 % de décès sont survenus suite à une méningite bactérienne entre les années 2007 a 2012². En 2018, 30977 cas de tuberculose ont été déclarés au Maroc, correspondant à une incidence de 89 pour 100.000 habitants dont 52% des cas de localisation pulmonaire. Le nombre de décès par la tuberculose est estimé à 2.900 personnes, équivalent à une mortalité spécifique de 8/100.000/an. La figure 3 présente l'évolution de l'incidence de la tuberculose au Maroc entre les années 2000 et 2018³

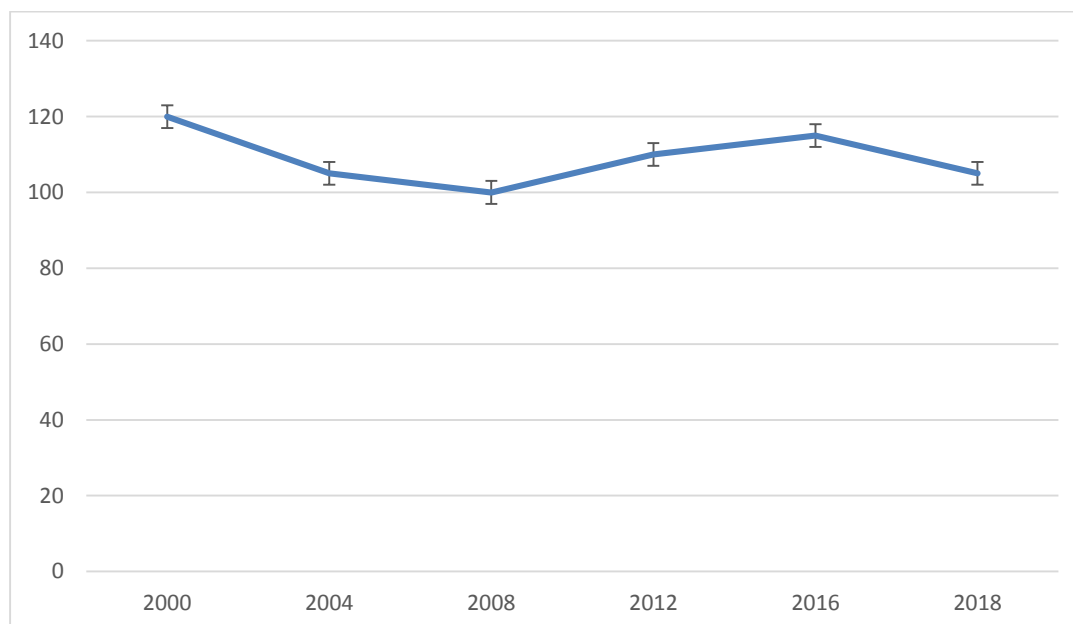


Figure 1: L'évolution de l'incidence de la tuberculose au Maroc entre les années 2000 et 2018

A l'échelle mondiale, au début des années 1900, les trois plus grandes causes de décès aux États-Unis étaient trois maladies infectieuses; la pneumonie, la tuberculose et les gastro-entérites. Au cours du vingtième siècle, une meilleure application des principes d'hygiène dans la société et l'apparition de vaccins ont permis de grandement réduire la transmission des maladies infectieuses. Les taux de mortalité associés à plusieurs de ces maladies ont aussi constamment diminués jusqu'à la fin des années 1970 et ce, grâce à l'apparition de nouveaux traitements efficaces.⁴

Cependant, cette situation est surtout la réalité des pays développés puisqu'une partie importante de la population mondiale vit toujours dans des conditions favorisant la transmission de maladies infectieuses mortelles. De plus, l'accès aux vaccins et traitements qui existent est encore limité dans plusieurs pays en voie de développement. Les maladies infectieuses demeurent donc problématique pour une grande partie de la population mondiale si bien qu'il est estimé que près de 25 % des décès recensés dans le monde sont encore aujourd'hui causés par des maladies infectieuses⁵.

Depuis de le début des années 1980, une recrudescence du taux de mortalité associé aux maladies infectieuses a été observée et ce même dans les pays développés ⁴. L'apparition de nouvelles maladies infectieuses émergentes et la réémergence de maladies connues ayant acquises des résistances aux traitements utilisés ont été identifiées parmi les causes importantes de cette recrudescence. Le phénomène de résistance des organismes microbiens face aux traitements qui ont été développés prend rapidement de l'ampleur et vient nous rappeler que la lutte contre les maladies infectieuses n'est pas terminée. La résistance aux antibiotiques utilisés dans le traitement des infections bactériennes est reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme la menace la plus importante pour le succès des traitements antimicrobiens⁶.

2. L'histoire des antibiotiques :

Dans la deuxième moitié du vingtième siècle, la médecine a été révolutionnée par la découverte des premiers antibiotiques efficaces dans le traitement des infections bactériennes. En 1928, Alexander Flemming a découvert la pénicilline à partir d'une colonie de champignons de l'espèce *Penicillium notatum*. Flemming avait par hasard remarqué que la croissance de bactéries avait été inhibée autour des colonies de ce champignon⁷. La

découverte de Flemming allait devenir l'élément déclencheur de cette révolution. En effet, le métabolisme secondaire des microorganismes a été et demeure la principale source d'inspiration pour la mise au point de nouveaux antibiotiques. Entre 1940 et 1960, une vingtaine de nouvelles classes d'antibiotiques ont vu le jour (tableau 1).

La majorité de celles-ci a été découverte grâce à l'étude de microorganismes produisant des métabolites avec des propriétés antibactériennes marquées.

Tableau I : Date de découverte et origine des principales classes des antibiotiques

Antibiotiques	Date de découverte	Origine	Exemples
Pénicillines	1929	<i>Pénicillium notatum</i>	Pénicilline G
Sulphonamides	1935	Synthétique	Sulfapyridine
Aminoglycosides	1944	<i>Streptomyces griseus</i>	Streptomycin
Céphalosporines	1945	Genre <i>Acremonium</i>	Cefalotin, cefapirin
Chloramphénicol	1949	<i>Streptomyces venezuelae</i>	Chloramphénicol
Tétracyclines	1950	Genre <i>Streptomyces</i>	Tetracycline
Lincosamides	1952	<i>Streptomyces lincolnensis</i>	Lyncomycin
Macrolides	1952	<i>Saccharopolyspora erythraea</i>	Erythromycin
Streptogramines	1952	<i>Streptomyces pristinoespiralis</i>	Virginiamycin
Glycopeptides	1956	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	Vancomycin
Quinolones	1962	Synthétique	Nalidixic acid
Rifamycines	1967	Semi-synthétique	Telithromycin
Ketolides	2007	semi-Synthétique	Telithromycin
Oxazolidinones	2000	Synthétique	Linezolid
Lipopeptides	2003	<i>Streptomyces roseosporus</i>	Daptomycin

3. La résistance bactérienne aux antibiotiques :

L'émergence de la résistance bactérienne et l'augmentation de leur gravité aux antibiotiques est un problème mondial majeur qui a orienté la recherche pour découvrir de nouvelles molécules avec une large activité antibactérienne. Le mauvais usage des antibiotiques et leur utilisation accrue ont conduit à plusieurs formes de résistances des souches bactériennes contre les effets thérapeutiques des antibiotiques⁸.

Un travail effectué à CHU Mohamed VI Marrakech, a montré la gravité de l'évolution de la résistance d'infections urinaires chez l'enfant. Les résultats de cette recherche rapportent une augmentation importante chez l'enfant en milieu hospitalier de la résistance des céphalosporines de 3^e génération C3G. Le niveau élevé de la résistance des entérobactéries aux C3G, rapporté également par d'autres travaux, est la conséquence de la augmentation de sélection des souches résistantes due à la prescription massive et l'usage souvent immodéré des C3G soit en communauté soit en milieu hospitalier, ainsi qu'à la transmission croisée des résistances acquises à déterminisme plasmidique⁹

Plusieurs causes sont à l'origine de la résistance bactérienne mais les plus fréquentes sont : Le mauvais choix de l'antibiotique (Prescription inappropriée) due principalement au manque d'expérience du prescripteur, Perceptions, attitudes et connaissances des médecins vis à vis du problème de la résistance bactérienne.¹⁰

4. Résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux :

La résistance aux médicaments antituberculeux est récente, puisqu'elle est apparue il y a juste 60 ans avec la commercialisation des médicaments anti-tuberculeux. Au début, le problème a été localisé dans des régions définies, chez des patients traités au sein de pays industrialisés dans des centres de référence. Avec l'apparition de la Rifampicine (RMP) en 1966 et leur utilisation massive entre les années 1970 et 1990, chez les patients qui étaient déjà porteurs de souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes à l'Isoniazide (INH) sont apparues des souches résistantes à la RMP¹¹

Ce fut le début d'un problème progressivement croissant, la tuberculose à germes multi-résistants aux médicaments, qui a atteint des proportions épidémiques dans certains pays. Au cours des deux dernières décennies, en raison d'un mauvais usage des médicaments actifs contre la tuberculose, particulièrement les Fluoroquinolones (FQ) et les médicaments de deuxième ligne, la résistance s'est étendue vers la TB à germes ultra-résistants. Cette progression graduelle vers l'épidémie actuelle a commencé il y a 15 ans seulement, dans la deuxième moitié de l'année 1990, et elle ne s'est pas étendue d'une façon uniforme dans le monde. Alors que la situation est vraiment inquiétante dans de nombreuses régions, d'autres sont à peine atteintes et peuvent n'avoir jamais eu à faire face à des niveaux épidémiques de TB-MR.¹¹

Il est d'une importance cruciale de reconnaître les facteurs individuels et collectifs responsables de l'hétérogénéité de la distribution mondiale de la résistance aux médicaments et d'identifier ces populations à haut risque afin de pouvoir élaborer les stratégies les mieux appropriées au dépistage de ces cas.

4.1. Mécanismes d'émergence et d'acquisition de la multi-résistance :

La pharmacorésistance aux antituberculeux résulte de la sélection de mutants résistants dans la population bactérienne, suite à l'élimination des mycobactéries pharmacosensibles par le traitement antituberculeux. Cette sélection est fortement favorisée par des traitements inadéquats, comme une monothérapie directe ou indirecte, c'est-à-dire la prise de plusieurs médicaments à des concentrations trop faibles ou d'un seul antituberculeux en monothérapie.

Les souches sensibles sont rapidement éliminées et les mutantes résistantes peuvent ensuite se multiplier.

Le *Mycobacterium tuberculosis* capable de muter de façon spontanée, lente et continue, pour donner naissance à des souches mutantes résistantes. Ce phénomène naturel est déterminé par la génétique et varie d'un médicament à l'autre mais reste rare par exemple, la probabilité qu'une mutation conduise à une résistance à l'Isoniazide est de 10^{-6} , alors qu'elle est de 10^{-9} pour la Rifampicine.¹² Le produit des deux probabilités est donc La probabilité d'une résistance spontanée à la fois à la Rifampicine et à l'Isoniazide, soit 10^{-15} . Puisque la probabilité de la présence de souches résistantes naturellement est faible, une forte charge bactérienne est donc nécessaire pour que des souches de TB-MR émergent. Théoriquement, pour le traitement d'un malade, l'association de l'Isoniazide et la Rifampicine est suffisante pour empêcher l'émergence de souches résistantes. Cependant, il est possible que le patient soit infecté par des souches déjà résistantes à l'Isoniazide. Dans ce cas, le protocole médicamenteux en bithérapie d'Isoniazide et de Rifampicine équivaut à un protocole de Rifampicine en monothérapie et donc un grand risque de sélectionner un mutant résistant à la

B. Propriétés physico-chimique et pharmacologique des dérivés pyridazinoniques :

Les hétérocycles sont une classe de composés chimiques dans lesquels un atome de carbone au moins est remplacé par un hétéroatome tel l'oxygène, l'azote, le phosphore, le soufre ... Les hétérocycles les plus courants contiennent l'azote, l'oxygène et le soufre. Les résultats bibliographiques révèlent un intérêt grandissant pour les hétérocycles du fait de leurs applications dans les domaines les plus divers telles la biologie, la pharmacologie ou la chimie industrielle.

