

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DE JIJEL
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

EN VUE DE L'OBTENTION DU MAGISTER EN BIOLOGIE
OPTION : PHYTOPHARMACOLOGIE

THEME

ETUDE PHARMACOLOGIQUE D'ANALOGUES
DE BENZOTHIADIAZINE-1,1-DIOXYDES
COMPORTANT UNE FONCTION SULFONYLUREE

PRESENTEE le 31 / 10 / 2006 PAR

AISSANI Afaf

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

PRESIDENT : M.C LEGHOUCI Essaïd (U de Jijel)
ENCADREUR : M.C KHELILI Smail (U de Jijel)
EXAMINATEUR : M.C YAHIA Abdelouahab (U d'Oum El Bouaghi)
EXAMINATEUR : Pr DJEBBAR Mohamed Reda (U de Annaba)

جامعة جيجل
المكتبة المركزية
رقم القيد 059



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DE JIJEL
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

EN VUE DE L'OBTENTION DU MAGISTER EN BIOLOGIE
OPTION : PHYTOPHARMACOLOGIE

THEME

ETUDE PHARMACOLOGIQUE D'ANALOGUES
DE BENZOTHIADIAZINE-1,1-DIOXYDES
COMPORTANT UNE FONCTION SULFONYLUREE

PRESENTEE le 31/10/2006 PAR

AISSANI Afaf

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

PRESIDENT : M.C LEGHOUCHI Essaïd (U de Jijel)
ENCADREUR : M.C KHELILI Smail (U de Jijel)
EXAMINATEUR : M.C YAHIA Abdelouahab (U d'Oum El Bouaghi)
EXAMINATEUR : Pr DJEBBAR Mohamed Reda (U de Annaba)

Remerciements

Ce travail repose sur des années d'études. Plusieurs personnes ont été, sur ce parcours, d'une aide et d'un support indispensable. J'aimerais leurs offrir mes plus sincères et chaleureux remerciements.

Merci à mon directeur de thèse le **Dr. Khelili Smail**, maître de conférences à l'université de Jijel d'avoir accepté de diriger ce travail, et qui depuis le début m'a donné son soutien, sa confiance et qui a su aussi m'accorder une grande autonomie tout en étant présent lorsque j'avais besoin. Toute mes reconnaissance et gratitude.

J'adresse mes sincères remerciements au **Dr. LEGHOUCHI Essaïd**, maître de conférence à l'université de Jijel, de m'avoir accueilli au sein du Laboratoire de phytopharmacologie et Phytochimie. Merci de votre encouragements et soutien technique. Pour nous, votre bureau a toujours été ouvert, malgré vos nombreuses occupations. Je vous remercie également d'avoir accepter de présider le jury.

Je tiens à remercier le **Dr. YAHIA Abdelouahab**, maître de conférences au Centre Universitaire d'Oum El Bouaghi, d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie vivement le **Dr Djebbar Mohamed Reda**, professeur à l'université de Annaba d'avoir accepté de juger mon travail.

Je tiens à remercier le **Dr. LAHOUEL Mesbah**. Vos qualités morales, simplicité et surtout vos capacités dans le domaine de pharmacologie, m'ont donné envie de continuer mon magistère dans ce domaine. Vous êtes pour nous un modèle à suivre. Toute mes reconnaissance et gratitude.

Merci à ma famille, qui par leur support et encouragement, m'ont permis de m'investir dans mes études. Un merci particulier à mon fiancé Mosbah, à mes sœurs et frères.

Enfin, un grand merci à mes amies et mes collègues à l'université de Jijel, aux ingénieurs de laboratoire de m'avoir facilité l'accès à tout le matériel du laboratoire, et à tous qui ont contribué à réaliser ce travail de près ou de loin.

A mes très chères parents

A mes très chères frères et soeurs

A mes chères amies et collègues à l'université de Jijel

A mon financé mosbah

Sommaire

Introduction

I -Analyse bibliographique

| | |
|--|----|
| I-1- Les canaux potassiques..... | 3 |
| I-1-1 Généralités..... | 3 |
| I-1-2- Les canaux potassiques..... | 3 |
| I-1-3- Modulation des canaux potassiques..... | 6 |
| I-1-3-1-Modulation endogène..... | 6 |
| I-1-3-1-Modulation exogène..... | 6 |
| I-2- Canaux potassiques sensible à l'ATP..... | 8 |
| I-2-1- Introduction..... | 8 |
| I-2-2-Structure des canaux K_{ATP} | 8 |
| I-2-3- Modulation des canaux K_{ATP} | 12 |
| I-2-3-1- Modulation par les nucléotides cytosoliques | 12 |
| I-2-3-2- Modulation par d'autres facteurs..... | 13 |
| A- Modulation par les hormones..... | 13 |
| B- Modulation par les phospholipides..... | 13 |
| I-2-3-3- Bloqueurs des canaux potassiques K_{ATP} | 14 |
| A- Les sulfonylurées | 14 |
| A1- Rôle des sulfonylurées dans la sécrétion d'insuline..... | 16 |
| A2-Rôle extra-pancréatique des sulfonylurées | 17 |
| B- Autre inhibiteurs des canaux K_{ATP} | 18 |
| I-2-3-4- Activateurs des canaux K_{ATP} | 19 |
| A- Introduction..... | 19 |
| B- Les différents familles d'activateurs des K_{ATP} | 19 |
| B1- Dérivés de l'acide nicotinique..... | 19 |
| B2- Les benzopyranes | 20 |
| B3- Les cyanoguanidines | 21 |
| B4- Les 1,2,4-benzithidizines-1,1-dioxydes..... | 22 |
| B4-1- Mode d'action et effets pharmacologiques..... | 22 |

| | |
|---|----|
| B4-2- Effets indésirables | 23 |
| B4-3- Influence des substitutions sur l'hétérocycle 1, 2,4-benzothiadiazine- 1,1-dioxyde..... | 24 |
| B4-3-1 -- Influence des substituants en position 3..... | 24 |
| B4-3-2- Substitution de la partie benzénique de l'hétérocycle..... | 24 |
| B4-3-3-Quelques utilisations pharmacologiques d'un groupe de dérivés de 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde..... | 25 |
| B4-4- Autres composés agissants sur les canaux KATP..... | 28 |
| C- Rôle joué par les KCos dans le phénomène de préconditionnement ischémique..... | 28 |
| I-3- Les diurétiques..... | 29 |
| I-3-1- Introduction..... | 29 |
| I-3-2- Rappel de la physiologie rénale..... | 30 |
| I-3-3- Principaux groupes de diurétiques | 33 |
| I-3-3-1- Diurétiques agissent au niveau de tube contourné proximal..... | 33 |
| I-3-3-2-Diurétique de l'anse | 34 |
| I-3-3-3- Diurétiques thiazidiques | 36 |
| I-3-3-4- Diurétiques distaux | 38 |
| I-3-3-5- Autres diurétiques | 39 |
| II-Matériel et méthodes | |
| II-1- Les animaux..... | 41 |
| II-2-Produits chimiques..... | 41 |
| II-3- Préparation des solutions administrées..... | 43 |
| II-4- traitements des animaux..... | 43 |
| II-4-1-Evaluation de l'effet des composés sur la glycémie..... | 43 |
| II-3-2-Evaluation de l'effet des composés sur la diurèse..... | 44 |
| II-4-3- Etude de l'effet des composés sur le pH urinaire et les taux urinaire de l'acide urique, du sodium et du potassium | 45 |
| II-5-Les dosages..... | 46 |
| II-5-1-Dosage du sodium et potassium urinaire..... | 46 |
| II-4-2-Dosage de l'acide urique..... | 46 |
| II-6- Evaluation statistique | 47 |

| | |
|---|-----|
| III –Résultats | |
| III-1- Variation de la glycémie en fonction du temps..... | 49 |
| III-2- Variation de la diurèse en fonction du temps..... | 58 |
| III-2-1-Variation de la diurèse aqueuse | 78 |
| III-2-2-Variation du taux d'acide urique et de pH..... | 73 |
| III-2-3-Variation du taux urinaire des ions Na ⁺ et K ⁺ | 88 |
| IV- Discussion | 100 |
| V- Conclusion et perspectives..... | 106 |
| VI – Références bibliographiques..... | 108 |

Liste des figures

- Fig. 1:** Structure de base des composés à tester, et celles de l'hydrochlorothiazide et du chlorothiazide
- Fig. 2 :** Structure chimique de la sérotonine
- Fig. 3 :** AWD 122-60 un exemple d'aminopyridines
- Fig. 4 :** Structure chimique de quelques antiarhythmiques de classe III
- Fig. 5 :** Structure des canaux K_{ATP}
- Fig. 6 :** Topologie membranaire des sous-unités SUR/Kir du canal potassique K_{ATP}
- Fig. 7 :** Fonctionnement et régulation des canaux K_{ATP}
- Fig. 8 :** Structures chimiques de quelques sulfamides hypoglycémiantes
- Fig. 9 :** Stimulation de la sécrétion d'insuline dans une cellule β par le glucose et les sulfonylurées
- Fig. 10 :** Structure chimique de Tedisamil
- Fig. 11:** Structure chimique du nicorandil
- Fig. 12:** Structure chimique du cromakalim
- Fig. 13:** Structure chimique de quelques benzopyranes
- Fig. 14:** Structure chimique du pinacidil
- Fig. 15:** Structure chimique de P1075 isomère du pinacidil
- Fig. 16:** Exemple d'une 1, 2,4-benzothiadiane-1,1-dioxyde ; le diazoxide
- Fig. 17:** Substitution bioisostérique du cycle chlorobenzénique Par une pyridine ou Chloropyridine
- Fig. 18 :** Structure chimique de quelques dérivés de diazoxide ayant une activité Contre le virus de l'hépatite C
- Fig. 19 :** Structure chimique d'un dérivé de diazoxide à une activité antituberculique
- Fig. 20:** Structure chimique de l'apricalm (RP49350)
- Fig. 21:** Structure chimique du sulfate de minoxidil
- Fig. 22:** Division fonctionnelle du néphron
- Fig. 23:** Structure des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique disponible en pharmacie
- Fig. 24:** Structure des inhibiteurs du co-transport $Na^+/K^+/2Cl^-$ disponibles en pharmacie
- Fig. 25:** Structure des inhibiteurs du co-transporteur Na^+/Cl^- disponibles en pharmacie
- Fig. 26:** Structure de la spironolactone
- Fig. 27:** Structure des diurétiques distaux à action directe

- Fig. 28:** Structure chimique du mannitol
- Fig. 29:** Structure de théophylline
- Fig. 30:** Variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie orale.
- Fig. 31:** Variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie orale
- Fig. 32:** Variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie orale
- Fig. 33:** Variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie orale
- Fig. 34:** Variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie intrapéritonéale.
- Fig. 35:** Variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 36:** Variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 37:** Variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 38:** Variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie orale.
- Fig. 39:** Variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie orale
- Fig. 40:** Variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie orale
- Fig. 41:** Variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie orale.
- Fig. 42:** Variations de l'élimination de l'urine chaque heure (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie orale
- Fig. 43:** Variations de l'élimination de l'urine chaque heure (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie orale

- Fig. 44:** Variations de l'élimination de l'urine chaque heure (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie orale
- Fig. 45:** Variations de l'élimination de l'urine chaque heure (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie orale
- Fig. 46:** Variations de la diurèse (ml/kg) en fonction de la dose après un traitement par les différents composés par voie orale
- Fig. 47:** Variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 48:** Variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 49:** Variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 50:** Variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 51:** Variations de l'élimination de l'urine chaque heure (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 52:** Variations de l'élimination de l'urine chaque heure (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 53:** Variations de l'élimination de l'urine chaque heure (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 54:** Variations de l'élimination de l'urine chaque heure (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 55:** Variations de la diurèse (ml/kg) en fonction de la dose après un traitement par les différents composés par voie intrapéritonéale
- Fig. 56:** Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie orale
- Fig. 57:** Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie orale

- Fig. 58:** Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie orale
- Fig. 59:** Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie orale
- Fig. 60 :** Variations du taux d'acide urique urinaire en fonction du dose après traitement par les différents composés par voie orale
- Fig. 61:** Variations du pH urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 15mg/kg par voie orale
- Fig. 62:** Variations du pH urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie orale
- Fig. 63:** Variations du pH urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie orale
- Fig. 64:** Variations du pH urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie orale
- Fig. 65 :** Variations du pH urinaire en fonction de la dose après un traitement par les différents composés par voie orale
- Fig. 66:** Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 67:** Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 68:** Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 69:** Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 70 :** Variations du taux d'acide urique urinaire en fonction de la dose après un traitement par les différents composés par voie intrapéritonéale
- Fig. 71:** Variations du pH urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 72:** Variations du pH urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 73:** Variations du pH urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 74:** Variations du pH urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie intrapéritonéale

- Fig. 75 :** Variations du pH urinaire en fonction de la dose après un traitement par les différents composés par voie intrapéritonéale.
- Fig. 76:** Variations des taux des ions Na^+ et K^+ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie orale
- Fig. 77:** Variations des taux des ions Na^+ et K^+ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie orale
- Fig. 78:** Variations des taux des ions Na^+ et K^+ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie orale
- Fig. 79:** Variations des taux urinaires des ions Na^+ et K^+ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie orale.
- Fig. 80 :** Variations des taux urinaires d'ion Na^+ (m mol/l) en fonction de la dose après un traitement par les différents composés par voie orale
- Fig. 81 :** Variations des taux d'ions K^+ (m mol/l) en fonction du dose après un traitement par les différents composés par voie orale
- Fig. 82:** Variations des taux urinaires des ions Na^+ et K^+ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 83:** Variations des taux urinaires des ions Na^+ et K^+ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 84:** Variations des taux urinaires des ions Na^+ et K^+ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Fig. 85:** Variations des taux urinaires des ions Na^+ et K^+ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie intrapéritonéal
- Fig. 86 :** Variations des taux urinaires d'ion Na^+ (m mol/l) en fonction de la dose après un traitement par les différents composés par voie intrapéritonéale
- Fig. 87 :** Variations des taux d'ions K^+ (m mol/l) en fonction de la dose après un traitement par les différents composés par voie intrapéritonéale

Liste des tableaux

Tableau 1: Principaux classes et sous-classes de canaux potassiques

Tableau 2: Composition des KATP dans les différents tissus

Tableau 3: Structure chimique des composés à tester obtenues par synthèse chimique.

Tableau 4: Variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie orale

Tableau 5: Variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie orale

Tableau 6: Variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par Les différents composés à une dose de 50mg/kg par voie orale

Tableau 7: Variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie orale

Tableau 8: Variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie intrapéritonéale

Tableau 9: Variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie intrapéritonéale

Tableau 10: Variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale

Tableau 11: Variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie intrapéritonéale

Tableau 12: Variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie orale

Tableau 13: Variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie orale

Tableau 14: Variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie orale

Tableau 15: Variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie orale

Tableau 16: Variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie intrapéritonéale

- Tableau 17:** Variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 25mg/kg par voie intrapéritonéale
- Tableau 18:** Variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 50mg/kg par voie intrapéritonéale
- Tableau 19:** Variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Tableau 20:** Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie orale
- Tableau 21:** Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie orale
- Tableau 22:** Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie orale
- Tableau 23:** Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie orale
- Tableau 24:** Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Tableau 25:** Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Tableau 26:** Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale
- Tableau 27:** Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie intrapéritonéale.
- Tableau 28:** Variations des taux des ions Na^+ et K^+ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie orale.
- Tableau 29:** Variations des taux des ions Na^+ et K^+ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie orale.
- Tableau 30:** Variations des taux des ions Na^+ et K^+ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie orale.
- Tableau 31:** Variations des taux des ions Na^+ et K^+ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie orale.

Tableau 32: Variations des taux des ions Na^+ et K^+ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie intrapéritonéale

Tableau 33: Variations des taux des ions Na^+ et K^+ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie intrapéritonéale.

Tableau 34: Variations des taux des ions Na^+ et K^+ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale

Tableau 35: Variations des taux des ions Na^+ et K^+ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie intrapéritonéale

INTRODUCTION

INTRODUCTION ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

Les canaux potassiques sensibles aux variations de la concentration en ATP intracellulaire (K_{ATP}) constituent un groupe de canaux très varié et très répandu. On note leur présence dans différents types de cellules ; pancréatiques, cardiaques, neuronales, musculaires, et rénales. Ils assurent un couplage strict entre le métabolisme énergétique de la cellule et son activité électrique (1).

Le canal K_{ATP} a été l'objet d'importants travaux de recherche, étant donné qu'il est impliqué dans de nombreux processus physiologiques, en particulier dans la régulation de la sécrétion d'insuline et la contraction des muscles lisses et du muscle cardiaque (2, 3,4).

En effet, le nombre d'agents qui modulent l'activité de ces canaux est en augmentation continue ces dernières années. Ces molécules sont capables, par les potentialités qu'elles possèdent, de devenir des agents thérapeutiques efficaces dans le traitement de nombreuses affections. Notamment, l'hypertension artérielle, l'arythmie cardiaque, et l'asthme. Cependant, jusqu'à présent ces molécules souffrent d'un manque de sélectivité tissulaire qui a empêché leur pleine exploitation thérapeutique.

D'un autre côté, il faut signaler le succès que connaît depuis des décennies les sulfonylurées antidiabétiques, qui sont des inhibiteurs spécifiques des canaux K_{ATP} du pancréas utilisées dans le traitement du diabète sucré de type II.

Notre étude vise à déterminer l'éventuelle sélectivité d'un certain nombre de composés qui sont des analogues du diazoxide, un activateur des canaux K_{ATP} du pancréas, comportant une fonction sulfonylurée en position 7 (A) (Fig 1). Ce type de molécules possède un effet vasodilatateur sur l'aorte de rat qui s'oppose à l'effet constricteur de la noradrénaline (5, 6). D'un autre côté et de point de vue strictement structurale, ces analogues du diazoxide comportant une fonction sulfonylurée peuvent être également considérés comme des analogues strictes du chlorothiazide (B) ou de l'hydrochlorothiazide (C) (Fig1), qui sont deux diurétiques à action antihypertenseurs.