Les pyridazinones sont des molécules classiques qui occupent une place importante en chimie hétérocyclique et qui ont connu un large développement depuis leur apparition. L'introduction de nouveaux groupements fonctionnels dans les structures des pyridazinones, a permis la préparation d'une large variété de composés.

1. Structure et propriétés physico-chimiques du noyau pyridazinonique :

Les pyridazinones sont des hétérocycles exclusivement synthétiques qui n'existent pas dans la nature. Ces composés présentent, en effet, un sujet de recherche important en chimie organique. Ils ont attiré l'attention des chimistes à cause de leurs activités pharmacologiques et biologiques.

Dans le cadre de cette partie, nous présenterons les caractéristiques structurales, les principales voies d'accès ainsi que certaines activités pharmacologiques du noyau pyridazinonique.

Les pyridazinones sont caractérisées par un noyau à six chaînons, et formées de quatre atomes de carbone, deux atomes d'azote et un atome d'oxygène dans des positions adjacentes.

Selon la nomenclature, la numérotation universelle des atomes des pyridazinones doit être présentée d'une manière à ce que les azotes acquièrent les indices les plus faibles.

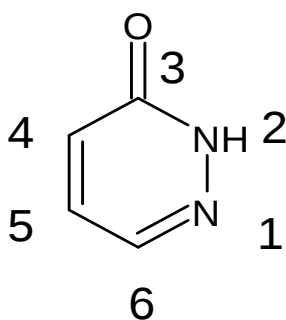


Figure 2 : Structure de pyridazinone

2. Synthèse des pyridazinones :

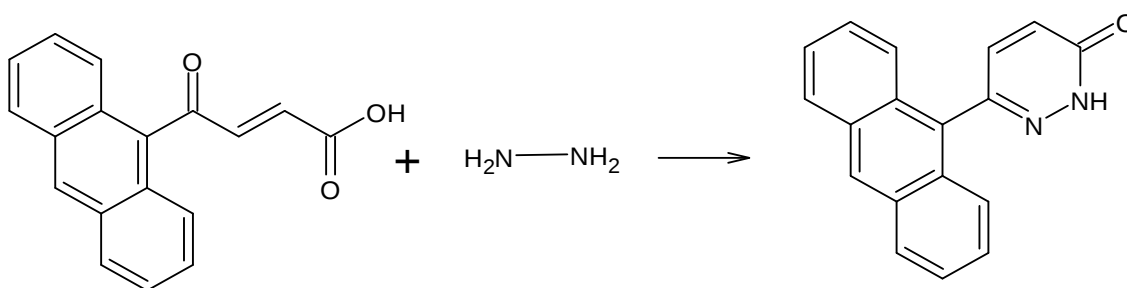
En raison de leur importance pharmacologique, plusieurs méthodes de synthèse ont été établies (seules les réactions de synthèse les plus importantes sont traitées dans ce chapitre)

La synthèse chimique des pyridazinones fait appel à deux grandes méthodes :

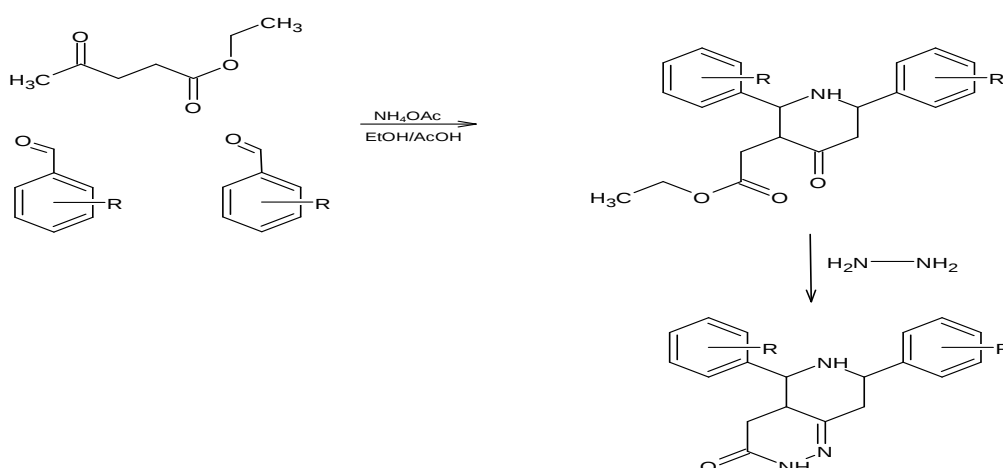
- ❖ *Par l'utilisation des précurseurs linéaire*
- ❖ *Par l'utilisation des précurseurs hétérocyclique*

2.1. Par l'utilisation des dérivés 1,4-dicarbonylés :

Les dérivés dicarbonylés sont largement utilisés dans le développement des pyridazinones. S. A. Abubshait¹³ avait décrit, par exemple, la synthèse de la 6-(anthracen-9-yl)pyridazin-3(2H)-one par condensation de l'anthracényle insaturé et l'hydrate d'hydrazine.

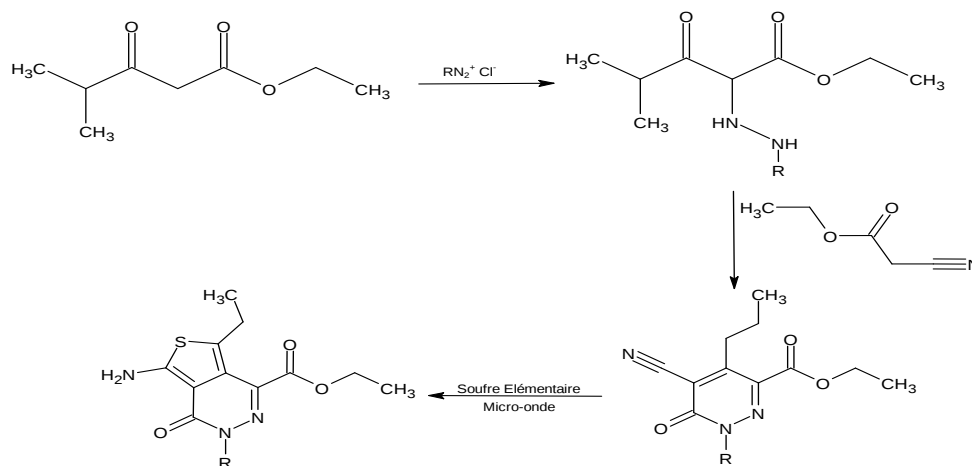


De même, l'équipe de P. Selvakumar avait développé une série de pyridopyridazin-3(2H)-ones selon deux réactions. La première réaction permet de préparer les dérivés dicarbonylés en utilisant la réaction de Mannich tandis que la deuxième consiste à condenser le produit final de la première réaction avec l'hydrate d'hydrazine pour former des dérivés pyridopyridazin-3(2H)-one correspondants.



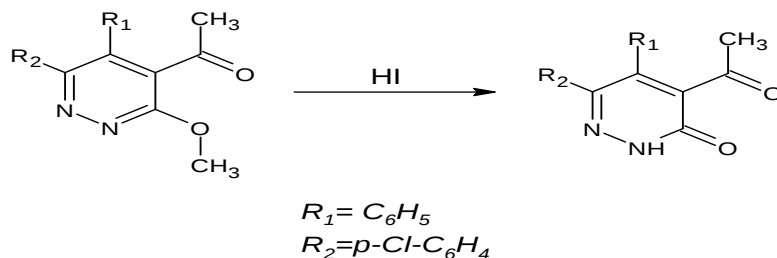
2.2. Par l'utilisation des dérivés 1,3-dicarbonylés :

K. M. Al-zaydite et al¹⁴. Ont travaillé sur la synthèse d'une nouvelle série des thiéno [3,4-d] pyridazinones a partir des dérivés 1,3 dicarboxylés en exploitant le micro-onde qui génèrent des radiations.

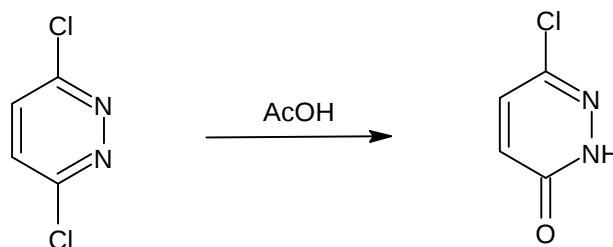


2.3. Par la conversion des pyridazines :

Dans un milieu acides, les pyridazines substituées peuvent être transformées en dérivés pyridazin-3(2H)-ones. Dans le méthanol et en présence de l'acide iodhydrique, La conversion des méthoxypyridazines substituées en pyridazin-3(2H)-one est possible avec des bons rendements¹⁵.

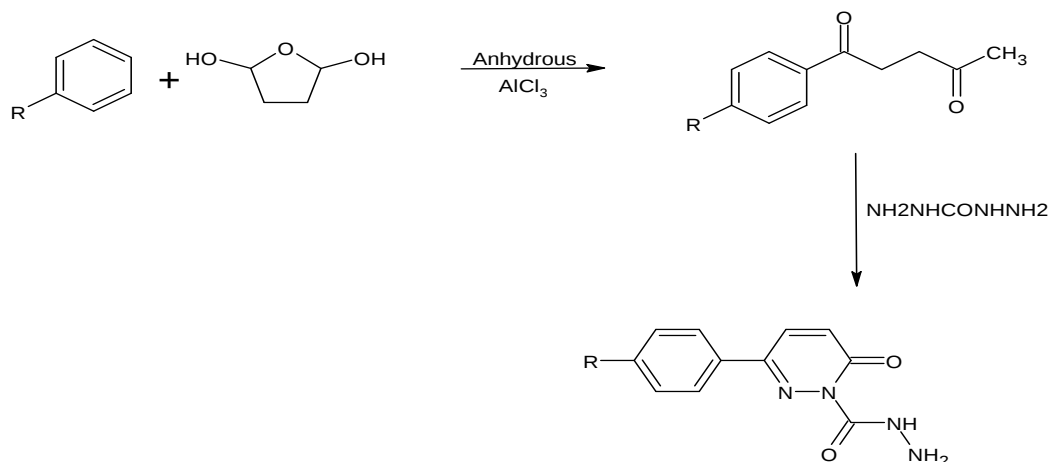


D'une manière similaire K.A. Johnston et al.¹⁶ ont montré la possibilité d'hydrolyser la 3,6-dichloropyridazine en pyridazin-3(2H)-one dans un milieu acide.



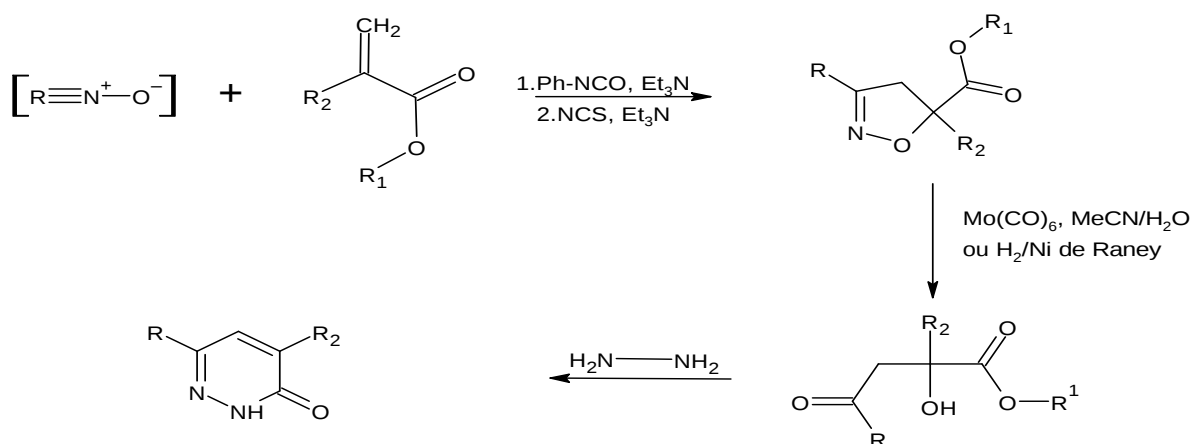
2.4. Par l'utilisation de l'anhydride cyclique :

A. Siddiqui et al.¹⁷ ont développé la synthèse de nouveaux dérivés pyridazinoniques selon l'acylation de Friedel-Crafts en utilisant l'anhydride succinique, des cycles aromatiques et en présence de chlorure d'aluminium. Le produit final de la première réaction est condensé avec des dérivés d'hydrazine pour obtenir les pyridazinones correspondantes.



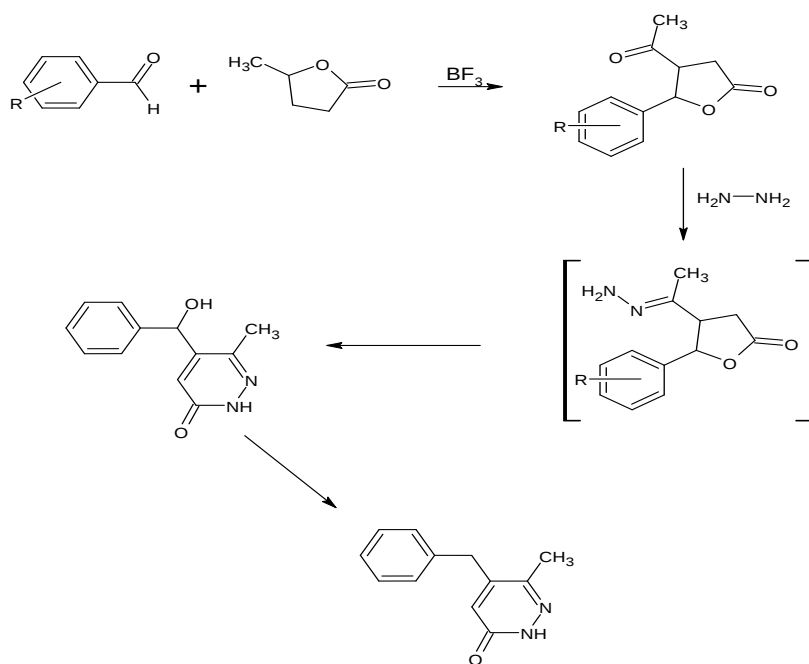
2.5. Par la cyclo addition dipolaire :

P.G. Baraldi et al.¹⁸ ont décrit la synthèse des pyridazin-3(2H)-ones en exploitant la cycloaddition dipolaire [3 + 2]. Les oxydes de nitrile réagissent avec les acrylates d'alkyle pour donner les 4,5-dihydroisoxazolines. Ces dernières subissent une ouverture du cycle par hydrogénation catalytique ou en présence de l'hexacarbonyle de molybdène pour former les ester α -hydroxy- γ -cétones, qui vont par la suite condenser avec l'hydrate d'hydrazine pour donner naissance aux pyridazinones correspondantes.



2.6. Par Autres méthodes :

En 1984 J. Taoufik et al.¹⁹ ont décrit la synthèse d'une nouvelle série de pyridazinones substituées à partir de la condensation de l' α -angelicalactone avec l'aldéhyde aromatique et en présence de l'éthérate de trifluorure de bore (acide de Lewis). Les composés obtenus ont subi une deuxième condensation avec l'hydrate d'hydrazine (figure).



3. Activité pharmacologique des dérivés pyridazinoniques :

Les hétérocycles présentant le noyau pyridazinone dans leurs structures sont caractérisés par diverses activités pharmacologiques. Ils peuvent agir comme des molécules antibactériennes, antituberculeuses, antivirales, anti tumorales, anti-hypertensives, anti-inflammatoires, analgésiques, comme inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et antioxydants. En raison de l'intérêt pharmacologique de ces dérivés, plusieurs chercheurs se sont focalisés sur le développement, la synthèse et l'évaluation de l'activité de ce genre de composés. Ainsi, nous présentons dans cette partie certaines activités pharmacologiques caractéristiques des dérivés pyridazinoniques.

3.1. Activité antibactérienne

P. Nagle et al.²⁰ ont décrit la synthèse de nouveaux dérivés pyridazinoniques

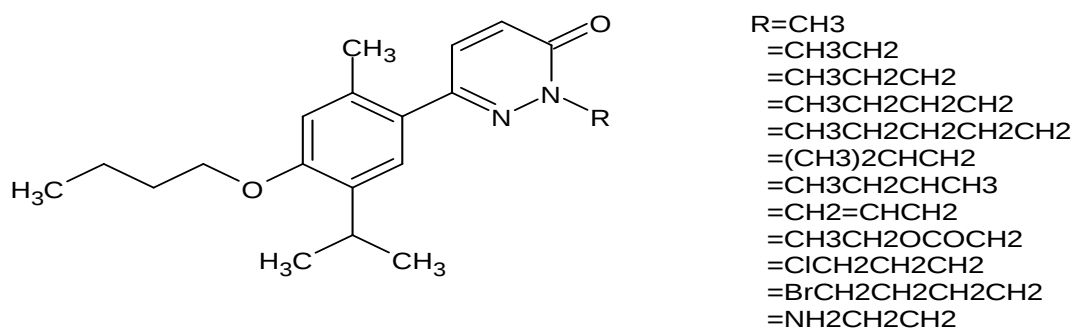


Figure 3 : 6-[4-Butoxy-2-methyl-5-(propan-2-yl) phenyl]-2-R-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-3-one.

Ces dérivés ont été évalués pour leur activité antimicrobienne in vitro en utilisant la méthode par diffusion en puits contre *E. coli* et *S.aureus*, les résultats présentés en zones d'inhibition en mm (tableau 2) ont montré une bonne activité antibactérienne comparable à la ciprofloxacine.

Tableau II : Résultat de l'activité antibactérienne par zone d'inhibition en mm

	<i>E. coli</i>	<i>S.aureus</i>
CH ₃	15.5	14.3
CH ₃ CH ₂	15.0	13.8
CH ₃ CH ₂ CH	14.3	13.6
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	13.3	12.8
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	13.1	12.3
(CH ₃) ₂ CHCH ₂	14.4	13.7
CH ₃ CH ₂ CHCH ₃	14.5	13.0
CH ₂ =CHCH ₂	14.7	15.1
CH ₃ CH ₂ OCOCH ₂	15.3	14.2
ClCH ₂ CH ₂ CH ₂	14.8	14.4
BrCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	14.7	13.8
NH ₂ CH ₂ CH ₂	15.8	15.2
Ciprofloxacin	16.0	17.0

De même Abiha et al.²¹ ont décrit la synthèse de certains dérivés pyridazinoniques présentant une forte activité antibactérienne.

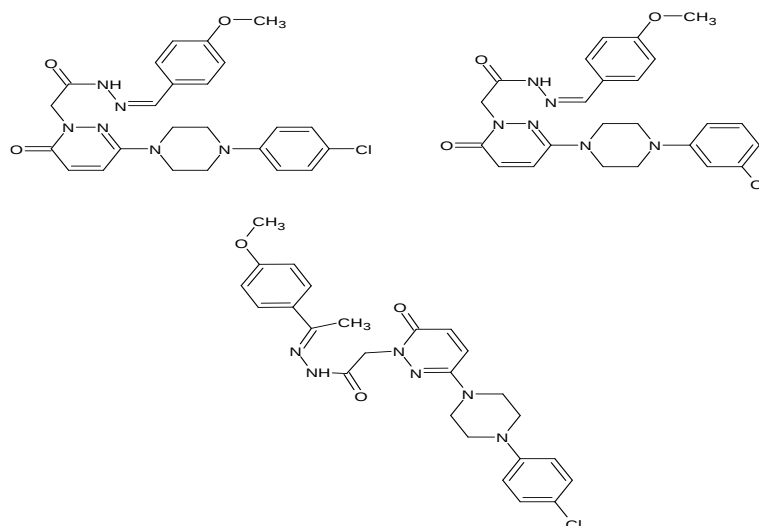


Figure 4 : 6-Substituted-3(2H)- pyridazinone-2-acetyl-2- (substituted/ non substituted benzal/ acetophenone) Hydrazone Derivatives

L'activité antibactérienne est évaluée in vitro contre les bactéries : A: *Bacillus subtilis* subsp. subtilis; B: *Enterococcus faecium*; C: *Staphylococcus aureus*; D: *Enterobacter hormaechei*; E: *Klebsiella pneumoniae*; F: *Acinetobacter baumannii*; G: *Pseudomonas aeruginosa*; H: *Escherichia coli*; et I: *Stenotrophomonas maltophilia*

Le tableau suivant présente les différentes concentrations minimales inhibitrices en µg/ml pour chaque composé :

Tableau III : Résultat de l'activité antibactérienne en CMI (µg/ml)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	62.5	62.5	125	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	3.9
2	62.5	62.5	125	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	-
3	62.5	62.5	125	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	-

(- : pas d'activité)

Les résultats mettent ainsi la lumière sur l'intérêt du noyau pyridazinone dans la synthèse de molécules antibactériennes et présente l'éventualité que l'un de ces composés pourraient être un candidat prometteur pour de nouveaux agents antimicrobiens.

3.2. Activité antituberculeuse :

Des travaux publiés par M. Asif et al.²² ont montré l'intérêt des pyridazinones comme agent antituberculeux. Les auteurs ont rapporté la synthèse des dérivés pyridazinoniques (figure6) et l'évaluation invitro de l'activité antituberculeuse. En effet, il s'avère que Les composés ont présenté une bonne activité antituberculeuse avec des CMI varie entre 12.5 et 25 µg/ml en fonction de R.

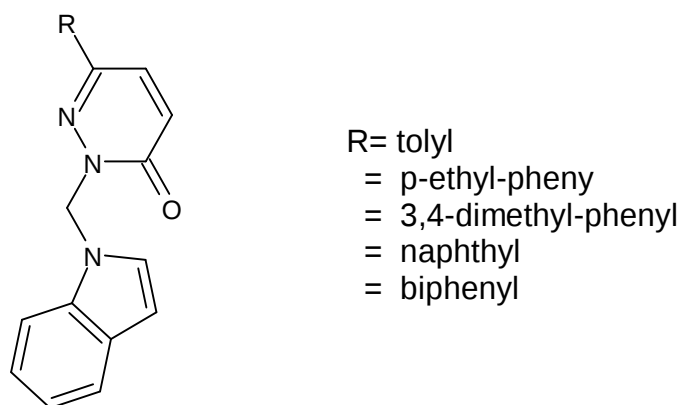
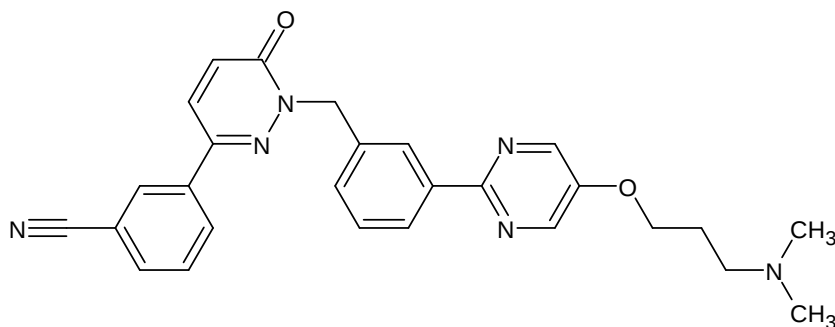


Figure 5 : Methyl Indole Derivative of some 6-aryl-4, 5-Dihydropyridazin-3(2H)-ones.

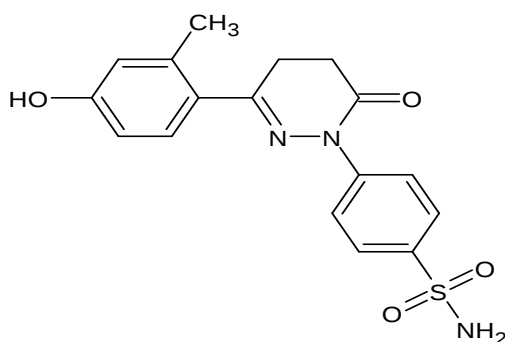
3.3. Activité anticancéreuse :

La littérature rapporte plusieurs publications concernant la synthèse des dérivés pyridazinniques dotées d'une activité anticancéreuse. En 2015, D. Dorsch et al²³, ont exploré la capacité d'un composé pyridazinonique L1 à inhiber d'une façon sélective la kinase-c-Met, La surexpression de c-Met a été observé au niveau de plusieurs types de cancer, y compris le cancer du foie et du poumon. L'évaluation in vitro et in vivo de ce composé a donné une bonne activité anti tumorale et avec des doses très faibles.