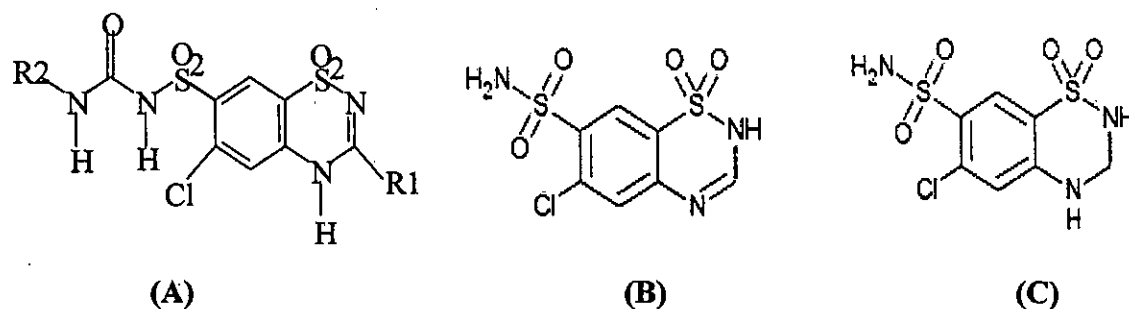


Fig 1: Structure de base des composés à tester, et celles de l'hydrochlorothiazide et du Chlorothiazide (6)

Ainsi notre but dans ce travail de recherche est :

- ✓ L'évaluation de l'effet des composés *in vivo* sur la glycémie et la diurèse.
- ✓ L'étude des variations des taux urinaires de l'acide urique, de potassium, et de sodium ainsi que les variations du pH urinaire sous les traitements par les molécules synthétisés.
- ✓ L'étude effet-dose de ces composés administrés par voie orale et intrapéritonéale sur la glycémie et la diurèse.

ANALYSE
BIBLIOGRAPHIQUE

I-1- Les canaux potassiques

I-1-1- Généralités

La présence ubiquitaire des canaux ioniques suggère leur importance dans la maintenance de l'intégrité cellulaire, ils assurent le transfère des ions essentiels comme : Na^+ , K^+ , Ca^{++} , et Cl^- d'un coté à l'autre de la membrane excitable et maintient de ce fait la vitalité de la cellule et leur processus essentiels (7). Ils sont présents dans la membrane plasmique et les organites intracellulaires de toutes les cellules (8). On sait depuis une décennie qu'ils jouent un rôle dans beaucoup d'aspects de biologie cellulaire comprenant le cycle cellulaire, l'apoptose et le développement du cancer (9).

Les canaux ioniques sont habituellement classifiés soit selon l'ion principal pour lesquels ils sont perméables (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-), soit selon le mécanisme par lequel ils sont ouverts ou fermés (10, 11, 12). Les anomalies des canaux ioniques sont censées être impliqués dans la pathogenèse d'un certain nombre de maladies (9), notre compréhension du rôle qu'ils jouent s'était développée depuis 1952 par les travaux de Hodgkin et Huxley qui ont étudié les canaux ioniques de l'axone géant de calmar (7), il a apparu clairement de plus en plus, pendant la décennie passée, que la mutation des gènes qui codent les sous-unités des canaux ioniques peut avoir comme conséquence des états pathologiques dans une grande variétés de tissus (8).

I-1-2- Les canaux potassiques

Les canaux potassiques constituent la famille la plus abondante des canaux ioniques, au moins 16 classés et beaucoup plus de sous-classes sont été décrits jusqu'ici (tableau1). Il est connu depuis plus de vingt ans qu'ils jouent un rôle majeur dans l'excitabilité des neurones (10, 11,12). Leurs fonctions physiologiques sont toujours loin d'être entièrement compris , cependant, certains d'entre eux sont bien connus tel comme leurs rôles critiques joués dans les différents processus physiologiques, y compris, la régulation du rythme cardiaque, la contraction des muscles, la libération de neurotransmetteurs, l'excitabilité neuronale, la sécrétion d'hormones (ex : l'insuline), le transport épithélial d'électrolytes, le règlement du volume cellulaire et la prolifération cellulaire (13-19).

La classification la plus récente des canaux potassiques (tableau1) est basée sur le mécanisme principal d'activation de ces canaux. Il existe trois types de canaux potassiques dont l'ouverture est contrôlée (12, 20,21) :

- par la variation du potentiel membranaire : canaux potassiques voltage-dépendants qui jouent un rôle dans les phases de repolarisation des potentiels d'action des cellules excitables.

- par variation de la concentration intracellulaire des ions Ca^{++} : canaux potassiques calcium-dépendants jouent un rôle dans la relaxation des muscles.

- par fixation d'un ligand : canaux potassiques ligand-dépendants tel que, les canaux potassiques sensibles à l'ATP et celles activés par les neurotransmetteurs et la protéine G (22).

Tableau 1 : Principaux classes et sous-classes de canaux potassiques (10, 11,12)

| Type de canaux potassiques | Sous-classes | Conductance |
|---|--|-------------|
| Canaux potassiques voltage dependant | - canaux à redresseurs retardant K_v (delayed rectifier) | 5-60 pS |
| | - canaux à rectification entrante K_{ir} (inward rectifier) | 5-30 pS |
| | - canaux transitoires sortants K_A (transient outward rectifier) | -20 pS |
| Canaux potassiques sensibles aux ions Ca^{++} | - canaux à grande conductance BK_{ca} | 100-250 pS |
| | - canaux à moyenne conductance IK_{ca} | 18-50 pS |
| | - canaux à basse conductance SK_{ca} | 10-14 pS |
| Canaux potassiques régulés par des ligands | - canaux potassiques sensibles à l'ATP (K_{ATP}) | 20-60 pS |
| | - canaux potassiques modulés par l'acide arachidonique et acides gras (K_{AA}) | |
| | - canaux potassiques activés par acétylcholine (K_{ACh}) | 20-50 pS |

La disponibilité de molécules organiques qui bloquent ou ouvrent les canaux potassiques élargissent le champ devant les traitements de diverses maladies cardiovasculaires et autres maladies. La recherche dans ce secteur s'était développée rapidement ces dernières années par l'introduction de nouvelles techniques électrophysiologiques (voltage clamp, patch clamp) et en particulier par le développement de la technologie de l'ADN-recombinant (12, 20,21).

I-1-3- Modulation des canaux potassiques

I-1-3-1- Modulation endogène

Il est connu depuis longtemps qu'un certain nombre de substances modulent l'activité des canaux potassiques, il a été montré que les ligands telles que la sérotonine (Fig 2) régule essentiellement les canaux potassiques neuronaux (23,24). D'autres ligands endogènes, comme NO, EDHF (endothelium derived hyperpolarizing factor), VIP (vasoactive intestinal peptide), prostacyclin et CGRP (calcitonin gene related peptide) ont montré qu'ils relaxent les muscles lisses vasculaires en ouvrant les canaux potassiques (25).

Des neuromédiateurs variés (acétylcholine, catécolamine, adénosine, somatostatine, GABA) activent des récepteurs spécifiques qui, à leur tour modulent l'activité des canaux potassiques par des mécanismes couplés à la protéine G (20).

L'ATP module l'activité des canaux potassiques glandulaires, cardiaques et ceux des muscles lisses et le calcium module particulièrement les canaux potassiques des muscles lisses.

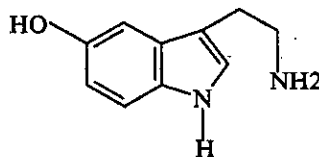


Fig 2 : Structure chimique de la sérotonine (6).

I-1-3-2- Modulation exogène

Le fonctionnement des canaux potassiques peut être modulé par un certain nombre de substances naturelles ou synthétiques tant qu'inhibiteurs ou qu'activateurs.

Les toxines naturelles isolées à partir des plantes exotiques, des venins de scorpions et de serpents, ont montré des effets inhibiteurs sur certains types de canaux potassiques, et à cause de leur sélectivité elles ont été très utilisées dans l'identification des différentes sous-classes de ces canaux.

L'apamine, une toxine polypeptidique isolée à partir de venin d'abeille, est probablement la plus sélective de tous les bloqueurs, en particulier pour les canaux potassiques régulés par le calcium (SK_{Ca}).

La charybdotoxine, isolée du venin de scorpion, est généralement considérée comme un bloqueur sélectif des canaux potassiques liés au calcium (BK_{Ca}) dans les muscles lisses et squelettiques.

La dendrotoxine, isolée du serpent vert, est une neurotoxine qui bloque les canaux potassiques transitoires extérieurs K_A , impliqués dans la phase de repolarisation des neurones du système nerveux central (26).

La strychnine et la phalloïdine, deux alcaloïdes dont le premier est extrait d'une plante brésilienne et l'autre des champignons à chapeau mort, sont parmi les bloqueurs les plus efficaces des canaux potassiques voltage-dependants K_v (27)

Une grande variété de composés synthétiques appartenant à des classes chimiques diverses est aussi capable de bloquer les canaux potassiques.

Les aminopyridines (Fig 3) bloquent préférentiellement les canaux potassiques voltage-dependants dans différents tissus, et à un certain degré les canaux potassiques sensibles à l'ATP (21, 22).

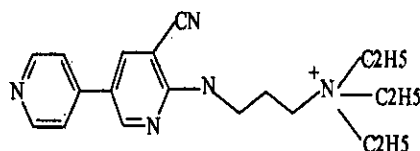
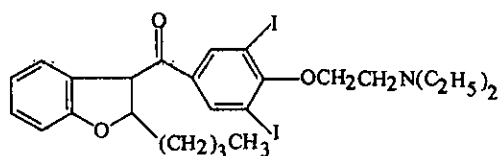
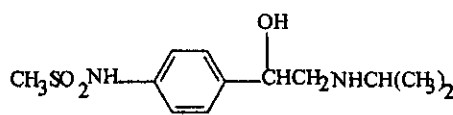


Fig 3 : AWD 122-60 un exemple d'aminopyridines (6).

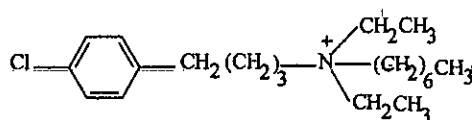
Les agents antiarhythmiques de classe III (Fig4) dont le sotalol, le clofilium et l'amiodarone sont des prototypes, connus par leur prolongement de la durée du potentiel d'action en retardant la repolarisation par blocage des canaux à redresseurs retardant (K_v) du muscle cardiaque (28, 29)



Amiodarone



Sotalol



Clofilium

Fig 4: Structures chimiques de quelques antiarhythmiques de classe III (6).

Les sulfonylurées font parties des bloqueurs les plus sélectives des canaux régulés par l'ATP (K_{ATP}) dans divers tissus en particulier dans la cellule bêta pancréatique et les cellules cardiaques. Les ions ammonium quaternaires font également partie de l'arsenal des produits qui bloquent spécifiquement les canaux K_{ATP} dans divers tissus.

I-2-Canaux potassiques sensibles à l'ATP

I-2-1- Introduction

La découverte des canaux sensibles à l'ATP datent des années 80 quand Noma et collaborateurs décrivent sur des cardiocytes un courant potassique se manifestant lorsque la concentration intracellulaire d'adénosine-5-phosphate (ATP) diminuait ; ils caractérisent ce courant au niveau du canal unitaire (7). Ces canaux constituent ce qui est classiquement décrit comme canaux potassiques sensibles à l'ATP (30) ou ATP-dépendant (30, 31).

Des canaux similaires dont leurs conductances unitaires situés entre 40-80 pS (32,33), ont été aussi découverts dans plusieurs tissus comme le pancréas (dans les îlots de Langerhans) (32, 34,35), le cœur (1), les muscles squelettiques (36), dans le cerveau (37, 38,39), les muscles lisses des vaisseaux (40) et les muscles lisses non vasculaires tel que les muscles lisses gastro-intestinal, urinaires et utérin (41).

Ils assurent un couplage entre l'excitabilité et le métabolisme énergétique de la cellule et jouent un rôle crucial dans différentes fonctions cellulaires (42). Les K_{ATP} sont exprimés au niveau de la membrane plasmique, la membrane des granules sécrétoires, ainsi que la membrane de certains organites notamment les mitochondries dont ils régulent le potentiel.

Donc, les K_{ATP} sont présents dans une large variété de tissus ce qui les rend la famille des canaux potassiques la plus étudiée et qui attire un intérêt considérable à cause de leur rôle essentiel joué dans divers processus physiologiques fondamentaux.

I-2-2-Structure des canaux K_{ATP}

Les canaux K_{ATP} sont formés de deux tétrahomomères, chaque tétramère comprenant deux types de sous-unités : les sous unités Kir 6.x (Kir 6.1 ou Kir 6.2) qui forment le pore, et les sous-

unités régulatrices SUR (SUR 1, SUR2A, SUR2B) qui portent les sites de liaisons des agents ouvreurs ou bloqueurs du canal (Fig 5) (43).

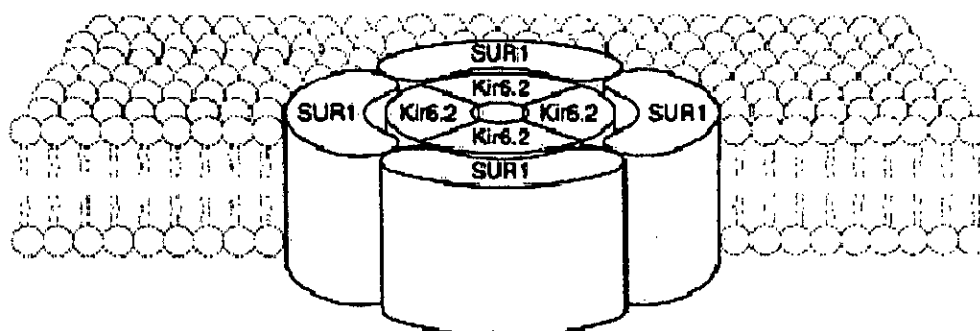


Fig 5 : Structure des canaux KATP (42).

Les sous-unités Kir (sous-unités α) sont membre de la famille des canaux potassiques « K^+ inward rectifier » et possèdent deux domaines transmembranaires (M1 et M2) en forme d'hélice α et qui sont reliés par une boucle repliée dans la membrane. Les canaux Kir présentent une rectification entrante, c'est à dire qu'ils conduisent mieux le flux potassique entrant dans la cellule que celui qui en sort. La boucle contient le motif Gly-Tyr-Gly, déterminant de la sélectivité du canal au potassium, dans le cas des Kir 6.x c'est en réalité le motif Gly-Phe-Gly qui semble responsable de la sélectivité ionique des canaux (44,45).

Les canaux Kir forment une grande superfamille composée de groupes Kir1 à Kir7, il apparaît que seulement Kir6.1 et Kir 6.2, dans les membres du groupe Kir 6, font partie des canaux K_{ATP} . Il y a à peu près 71 % d'homologie entre les acides aminés composant les sous-unités Kir6.1 et Kir6.2 (46).

Les canaux K_{ATP} contenant le Kir 6.2 sont très sensibles à l'ATP ($CI=10-30 \mu M$); le site inhibiteur de l'ATP est formé par les extrémités amino- et carboxy-terminales de la sous-unité Kir 6.2. Cependant, ceux qui sont basés sur Kir6.1 ne sont que faiblement sensibles à l'ATP ($CI=1mM$).

La sous-unité SUR, pour « sulfonyleurea receptor » est une protéine formée de 1582 acides aminés avec un poids moléculaire de 176 KDA, elle est membre de la superfamille des protéines

ABC « ATP binding cassette protéine », c'est à dire qu'elles possèdent au moins un domaine de liaison aux Mg-nucléotides.

La sous-unité B est constituée de 17 segments transmembranaires (STM) formant trois domaines transmembranaires (DTM) (Fig 6). Le DTM0 est le domaine initial et contient l'extrémité amino-terminal extracellulaire et les STM 1 à 5, ce domaine est une particularité des SUR absent dans les protéines ABC conventionnelles. Les DTM 1 et DTM 2 sont composés de 6 segments transmembranaires chacun (6-11 et 12-17 respectivement), ainsi que deux domaines de liaisons aux nucléotides, appelés NBD1 et NBD2 pour « nucleotide binding domain 1 et 2). NBD 1 et 2 sont des sites de liaisons pour le Mg-ATP, avec une préférence pour le NBD1 tandis que Mg-ADP pourrait se fixer à NBD2 (47,48).

Les sites récepteurs des sulfonylurées et des ouvreurs se situent dans le derniers DTM et ils sont très proches l'un de l'autre. D'après des études récentes, le site de liaison des sulfonylurées se trouve sur les STM 14-15, ainsi que sur la boucle intracellulaire du STM 16. Des travaux utilisant la mutagenèse dirigée permet d'identifier en position 1238 l'acide aminé déterminant l'affinité de SUR pour les sulfonylurées (49,50).

Le site récepteur des ouvreurs est formé par la première partie de la boucle intracellulaire liant STM 13 et 14 et les STM 16 et 17 (50). A ce jour, on connaît chez les mammifères deux gènes encodant la sous-unité SUR. Le premier code pour le SUR pancréatique (SUR1) qui est très sensible aux sulfonylurées et peu sensible aux ouvreurs (à part le diazoxide) (41,51), le deuxième code pour le SUR des muscles (SUR2), dont l'épissage alternatif donne deux isoformes (SUR2A et SUR2B) qui ne diffèrent que dans les 40 derniers acides aminés (52,53). SUR2A est le récepteur des myocytes cardiaques et squelettiques (52), SUR2B celui des muscles lisses. Les récepteurs SUR2 diffèrent du SUR1 par leur grande sensibilité aux ouvreurs et leur sensibilité basse pour les sulfonylurées (tableau 2) (44).

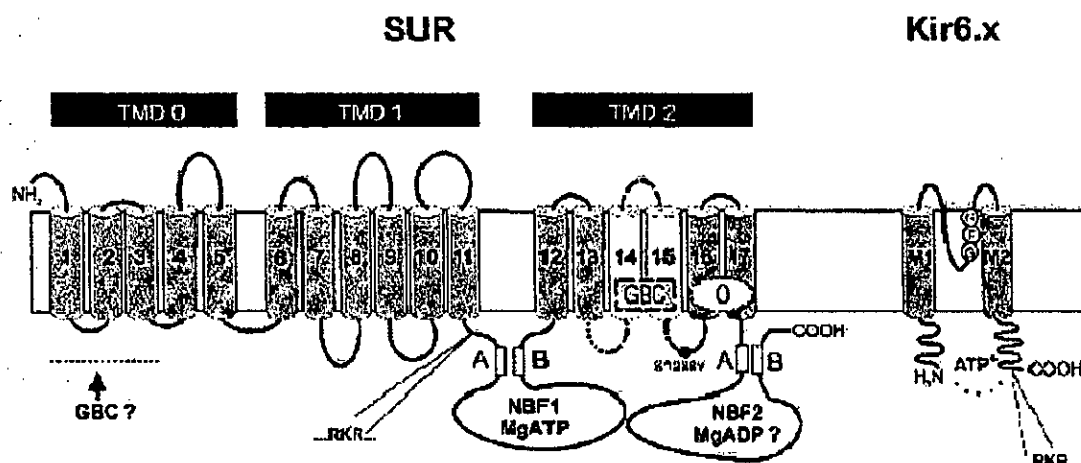


Fig 6 : Topologie membranaire des sous-unités SUR/Kir6.x du canal potassique K_{ATP} (54).

Selon le tissu considéré, les K_{ATP} sont formés par combinaison des sous-unités Kir6.1 ou Kir6.2 et SUR1 ou SUR2, donnant des canaux de propriétés électrophysiologiques et pharmacologiques distinctes.

Tableau 2 : Composition des K_{ATP} dans les différents tissus (41).

| Tissu | Composition du canal | Conductance unitaire pS | IC ₅₀ en ATP |
|------------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Cellule pancréatique β | (SUR1/ Kir6-2) ₄ | 80 | 30 μ M |
| Cardiocytes | (SUR2A/ Kir6-2) ₄ | 80 | 30 μ M |
| Muscles lisses vasculaires | (SUR2B/Kir6-1) ₄ | 20 | 1 mM |
| Non vasculaires | (SUR2B/Kir6-2) ₄ | 60-80 | 30 μ M |
| neurones | (SUR1/Kir6-2) ₄ | 80 | 30 μ M |

I-2-3- Modulation du canal K_{ATP}

I-2-3-1-Modulation par les nucléotides cytosoliques

Le canal potassique sensible aux variations d'ATP intracellulaire assure une relation essentielle entre le niveau bioénergétique de la cellule (ATP) dans laquelle il est présent et les caractéristiques d'excitabilité électrique de la membrane plasmique (Fig 7) (55).

Les canaux K_{ATP} sont inhibés par l'ATP intracellulaires en présence où absence des ions Mg^{++} , la constante d'inhibition de l'ATP est de l'ordre de 10 à 30 μM . tandis que la concentration d'ATP intracellulaire physiologique est d'environ 5 Mm. En principe tous les canaux K_{ATP} devraient être fermés même en période d'ischémie ou d'hypoglycémie.

Des études récentes ont démontré que l'augmentation du Mg-ADP (1-4 mM) est le facteur principal qui induit d'ouverture du canal en présence de concentrations bloquantes d'ATP, on peut donc considérer le Mg-ADP comme l'ouvreur physiologique du canal (47,56).

En plus de l'ATP, l'ADP libre le diadénosinpolyphosphate, le GTP libre et le GDP sont capables de réduire l'activité du canal K_{ATP} (32, 57,58). Le site de fixation des nucléoles est localisé sur le Kir6, plus probablement dans la région proximale intracellulaire C- terminal (59, 60,61).

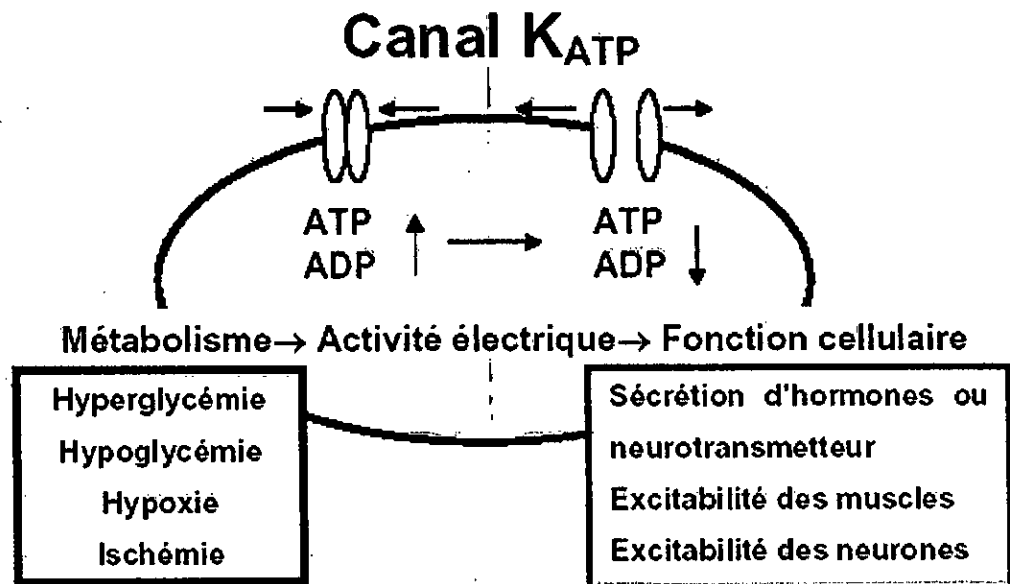


Fig 7 : Fonctionnement et régulation des canaux K_{ATP} (62).

Ainsi, on le pense maintenant que le rapport ATP/ADP intracellulaire est le déterminant de l'activité des canaux K_{ATP} , une diminution de ce rapport stimule l'activité du canal et vice versa. Dans les cellules β du pancréas par exemple, l'augmentation du rapport intracellulaire ATP/ADP induit la fermeture des canaux K_{ATP} , et la dépolarisation de la membrane cellulaire suivie par l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendant et la stimulation de l'exocytose de l'insuline (63,64,65).

I-2-3-2- Modulation par d'autres facteurs

A- Modulation par les hormones

D'autres causes, notamment hormonales, peuvent activer les canaux K_{ATP} sans modifier la concentration de l'ATP intracellulaire. Ce groupe d'hormone inclut, la somatostatine qui est un inhibiteur de la sécrétion d'insuline par les Cellules β . Elle se fixe sur son récepteur et active une protéine G provoquant l'activation des canaux K_{ATP} induit par la suite l'hyperpolarisation de la membrane cellulaire et une diminution de la probabilité d'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants nécessaires à la libération d'insuline (22,66,67).

Une autre hormone de découverte plus récente, la galanine, qui elle aussi inhibe la sécrétion d'insuline, est dotée donc d'un effet hyperglycémiant et fonctionne par le même mécanisme qui a été précédemment décrit pour la somatostatine (22, 66,68).

Dans ces deux cas, l'activation du canal potassique K_{ATP} est donc obtenue sans modification de concentration de l'ATP intracellulaire.

A- Modulation par les phospholipides

Des travaux récentes ont découvert une nouvelle classe de molécules qui modulent l'activité des canaux K_{ATP} (68,69). Hilgeman et Boule (70), Ventilateur et Makielki (71) montrent que l'application des phospholipides (PIPS), en particulier le phosphatidyl-inositol (PI)-4,5-biphosphate (PIP2) active les canaux K_{ATP} . Ils ont récemment prouvé que l'application de PIP2 a considérablement réduit la sensibilité du canal K_{ATP} à l'inhibition par l'ATP, la CI de ce dernier passant de 1-3 mM à 10 mM (72,73). Ces observations augmentent la possibilité qu'en plus de l'ADP, les PIPS membranaires peut jouer un rôle principal dans l'activation physiologique des canaux K_{ATP} (70,74).

L'effet inhibiteur des PIPS s'établit par interaction directe entre leurs groupements phosphates chargés négativement et la sous-unité α (K_{ir}) des canaux K_{ATP} (70, 72, 73, 75,76), réduisant par conséquent la sensibilité de ces canaux aux agents modulateurs. D'ailleurs, l'application de polycations comme le polylysine, qui se fixe sur les PIPS et neutralise leurs charges négatives, supprime leur effet sur les canaux K_{ATP} (71, 74,77).

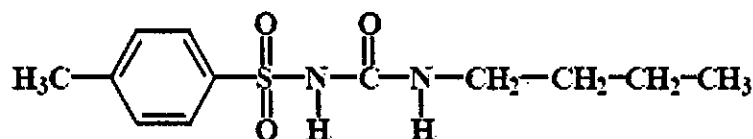
Le niveau des PIPS dans la cellule est sous la surveillance d'un ensemble d'enzymes comportant : la PLC et PI- kinase, dont l'activité est alternativement commandé par la protéine G et la tyrosine- kinase (78). Cette cascade de réactions d'activations montre clairement le lien entre le métabolisme lipidique et l'activité électrique des cellules (79,80).

I-3-3-3- Bloqueurs des canaux potassiques K_{ATP}

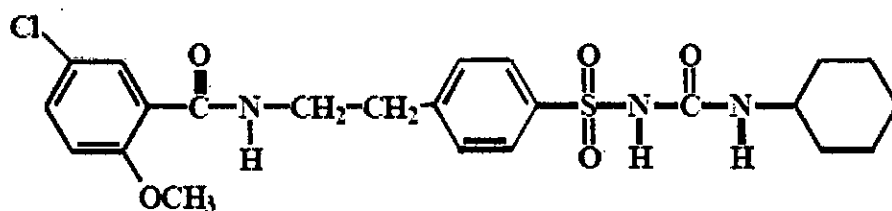
Les agents qui limitent le mouvement de potassium à travers le canal K_{ATP} ont été différemment décrits comme dresseurs, antagonistes ou inhibiteurs.

A- Les sulfonylurées

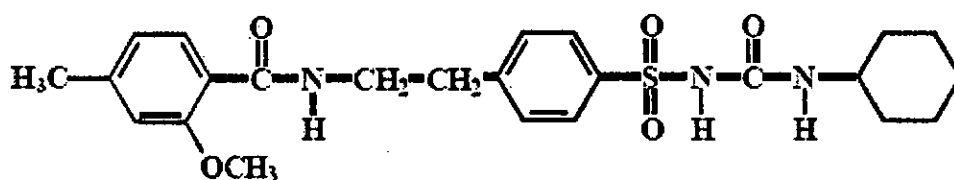
Les sulfamides hypoglycémiant (Fig 8) sont de vieux médicaments utilisés, depuis de nombreuses années, dans le traitement par voie orale du diabète sucré non insulino-dépendant (81, 82, 83). Ils appartiennent chimiquement à la famille des sulfonylurées et ont une structure chimique se rapprochant des sulfamides antibactériens et des diurétiques thiazidiques (84), ils ont comme motifs structuraux communs un groupe arylsulfonyl et un groupement urée. L'effet hypoglycémiant des sulfamides a été découvert à Montpellier vers 1945 par Jambon qui observa l'effet hypoglycémiant d'un sulfamide utilisé comme antibactérien, et par Loubatiere qui en précisa le mécanisme d'action en montrant que l'effet hypoglycémiant résultait d'une augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas (22).



Tolbutamide



Glibenclamide



Glipizide

Fig 8 : Structures chimiques de quelques sulfamides hypoglycémiants (81).

Les sulfamides suscitent un regain d'intérêt depuis les progrès réalisés dans la connaissance de leur mécanisme d'action avec la mise en évidence de leurs propriétés d'antagonistes des canaux potassiques K_{ATP} (22). Ces canaux jouent un rôle clé dans la sécrétion d'insuline par le pancréas, par ailleurs, ils sont en relation étroite avec une variété de maladies qui vont du diabète aux désordres liés à l'ischémie cérébrale, en passant par l'hypertension et les arythmies cardiaques (84).

Les sulfamides hypoglycémiants utilisés en thérapeutique peuvent être classés en fonction de leur durée d'action et de leur efficacité. Le tolbutamide est considéré comme le représentant typique de la première génération des sulfonylurées. Il était la thérapie la plus fréquemment utilisée dans le traitement du diabète type II. Le glibenclamide est la première sulfonylurée de la deuxième génération disponible dans le commerce, il est le médicament antidiabétique oral le plus prescrit dans le monde (83).

A1-Rôle des sulfonylurée dans la sécrétion d'insuline

C'est dans les cellules bêta du pancréas, dont la fonction principale est de sécréter l'insuline en réponse aux augmentations de la glycémie, que le rôle physiologique des canaux K_{ATP} est mieux compris (65,85).

En repos (en présence de 3mMde glucose, 37°C), suffisamment de canaux K_{ATP} sont ouverts (6-8 %) pour maintenir le potentiel de repos (-70 à -60 mv) (22, 84,86), et les cellules bêta du pancréas sont alors non excitables, elle n'engendre pas de potentiel d'action et ne secrète pas ou peu d'insuline.

L'élévation de la concentration sanguine du glucose ($[Glu] > 6mM$) augmente l'entrée de ce sucre et sa métabolisation par les cellules bêta du pancréas, ce qui entraîne une augmentation de la concentration de l'ATP intracellulaire et la fermeture des K_{ATP} (63), induit la dépolarisation de la cellule et l'apparition d'une activité électrique spontanée avec des potentiels d'actions répétitifs dont la longueur dépend en partie des concentrations en glucose. La dépolarisation déclenche l'ouverture des canaux calciques voltage-dependants (CCVD) (22), le potentiel seuil pour l'activation des CCVD est atteint quand moins de 3% des canaux K_{ATP} sont ouverts (79, 84, 87). L'élévation de la concentration cytosolique de calcium ionisé (Ca^{++}) dans les cellules β constitue le signal déclenchant de la sécrétion d'insuline (Fig 9) (22, 63, 88,89).

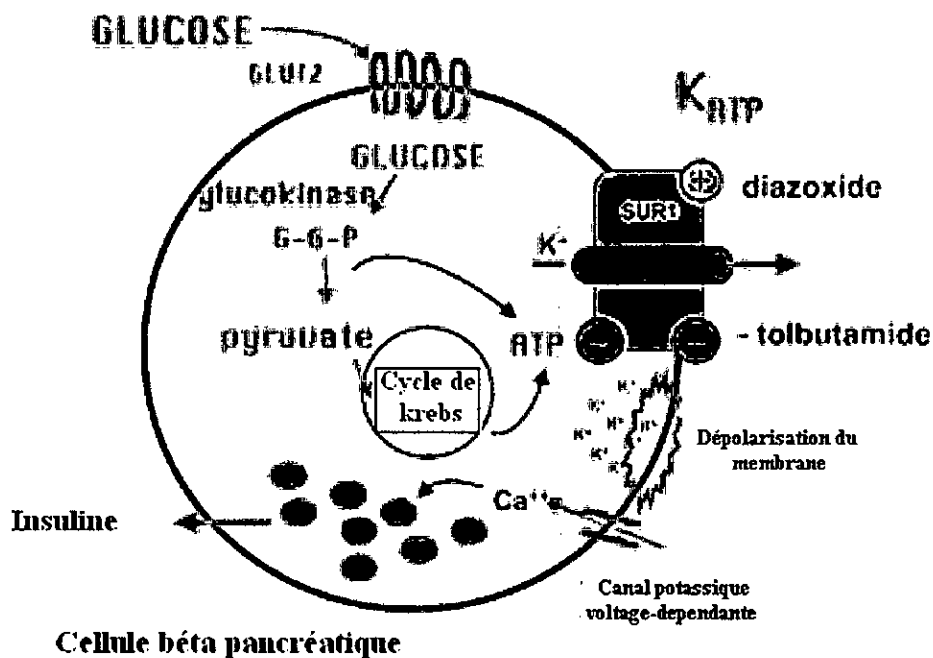


Fig 9 : Stimulation de la sécrétion d'insuline dans une cellule β par le glucose et les Sulfonylurées (88, 89).

Les sulfonylurées sont capables, comme le glucose, d'inhiber ces canaux potassiques et de provoquer la sécrétion d'insuline, mais contrairement au glucose, ils agissent directement. Ce sont des inhibiteurs puissants, efficaces à des concentrations de l'ordre de 1 à 100 micromolaire pour les produits de la première génération (tolbutamide), pour ceux de deuxième génération (glibenclamide), ils agissent à des concentrations plus faibles de l'ordre de 0.1 à 1 nanomolaire donc 10 à 15 fois inférieures (22).

A2-Rôle extra-pancréatique des sulfonylurées

C'est la présence des récepteurs de haute affinité aux sulfonylurées antidiabétiques qui, la première fois, a permis d'identifier la présence des canaux K_{ATP} dans le système nerveux central (CNC) (90). Dans le cerveau, les canaux K_{ATP} présents dans plusieurs régions et notamment dans l'hypothalamus (91), dans le néocortex (92) et dans l'hippocampe (93,94), siège d'évènement primaire et mémorisation et cible privilégiée des destructions cellulaires provoquées par l'anoxie

ou l'ischémie cérébrale. Les densités les plus grandes des canaux K_{ATP} se trouvent dans la substance noire et le globus pallidus (94).

Les canaux K_{ATP} du (CNC) possèdent classiquement la sous-unité SUR1 combinée avec la sous-unité Kir6.2, mais des canaux contenant le Kir6.1 ont été identifiés dans les interneurons cholinergiques du striatum (92,95). La plus grande partie des synapses situées dans la substance noire et le globus pallidus contient de l'acide γ -amino butyrique (GABA) ; le neurotransmetteur le plus classique. L'augmentation de la concentration de glucose extracellulaire stimule la sécrétion synaptique de GABA dans la substance noire, par un mécanisme similaire à celui de la sécrétion d'insuline par les cellules B. La fixation de ce dernier sur son récepteur situé dans la substance noire et le globus pallidus inhibe l'activité électrique des neurones dopaminergiques à ce niveau.

L'application des sulfonurées provoque la sécrétion du GABA de la substance noire. Les canaux K_{ATP} sont cette fois-ci situés au niveau synaptique, leur fermeture directe par les sulfonurées entraîne une dépolarisation de la synapse, une entrée de Ca^{++} par les canaux CCVD synaptiques et une sécrétion des neurotransmetteurs.

L'innervation GABA-ergique de la substance noire qui vient du stratum a une fonction antiépileptique essentielle (92). L'inhibition des neurones dopaminergiques par le GABA joue un rôle primordial dans la limitation de la propagation de la crise épileptique.

La diminution de la sécrétion synaptique du GABA résulte de la diminution de la concentration de glucose baignant la partie réticulée de la substance noire, diminuera l'inhibition des neurones dopaminergiques et par conséquent diminuera considérablement la protection contre les états convulsifs et épileptiques.

Ces événements peuvent expliquer l'état de convulsion observée en cas d'hypoglycémie importante chez les sujets diabétiques (22).