L1

D'une manière similaire Zhou et al.²⁴ avaient synthétisé une nouvelle série à base de 4-pyridazinone phénoxyquinoline capable d'inhiber la kinase-c-Met A. Shamim et al.²⁵ ont rapporté, de leur côté, l'intérêt de pyridazinones dans la synthèse des dérivés présentant une activité anticancéreuse. Ces derniers ont développé une série de 6-(4-hydroxy-2-méthylphényl)-2-(p-sulfamylphényl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one, l'un des composés L2 de cette série a -présenté une forte activité anticancéreuse contre la prolifération des lignées cellulaires 'HL-60 (leucémie), SR (leucémie), BT-549 (cancer de sein) et NCI-H522 (cancer de poumon) avec une concentration inhibitrice médiane (CI50) inférieure à 2 μ M.

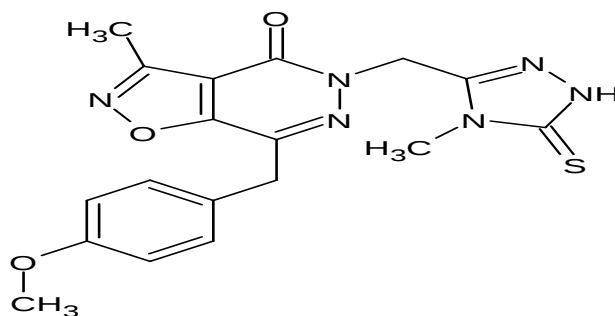


L2

3.4. Activité anti-inflammatoire :

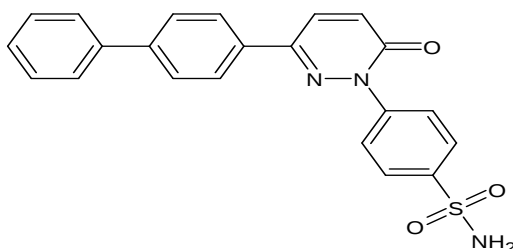
Une grande attention a été accordée aux produits contenant des pyridazin-3(2H)-ones, à cause de leurs fortes activités anti-inflammatoires. Dans un travail effectué par K. Özadaliet al.²⁶ plusieurs nouveaux isoxazolo[4,5-d]pyridazin-4(5H)-ones ont été développés et évalués pour leur activité anti-inflammatoire.

Les études *in vitro* (l'inhibition d'une manière sélective la cyclooxygénase 2 (COX-2) et l'arachidonate 5-lipoxygénase (5-LOX), les deux enzymes majeurs impliquées dans le processus d'inflammation) et *in vivo* (test de l'œdème à la carragénine), ont montré que le composé L3 est caractérisé par la meilleure activité anti-inflammatoire en inhibant les enzymes COX-2 à la concentration CI50 = 2,1 μ M et 5-LOX à la concentration CI50 = 6,3 μ M.



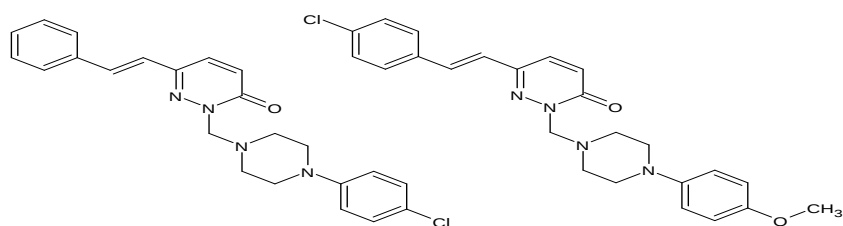
L3

Parallèlement, R. Bashir et al.²⁷ ont préparé et évalué l'activité anti-inflammatoire in vitro (l'oedème à la carragénine) de La 6-(4'-phénylphényl)-2-(4-sulfamoylphényl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one L4. Ce composé a également fait preuve d'une forte activité anti-inflammatoire proche à celle du célécoxib.



L4

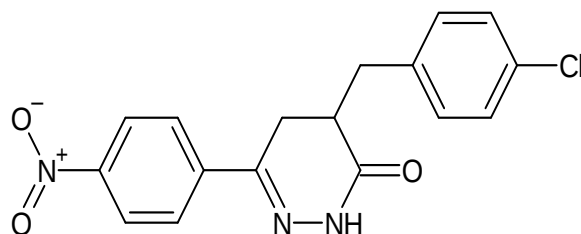
D'autres travaux publiés par M. M. Saeed et al.²⁸ concernant la synthèse et l'évaluation de l'activité in vitro de plusieurs séries de dérivés de la pyridazinone. Les composés L5 et L6 ont montré une bonne activité anti-inflammatoire, plus importante à celle de l'indométhacine avec moins d'ulcérogénicité et une sélectivité à COX-2.



L5 L6

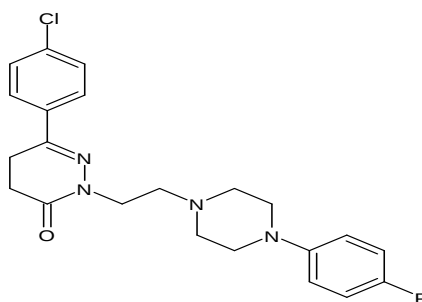
3.5. Activité analgésique :

Plusieurs équipes de recherche se sont focalisées sur le pyridazin-3(2H)-ones pour la synthèse d'agents analgésiques potentiels. En 2012, M. Asif et al.²⁹ ont développé une série de 6-nitrophénylpyridazin-3(2H)-ones et évalué *in vivo* leurs activités analgésiques sur la douleur produite par la plaque chauffante. Le composé L7 a montré une activité significative.



L7

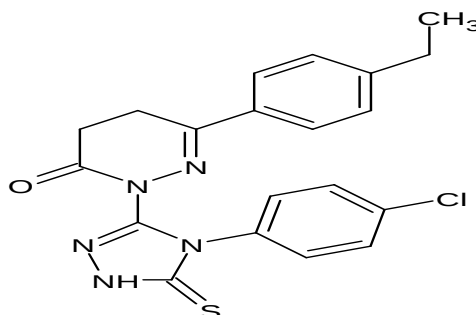
Récemment, D. Tiryaki et al.³⁰ avaient travaillé sur la synthèse de quelques dérivés pyridazinoniques substitués en position 2 et 6. L'évaluation pharmacologique a montré une bonne activité analgésique et anti-inflammatoire sans effet sur l'estomac (ulcère gastrique) des animaux testés notamment pour le composé L8 suivant:



L8

3.6. Activité anti hypertensive :

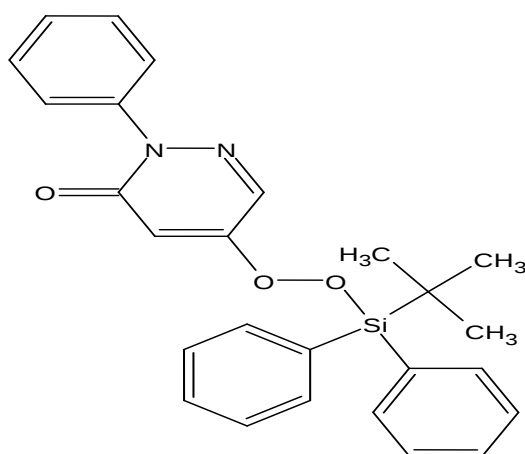
A. R. Siddiqui et al.¹⁷ ont synthétisé une nouvelle série de 4,5- dihydropyridazin-3(2H)-one lié au 1,2,4-triazol. Parmi les composés synthétisés, le produit L9 qui a fait preuve d'une bonne activité anti hypertensive comparable à celle du propranolol.



L9

3.7. Comme inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire :

Par ailleurs, des familles des pyridazinones ont été développées et évaluées comme inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire par nombreuses équipes. Parmi ces recherches , on note celle de T. Costas et al.³¹ . Ce travail a montré que le composé L10 exerce une activité élevée et sélective contre l'agrégation plaquettaire induite par le collagène.



L10

II. Partie pratique :
Évaluation in vitro de l'activité antibactérienne de certains
dérivés chimiques

A. Introduction :

L'émergence de la résistance bactérienne pose un véritable problème pour la santé publique. Ce problème a créé un besoin pour trouver de nouveaux agents antibactériens. Les pyridazinones sont désormais utiles pour traiter ces infections bactériennes.

Ces dernières années. Ces hétérocycles ont attiré l'attention des chercheurs, comme ont été témoins des articles récents traitant leurs synthèses et soulignant leurs activités pharmacologiques et médicinales.

Sur la base des différentes études réalisées sur les pyridazinones, nous nous sommes intéressés à examiner l'activité antibactérienne de quelques dérivés de ces hétérocycles synthétisés au niveau du laboratoire chimie thérapeutique à la faculté de médecine et de pharmacie rabat. Cette activité a été évaluée au sein du laboratoire de microbiologie Avicenne.

B. Matériel et méthodes

1. Type d'étude :

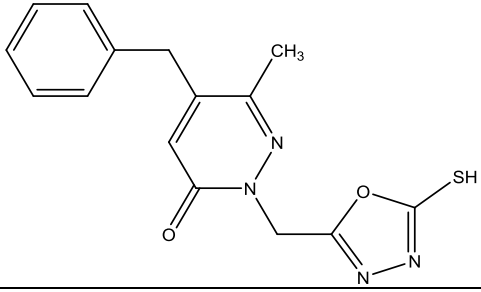
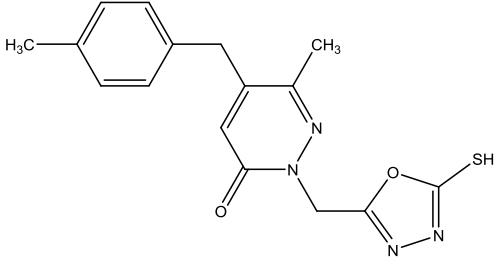
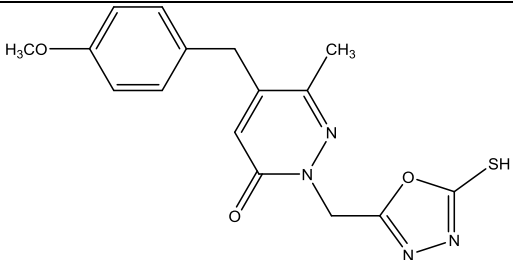
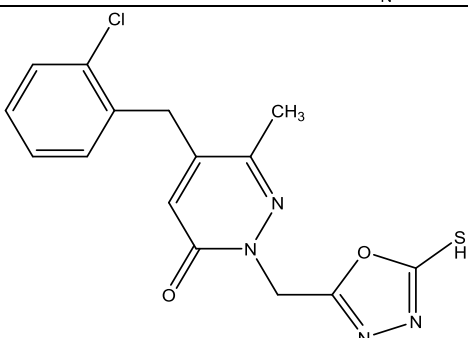
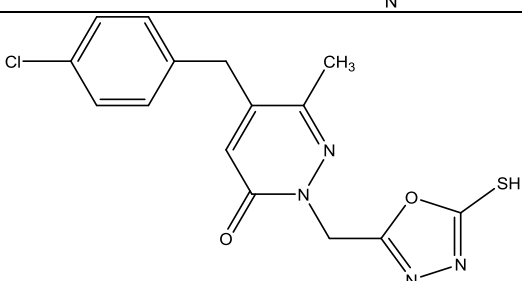
Il s'agit d'une étude classée dans le cadre de la recherche scientifique afin d'évaluer l'activité antibactérienne des produits chimiques synthétisés par l'équipe du Laboratoire de Chimie Thérapeutique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat et portant en particulier sur des dérivés hétérocycliques type : pyridazinones

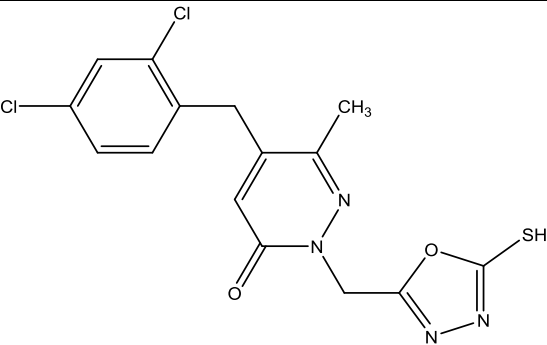
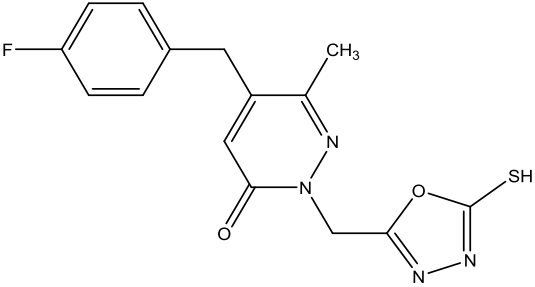
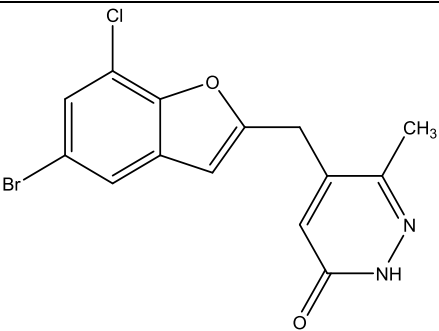
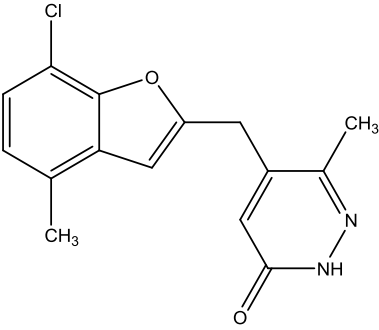
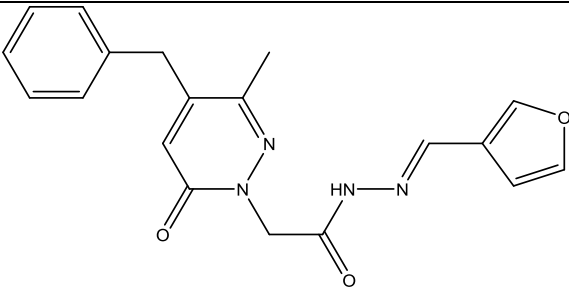
L'étude de cette activité microbiologique a été réalisée au sein du laboratoire Central de Bactériologie du Centre Hospitalier Ibn Sina de Rabat.

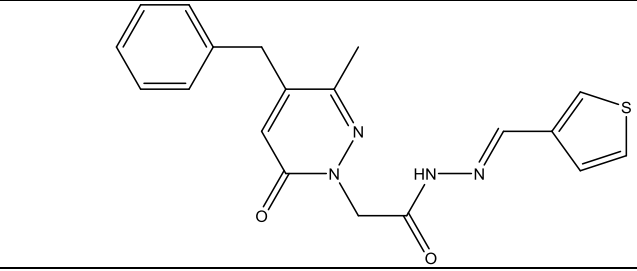
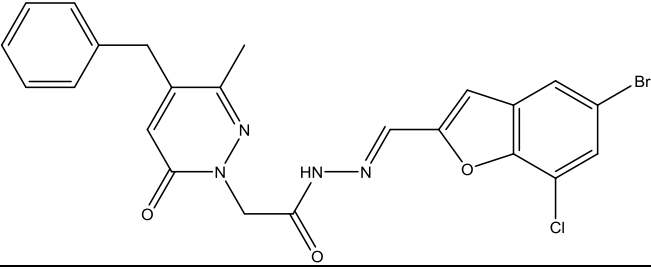
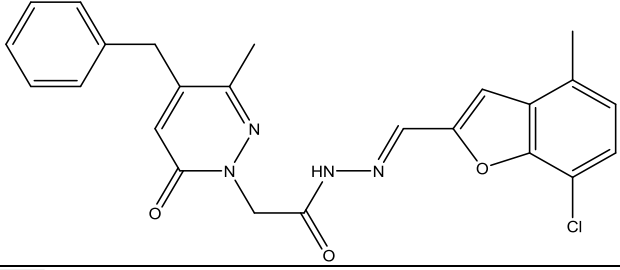
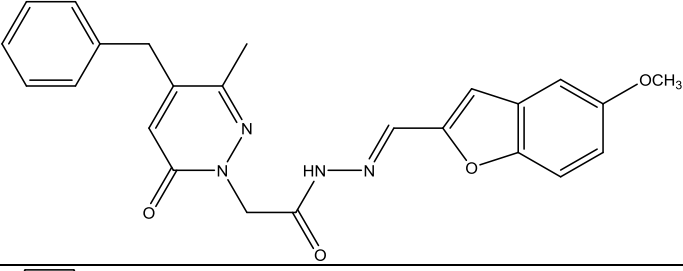
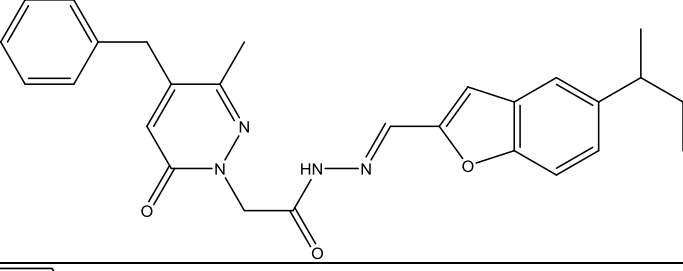
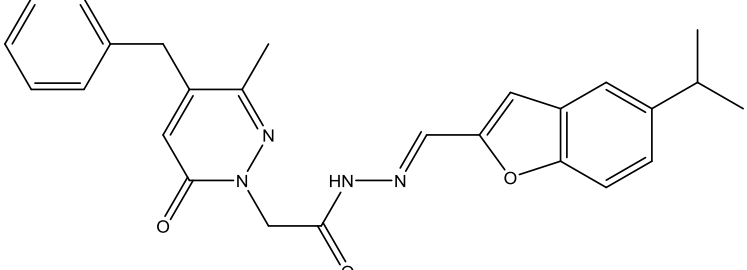
2. Produits chimiques :

2.1. Les dérivés pyridazinoniques :

L'étude porte sur 16 produits d'origine chimique à noyau hétérocyclique :

O ₁₋₁	
O ₁₋₂	
O ₁₋₃	
O ₁₋₄	
O ₁₋₅	

O ₁₋₆	
O ₁₋₇	
O ₂₋₁	
O ₂₋₂	
O ₃₋₁	

O ₃₋₂	
O ₃₋₃	
O ₃₋₄	
O ₃₋₅	
O ₃₋₆	
O ₃₋₇	

Ces produits ont été synthétisés par le laboratoire de chimie thérapeutique faculté de médecine et de pharmacie rabat, choisis en fonction des effets antimicrobiens connus.



Figure 6 : Les 16 dérivés pyridazinoniques synthétisés au Laboratoire de chimie thérapeutique.

2.2. Le diméthylsulfoxyde (DMSO) :

Le diméthylsulfoxyde est un solvant dipolaire aprotique, il constitue un milieu dissociant dont le pouvoir solvant est élevé aussi bien vis-à-vis des composés organiques que des composés minéraux. Au cours de cette évaluation de l'activité antibactérienne nous avons appliqué le mélange DMSO eau à 10 % comme un solvant pour nôtres dérivés pyridazinoniques. Un essai blanc de ce mélange est évalué afin de montrer que le solvant ne présente aucune activité antibactérienne

3. Produits biologiques :

3.1. Souches bactériennes :

Pour l'évaluation de l'activité antibactérienne des pyridazinones, nous avons choisi des souches de référence (tableau IV) et des souches à caractère nosocomial (Tableau V)

Tableau IV : Les souches de références utilisées dans l'évaluation de l'activité antibactérienne.

Tableau IV : es souches de références utilisées dans l'évaluation de l'activité antibactérienne.

Souche de Référence	Type de Gram	Désignation
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Gram Positif	ATCC49619
<i>Enterococcus faecalis</i>	Gram Positif	ATCC29212
<i>Staphylococcus aureus</i>	Gram Positif	ATCC25932
<i>Escherichia coli</i>	Gram Négatif	ATCC35218
<i>Klebsella pneumoniae</i>	Gram Négatif	ATCC700603
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gram Négatif	ATCC27853
<i>Salmonella typhimurium</i>	Gram Négatif	ATCC14028

Tableau V : Les souches à caractère nosocomial utilisées dans l'évaluation de l'activité antimicrobienne

Souche Nosocomial	Morphologie structurale	Caractère Nosocomial
<i>Staphylococcus aureus</i> « SARM »	Cocci à Gram Positif	Résistant à la méticilline
<i>Enterococcus faecalis</i>	Cocci à Gram Positif	Résistant à la vancomycine
<i>Escherichia coli</i>	Bacilles à Gram Négatif	BLSE « Bêta-lactamase à spectre étendu »
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Bacille Acido-Acolo-Résistant « BAAR »	Pathogène spécifique
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Levures	Pathogène spécifique



Figure 7 : Les souches de références avec les Milieux ensemencés

Le choix de ces souches est basé sur leurs pouvoirs pathogènes, les problèmes qu'elles causent pour la santé publique ainsi que le défi qu'elles posent à l'antibiogramme.

Après la mise en culture de ces souches de référence sur des milieux spécifiques (Milieux enrichis « Gélose au sang, Gélose au chocolat » et des milieux sélectifs « Gélose DCL »), chaque bactérie a fait l'objet d'identification et d'antibiogramme « Technique automatisée » à l'aide des galeries BD Phoenix®. Et en parallèle l'étude de l'activité antibactérienne manuelle en milieu liquide par la détermination des CMI. Les micro-tubes sont inoculés avec une suspension bactérienne ajustée à 0,5 Mac Farland après une dilution selon les normes du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM-2020).

Le BD-Phoenix® est l'automate d'analyse utilisé en routine au laboratoire, il permet l'identification du germe et l'établissement de l'antibiogramme par la détermination des CMI pour une large gamme d'antibiotiques.



Figure 8 : Photo prise au Laboratoire de Microbiologie du CHU Ibn Sina Rabat.

4. Évaluation de l'activité bactériologique et antifongique des produits pyridazinoniques :

Afin d'évaluer l'activité antibactérienne et antifongique deux principales méthodes sont utilisables, la méthode de diffusion en milieu gélosé (méthode de disque) et la méthode de la microdilution en milieu liquide (méthode des CMI). Au cours de ce travail, nous avons évalué les produits avec la méthode des CMI.

4.1. Méthode de diffusion en milieu gélosé « Méthode de disques »

Pour chaque souche, la sensibilité a été déterminée par deux types d'antibiogrammes après une dilution de 1/100 (pour les streptocoques une dilution de 1/10) à partir d'une suspension bactérienne ajustée à 0,5 Mac Farland selon les recommandations du « CA-SFM »: antibiogramme standard par inondation selon la méthode de diffusion en milieu gélosé de Mueller-Hinton et un antibiogramme automatisé (BD Phoenix®) en milieu liquide.

Une ou plusieurs boîte(s) selon les cas, contenant le milieu de Mueller-Hinton spécifiquement destiné à cette méthode, sont inoculées par inondation à l'aide de la suspension bactérienne préalablement calibrée.

Les disques vierges disposés à la surface de la gélose sont imprégnés de chaque produit chimique à un volume de 10 µl, le produit chimique diffus très rapidement de manière concentrique autour de chaque disque. Les boîtes peuvent alors être mises en incubation à 37°C dans les conditions requises (atmosphère normale, sous 5 à 10% de CO₂...).

La lecture et l'interprétation peuvent s'effectuer dans un délai minimal de 16 à 18 heures. La lecture consiste à mesurer les diamètres d'inhibition de la culture autour de chaque disque.

4.2. Méthode de microdilution en milieu liquide (Méthodes des CMI) :

La détermination de la concentration minimale inhibitrice des produits testés sur les souches de références est réalisée sur microplaque 24 puits pour chaque produit selon une modification de la méthode décrite par Shapiro et al.³² et Carson et al.³³



Figure 9 : Microplaque

- **Préparation de la gamme de concentration des produits :**

La gamme de concentration des produits a été préparée dans vingt-quatre tubes à essais numérotés de 1 à 24 par la méthode de la double dilution selon une progression géométrique de raison $\frac{1}{2}$.