B- Autres inhibiteurs des canaux K_{ATP}

Les médicaments qui ont des effets antiarythmiques en favorisant la fermeture des canaux K_{ATP} du tissu conducteur cardiaque constituent la classe III des antiarythmiques, ils freinent la sortie du potassium et prolongent la durée du potentiel d'action, par conséquent, la durée de la période réfractaire, sans modifier la vitesse de conduction. On prend comme exemple, le Tedisamil qui est un dérivé de la spartéine (Fig 10) qui bloque différemment les canaux

potassiques du cœur et du muscle lisse avec un IC_{50} d'environ $10\mu M$ et qui est doté de propriétés bradycardisantes et antiarythmiques (96).

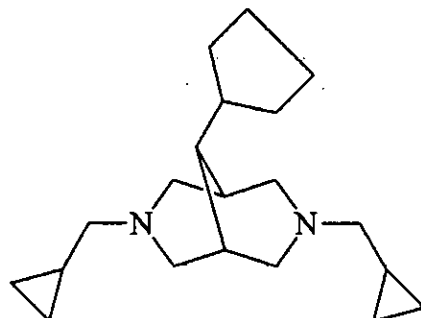


Fig 10 : Structure chimique de Tedisamil (6).

La technique de patch clamp a été utilisée pour étudier l'effet de l'ion tétraéthyl ammonium (TEA^+) et d'autres sels d'ammonium quaternaires sur les canaux K_{ATP} . Ces études suggèrent que les ions TEA^+ inhibent les canaux K_{ATP} d'une manière non sélective (97).

I-2-3-4-Activateurs des canaux K_{ATP}

A-Introduction

KCos pour « ouvreurs des canaux potassiques » comportent un groupe structuralement variés des substances qui activent le canal K_{ATP} (98). Leur action activatrice touche les canaux K_{ATP} d'une variété de tissus comprenant les cellules β -pancréatiques (99,100), Les neurones (101), les muscles lisses, les muscles squelettiques (102), et cardiaques (103,104). Ces substances augmentent la sortie du potassium de la cellule, ce qui provoque l'hyperpolarisation de la cellule, la réduction de l'activité électrique, et la réduction de l'activité des canaux calciques voltage-dependants. La diminution de la concentration cytosolique de Ca^{++} induit l'inhibition de l'activité des cellules sécrétoires et la relaxation des muscles (98,105).

B- Les différentes familles d'activateurs des canaux K_{ATP}

B1-Dérivés de l'acide nicotinique

Le nicorandil (Fig11), un vasodilatateur coronaire a été le premier médicament pour lequel on a montré une hyperpolarisation des muscles lisses et une augmentation de la perméabilité de

la membrane cellulaire aux ions potassiques en 1984, probablement par activation des canaux potassiques (106).

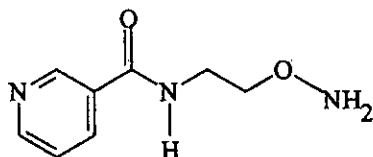


Fig11 : Structure chimique du nicorandil (6).

Il a été démontré que le groupe nitro porté par le nicorandil joue un rôle important car il permet d'activer la guanylate cyclase soluble, qui augmente la concentration de GMPc dans la cellule musculaire lisse, un effet qui conduit lui même à une relaxation des muscles lisses et entraîne une vasodilatation par la suite. Cet effet du nicrandil est exploité dans le traitement prophylactique des crises d'angine de poitrine (107).

B-2-Les benzopyranes

Le prototype représentant cette famille d'activateurs est le cromakalim ou (BRL34915) (fig11), il était le premier développé comme ouvreur spécifique et son mécanisme d'action a été rapporté en 1986 par Weston et Coll (108). Par comparaison avec le nicrandil, le cromakalim qui est 100 fois plus actif semble agir exclusivement par activation des canaux K_{ATP} .

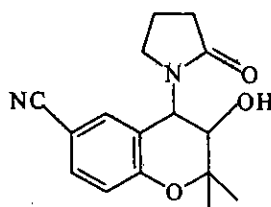
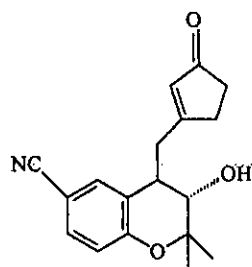
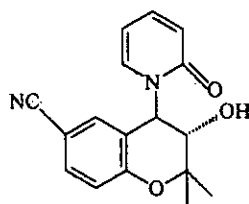


Fig11 : Structure chimique du cromakalim (6).

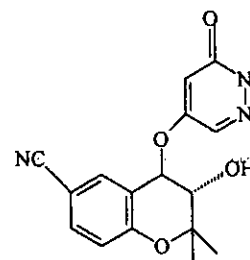
En raison de problème de toxicité, en particulier au niveau rénal, le développement du cromakalim a été suspendu en faveur de l'enantiomère l'évrogre, le BRL 38227 ou encore appelé levromaklim. Plusieurs analogues du cromakalim ont été synthétisés parmi lesquels le SDZPC0400, le plus actif étant le EMD52692 et beaucoup d'autres composés sont en développement (Fig13) (109,110).



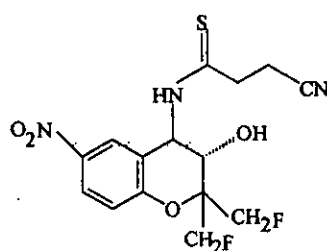
SDZPCO 400



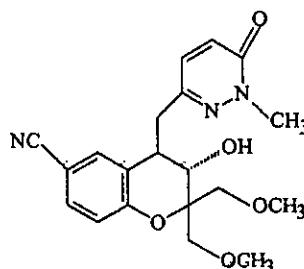
EMD 52692



EMD7283



HC-399



JTV506

Fig 13 : Structure chimique de quelques benzopyranes (6).

En plus de leur rôle hypotenseur par vasodilatation, les benzopyranes ont été étudiés en vue d'une utilisation dans la thérapie de l'asthme (111). En effet, certains benzopyranes comme le JTV506 peuvent abolir l'hyperactivité respiratoire provoquée expérimentalement à des faibles doses sans production d'effets secondaires cardiovasculaires comme le font ceux de la première génération (exemple : levcromakalim). Une nouvelle génération de benzopyranes avec une sélectivité pour la voie respiratoire pourrait constituer un traitement efficace contre l'asthme (112).

B-3- Les cyanoguanidines

Le pinacidil est aussi un activateur des canaux K_{ATP} , il est introduit en plusieurs pays européens comme médicament hypotenseur (Fig14). Cette pyridine substituée par une cyanoguanidine existe sous forme racémique, mais l'activité réside surtout dans l'énantiomère ((+), R) (87).

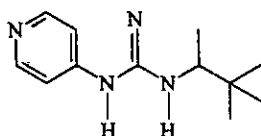


Fig 14 : Structure chimique du pinacidil (6).

Dans les muscles lisses, on a montré que le pinacidil active l'efflux potassique à des très basses concentrations (113), le produit peut ouvrir aussi des canaux K_{ATP} dans les cellules B du pancréas, dans les neurones et le cœur (114,115). En plus du pinacidil, d'autres composés plus puissants sont synthétisés, comme le P 1060 (116), et le P 1075 (Fig15) (117), ce dernier est un isomère du pinacidil qui ne possède pas de centre d'asymétrie. Il est 30 fois plus puissant que le pinacidil et relaxe fortement le vaisseau sanguin. Très récemment, le $[H^3]$ P1075 (le P1075 marqué au tritium) a été utilisé pour caractériser les interactions entre activateurs et inhibiteurs potassiques avec leurs récepteurs (118).

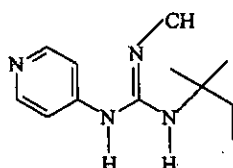


Fig 15 : Structure chimique de P1075 isomère du pinacidil (6).

B4-Les 1, 2,4-benzothiadizine-1,1-dioxydes

B4-1- Mode d'action et effets pharmacologiques

Cette famille d'activateurs potassiques est illustrée par le diazoxide (Fig16), un antihypertenseur dont l'administration chronique a été exclue en raison de son effet hyperglycémiant (119). Le diazoxide ressemble par sa structure chimique aux diurétiques thiazidiques. Il est néanmoins dénué d'effets natriurétiques et ne diminue la pression artérielle que par ses propriétés vasodilatatrices (120).

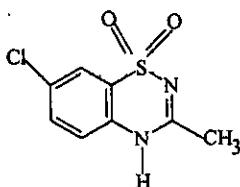


Fig 16: Exemple d'une 1, 2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde ; le diazoxide (6).

Le diazoxide inhibe la sécrétion d'insuline dans les cellules β du pancréas par ouverture des canaux K_{ATP} à ce niveau (121,122), induisant une hyperglycémie. Ces canaux sont ouverts par le diazoxide avec une EC_{50} de 20 μM en présence de 0,3 mM d'ATP (95) d'ailleurs, il induit l'hyperglycémie (123,124). La concentration provoquant la relaxation des muscles lisses est semblable à celle requise pour l'effet sur les cellules β pancréatiques (125,126).

Le diazoxide abaisse la résistance vasculaire périphérique en dilatant les artérioles, il exerce également une action relaxante sur d'autres types de cellules musculaires comme l'utérus par exemple, c'est pour cette raison, il est employé pour prévenir les contractions utérines prématurées chez la femme enceinte (120).

L'injection intraveineuse d'une dose de diazoxide diminue après quelques minutes la pression artérielle, et cette baisse peut persister 12 heures et même plus. Il active à la fois le système nerveux sympathique et le système rénine-angiotensine et provoque une rétention sodique (120).

Le diazoxide a été largement utilisé dans le traitement de l'urgence hypertensive, il est prescrit dans le traitement de différentes formes d'hypoglycémie (127). Son absorption après l'administration orale est bonne, néanmoins, le diazoxide n'est encore utilisé aujourd'hui dans le traitement de l'hypertension artérielle que par voie intraveineuse (120).

B4-2 Effets indésirables

Le diazoxide peut provoquer une hypotension sévère après injection intraveineuse, le risque existe de déclencher une crise d'angor, de provoquer un infarctus de myocarde ou un accident vasculaire cérébrale. Il faut donc éviter son emploi chez les malades affectés d'une insuffisance coronarienne ou de troubles consécutifs à une ischémie cérébrale.

Les effets indésirables comme la rétention sodée et l'hyperglycémie n'ont en général pas l'occasion de se manifester lorsque le traitement est de courte durée (120).

B4-3- Influence des substitutions sur l'hétérocycle 1, 2,4-benzothiadiazine-1,1- dioxyde

De nombreux dérivés de l'hétérocycle 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde auxquels appartient le diazoxide ont été synthétisés dans le but d'étudier leur activité antihypertensive, anti-inflammatoire et antimicrobienne. Par exemple, l'activité antihypertensive des 3-alkyl-1, 2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxydes dépend des substituants de la partie benzénique et de l'hétérocycle.

B4-3-1 – Influence des substituants en position 3

L'activité antihypertensive est réduite en cas des substitutions en position 3 avec les chaînes alkyles linéaires les plus longues, tandis que la ramification des chaînes, particulièrement en position α , tend à augmenter cette activité, de même un carbone tertiaire dans cette position semble être favorable. Les substituants alcényles présentent une activité comparable où légèrement inférieure à celle de leurs analogues saturés, l'introduction d'un oxygène, d'un halogène, d'un azote ou d'un soufre sur la chaîne alkyle saturée en position 3 entraîne une chute marquée de l'activité.

Les substituants arylalkyles présentent une activité modérée, les groupes aryles ou des hétérocycles directement liés en position 3 ont un effet négligeable sur l'activité (128, 129).

B4-3-2- Substitution de la partie benzénique de l'hétérocycle

L'introduction d'un halogène en position 6 ou 7 semble être favorable à une meilleure activité. Le remplacement d'un chlore par un brome ne modifie pas l'activité de façon significative. La présence d'un sulfonyle (SO_2NH_2) ou d'un méthylsulfonyle (CH_3SO_2) désactive la molécule même en présence d'un chlore en position 6 ou 7 (130).

Récemment, une grande série de composés reliés structurellement au diazoxide et ses dérivés ont été synthétisés en modifiant la structure de ces derniers par un remplacement bioisostérique du cycle chlorobenzénique avec un noyau pyridinique (Fig17) cette série de pyrido-1,2,4-thiadiazine-1,1-dioxyde a montré un effet activateur sur les canaux K_{ATP} avec une sélectivité remarquable pour quelques tissus, le degré de cette sélectivité dépend de la position de l'atome d'azote sur le cycle pyridinique et les chaînes aminoalkyles reliées à l'hétérocycle (131).

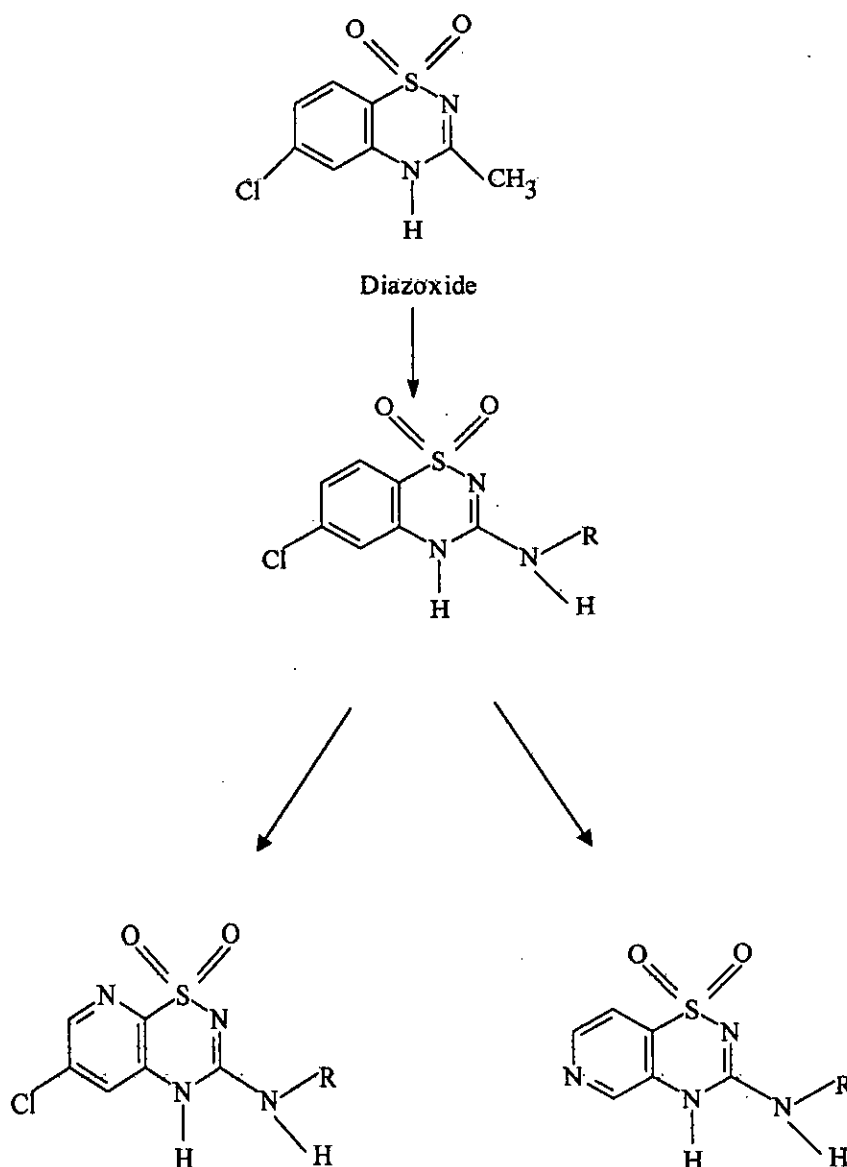


Fig 17 : Substitution bioisostérique du cycle chlorobenzénique par une pyridine ou Chloropyridine (131).

B4-3-3-Quelques utilisations pharmacologiques d'un groupe de dérivés de 1, 2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde

- **Contre le virus de l'hépatite C :**

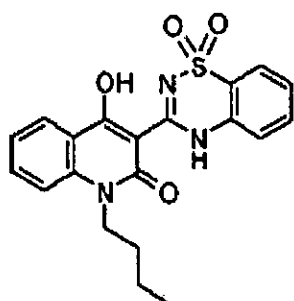
Le virus de l'hépatite C (HCV) a été identifié pour la première fois en 1989 comme l'agent principal responsable des infections de l'hépatite C (132). On estime actuellement que plus de 70

millions personnes dans le monde sont infectés par l' HCV qui peut mener à une cirrhose, à un carcinome hépatocellulaire (HCC) et à une insuffisance hépatique (133).

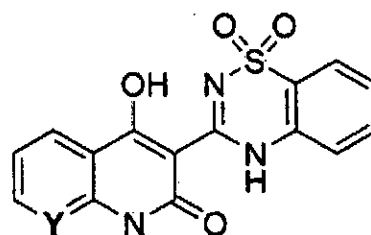
L'RNA polymérase ARN-dépendant(RdRp) de l'HCV joue un rôle essentiel dans la réplication et la croissance virale (134), cette enzyme a été structurellement caractérisée (135), et représente une excellente cible aux agents thérapeutiques anti-HCV (136). Cependant, les traitements contre l'HCV utilisés sont entravés par le problème de la toxicité et la manque de sélectivité.

Ils ont récemment montré que le benzothiadiazine est doté d'une activité inhibitrice forte et spécifique contre le RdRp de l'HCV, empêchant par conséquent la synthèse de l'ARN virale et bloque la réplication cellulaire. Le benzothiadiazine a été l'objet de divers modifications et substitutions afin d'augmenter leur pouvoir inhibiteur contre le RdRp et surmonter le problème de toxicité posé avec les divers traitements déjà existants.

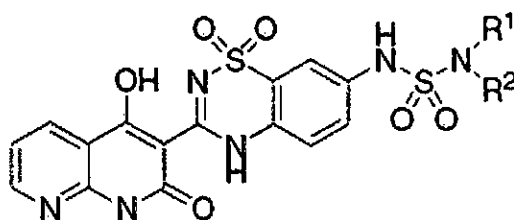
Les recherches dans ce sens ont donné une série d'analogues de benzothiadiazines telles que, le 1-butyl-3(1,1-dioxydo-2H-1, 2,4-benzothiadiazine-3-yl)-4-hydroxy-2(1H)-quinolinone (composé A) (137), et le hydroxyquinolon-3-yl-benzothiadiazine (composé B) (138). Pour ce dernier, l'addition d'un méthylsulfamide en position 7 du noyau benzothiadiazine augmente plus leur activité (composé C) (139) (Fig18).



Composé A



Composé B



Composé C

Fig 18: Structures chimiques de quelques dérivés du diazoxide ayant une activité contre le virus de l'hépatite C (134, 135).

- **Contre la tuberculose :**

La tuberculose est une maladie infectieuse causée par le germe *Mycobacterium tuberculosis*. Il se loge le plus souvent aux poumons, mais d'autres organes comme les ganglions, les reins et les os peuvent aussi être atteints.

La tuberculose peut se développer rapidement à la suite du premier contact avec le microbe où elle apparaîtra plusieurs années plus tard. La découverte des sulfamides antibactériens en 1930 était le début d'un des plus fascinants secteurs des agents chimiothérapeutiques contre la tuberculose (140).

Les 4H-1, 2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxydes considérés comme la classe cyclique des sulfamides, sont connus en tant qu'ouvriers de canal K_{ATP} et possèdent une activité antibactérienne (141, 142, 143). Dans l'effort de développer des nouvelles et plus efficaces thérapies contre la tuberculose, une série de dérivés de benzothiadiazine-1,1-dioxydes ont été synthétisés, ce groupe est issu par fixation d'un résidu pyridine et pyrazine sur le squelette principal du benzothiadiazine (144, 145). L'activité *in vitro* de ce groupe de molécules contre *Myobacterium tuberculosis*, *Myobacterium avium* a été évaluée. Un des composés (Fig19) a montré une activité anti-tuberculose efficace. Cependant, les études *in vivo* menées sur des souris infectées par la tuberculose n'ont pas montré d'activité significative, probablement en raison de la biodisponibilité faible de ces composés (146).

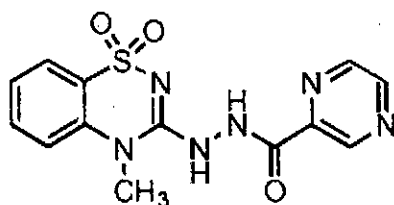


Fig 19 : Structure chimique d'un dérivé de diazoxide à une activité antituberculique (143).

B5- Autres composés agissants sur les canaux K_{ATP}

Les thioformamides constituent une nouvelle classe d'activateurs de canaux K_{ATP} récemment décrite. Les études conduisant à la découverte du RP49356, appelé aussi apicalim (Fig 20), active les canaux K_{ATP} au niveau des cellules cardiaques et doté d'un effet protecteur contre les effets résiduels d'une ischémie transitoire (119).

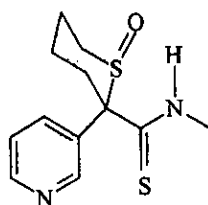


Fig 20 : Structure chimique du l'apicalim (RP49350) (6).

Un autre antihypertenseur connu depuis longtemps est le sulfate de minoxidil (Fig21). Le minoxidil est inactif *in vitro* comme vasorelaxant, cependant, la vasorelaxation *in vivo* est provoquée par son métabolite actif, le sulfaté de minoxidil. Ce dernier est aussi puissant que le cromakalim dans la relaxation d'aorte contractée par la noradrénaline (119).

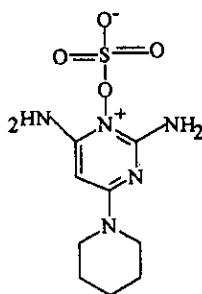


Fig 21 : Structure chimique du sulfate de minoxidil (6).

A- Rôle jouer par les KCOs dans le phénomène de préconditionnement ischémique

Dans la cellule cardiaque, le K_{ATP} pourrait jouer un rôle protecteur spécialement en cas l'hypoxie : la concentration de l'ATP diminuant (147), les canaux K_{ATP} sont activés et l'efflux de potassium s'oppose à la dépolarisation des cardiocytes, raccourcissant ainsi la durée du potentiel d'action (148, 149, 150, 151, 152), toutefois, il est bien connu que ce raccourcissement est très

largement responsable des anomalies d'électrogénèse observées pendant l'ischémie et qui sont associées aux fibrillations ventriculaires (153).

Donc l'activation des canaux K_{ATP} cardiaques protège le cœur contre les dommages myocardiques causés par une période d'ischémie, ce phénomène est appelé; le préconditionnement ischémique par lequel une première ischémie transitoire protège les cellules des dommages ischémiques induits par une seconde ischémie successive impliquerait (154,155), entre autres, l'activation des K_{ATP} . La perturbation métabolique associée à l'ischémie initiale conduit à l'ouverture des canaux K_{ATP} qui permettent une repolarisation des cellules, les protégeant de la seconde atteinte ischémique.

Une application des sulfonylurées peut annuler le raccourcissement du potentiel d'action dû à l'ouverture des canaux K_{ATP} , et intensifier les dommages des tissus en cas d'atteinte Cardiaque ischémique (153).

En cas d'ischémie cérébrale, le même rôle protecteur est joué par les canaux K_{ATP} , leur ouverture consécutive à la diminution de la concentration intracellulaire d'ATP met les cellules ischémiques en état d'hyperpolarisation, modère la consommation d'énergie et retarde la mort des cellules ischémiques. L'application des sulfonylurées élimine l'effet protecteur des K_{ATP} et intensifie de ce fait les dommages des tissus ischémiques (92, 154,155).

I-3- Les diurétiques :

I-3-1-Introduction :

Trois décennies se sont écoulées depuis la découverte du chlorothiazide, un des premiers diurétiques actifs par voie orale (105). Les traitements diurétiques augmentent l'élimination urinaire d'eau et de sodium, en agissant à différents niveaux de la surface lumineuse des cellules du tube rénal. Cet effet a pour conséquence la diminution de la volémie et de la surcharge sodique de l'organisme. Cette propriété est mise à profit dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque (156).

Avant d'étudier les principaux groupes de diurétiques, il convient de faire un rappel succinct de la physiologie du néphron pour préciser les mécanismes et les facteurs qui régulent les mouvements de l'eau et des ions à travers les membranes des cellules, et faciliter la compréhension des modes d'action des divers diurétiques (105).

I-3-2- Rappel de la physiologie rénale :

Les reins sont formés de la réunion d'un nombre considérable de tubes urinifères ou néphrons dont le nombre est supérieur au million par rein. Chaque néphron, organe microscopique de l'excrétion urinaire représente l'unité anatomique et physiologique du rein. C'est un canal non ramifié, très sinueux le long duquel on distingue différents segments. Au point de départ on observe un petit organe arrondi ou capsule de Bowmann, de laquelle se détache un tube fluxueux, le tube contourné proximal, se prolongeant par l'anse de Henlé, qui se termine par un deuxième tube contourné dite distal qui aboutit au tube collecteur (Fig 22) (157,158,159).

L'excrétion rénale joue un rôle fondamental dans l'organisme. Elle débarrasse le corps des produits de déchets, en particulier ceux qui résultent du métabolisme azoté (urée), elle régule la concentration moléculaire du milieu intérieur conditionnel par les variations de l'eau et des électrolytes du sang et intervient dans la régulation de l'équilibre acido-basique du milieu intérieur (159).



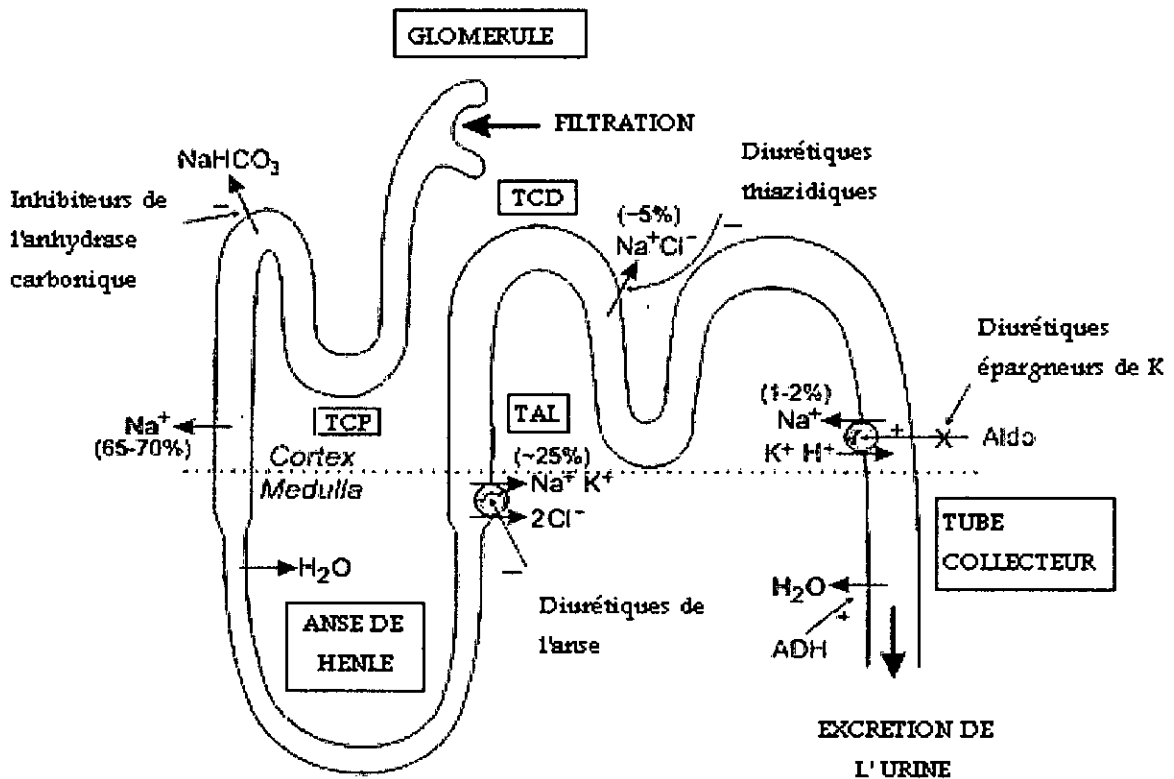


Fig 22: Division fonctionnelle du néphron (159).

L'urine est formée par l'action séquentielle des différentes composantes du néphron : filtration, réabsorption, et sécrétion (160,161).

- La filtration est un processus passif et non sélectif qui dépend de la concentration des constituants de part et d'autre du filtre ainsi que du débit sanguin. On nomme le fluide qui sort du glomérule, urine primitif ou filtrat glomérulaire dont la composition est à peu près celle du plasma, mais dépourvue des protéines et des substances de masse moléculaire supérieur à 69000. Il contient donc de l'eau, des sels minéraux (anions et cations), des nutriments (glucose, acides aminés,..) et des déchets azotés (urée, acide urique) (159).

- La réabsorption est un processus de transport actif saturable, consommant de l'énergie et nécessitant des transporteurs spécifiques. Elle touche la plupart des composants du filtrat qui ont un rôle nutritionnel, comme le glucose, et les acides aminés. Ces substances sont extraites de la

lumière tubulaire et pénètrent dans les capillaires voisins (159). La réabsorption se fait à plusieurs niveaux du tubule.

- Au niveau du tube proximal, 80% de l'eau filtrée revient dans le sang par diffusion passive, environ 65% de sodium filtré y est réabsorbé isoosmotiquement (en parallèle avec l'eau) et pour une grande partie par des processus actifs faisant intervenir une pompe Na^+/K^+ -ATPase et le contre-transport Na^+/H^+ (appelé encore échangeur sodium-proton) qui assure la réabsorption d'un sodium contre l'excrétion d'un proton H^+ . Le co-transport sodium/substrat (Na^+ -glucose, Na^+ -acides aminés, Na^+ -phosphate,..) assure la réabsorption d'un bon nombre de composés et d'ions. Le potassium y est également réabsorbé mais il est présent à une concentration beaucoup plus faible que le sodium.

- Au niveau de l'anse de Henlé, la branche descendante de l'anse est perméable à l'eau et aux électrolytes, ce qui permet le passage passif de l'eau et la réabsorption active du sodium. Dans la branche ascendante de l'anse, environ 25% de sodium filtré est réabsorbé activement au même temps que le chlorure et le potassium par un co-transporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ sans réabsorption de l'eau, ce segment est aussi appelé ; segment de dilution.

- Au niveau du tube contourné distal, environ 10% de sodium filtré est réabsorbé activement par un co-transporteur Na^+/Cl^- . En effet les cellules du tube distal possèdent des récepteurs cytoplasmiques pour l'aldostérone, qui est une hormone du cortex surrénalien, empêche la fuite urinaire de sodium, et agit essentiellement par l'ouverture ou la fermeture des canaux à sodium, selon les besoins de ce dernier. Donc, les cellules ont la faculté d'accroître ou de diminuer la réabsorption du sodium à ce niveau.

- Au niveau du tube collecteur : l'intérêt de ce segment réside dans sa situation juste en aval de l'urine définitive, permettant les divers ajustements du bilan hydrique et sodique, sous l'influence de la vasopressine-post-hypophysaire (ADH) qui est une hormone antidiurétique permet d'augmenter la réabsorption de l'eau à travers les cellules de tube collecteur qui possèdent des récepteurs spécifiques à l'ADH. Le volume de l'urine est régulé selon l'état d'hydratation corporelle (160).

• La sécrétion tubulaire : de nombreux substances, le plus souvent étrangères à l'organisme (médicaments, polluants, ..) sont à la fois filtrés par le glomérule et sécrétées par les cellules du

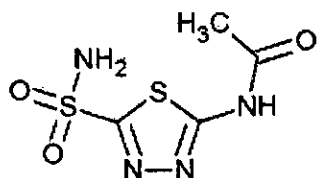
tube proximal par un mécanisme actif. L'excrétion du potassium est essentiellement d'origine distale, elle est sous la dépendance de l'aldostérone qui contrôle l'échange entre la sécrétion d'ions K^+ et H^+ et la réabsorption d'ions Na^+ (105,162).

I-3-3-Principaux groupes de diurétiques

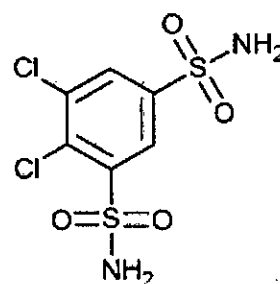
La classification des diurétiques s'avère délicate, celle basée sur le mode d'action n'est guère exploitable, ainsi que celle repose sur la structure chimique des composés, La classification basée sur le lieu d'action peut paraître plus séduisante même qu'elle à ses limites du fait que de nombreux diurétiques agissent manifestement à différents niveaux du tubule (105).

I-3-3-1-Diurétiques agissent au niveau de tube contourné proximal :

Le chef de file de cette classe de diurétiques est l'Acétazolamide (Fig 23), leur absorption digestive est complète et rapide, leur fixation aux protéines plasmatiques est presque totale (95%) et leur durée d'action varie entre 6h à 12h (163).



Acétazolamide



Dichlorophenamide

Fig 23 : Structure des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique disponible en pharmacie(160).

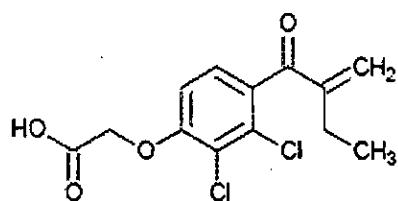
L'Acétazolamide est le seul diurétique à affecter de façon significative la réabsorption proximale, il agit par inhibition de l'anhydrase carbonique cytoplasmique et membranaire

réduisant de ce fait la production d'ions H^+ et limite l'activité du transporteur Na^+/H^+ . Il provoque par conséquent la diminution de la réabsorption proximale de sodium et une natriurèse accrue, malgré l'existence de mécanismes compensateurs plus distaux, accompagné d'une augmentation de l'excrétion distale du potassium. L'inhibition de l'excrétion des protons H^+ , aura pour effet, l'augmentation du pH urinaire, une diminution de l'ammonurie, une bicarbonaturie significative et une tendance à l'acidose plasmatique. Un effet additionnel des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique est d'augmenter l'excrétion de PO_4^{3-} mais le mécanisme n'a pas encore été élucidé.

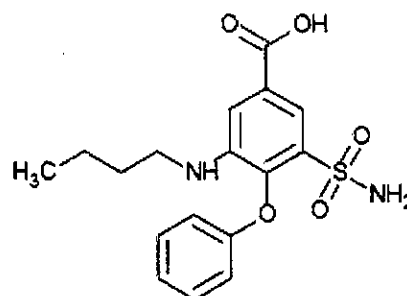
L'acétazolamide est un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique, mais son effet diurétique n'est obtenu qu'à des doses élevées ; car le tube proximal contient une grande quantité de cet enzyme. Par conséquent, il est utilisé avec les diurétiques agissant sur le tube distal pour produire une natriurèse considérable. Toutefois, cette classe de diurétique est utilisée dans le traitement du Glaucome car elle est dotée d'un rôle important dans la formation de l'humeur aqueuse (160).

I-3-3-2-Diurétiques de l'anse :

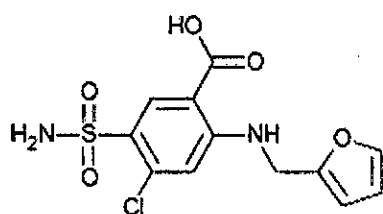
Se sont des dérivés sulfamidés, plusieurs familles de molécules sont appartenent à cette classe de diurétique, dont la molécule type est le Furosémide (Fig 24). Ils sont rapidement réabsorbés par voie orale et atteignent la lumière tubulaire rénale sous la forme active soit par filtration glomérulaire, soit par sécrétion tubulaire.



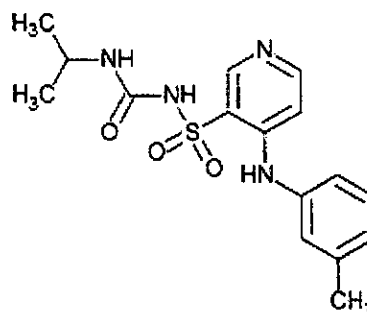
Acide éthacrynique



Bumétamide



Furosémide



Torasémide

Fig 24 : Structure des inhibiteurs du co-transport $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ disponibles en pharmacie (160).