- **Inoculum :**

Pour la reproductibilité des résultats, la standardisation de l'inoculum est considérée importante. La préparation de l'inoculum se fait à partir d'une culture (de 18-24h) sur milieu gélosé non sélectif. 4 à 5 colonies sont mises en suspension dans le bouillon nutritif ou l'eau physiologique (0.9% de NaCl), la suspension ensuite est ajustée à l'aide d'un spectrophotomètre au standard FcFarland. 0.5 FcFarland est équivalent à 10^8 UFC/ml.

L inoculum ainsi préparé est utilisé dans la méthode de microdilution sur microplaque avec laquelle l'activité antibactérienne est évaluée.

On note aussi que l'inoculum ainsi préparé doit être utilisé dans un délai qui ne dépasse pas 30 min pour éviter le risque de l'augmentation de la densité de l'inoculum à cause de la multiplication bactérienne.



Figure 10 : Préparation de l' inoculum

- **Inoculation :**

Dans une série de vingt-quatre puits numérotés de P1 à P24, on a introduit 100 μ l de l'inoculum. Ensuite, on a ajouté dans les puits, 100 μ l du produit a testé selon la gamme de concentration préparée. Cette répartition du produit a été faite de sorte que 100 μ l de la molécule a testé avec une concentration de 2.664 mg/ml soit transféré dans le puitsP1, le puits P2 a reçu 100 μ l de 1,332 mg/ml ainsi de suite jusqu'au puitsP24 qui a reçu 100 μ l de la solution à 0,0003 μ g/ml de produit.

Du fait de la dilution volume/volume ainsi réalisée, la concentration dans les puits a été réduite de moitié.

Une gamme de concentration de l'imipénème pour l'activité antibactérienne et le fluconazole pour l'activité antifongique est préparée de la même façon et utilisée comme référence, un essai blanc témoin contient le solvant et le bouillon nutritif et une solution contenant du bouillon stérile est utilisée comme contrôle de contamination.

Les plaques ont été incubées à 37 °C pendant 24 h.

Après la période d'incubation, un indicateur de croissance bactérienne(une solution à 2 mg /mL de Triphényl Tétrazolium Chlorid(TTC)) ³⁴ (Figure 12) est ajoutée dans chaque puits et la plaque est incubée à 37 ° C. En présence d'activité bactérienne, la solution d'indicateur TTC change du clair au pourpre alors qu'elle reste claire lorsque la croissance bactérienne est inhibée.

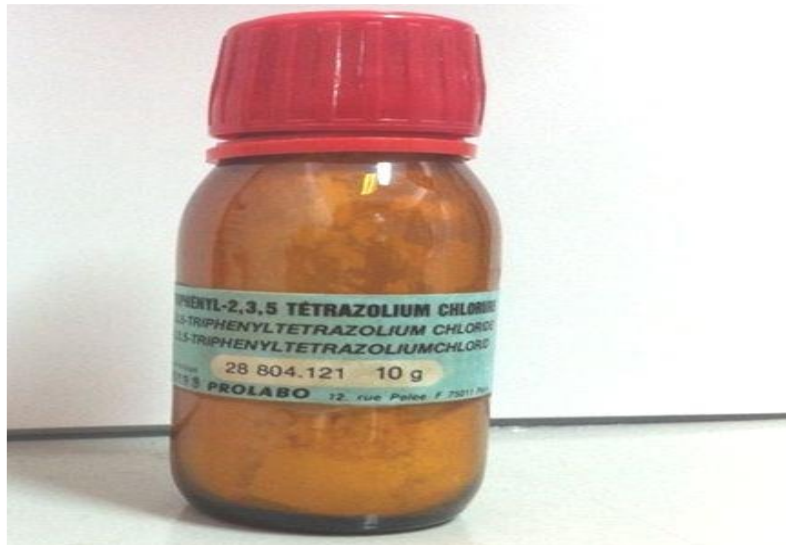


Figure 11 : Triphényl Tétrazolium (TTC)

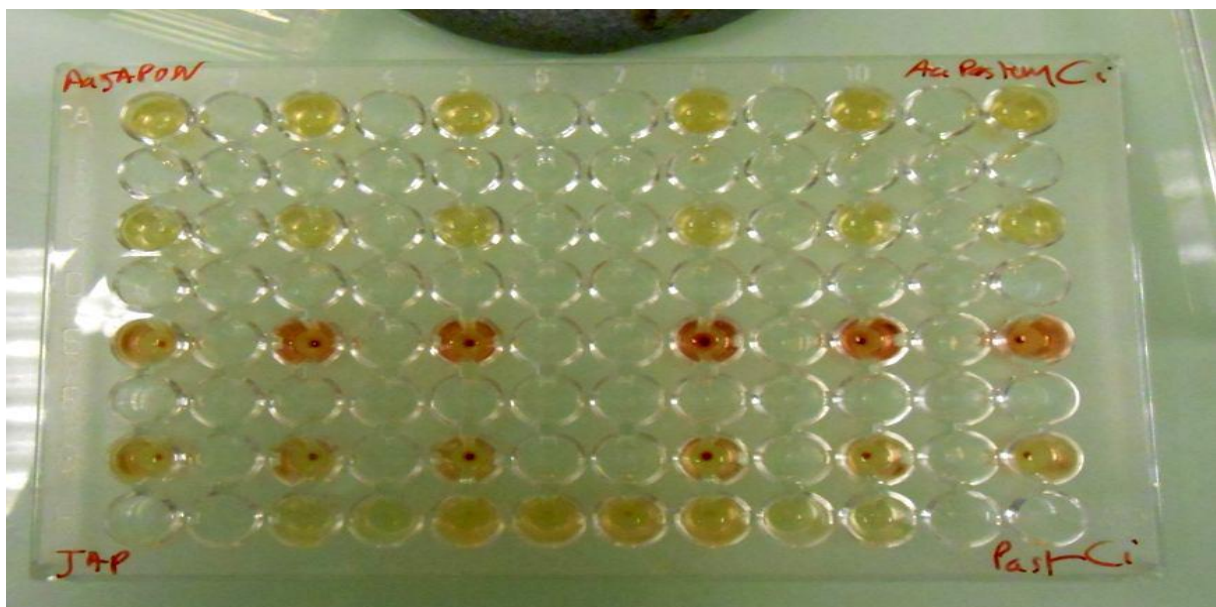


Figure 12 : Changement de couleur au niveau des puits de la microplaque sous l'effet de l'indicateur de la croissance bactérienne

5. Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) :

La CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) est définie comme la plus faible concentration de produit qui ne montre aucune croissance bactérienne visible après la période d'incubation (pas de changement de couleur (claire) de TTC) (Figure 12).



Figure 13 : Changement de couleur au niveau des puits de la TTC

6. Evaluation de l'activité antituberculeuse par MGIT:

MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) Le tube indicateur de croissance des mycobactéries, il s'agit d'un milieu de bouillon nutritif liquide (bouillon Middlebrook 7H9) destiné à la détection et à la récupération des mycobactéries.

Le principe de cette technique se base sur la consommation d'oxygène qui est remplacé par le dioxyde de carbone au cours de la croissance bactérienne. Au plus de bouillon nutritif le tube MGIT contient un fluorochrome (le chlorure de tris 4, 7-diphényl-1, 10-phénonthroline ruthénium pentahydrate) intégré dans la silicone au fond de tubes. Avec l'épuisement de l'oxygène libre par la multiplication bactérienne, le fluorochrome est plus inhibé, ce qui entraîne une fluorescence à l'intérieur du tube MGIT.

Pour l'évaluation de l'activité antituberculeuse de dérivés pyridazioniques, nous avons introduit 100 µl et 200 µl de produit à tester avec une concentration égale à 2.664 mg/ml dans 2 tubes MGIT contenant l'inoculum de *mycobacterium tuberculosis*. En parallèle on a fait un antibacillaire à 5 antibiotiques (Streptomycine, Rifampicine, ethambutol, pyranizamide et isoniazide) avec les mêmes conditions opératoires. Les tubes MGIT incubés à 37°C

L'instrument BACTEC MGIT 320 où ils sont incubés les tubes MGIT, permet la surveillance de l'augmentation de la fluorescence toutes les 60 minutes. L'appareil déclare un tube négatif s'il reste négatif pendant 12 jours ce qui implique que les bactéries (*mycobacterium tuberculosis*) sont sensibles au produit à tester, alors qu'on note un tube positif lorsque la fluorescence est détectée par l'appareil. Au moment de la positivité, il y a environ 10^5 à 10^6 unités formant des colonies (UFC) par ml d'échantillon, les bactéries donc sont résistantes au produit à évaluer



Figure 14 : L'instrument BACTEC MGIT 320

C. Résultats

1. Activité antibactérienne des souches étudiées selon la CMI :

1.1. Souches bactériennes à Gram Positif

Tableau VI : Résultats de l'activité antibactérienne contre les souches à Gram positif en CMI
(mg/ml)

	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S.aureus</i>	<i>E.feacalis</i>
O₁₋₁	0.005	0.001	0.020
O₁₋₂	0.005	0.041	0.020
O₁₋₃	0.166	>0.666	>0.666
O₁₋₄	0.083	0.083	0.041
O₁₋₅	0.041	0.083	0.083
O₁₋₆	0.001	0.041	0.166
O₁₋₇	0.041	0.166	0.166
O₂₋₁	>0.666	>0.666	>0.666
O₂₋₂	0.083	0.041	>0.666
O₃₋₁	>0.666	>0.666	>0.666
O₃₋₂	>0.666	>0.666	>0.666
O₃₋₃	>0.666	>0.666	>0.666
O₃₋₄	>0.666	>0.666	>0.666
O₃₋₅	>0.666	>0.666	>0.666
O₃₋₆	>0.666	>0.666	>0.666
O₃₋₇	>0.666	>0.666	>0.666
Imipenème	0.000005	0.0000003	0.0002

1.2. Souches bactériennes à Gram Négatif

Tableau VII : Résultats de l'activité antibactérienne contre les souches à Gram Négatif en
CMI (mg/ml)

	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>S.typhimurium</i>	<i>P.aeruginosa</i>
O ₁₋₁	0.166	0.166	0.166	>0.666
O ₁₋₂	>0.666	>0.666	>0.666	>0.666
O ₁₋₃	>0.666	>0.666	>0.666	>0.666
O ₁₋₄	>0.666	>0.666	>0.666	>0.666
O ₁₋₅	>0.666	>0.666	>0.666	>0.666
O ₁₋₆	>0.666	>0.666	>0.666	>0.666
O ₁₋₇	0.333	>0.666	>0.666	>0.666
O ₂₋₁	>0.666	>0.666	>0.666	>0.666
O ₂₋₂	0.083	0.083	0.083	>0.666
O ₃₋₁	>0.666	>0.666	>0.666	>0.666
O ₃₋₂	>0.666	>0.666	>0.666	>0.666
O ₃₋₃	>0.666	>0.666	>0.666	>0.666
O ₃₋₄	>0.666	>0.666	>0.666	>0.666
O ₃₋₅	>0.666	>0.666	>0.666	>0.666
O ₃₋₆	>0.666	>0.666	>0.666	>0.666
O ₃₋₇	>0.666	>0.666	>0.666	>0.666
Imipenème	0.00004	0.00002	0.0001	0.0001

2. Activité antifongiques des souches étudiées selon la CMI :

Tableau VIII : Résultats de l'activité antifongique contre les Levures en CMI (mg/ml)

	<i>Candida albicans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
O ₁₋₁	>0.666	>0.666
O ₁₋₂	>0.666	>0.666
O ₁₋₃	>0.666	>0.666
O ₁₋₄	>0.666	>0.666
O ₁₋₅	>0.666	>0.666
O ₁₋₆	>0.666	>0.666
O ₁₋₇	>0.666	>0.666
O ₂₋₁	>0.666	>0.666
O ₂₋₂	>0.666	>0.666
O ₃₋₁	>0.666	>0.666
O ₃₋₂	>0.666	>0.666
O ₃₋₃	>0.666	>0.666
O ₃₋₄	>0.666	>0.666
O ₃₋₅	>0.666	>0.666
O ₃₋₆	>0.666	>0.666
O ₃₋₇	>0.666	>0.666
fluconazole	0.0008	0.0002

3. Activité antituberculeuse des souches étudiées selon la CMI :

Tableau IX : Résultats de l'activité antituberculeuse contre *Mycobactérium tuberculosis* en CMI (mg/ml) et en Temps de pousse (Heure)

	<i>Mycobactérium tuberculosis</i>	
	Milieu + 100 µL de Produit	
produit	CONCENTRATION	Temps de pousse
O₁₋₁	11.12mg/ml.	112
O₁₋₂	11.12mg/ml.	69
O₁₋₃	11.12mg/ml.	102
O₁₋₄	11.12mg/ml.	> 288
O₁₋₅	11.12mg/ml.	136
O₁₋₆	11.12mg/ml.	119
O₁₋₇	11.12mg/ml.	143
O₂₋₁	11.12mg/ml.	256
O₂₋₂	11.12mg/ml.	107
O₃₋₁	11.12mg/ml.	122
O₃₋₂	11.12mg/ml.	89
O₃₋₃	11.12mg/ml.	79
O₃₋₄	11.12mg/ml.	98
O₃₋₅	11.12mg/ml.	87
O₃₋₆	11.12mg/ml.	63
O₃₋₇	11.12mg/ml.	75

D. Discussion

Les substances antimicrobiennes sont définies comme étant des substances utilisées pour détruire les micro-organismes ou empêcher leur croissance, l'évaluation d'activité antibactérienne a été évaluée contre des souches Gram positif (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Enterococcus faecalis*) et des souches Gram négatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium* et *Pseudomonas aeruginosa*) potentiellement pathogène. La vancomycine et L'imipénème sont testés en parallèle comme antibiotique de référence sur les Gram Positif et sur les Gram Négatif respectivement, alors que le Fluconazol est testé sur les Levures et les antituberculeux « Streptomycine, Rifampicine, isoniazide, ethionamide et éthambutol sur *Mycobacterium tuberculosis*. L'évaluation de l'activité antibactérienne in vitro des pyridazinones a été faite par détermination de la concentration minimale inhibitrice CMI.

Les résultats ont révélé que les bactéries Gram positif, étaient plus sensibles à ces produits que les Gram négatif avec des valeurs des CMI allant de 0.001 à 0.166 mg/ml.

Les composés pyridazinoniques dans la série O1-n sont substitués au niveau de l'azote 2 du noyau pyridazinone par un méthyle oxadiazole soufré et en carbone 5 par un méthyl benzène. La substitution de benzène dans cette série distingue les différents composés pyridazinonique.

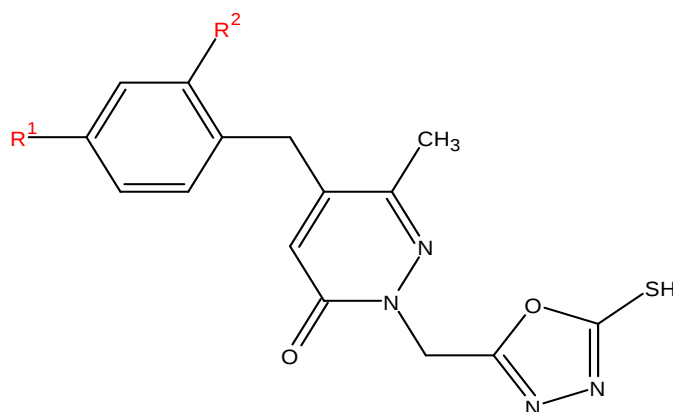


Figure 15 : Les dérivés pyridazinoniques O1-n

Le produit O1-1 dont le noyau benzène n'est pas substitué, a donné la meilleure activité contre *S.aureus* avec une CMI égale à 0,001 mg/ml et le spectre le plus large contre les bactéries Gram positif et Gram négatif sauf *P.aeruginosa* qui reste résistante à ce produit

La méthylation du composé O1-1(composé O1-2) n'a pas permis d'augmenter l'activité antibactérienne chez ce composé. D'autant plus qu'elle a entraîné une diminution de l'activité contre *S.aureus* et l'élimination de l'activité contre les bactéries Gram négatif.

L'ajout d'un groupe méthoxy en position 4 du benzène dans Le composé O1-3, a éliminé l'activité vis-à-vis aux bactéries Gram négatifs et Gram positif sauf *S. pneumoniae* qui reste sensible mais avec une augmentation de la CMI à 0,166 mg/ml (diminution de la bactéricidie de ce produit).

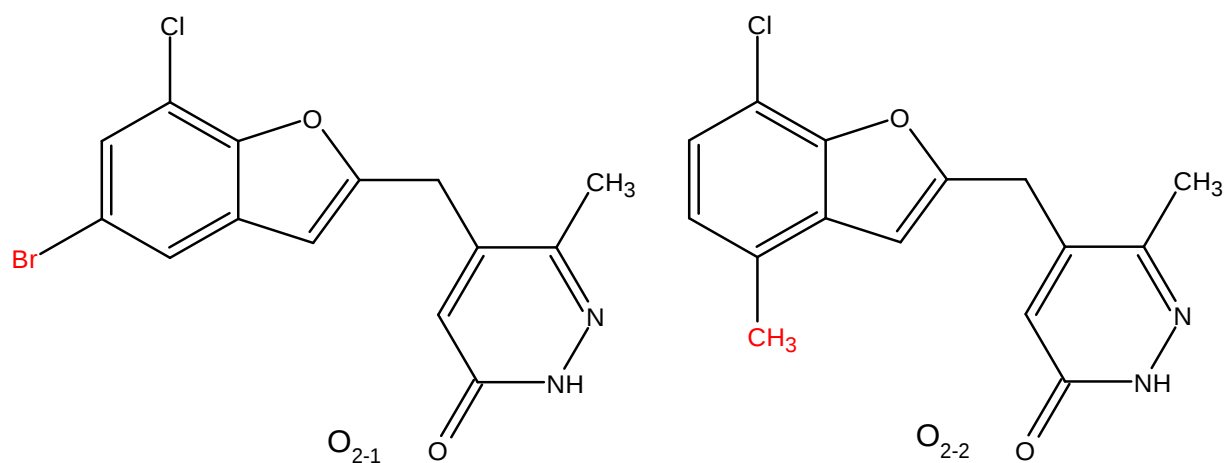
La chloration du noyau benzène dans les produits O1-4 substitué en position 2, O1-5 substitué en position 4 et O1-6dichloré en position 2 et 4, a donnée des bons résultats contre les bactéries Gram positif notamment le produit O1-6 qui a montré une meilleure activité contre *S. pneumoniae* avec une CMI égale à 0,001 mg/ml. Par contre ces dérivés pyridazinoniques restent inactifs vis-à-vis aux bactéries Gram négatif. Ce produit a donné une bonne activité antituberculeuse a la concentration 11.12mg/ml.

La substitution par le fluor en position 4 dans le composé O1-7, a donné une activité considérable contre les bactéries Gram positif et vis-à-vis d'*E.coli*.

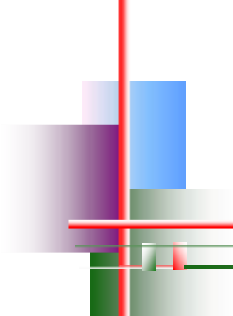
Le noyau pyridazinonique dans les produits O2-n est substitué en position 6 par un méthyl et en position 5 par le composé benzo[b]furan methyl. L'hétérocycle benzo[b] furan dans le produit O2-2 est substitué en position 4 par un méthyl et en position 7 par un chlore alors que le produit O2-1 est caractérisé par la présence d'un brome en position 5 et le chlore en position 7. En revenant aux résultats le produit O2-2 montre une activité intéressante contre les bactéries Gram positif et Gram négatif avec des CMI égale à 0.083 mg/ml vis-à-vis *S. pneumoniae*, 0.041 mg/ml contre *S.aureus* et 0.083 mg/ml pour *E.coli*, *K.pneumoniae* et *S.typhimurium*.

Par contre les souches bactériennes restent insensibles contre le produit O2-1. On peut

conclure donc que la substitution par le méthyl en position 4 au lieu de brome en position 5 a donné de bons résultats



Les produits O₃-n sont des dérivés de la pyridazin-3(2H)-one N-acétohydrazine. A partir de résultats, ces dérivés n'ont pas montrés aucune activité antibactérienne.



Conclusion

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre de la recherche pharmacobiologique et chimique de nouveaux composés antibactériens pour contribuer à la lutte contre les infections bactériennes. Les infections bactériennes sont des maladies très anciennes dont la prise en charge thérapeutique fait appel aux antibiotiques en monothérapie ou en association de deux ou plusieurs médicaments appartenant à différentes classes pharmacologiques. Le traitement des infections bactériennes est confronté aujourd'hui à un nouveau défi thérapeutique à cause de la résistance observée avec la plupart des médicaments antibactériens.

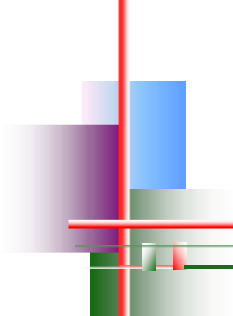
C'est dans ce contexte que nous avons évalué l'activité antibactérienne des dérivés de la pyridazinone synthétisés dans le laboratoire de chimie thérapeutique de faculté de médecine et de pharmacie Rabat.

L'évaluation de l'activité antibactérienne des dérivés pyridazinoniques vis-à-vis des souches très pathogènes, a montré que les produits O1-1, O1-6 et O2-2 ont une bonne activité antibactérienne et le produit O1-4 a montré une activité antituberculeuse à la concentration de 11.12mg/ml.

Au terme de cette étude, il s'avère nécessaire de poursuivre ces travaux en vue de mieux comprendre la réactivité en série chimique de ces dérivés pyridazinoniques.

Il serait bon également de poursuivre ces travaux de pharmacochimie, autour des dérivés pyridazinoniques pour optimiser leurs performances antibactériennes par d'autres modifications structurales. Pour cela, diverses variations structurales seront envisagées comme

D'un point de vue fondamental, il serait bon d'élucider le mécanisme d'action des meilleures molécules, d'entreprendre l'évaluation de leurs activités antibactériennes *in vivo* et d'examiner leurs toxicités.



Résumés

Résumé

Titre : Evaluation de l'activité microbiologique de certains dérivés pyridazinoniques

Auteur : Anas TOUFELLA

Rapporteur : Professeur Jaouad ELHARTI

Mots clés : Dérivés pyridazinoniques – Activité microbiologique – Concentration Minimale Inhibitrice- Résistances aux antibiotiques.

Objectifs : Evaluer l'activité anti-microbiologique des produits chimiques hétérocycliques « pyridazinone » synthétisés au laboratoire de chimie thérapeutique de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, sur des souches de référence, ainsi que des bactéries à caractère nosocomial isolées au laboratoire de Bactériologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude classée dans le cadre de la recherche scientifique et portant en particulier sur 16 dérivés hétérocycliques pyridazinoniques, afin de déterminer leur activité microbiologique au sein du laboratoire Central de Bactériologie du Centre Hospitalier Ibn Sina de Rabat en déterminant la CMI sur des souches de référence : bactéries Gram Négatif et Positif, *Mycobacterium tuberculosis* et Levures.

Résultats : Les résultats ont révélé que les bactéries Gram positif, étaient plus sensibles à ces produits que les Gram négatif avec des valeurs des CMI allant de 0.001 à 0.166 mg/ml. Le produit O2-2 montre une activité intéressante contre les bactéries Gram positif et Gram négatif avec des CMI égale à 0.083 mg/ml vis-à-vis *S. pneumoniae*, 0.041 mg/ml contre *S.aureus* et 0.083 mg/ml pour *E.coli*, *K.pneumoniae* et *S.typhimurium*. Ces produits n'ont aucune activité antifongique, alors que le produit O1-4 a montré une activité antituberculeuse à la concentration de 11.12mg/ml.

Conclusion : Il apparaît à la lumière de ce travail qu'il s'avère nécessaire de poursuivre ces travaux en vue de mieux comprendre la réactivité en série chimique de ces dérivés pyridazinoniques afin d'optimiser leur activité antibactérienne par d'autres modifications structurales possibles.