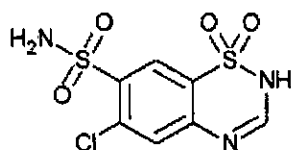
Ils agissent sur la branche ascendante large de l'anse de l'Henlé par inhibition du co-transporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, en se fixant probablement sur le site chlorure du co-transporteur. Leur effet diurétique est plus important que celui des autres classes de molécules, leur effet natriurétique est très important et de courte durée ; de quelques heures seulement. L'inhibition du transport actif du NaCl provoque une augmentation associée de l'excrétion de Mg^{++} et de Ca^{++} , d'où la grande utilisation de cette classe dans le traitement de l'hypercalcémie aigue. Certaines molécules causent aussi une excrétion accrue de HCO_3^- et de PO_4^- mais par un mécanisme qui n'est pas encore connu (162,163). L'excrétion de K^+ est aussi augmentée, en partie par l'inhibition du co-transporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, mais aussi par la dépolarisation du tube distal causée par l'augmentation de la concentration de Na^+ .

Ils sont utilisés, entre autre, pour l'œdème, l'insuffisance cardiaque et l'hypercalcémie, et comme la majorité des produits pharmacologiquement actifs, les diurétiques de l'anse ont aussi

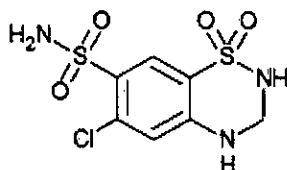
des effets indésirables résumés dans la déshydratation extra-cellulaire, l'hyponatrémie, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, et l'hypersensibilité (105,156, 162).

I-3-3-Diurétiques thiazidiques :

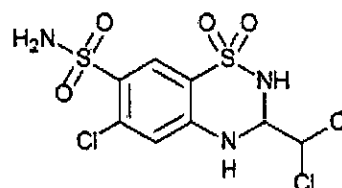
Les diurétiques thiazidiques regroupent plusieurs familles de molécules; ils ont en commun un groupement sulfamide non substitué, leur effet diurétique est dû à leur capacité d'inhiber le transport du NaCl au niveau du tube contourné distal, ils agissent aussi au niveau du tube proximal, mais l'action a ce niveau est beaucoup moins importante (160, 164,165). La molécule type de cette de diurétiques est le Chlorothiazide (Fig25).



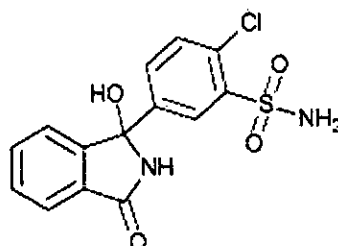
Chlorothiazide



Hydrochlorothiazide



Trichlorométhiazide



Clorthalidone

Fig 25 : Structure des inhibiteurs du co-transporteur Na^+/Cl^- disponibles en pharmacie (160).

Initialement, ces substances sont nées des efforts pour synthétiser des inhibiteurs plus puissants de l'anhydrase carbonique. Cependant, l'effet diurétique est nettement dissocié de la capacité d'inhibition l'anhydrase carbonique, exceptés certaines molécules qui ont un léger effet inhibiteur de l'anhydrase carbonique se traduit par une excrétion de HCO_3^- et de PO_4^{--3} au niveau du tube proximal (160, 164,165).

A- Propriétés pharmacocinétiques :

Tous les thiazides sont résorbés lorsqu'ils sont administrés par voie orale, mais ils présentent des différences dans leur métabolisme. Tous ont sécrétés par le système sécrétoire des acides organiques et entrent en compétition avec la sécrétion d'acide urique. Pour y être actifs, ils doivent parvenir au pôle urinaire des cellules du tube contourné distal du néphron.

B- Propriétés pharmacodynamiques :

Les diurétiques thiazidiques réduisent la réabsorption de Na^+ et Cl^- , essentiellement en inhibant leur co-transport, surtout au niveau de la partie initiale du tube contourné distal où il reste moins de 10% du Na^+ et de Cl^- filtrés par le glomérule. Le mécanisme et leur lieu d'action expliquent leur effet diurétique relativement modéré. Par ce mécanisme, les thiazides augmentent modérément la diurèse aqueuse, augmentent l'élimination urinaire de sodium, de chlorure, et dans une moindre mesure de potassium. Ils augmentent également l'élimination urinaire de bromure, d'iodure, de bicarbonates, et des protons H^+ .

L'administration de ces diurétiques à long terme entraîne une diminution de l'excrétion du Ca^{++} et une augmentation de l'excrétion du Mg^{++} mais les mécanismes impliqués restent inconnus (159,164).

C- Indications thérapeutiques :

Les thiazides largement utilisés, en particulier dans le traitement de l'hypertension artérielle ; ils sont prescrit aussi en cas d'insuffisance cardiaque, d'hypercaliurie, et diabète insipide.

D- Effets indésirables :

Les thiazides peuvent entraîner divers effets indésirables : déplétion potassique et alcalose métabolique, diminution de la tolérance aux glucides, hyperuricémie, hyponatrémie, et des réactions allergiques (105,156).

I-3-3-4-Diurétiques distaux (appelés également épargneurs potassiques) :

Cette classe de diurétiques comporte les diurétiques anti-aldostérone et les diurétiques dont l'action est distal mais indépendante de l'aldostérone. Les diurétiques agissant au niveau du TCD et de la partie initiale du tube collecteur, inhibant la sécrétion tubulaire du potassium et des protons H^+ et sont donc hyperkaliémisants (156).

Les diurétiques anti-aldostérone sont représentés par le Spironolactone (Fig 26), ils augmentent l'excrétion des ions sodium, bicarbonate, et de l'eau. Ils diminuent celle des ions potassium, hydrogène, et calcium. L'élimination des ions chlorure est peu modifiée, ils sont couramment exploités pour corriger l'hypokaliémie.

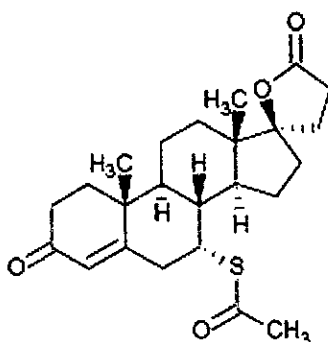
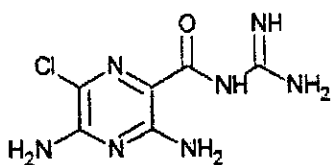
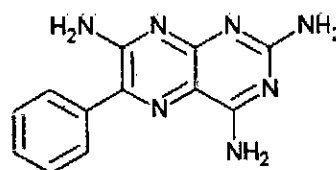


Fig 26 : Structure de la spironolactone (168).

L'autre classe des diurétiques distaux est formée par l'Amiloride et le Triamtérène (Fig 27), agissent sur la membrane du tube contourné distal par blocage des canaux Na^+ principaux ou par inhibition du co-transporteur sodique (Na^+ /protons), ce qui a pour conséquence, d'augmenter l'excrétion urinaire de $NaCl$. Cependant, cette augmentation de l'excrétion est plutôt modeste. En contre partie, l'excrétion du K^+ , H^+ , Ca^{++} , et de Mg^{++} est diminuée (160).



Amiloride



Triamtérène

Fig 27 : Structure des diurétiques distaux à action direct disponible en pharmacie (160)

En raison de leur site d'action qui se trouve dans la partie distal du néphron, les diurétiques distaux ne causent pas des modifications appréciables des paramètres hémodynamiques du rein.

I-3-3-5-Autres diurétiques :

- Les diurétiques osmotiques (urée, glucose, isosorbide, et le mannitol) sont librement filtrés au niveau glomérulaire, et subissent une faible réabsorption ; ils contribuent donc à l'osmolarité urinaire dont le mannitol (Fig 28) est le plus utilisé.

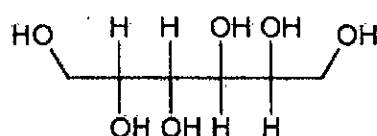


Fig 28 : Structure chimique du mannitol (105)

L'effet du mannitol s'exerce au niveau du tube proximal et de l'anse de Henlé, dans le tube proximal, l'augmentation de la pression osmotique de l'ultrafiltrat limite la diffusion passive de l'eau vers l'espace intracellulaire, ce qui diminue le gradient de concentration de Na^+ entre l'ultrafiltrat et le cytoplasme des cellules du tube proximal et l'absorption de Na^+ est donc diminuée. Ces médicaments doivent être administrés à des doses suffisamment élevées pour produire un effet diurétique appréciable, qui se traduit par une augmentation de l'excrétion de la plupart des électrolytes, entre autre, le Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- , HCO_3^- , et PO_4^{3-} (156,160).

- Parmi les dérivés xanthiques (théobromine, théophylline, caléine) qui exercent une activité diurétique, la théophylline (Fig 29) reste le composé le plus utilisé.

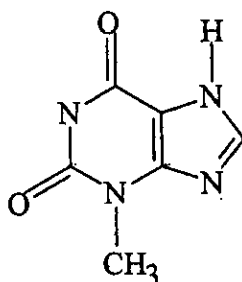


Fig 29 : Structure de théophylline (105)

Elle provoque une augmentation du flux sanguin rénal par relâchement du muscle lisse de l'artériole afférent, mais on admet également qu'elle agit directement sur la réabsorption tubulaire du NaCl, principalement au niveau proximal par le relais de l'AMPc.

- La cicléamine constitue le premier représentant d'une nouvelle série chimique, celle des furo[3,4-C]pyridines à activité antihypertensive exerçant parallèlement un effet salidiurétique, plus marqué à des posologies élevées (105).

MATERIEL
ET METHODES

II- Matériel et méthodes

II-1- Les animaux

Notre étude a été réalisée sur des rats wistars de souche Albinos, males ou femelles pesant entre 200-250 g. Les rats sont réparties en plusieurs groupes de 3 rats chacun, dans des cages en plastique ou métallique. Ils ont libre accès à l'eau et à la nourriture. La température de l'animalerie est maintenue à 22°C.

II-2 Produits chimiques

Nous avons testé 9 molécules issues par synthèse chimique qui a été effectuée au niveau de laboratoire de la chimie organique de l'université de Jijel. Ils sont regroupés dans le tableau 3.

Nous avons utilisé comme médicaments de référence, le Glibenclamide, le Tolbutamide et le diazoxide pour le test de la glycémie. Pour le teste de diurèse, nous avons utilisé un diurétique thiazidique ; comportant l'hétérocycle thiazidique qui existe dans la structure chimique de nos produits testés, qui est l'hydrochlorothiazide

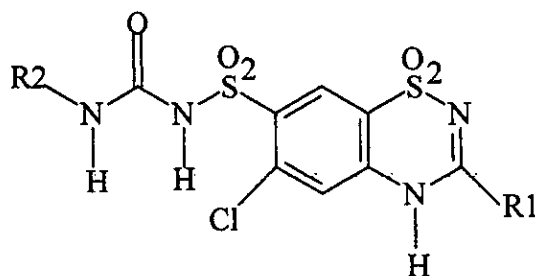
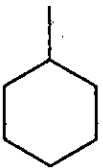
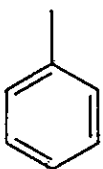
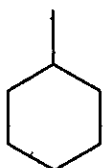


Tableau 3 : Structure chimique des composés à tester obtenus par synthèse chimique

| Composé | R1 | R2 | Formule brute |
|---------|-----------------|---|--|
| PA1 | CH ₃ | -CH(CH ₃) ₂ | C ₁₂ H ₁₅ ClN ₄ S ₂ O ₅ |
| PA2 | H | -CH ₂ CH ₂ CH ₃ | C ₁₁ H ₁₃ ClN ₄ S ₂ O ₅ |
| PA3 | H | -C(CH ₃) ₃ | C ₁₂ H ₁₅ ClN ₄ S ₂ O ₅ |
| PA4 | CH ₃ | -C(CH ₃) ₃ | C ₁₃ H ₁₇ ClN ₄ S ₂ O ₅ |
| PA5 | H |  | C ₁₄ H ₁₇ ClN ₄ S ₂ O ₅ |
| PA6 | H | -CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅ | C ₁₂ H ₁₃ ClN ₄ S ₂ O ₇ |
| PA7 | H |  | C ₁₄ H ₁₁ ClN ₄ S ₂ O ₅ |
| PA8 | CH ₃ |  | C ₁₅ H ₁₉ ClN ₄ S ₂ O ₅ |
| PA9 | CH ₃ | -CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅ | C ₁₃ H ₁₅ ClN ₄ S ₂ O ₇ |

II-3-Préparation des solutions administrées

D'après la littérature, les sulfonylurées qui sont des composés insolubles dans l'eau distillée, sont bien solubles dans le DMSO (diméthylsulfoxyde) et les solvants organiques halogénés comme le chloroforme et le dichlorométhane (22).

Pour préparer les solutions administrées, nous avons donc utilisé le DMSO. A cause de la toxicité de ce dernier, nous essayons de réduire son volume au maximum possible.

Une telle solution donc est préparée en solubilisant une quantité de composé à administré, qui varie selon les doses administrées 15, 25, 50, ou 75 mg/kg, dans un volume suffisant de DMSO (100 µl).

On prépare de la même manière les solutions des substances de référence.

II-4- traitements des animaux

II-4-1-Evaluation de l'effet des composés sur la glycémie

Notre étude vise à évaluer l'effet des différents composés sur le taux sérique du glucose, ainsi que l'évaluation des changements accompagnées à la variation des doses des produits sur cet effet.

Pour chaque dose administrée, les animaux sont regroupés en cinq lots de 3 rats chacun. Les animaux ont un libre accès à l'eau, et sont mis à jeûn 18h avant le teste. Nous avons utilisé deux voies d'administrations ; orale et intrapéritonéale.

α- Administration par voie orale

L'administration se fait par gavage gastrique à l'aide d'une sonde métallique. Pour chaque composé, on prépare une solution à 15 mg /kg par solubilisation de 15mg/kg de composé à tester dans 100µl du DMSO.

Les animaux sont classés en 6 lots et traités comme suit :

- Lot 1: lot témoin, les animaux reçoivent 1 ml de l'eau distillée.
- Lot 2 : les animaux reçoivent 100µl de DMSO.
- Lot 3 : animaux traités avec une solution de Tolbutamide à la dose thérapeutique ;
50 mg/kg.

- Lot4 : animaux traités avec une solution de Glibenclamide à la dose thérapeutique ; 025 mg/kg.
- Lot 5 : animaux traités avec une solution de diazoxide à une dose de 25mg/kg (la dose thérapeutique) (166).
- Lot 6 : animaux traités avec une solution du composé testé à une dose de 15 mg/kg.

Ce même protocole est utilisé pour tester nos composés aux doses 25, 50 et 75 mg/kg, sauf les animaux du lots 6 qui sont traités cette fois avec des solutions des composés préparées par solubilisation dans 100 µl de DMSO de 25, 50, et 75 mg/kg de produit successivement.

β- administration par voie intrapéritonéale

L'administration se fait par injection intrapéritonéale à l'aide d'une seringue à insuline (0.5 CC). Pour chaque composé, aux doses 15, 25, 50 , et 75 mg/kg, les animaux sont traités avec 100 µl d'une solution de composé préparé aux 15, 25, 50 ou 75 mg /kg successivement selon le même protocole décrit pour la voie orale.

Les prélèvements du sang se font juste avant l'administration, une heure, deux heure, et trois heure après (167) au niveau du sinus caverneux à l'aide d'un tube capillaire. La lecture de la glycémie se fait directement sur glucomètre Accu Check active et les résultats sont exprimés en g/l.

II-4-2-Evaluation de l'effet des composés sur la diurèse

Ce test consiste à évaluer l'effet des différents composés administrés par deux voies différentes aux différentes doses sur la diurèse aqueuse, on mesure le volume d'urine émis par les rats mis en surcharge hydrique-sodique puis traités par les différents composés à différentes doses.

Les animaux ont libre accès à l'eau et à la nourriture juste avant le test, ils sont répartis en quatre lots de 3 rats chacun.

α - Administration par voie orale

Préparés à 15 mg /kg, 100 μ l d'une solution de chaque composé est administré par gavage gastrique selon le protocole suivant :

- Lot1 : le lot témoin 1 ; les animaux recevant 1 ml d'eau distillée.
- Lot2 : le lot témoin 2 ; les animaux recevant 40 ml/kg d'une solution de NaCl 9‰ par voie orale seule.
- Lot3 : animaux traités par 40 ml/kg de solution de NaCl 9‰ suivie immédiatement de l'hydrochlorothiazide à une dose de 15 mg/kg
- Lot4 : animaux recevant 40 ml / kg de la solution NaCl 9‰ immédiatement suivie par une traitement du produit testé à 15 mg /kg.

Les prises des volumes émis par les animaux se font chaque heure après l'administration durant quatre heures (167).

β -Administration par voie intrapéritonéale

Le même protocole précédent est suivi, sauf les composés testés ainsi que l'hydrochlorothiazide qui sont administrés par injection dans le péritoine à l'aide d'une seringue à insuline.

Les urines émises sont aussi mesurées chaque heure après l'administration pendant 4 heures. Pour évaluer l'effet diurétique des composés aux doses 15, 25, 50, et 75 mg /kg, on administre aux rats, par voie orale ou intrapéritonéale, 100 μ l des solutions préparées à 15, 25, 50, et 75 mg/kg successivement.

II-4-3- Etude de l'effet des composés sur le pH urinaire et les taux urinaire de l'acide urique, du sodium et du potassium

Les études sont effectuées sur les urines récoltées à la quatrième heure après traitements par les différents produits aux doses 15, 25, 50 et 75 mg/kg par deux voie d'administration ; orale et intrapéritonéale.

Les mesures du pH urinaire se font directement par pH mètre.

II-5-Les dosages

II-5-1-Dosage du sodium et potassium urinaire

Les dosages de sodium et de potassium sont effectués sur des urines diluées 1/10 dans l'eau distillée par photométrie de flamme. Les valeurs de la natriurèse et de la kaliurèse sont exprimées en m mol/l.

➤ **Principe de la méthode**

La spectrophotométrie de flamme repose sur la radiation émise par l'élément à doser, lorsqu'on vaporise l'échantillon préalablement dissous par une flamme. Cette dernière prend une coloration caractéristique qui dépend de la nature des atomes qui la traversent d'une intensité proportionnelle à leur concentration.

II-5 -2-Dosage de l'acide urique

L'acide urique est dosé par une méthode colorimétrique après une dilution de 1 /50 de l'urine par l'eau distillée.

➤ **Principe du dosage**

En présence de l'uricase, l'acide urique est oxydé en allantoiné est peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, sous l'action de la peroxydase, oxyde un chromogène (3,5-dichloro-2-hydroxybenzène sulfonate et amino-antipyrine) pour former un complexe coloré (Schéma 1).

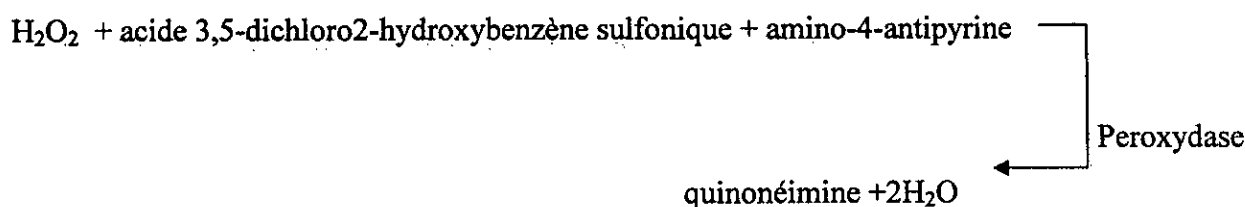


Schéma 1

➤ **Mode opératoire**

Dans des tubes à essai on mesure les volumes suivants :

| | Dosage | Etalon | Blanc |
|-------------|--------|--------|-------|
| Echantillon | 25µl | - | - |
| Etalon | - | 25µl | - |
| Réactif | 1ml | 1ml | 1ml |

La lecture des densités optiques(DO) se fait après incubation de 5 nm à 37°C ou 10-15 à température ambiante avec un spectrophotométrie UV à une longueur d'onde de 510 nm. On déduisant les concentrations de l'acide urique selon la formule :

DO A

$$\text{---} \times 6 \times 50 = \text{valeur d'acide urique en mg/dl}$$

DO E (en multiplie par 10 pour avoir des résultats en mg/l)

Telles que:

DO A : la densité optique de l'échantillon

DO E : la densité optique de l'étalon

6 : concentration de l'étalon

50 : facteur de dilution (l'inverse de la dilution 1/50)

II-5- Evaluation statistique

Les résultats numériques et graphiques sont présentés sous forme de moyenne ± écart type. Nous avons également fait la comparaison des moyennes par le test de Student, pour tester la signification de la différence entre la moyenne des deux lots traité et témoin. Pour cela on doit calculer la valeur de t qui est donnée par la formule suivante :

$$t = \frac{|\bar{X}_A - \bar{X}_B|}{\sqrt{\frac{s_A^2}{N_A} + \frac{s_B^2}{N_B}}}$$

Avec : $s^2 = s_A^2 (N_A-1) + s_B^2 (N_B-1) / [(N_A-1) + (N_B-1)]$

X_A : moyenne pour le lot témoin.

X_B : moyenne pour le lot traité.

$|X_A - X_B|$ signifie la valeur absolue de la différence entre les deux moyennes.

N : le nombre de rats.

Après le calcul de t, on cherche dans la table de t la valeur correspondante au degré de liberté qui est égale à : $N_A + N_B - 2$.

La valeur trouvée par le calcul de t nous renseigne sur la signification de la différence entre le lot témoin et le lot traité selon le risque d'erreur P.

$P > 0.05$: la différence n'est pas significative (ns).

$0.05 > P > 0.01$: la différence est significative (*).

$0.01 > P > 0.001$: la différence est hautement significative (**).

$P \leq 0.001$: la différence est très hautement significative (***) .

RESULTATS

III-Résultats

III-1-Variation de la glycémie en fonction du temps

Les résultats des dosages de la glycémie des animaux traités par voie orale avec les différents composés aux doses croissantes 15, 25, 50, et 75 mg/kg, ainsi que celles obtenus après traitement par les médicaments de références sont rapportés dans les tableaux 4, 5, 6, et 7.

Administré aux animaux à une dose de 50 mg/kg, le tolbutamide provoque une hypoglycémie remarquable dès la première heure après son administration, cet effet persiste jusqu'à la troisième heure où on note une valeur de glycémie de 0.42 ± 0.07 contre celui de 0.78 ± 0.080 g/l chez le témoin.

Des résultats similaires sont obtenus avec une traitements par le Glibenclamide à une dose de 0.25 mg/kg, où les valeurs de la glycémie chutent dès la première heure et persiste durant les 3 heures qui suivent l'administration, où on note une valeur de glycémie de 0.44 ± 0.073 g/l à la troisième heure après l'administration.

Le diazoxide testé à une dose de 25 mg/kg provoque une forte hyperglycémie dès la première heure et persiste quasiment jusqu'à la 3^{ème} heure.

Nos composés synthétisés administrés aux doses croissantes (15, 25,50, et 75 mg/kg), n'engendrent pas des modifications appréciables sur les valeurs de la glycémie en comparaison avec le lot témoin. Exceptés des légères fluctuations, la glycémie demeure quasiment constante lors du traitement par les neufs composés durant les 3 heures qui suivent l'administration

Tableau 4 : variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie orale.

| composé administré | glycémie avant l'administration (g/l) | glycémie après l'administration (g/l) | | |
|--------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | 1h après | 2h après | 3h après |
| Témoin | 0.79 ± 0.045 | 0.83 ± 0.095 | 0.74 ± 0.056 | 0.78 ± 0.080 |
| DMSO | 0.97 ± 0.079 | 1.03 ± 0.086 | 1.00 ± 0.103 | 0.93 ± 0.102 |
| Glibenclamide | 0.80 ± 0.138 ^{Ns} | 0.49 ± 0.07** | 0.44 ± 0.057** | 0.44 ± 0.073** |
| Tolbutamide | 0.96 ± 0.13 ^{Ns} | 0.63 ± 0.09** | 0.54 ± 0.10** | 0.42 ± 0.07** |
| Diazoxide | 0.84 ± 0.08* | 2.29 ± 0.04*** | 2.28 ± 0.06** | 1.70 ± 0.01** |
| PA1 | 0.93 ± 0.061* | 1.02 ± 0.112 ^{Ns} | 0.99 ± 0.285 ^{Ns} | 0.88 ± 0.141 ^{Ns} |
| PA2 | 1.08 ± 0.085** | 1.22 ± 0.050** | 1.12 ± 0.070** | 1.04 ± 0.025** |
| PA3 | 0.73 ± 0.005 ^{Ns} | 0.87 ± 0.060 ^{Ns} | 0.82 ± 0.066 ^{Ns} | 0.79 ± 0.056 ^{Ns} |
| PA4 | 0.96 ± 0.028 ^{Ns} | 0.94 ± 0.055 ^{Ns} | 0.91 ± 0.051* | 0.87 ± 0.056 ^{Ns} |
| PA5 | 0.89 ± 0.177 ^{Ns} | 0.95 ± 0.105 ^{Ns} | 0.84 ± 0.032* | 0.84 ± 0.015 ^{Ns} |
| PA6 | 0.98 ± 0.02** | 0.80 ± 0.08 ^{Ns} | 0.84 ± 0.026* | 0.83 ± 0.026 ^{Ns} |
| PA7 | 0.96 ± 0.112 ^{Ns} | 0.88 ± 1.122 ^{Ns} | 0.95 ± 0.120* | 0.93 ± 0.057 ^{Ns} |
| PA8 | 1.05 ± 0.020*** | 1.01 ± 0.037* | 0.92 ± 0.081* | 0.93 ± 0.058 ^{Ns} |
| PA9 | 1.08 ± 0.075** | 1.10 ± 0.117* | 1.11 ± 0.070** | 1.02 ± 0.087* |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤ 0.001

Tableau 5: variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie orale.

| composé administré | glycémie avant l'administration (g/l) | glycémie après l'administration (g/l) | | |
|--------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | 1h après | 2h après | 3h après |
| Témoin | 0.79 ± 0.045 | 0.83 ± 0.095 | 0.74 ± 0.056 | 0.78 ± 0.080 |
| DMSO | 0.97 ± 0.079 | 1.03 ± 0.086 | 1.00 ± 0.103 | 0.93 ± 0.102 |
| Glibenclamide | 0.80 ± 0.138 ^{Ns} | 0.49 ± 0.07** | 0.44 ± 0.057** | 0.44 ± 0.073** |
| Tolbutamide | 0.96 ± 0.13 ^{Ns} | 0.63 ± 0.09** | 0.54 ± 0.10** | 0.42 ± 0.07** |
| Diazoxide | 0.84 ± 0.08* | 2.29 ± 0.04*** | 2.28 ± 0.06** | 1.70 ± 0.01** |
| PA1 | 0.93 ± 0.27 ^{Ns} | 1.05 ± 0.092* | 1.00 ± 0.136* | 0.85 ± 0.158 ^{Ns} |
| PA2 | 1.04 ± 0.191 ^{Ns} | 0.85 ± 0.115 ^{Ns} | 0.83 ± 0.132 ^{Ns} | 0.99 ± 0.020 ^{Ns} |
| PA3 | 0.89 ± 0.295 ^{Ns} | 0.83 ± 0.065 ^{Ns} | 0.72 ± 0.051 ^{Ns} | 0.84 ± 0.060 ^{Ns} |
| PA4 | 0.81 ± 0.080 ^{Ns} | 0.86 ± 0.080 ^{Ns} | 0.75 ± 0.052 ^{Ns} | 0.83 ± 0.011* |
| PA5 | 0.72 ± 0.070 ^{Ns} | 0.80 ± 0.026 ^{Ns} | 0.74 ± 0.083 ^{Ns} | 0.70 ± 0.055 ^{Ns} |
| PA6 | 0.67 ± 0.020** | 0.80 ± 0.096 ^{Ns} | 0.68 ± 0.015 ^{Ns} | 0.66 ± 0.020 ^{Ns} |
| PA7 | 0.89 ± 0.070 ^{Ns} | 0.72 ± 0.026 ^{Ns} | 0.73 ± 0.092 ^{Ns} | 0.77 ± 0.089 ^{Ns} |
| PA8 | 0.76 ± 0.115 ^{Ns} | 0.74 ± 0.062 ^{Ns} | 0.57 ± 0.020** | 0.63 ± 0.020* |
| PA9 | 0.88 ± 0.070 ^{Ns} | 0.93 ± 0.149 ^{Ns} | 1.00 ± 0.121* | 0.96 ± 0.102 ^{Ns} |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤ 0.001

Tableau 6 : variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie orale

| composé administré | glycémie avant l'administration (g/l) | glycémie après l'administration (g/l) | | |
|--------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | 1h après | 2h après | 3h après |
| | Témoin | 0.79 ± 0.045 | 0.83 ± 0.095 | 0.74 ± 0.056 |
| DMSO | 0.97 ± 0.079 | 1.03 ± 0.086 | 1.00 ± 0.103 | 0.93 ± 0.102 |
| Glibenclamide | 0.80 ± 0.138 ^{Ns} | 0.49 ± 0.07** | 0.44 ± 0.057** | 0.44 ± 0.073** |
| Tolbutamide | 0.96 ± 0.13 ^{Ns} | 0.63 ± 0.09** | 0.54 ± 0.10** | 0.42 ± 0.07** |
| Diazoxide | 0.84 ± 0.08* | 2.29 ± 0.04*** | 2.28 ± 0.06** | 1.70 ± 0.01** |
| PA1 | 0.91 ± 0.102 ^{Ns} | 1.01 ± 0.153 ^{Ns} | 0.83 ± 0.061 ^{Ns} | 0.97 ± 0.140 ^{Ns} |
| PA2 | 0.95 ± 0.104 ^{Ns} | 1.06 ± 0.095* | 0.96 ± 0.101* | 0.90 ± 0.260 ^{Ns} |
| PA3 | 0.73 ± 0.055 ^{Ns} | 0.68 ± 0.050 ^{Ns} | 0.67 ± 0.060 ^{Ns} | 0.61 ± 0.020* |
| PA4 | 0.90 ± 0.04* | 0.89 ± 0.118 ^{Ns} | 0.82 ± 0.091 ^{Ns} | 0.87 ± 0.085 ^{Ns} |
| PA5 | 0.86 ± 0.153 ^{Ns} | 0.82 ± 0.046 ^{Ns} | 0.77 ± 0.08 ^{Ns} | 0.77 ± 0.081 ^{Ns} |
| PA6 | 1.02 ± 0.145 ^{Ns} | 1.04 ± 0.100 ^{Ns} | 0.99 ± 0.115* | 0.95 ± 0.52* |
| PA7 | 0.83 ± 0.030 ^{Ns} | 0.92 ± 0.128 ^{Ns} | 0.92 ± 0.164 ^{Ns} | 0.91 ± 0.120 ^{Ns} |
| PA8 | 0.99 ± 0.125 ^{Ns} | 0.78 ± 0.134 ^{Ns} | 0.84 ± 0.118 ^{Ns} | 0.95 ± 0.112 ^{Ns} |
| PA9 | 1.06 ± 0.217 ^{Ns} | 1.07 ± 0.164 ^{Ns} | 1.09 ± 0.098 ^{Ns} | 1.05 ± 0.135* |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P≤0.001

Tableau 7 : variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie orale

| composé administré | glycémie avant l'administration (g/l) | glycémie après l'administration (g/l) | | |
|--------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | 1h après | 2h après | 3h après |
| | Témoin | 0.79 ± 0.045 | 0.83 ± 0.095 | 0.74 ± 0.056 |
| DMSO | 0.97 ± 0.079 | 1.03 ± 0.086 | 1.00 ± 0.103 | 0.93 ± 0.102 |
| Glibenclamide | 0.80 ± 0.138 ^{Ns} | 0.49 ± 0.07** | 0.44 ± 0.057** | 0.44 ± 0.073** |
| Tolbutamide | 0.96 ± 0.13 ^{Ns} | 0.63 ± 0.09** | 0.54 ± 0.10** | 0.42 ± 0.07** |
| Diazoxide | 0.84 ± 0.08* | 2.29 ± 0.04*** | 2.28 ± 0.06** | 1.70 ± 0.01** |
| PA1 | 1.06 ± 0.037** | 0.86 ± 0.078 ^{Ns} | 0.81 ± 0.063 ^{Ns} | 1.05 ± 0.04** |
| PA2 | 1.24 ± 0.03*** | 1.14 ± 0.026** | 1.11 ± 0.075** | 1.07 ± 0.136* |
| PA3 | 1.01 ± 0.083* | 1.00 ± 0.049* | 1.04 ± 0.036** | 0.99 ± 0.032* |
| PA4 | 1.00 ± 0.101* | 0.98 ± 0.04 ^{Ns} | 0.95 ± 0.05** | 0.90 ± 0.052 ^{Ns} |
| PA5 | 0.85 ± 0.045 ^{Ns} | 0.82 ± 0.005 ^{Ns} | 0.79 ± 0.035 ^{Ns} | 0.84 ± 0.025 ^{Ns} |
| PA6 | 0.73 ± 0.062 ^{Ns} | 0.82 ± 0.127 ^{Ns} | 0.83 ± 0.133 ^{Ns} | 0.75 ± 0.085 ^{Ns} |
| PA7 | 0.84 ± 0.045 ^{Ns} | 0.78 ± 0.065 ^{Ns} | 0.81 ± 0.085 ^{Ns} | 0.89 ± 0.025 ^{Ns} |
| PA8 | 0.85 ± 0.015 ^{Ns} | 0.82 ± 0.02 ^{Ns} | 0.82 ± 0.026 ^{Ns} | 0.86 ± 0.036 ^{Ns} |
| PA9 | 1.05 ± 0.062*** | 1.14 ± 0.117* | 1.07 ± 0.150* | 1.00 ± 0.085* |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P≤0.001

Les variations de glycémie durant les 3 heures qui suivent les traitements par voie orale sont illustrées par les figures 30, 31, 32, et 33. La glycémie à 0h correspond à la glycémie avant l'administration.

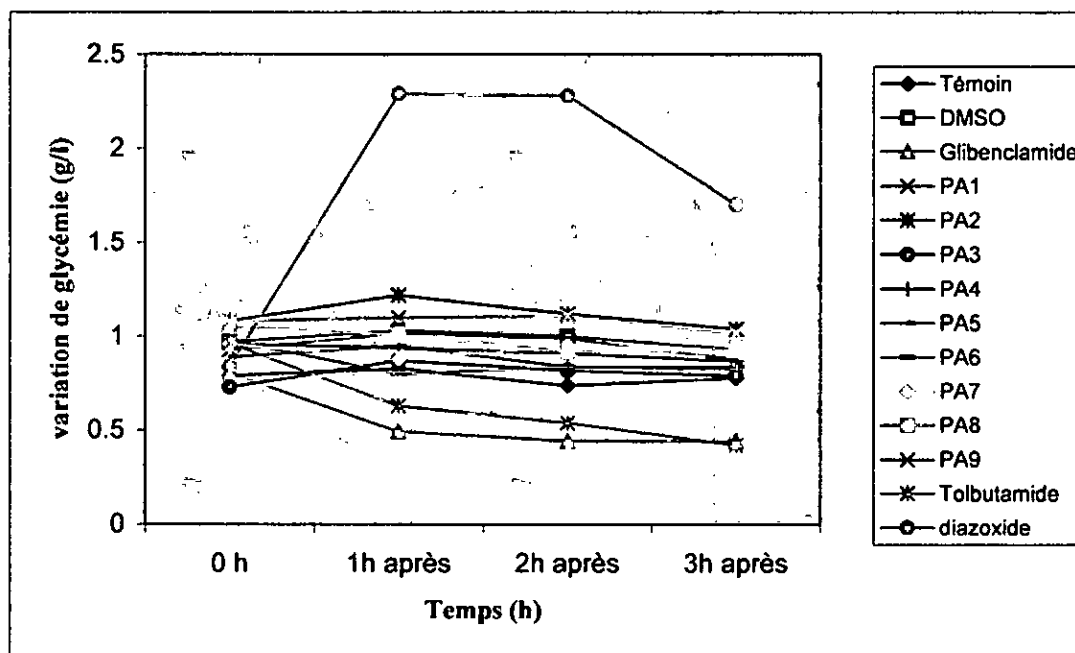


Fig 30 : variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie orale.