Abstract

Title: EVALUATION OF THE MICROBIOLOGICAL ACTIVITY OF CERTAIN PYRIDAZINON DERIVATIVES

Author: Anas TOUFALLA

Reporter: Jaouad ELHARTI

Key words: pyridazinonic derivatives – Microbiological activity – Minimum Inhibitory Concentration – Resistance to antibiotics.

Objectives: Evaluate the anti-microbiological activity of heterocyclic chemical products "pyridazinone" synthesized in the therapeutic chemistry laboratory of the Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat, on reference strains, as well as nosocomial bacteria isolated in the Bacteriology laboratory of Ibn Sina Hospital in Rabat.

Material and methods: This is a study classified within the framework of scientific research and relating in particular to 16 type heterocyclic derivatives: pyrazoles, pyridazinones and pyridazines, in order to determine their microbiological activity within the Central Laboratory of Bacteriology of the Center Hospital Ibn Sina of Rabat by determining the MIC on reference strains: Gram Negative and Positive bacteria, Mycobacterium tuberculosis and Yeasts.

Results: The results revealed that Gram positive bacteria were more sensitive to these products than Gram negative bacteria with MIC values ranging from 0.001 to 0.166 mg/ml. The O2-2 product shows an interesting activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria with MICs equal to 0.083 mg/ml against *S. pneumoniae*, 0.041 mg/ml against *S.aureus* and 0.083 mg/ml for *E.coli*, *K.pneumoniae* and *S.typhimurium*. These products have no antifungal activity, whereas the O2-4 product showed antituberculous activity at the concentration of 11.12mg/ml.

Conclusion: It appears in the light of this study that it is necessary to continue this work in order to better understand the chemical series reactivity of these pyridazinonic derivatives in order to optimize their antibacterial activity by other possible structural modifications.

ملخص

العنوان: تقييم النشاط الميكروبيولوجي لبعض مشتقات البيريدازينون

الطالب: أنس توفلا

المؤطر: البروفيسور جواد الحارتي

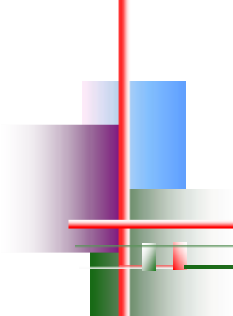
الكلمات الأساسية: النشاط الميكروبيولوجي. الحد الأدنى للتركيز مقاومة. المضادات الحيوية. مركب البيريدازينون

الأهداف: تقييم النشاط المضاد للميكروبيولوجيا للمنتجات الكيميائية الحلقية غير المتجانسة "بيريدازينون" المُصنَّعة في معمل الكيمياء العلاجية بكلية الطب والصيدلة بالرباط، على بعض السلالات المرجعية، وكذلك على بعض البكتيريا المعزولة في مختبر الجراثيم بمستشفى ابن سينا بالرباط.

المواد والأساليب: هذه دراسة مصنفة في إطار البحث العلمي وتتعلق بشكل خاص بـ 16 مشتقاً من النوع غير المتجانسة الحلقية: البيريدازينون، وذلك لتحديد نشاطها الميكروبيولوجي داخل مختبر الجراثيم المركزي التابع لمركز مستشفى ابن سينا بالرباط عن طريق تحديد الحد الأدنى للتركيز المضاد للبكتيريا والفطريات ولبكتيريا السل.

النتائج: أظهرت النتائج أن البكتيريا موجبة الجرام كانت أكثر حساسية لهذه المنتجات من البكتيريا سالبة الجرام مع قيم للحد الأدنى لتركيز المضاد للبكتيريا متراوحة ما بين 0.001 إلى 0.166 مجم / مل. كما أن المركب O1-2 يُظهر نشاطاً مثيراً للاهتمام ضد البكتيريا موجبة الجرام وسالبة. لم تظهر هذه المركبات أي نشاط مضاد للفطريات، بينما أظهر المركب O1-4 نشاطاً مضاداً لمرض السل بتركيز 11.2 مجم / مل.

الخاتمة: يبدو في ضوء هذا البحث أنه من الضروري مواصلة العمل من أجل فهم أفضل للتفاعل المتسلسل الكيميائي لمشتقات البيريدازينونيك من أجل تحسين نشاطها المضاد للبكتيريا عن طريق التعديلات الهيكلية المحتملة الأخرى.



Bibliographie

1. Maoulainine, F. M. R. *et al.* Épidémiologie De L'Infection Nosocomiale Bactérienne Dans Un Service De Réanimation Néonatale Marocain. *Arch. Pediatr.* **21**, 938–943 (2014).
2. Bennani Mechita, N. *et al.* Surveillance épidémiologique des méningites de 2007 à 2012, Préfecture de Rabat, Maroc. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* **62**, S231 (2014).
3. Organization., W. H. Global Tuberculosis Report. (2017).
4. Hughes, J. M. Emerging infectious diseases: A CDC perspective. *Emerg. Infect. Dis.* **7**, 494–496 (2001).
5. Fauci, A. S. & Morens, D. M. The Perpetual Challenge of Infectious Diseases. *N. Engl. J. Med.* **366**, 454–461 (2012).
6. Abreu, A. C., McBain, A. J. & Simões, M. Plants as sources of new antimicrobials and resistance-modifying agents. *Nat. Prod. Rep.* **29**, 1007–1021 (2012).
7. Ligon, B. L. Penicillin: Its Discovery and Early Development. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* **15**, 52–57 (2004).
8. Bouyahya, A. *et al.* Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries. *Phytothérapie* (2017) doi:10.1007/s10298-017-1118-z.
9. Zahir, H. *et al.* Écologie microbienne et sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées d'infections urinaires chez l'enfant au Maroc. *Rev. Francoph. des Lab.* **2019**, 65–70 (2019).
10. Serragui, S., Derraji, S., Mahassine, F. & Cherrah, Y. *بيطلا بر غلما* Résistance bactérienne : Bacterial resistance : états des lieux au Maroc state of play in Morocco (2013) 205–199. *بر غلما يف قنهارلا قيعضولا : قيموثرلجا قمواقلما*.
11. Jara, A. Multidrug-resistant tuberculosis : epidemiology , risk factors and case finding.
12. CANETTI G, G. J. Percentage of isoniazid-resistant and streptomycin-resistant variants in wild strains of Mycobacterium tuberculosis on Loewenstein-Jensen medium. *Paris Ann Inst Pasteur* . (1961).

13. Abubshait, S. A. An efficient synthesis and reactions of novel indolylpyridazinone derivatives with expected biological activity. *Molecules* **12**, 25–42 (2007).
14. Al-Zaydi, K. M., Borik, R. M., Mekheimer, R. A. & Elnagdi, M. H. Green chemistry: A facile synthesis of polyfunctionally substituted thieno[3,4-c]pyridinones and thieno[3,4-d]pyridazinones under neat reaction conditions. *Ultrason. Sonochem.* **17**, 909–915 (2010).
15. Kappe, T. 5570350510_Ftp.Pdf. (1998).
16. Johnston, K. A. *et al.* Concise routes to pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl pyridazin-3-ones. *Org. Biomol. Chem.* **6**, 175–186 (2008).
17. Siddiqui, A. A. *et al.* Triazole incorporated pyridazinones as a new class of antihypertensive agents: Design, synthesis and in vivo screening. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **21**, 1023–1026 (2011).
18. P.G. Baraldi, S. Manfredini, D. Simoni, G. S. Nitrile oxide [3 + 2] cycloaddition: Application to the synthesis of 6-substituted 3(2H)-pyridazinones and 6-substituted 4,5-dihydro-4-hydroxy-3(2H)-pyridazinones,. *Synthesis (Stuttg)*. (1994).
19. J. Taoufik JD Couquelet JM Couquelet A. Carpy. Synthèse stéréospécifique de nouvelles 6-méthyl-4,5-dihydro-2 H -pyridazin-3-ones substituées en 5 . Etude d'affectation aux rayons X. *J. Heterocycl. Chem.* (1984).
20. Nagle, P., Pawar, Y., Sonawane, A., Bhosale, S. & More, D. Docking simulation, synthesis and biological evaluation of novel pyridazinone containing thymol as potential antimicrobial agents. *Med. Chem. Res.* **23**, 918–926 (2014).
21. Abiha, G. B., Bahar, L. & Utku, S. In vitro antimicrobial activities of 6-substituted-3(2H)-pyridazinone-2-acetyl-2- (substituted/nonsubstitutedbenzal/ acetophenone) hydrazone derivatives. *Rev. Rom. Med. Lab.* **26**, 231–242 (2018).
22. Asif, M., Singh, A. & Bilkanti, L. In-vivo anticonvulsant and In-vitro antitubercular activity of methyl indole derivative of some 6-aryl-4, 5-dihydropyridazin-3(2H)-ones and their expected anticonvulsant mechanisms. *Iran. J. Pharm. Sci.* **9**, 67–80 (2014).

23. Dorsch, D. *et al.* Identification and optimization of pyridazinones as potent and selective c-Met kinase inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **25**, 1597–1602 (2015).
24. Zhou, S. *et al.* European Journal of Medicinal Chemistry Design , synthesis and structure e activity relationships of novel 4-phenoxyquinoline derivatives containing pyridazinone moiety as potential antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.* **83**, 581–593 (2014).
25. Ahmad, S., Rathish, I. G., Bano, S., Alam, M. S. & Javed, K. Synthesis and biological evaluation of some novel 6-aryl-. **6366**, 2–8 (2010).
26. Özadali, K., Özkanli, F., Jain, S., Rao, P. P. N. & Velázquez-Martínez, C. A. Synthesis and biological evaluation of isoxazolo[4,5-d]pyridazin-4-(5H)-one analogues as potent anti-inflammatory agents. *Bioorganic Med. Chem.* **20**, 2912–2922 (2012).
27. Bashir, R. *et al.* Synthesis and biological evaluation of some novel sulfamoylphenyl-pyridazinone as anti-inflammatory agents (Part-II). *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **27**, 92–96 (2012).
28. Saeed, M. M., Khalil, N. A., Ahmed, E. M. & Eissa, K. I. Synthesis and anti-inflammatory activity of novel pyridazine and pyridazinone derivatives as non-ulcerogenic agents. *Arch. Pharm. Res.* **35**, 2077–2092 (2012).
29. Asif, M. Short Communication SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY OF 6- (M-. **23**, 254–258 (2012).
30. D. Tiryaki, M. Sukuroglu, D. Dogruer, E. Akkol, S. Ozgen, M. F. S. Synthesis of some new 2,6-disubstituted-3(2H)-pyridazinone derivatives and investigation of their analgesic, anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Med. Chem. Res.* **22**, 2553–2560 (2013).
31. Costas, T. *et al.* New platelet aggregation inhibitors based on pyridazinone moiety. *Eur. J. Med. Chem.* **94**, 113–122 (2015).
32. Shapiro, S., Meier, A. & Guggenheim, B. The antimicrobial activity of essential oils and essential oil components towards oral bacteria. *Oral Microbiol. Immunol.* **9**, 202–

208 (1994).

33. Carson, C.F. ; Hammer, Kate ; Riley, T. Broth micro-dilution method for determining the susceptibility of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* to the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *Microbios* **82**, 181–185 (1995).
34. Shafiei, Z., Shuhairi, N. N., Md Fazly Shah Yap, N., Harry Sibungkil, C. A. & Latip, J. Antibacterial activity of *Myristica fragrans* against oral pathogens. *Evidence-based Complement. Altern. Med.* **2012**, (2012).



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.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- 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 صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة

سنة : 2022
رقم: 89

تقييم النشاط الميكروبيولوجي لبعض مشتقات البيريدازينون

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيد أنس توفلا

المزاد في 29 يوليوز 1992 باولاد تايمه

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : النشاط الميكروبيولوجي؛ الحد الأدنى لتركيز المقاومة ؛ المضادات
الحوية؛ مركب البيريدازينون

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد محمد أنصار

أستاذ في الكيمياء العضوية والصيدلة الكيميائية

مشرف

السيد جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

عضو

السيد كريم سولي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد مولاي العباس فوزي

أستاذ في علم الصيدلة