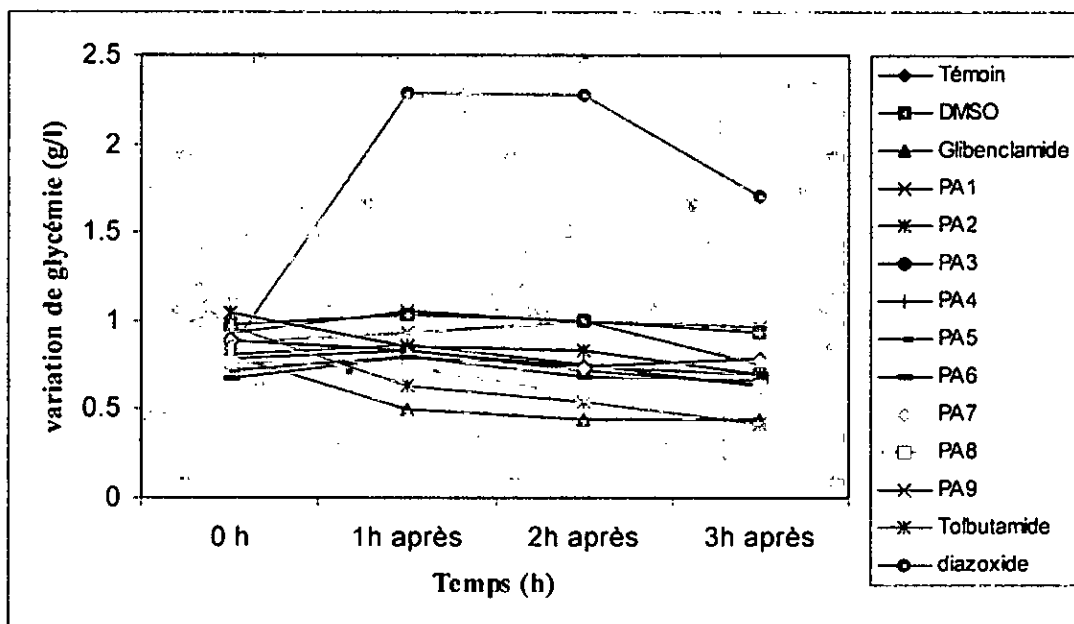


Fig 31 : variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie orale.

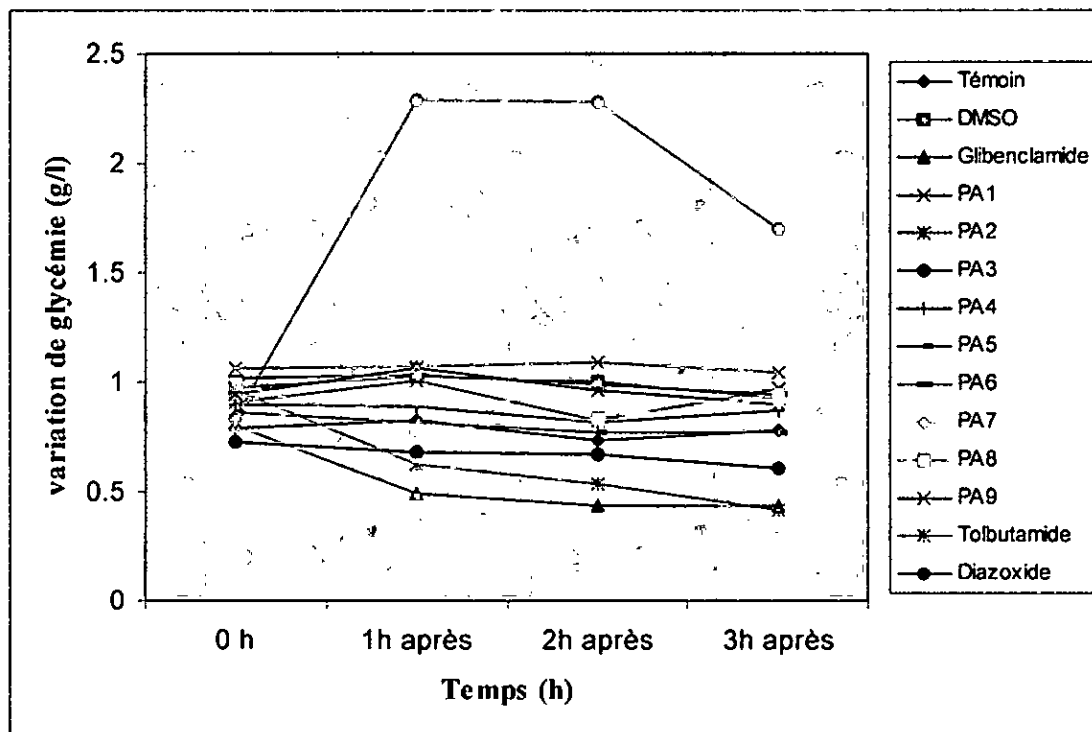


Fig 32: variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie orale.

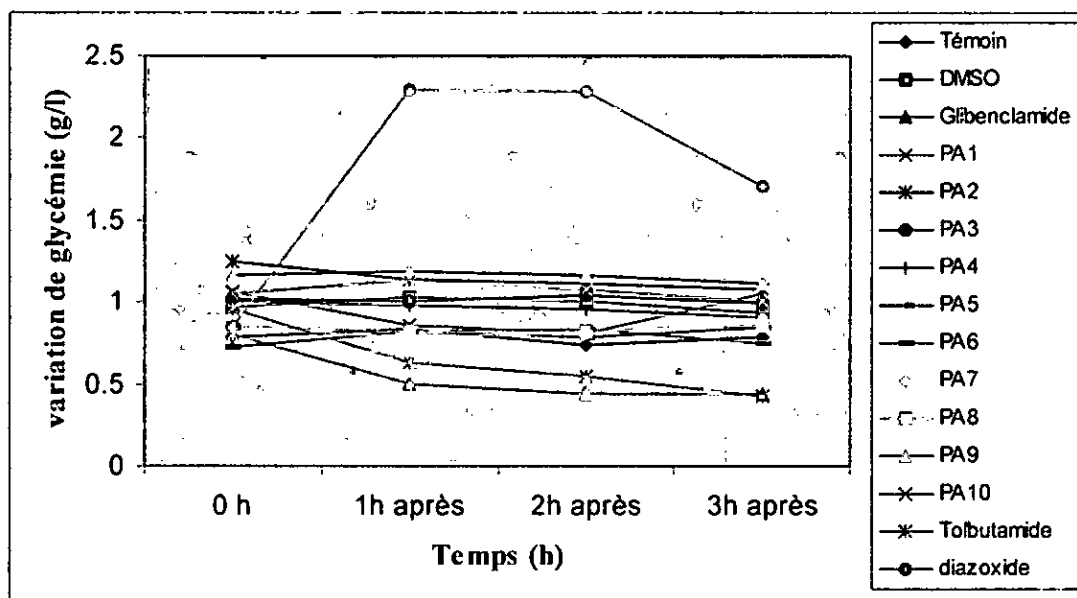


Fig 33: variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie orale.

Les variations de la glycémie qui suivent un traitement par voie intrapéritonéale avec les neuf composés sont rapportés dans les tableaux 8, 9, 10, et 11, ils sont administrés aux doses précédemment décrites (15, 25, 50, et 75 mg/kg).

Les résultats obtenus montrent clairement que les traitements par voie intrapéritonéale donnent des résultats pareilles à celle obtenus par voie orale, et les différents composés sont dépourvus d'effet sur la glycémie durant les 3 heures de l'épreuve, même à dose élevée (75 mg/kg).

Tableau 8 : variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie intrapéritonéale

| composé administré | glycémie avant l'administration (g/l) | glycémie après l'administration (g/l) | | |
|--------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | 1h après | 2h après | 3h après |
| Témoin | 0.79 ± 0.045 | 0.83 ± 0.095 | 0.74 ± 0.056 | 0.78 ± 0.080 |
| DMSO | 0.97 ± 0.079 | 1.03 ± 0.086 | 1.00 ± 0.103 | 0.93 ± 0.102 |
| Glibenclamide | 0.80 ± 0.138 ^{Ns} | 0.49 ± 0.07** | 0.44 ± 0.057** | 0.44 ± 0.073** |
| Tolbutamide | 0.96 ± 0.13 ^{Ns} | 0.63 ± 0.09** | 0.54 ± 0.10** | 0.42 ± 0.07** |
| Diazoxide | 0.84 ± 0.08* | 2.29 ± 0.04*** | 2.28 ± 0.06** | 1.70 ± 0.01** |
| PA1 | 0.70 ± 0.085 ^{Ns} | 0.73 ± 0.040 ^{Ns} | 0.75 ± 0.015 ^{Ns} | 0.71 ± 0.020 ^{Ns} |
| PA2 | 0.81 ± 0.085 ^{Ns} | 0.86 ± 0.040 ^{Ns} | 0.77 ± 0.066 ^{Ns} | 0.76 ± 0.064 ^{Ns} |
| PA3 | 0.67 ± 0.0115* | 0.63 ± 0.036* | 0.65 ± 0.066 ^{Ns} | 0.69 ± 0.040 ^{Ns} |
| PA4 | 0.82 ± 0.037 ^{Ns} | 0.76 ± 0.051 ^{Ns} | 0.77 ± 0.015 ^{Ns} | 0.83 ± 0.065 ^{Ns} |
| PA5 | 0.74 ± 0.061 ^{Ns} | 0.73 ± 0.017 ^{Ns} | 0.72 ± 0.015 ^{Ns} | 0.75 ± 0.036 ^{Ns} |
| PA6 | 0.93 ± 0.075* | 0.92 ± 0.159 ^{Ns} | 0.81 ± 0.083 ^{Ns} | 0.89 ± 0.098 ^{Ns} |
| PA7 | 0.72 ± 0.070 ^{Ns} | 0.65 ± 0.08 ^{Ns} | 0.67 ± 0.045 ^{Ns} | 0.78 ± 0.097 ^{Ns} |
| PA8 | 0.90 ± 0.211 ^{Ns} | 0.87 ± 0.092 ^{Ns} | 0.89 ± 0.128 ^{Ns} | 0.87 ± 0.190 ^{Ns} |
| PA9 | 0.69 ± 0.034* | 0.71 ± 0.110 ^{Ns} | 0.72 ± 0.101 ^{Ns} | 0.69 ± 0.026 ^{Ns} |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P≤0.001

Tableau 9 : variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie intrapéritonéale

| composé administré | glycémie avant l'administration (g/l) | glycémie après l'administration (g/l) | | |
|--------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | 1h après | 2h après | 3h après |
| Témoin | 0.79 ± 0.045 | 0.83 ± 0.095 | 0.74 ± 0.056 | 0.78 ± 0.080 |
| DMSO | 0.97 ± 0.079 | 1.03 ± 0.086 | 1.00 ± 0.103 | 0.93 ± 0.102 |
| Glibenclamide | 0.80 ± 0.138 ^{Ns} | 0.49 ± 0.07** | 0.44 ± 0.057** | 0.44 ± 0.073** |
| Tolbutamide | 0.96 ± 0.13 ^{Ns} | 0.63 ± 0.09** | 0.54 ± 0.10** | 0.42 ± 0.07** |
| Diazoxide | 0.84 ± 0.08* | 2.29 ± 0.04*** | 2.28 ± 0.06** | 1.70 ± 0.01** |
| PA1 | 0.87 ± 0.034 ^{Ns} | 0.89 ± 0.026 ^{Ns} | 0.75 ± 0.047 ^{Ns} | 0.73 ± 0.020 ^{Ns} |
| PA2 | 0.84 ± 0.088 ^{Ns} | 0.92 ± 0.142 ^{Ns} | 0.88 ± 0.155 ^{Ns} | 0.88 ± 0.156 ^{Ns} |
| PA3 | 0.94 ± 0.095 ^{Ns} | 0.84 ± 0.072 ^{Ns} | 0.90 ± 0.095 ^{Ns} | 0.88 ± 0.115 ^{Ns} |
| PA4 | 0.92 ± 0.052* | 0.79 ± 0.025 ^{Ns} | 0.76 ± 0.026 ^{Ns} | 0.76 ± 0.037 ^{Ns} |
| PA5 | 0.97 ± 0.055* | 0.98 ± 0.060 ^{Ns} | 0.98 ± 0.045** | 0.96 ± 0.032* |
| PA6 | 0.88 ± 0.01* | 0.97 ± 0.026 ^{Ns} | 0.95 ± 0.020** | 0.90 ± 0.020 ^{Ns} |
| PA7 | 1.03 ± 0.103* | 1.06 ± 0.043* | 0.96 ± 0.030** | 0.98 ± 0.017* |
| PA8 | 0.96 ± 0.017** | 0.99 ± 0.055 ^{Ns} | 0.98 ± 0.041** | 0.95 ± 0.052* |
| PA9 | 0.73 ± 0.077 ^{Ns} | 0.73 ± 0.083 ^{Ns} | 0.74 ± 0.081 ^{Ns} | 0.73 ± 0.070 ^{Ns} |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤ 0.001

Tableau 10 : variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale

| composé administré | glycémie avant l'administration (g/l) | glycémie après l'administration (g/l) | | |
|--------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | 1h après | 2h après | 3h après |
| Témoin | 0.79 ± 0.045 | 0.83 ± 0.095 | 0.74 ± 0.056 | 0.78 ± 0.080 |
| DMSO | 0.97 ± 0.079 | 1.03 ± 0.086 | 1.00 ± 0.103 | 0.93 ± 0.102 |
| Glibenclamide | 0.80 ± 0.138 ^{Ns} | 0.49 ± 0.07** | 0.44 ± 0.057** | 0.44 ± 0.073** |
| Tolbutamide | 0.96 ± 0.13 ^{Ns} | 0.63 ± 0.09** | 0.54 ± 0.10** | 0.42 ± 0.07** |
| Diazoxide | 0.84 ± 0.08* | 2.29 ± 0.04*** | 2.28 ± 0.06** | 1.70 ± 0.01** |
| PA1 | 0.98 ± 0.047** | 0.89 ± 0.126 ^{Ns} | 0.79 ± 0.040 ^{Ns} | 0.80 ± 0.070 ^{Ns} |
| PA2 | 0.96 ± 0.126 ^{Ns} | 0.81 ± 0.028 ^{Ns} | 0.77 ± 0.041 ^{Ns} | 0.91 ± 0.065 ^{Ns} |
| PA3 | 0.79 ± 0.106 ^{Ns} | 0.79 ± 0.098 ^{Ns} | 0.76 ± 0.046 ^{Ns} | 0.78 ± 0.091 ^{Ns} |
| PA4 | 0.83 ± 0.030 ^{Ns} | 0.85 ± 0.055 ^{Ns} | 0.85 ± 0.134 ^{Ns} | 0.87 ± 0.045 ^{Ns} |
| PA5 | 0.92 ± 0.063* | 0.77 ± 0.050 ^{Ns} | 0.77 ± 0.015 ^{Ns} | 0.80 ± 0.058 ^{Ns} |
| PA6 | 0.78 ± 0.098 ^{Ns} | 0.84 ± 0.043 ^{Ns} | 0.75 ± 0.090 ^{Ns} | 0.81 ± 0.105 ^{Ns} |
| PA7 | 0.76 ± 0.141 ^{Ns} | 0.70 ± 0.096 ^{Ns} | 0.74 ± 0.095 ^{Ns} | 0.79 ± 0.140 ^{Ns} |
| PA8 | 0.73 ± 0.066 ^{Ns} | 0.71 ± 0.049 ^{Ns} | 0.71 ± 0.092 ^{Ns} | 0.74 ± 0.062 ^{Ns} |
| PA9 | 0.74 ± 0.075 ^{Ns} | 0.81 ± 0.032 ^{Ns} | 0.77 ± 0.055 ^{Ns} | 0.71 ± 0.086 ^{Ns} |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤ 0.001

Tableau 11 : variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie intrapéritonéale

| composé administré | glycémie avant l'administration (g/l) | | glycémie après l'administration (g/l) | | |
|--------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|--|
| | | | | | |
| | | 1h après | 2h après | 3h après | |
| Témoin | 0.79 ± 0.045 | 0.83 ± 0.095 | 0.74 ± 0.056 | 0.78 ± 0.080 | |
| DMSO | 0.97 ± 0.079 | 1.03 ± 0.086 | 1.00 ± 0.103 | 0.93 ± 0.102 | |
| Glibenclamide | 0.80 ± 0.138 ^{Ns} | 0.49 ± 0.07** | 0.44 ± 0.057** | 0.44 ± 0.073** | |
| Tolbutamide | 0.96 ± 0.13 ^{Ns} | 0.63 ± 0.09** | 0.54 ± 0.10** | 0.42 ± 0.07** | |
| Diazoxide | 0.84 ± 0.08* | 2.29 ± 0.04*** | 2.28 ± 0.06** | 1.70 ± 0.01** | |
| PA1 | 0.93 ± 0.140 ^{Ns} | 1.03 ± 0.060* | 0.99 ± 0.112* | 0.95 ± 0.127 ^{Ns} | |
| PA2 | 0.91 ± 0.0115** | 0.90 ± 0.072 ^{Ns} | 0.91 ± 0.020** | 0.92 ± 0.043* | |
| PA3 | 1.03 ± 0.060* | 0.98 ± 0.032 ^{Ns} | 0.96 ± 0.055** | 0.99 ± 0.051* | |
| PA4 | 1.01 ± 0.199 ^{Ns} | 0.92 ± 0.248 ^{Ns} | 0.94 ± 0.255 ^{Ns} | 0.98 ± 0.194 ^{Ns} | |
| PA5 | 0.90 ± 0.026* | 0.78 ± 0.110 ^{Ns} | 0.82 ± 0.087 ^{Ns} | 0.86 ± 0.106 ^{Ns} | |
| PA6 | 0.91 ± 0.125 ^{Ns} | 0.85 ± 0.092 ^{Ns} | 0.78 ± 0.02 ^{Ns} | 0.78 ± 0.050 ^{Ns} | |
| PA7 | 0.97 ± 0.078* | 0.90 ± 0.052 ^{Ns} | 0.90 ± 0.102 ^{Ns} | 0.96 ± 0.081* | |
| PA8 | 1.06 ± 0.100* | 0.93 ± 0.092 ^{Ns} | 0.93 ± 0.020** | 0.98 ± 0.116 ^{Ns} | |
| PA9 | 0.81 ± 0.080 ^{Ns} | 0.86 ± 0.105 ^{Ns} | 0.78 ± 0.066 ^{Ns} | 0.78 ± 0.086 ^{Ns} | |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P≤0.001

Les variations de la glycémie durant les 3 heures qui suivent les traitements par voie intrapéritonéale sont illustrées par les figures 34, 35, 36, et 37. La glycémie à 0 h correspond à la glycémie avant l'administration.

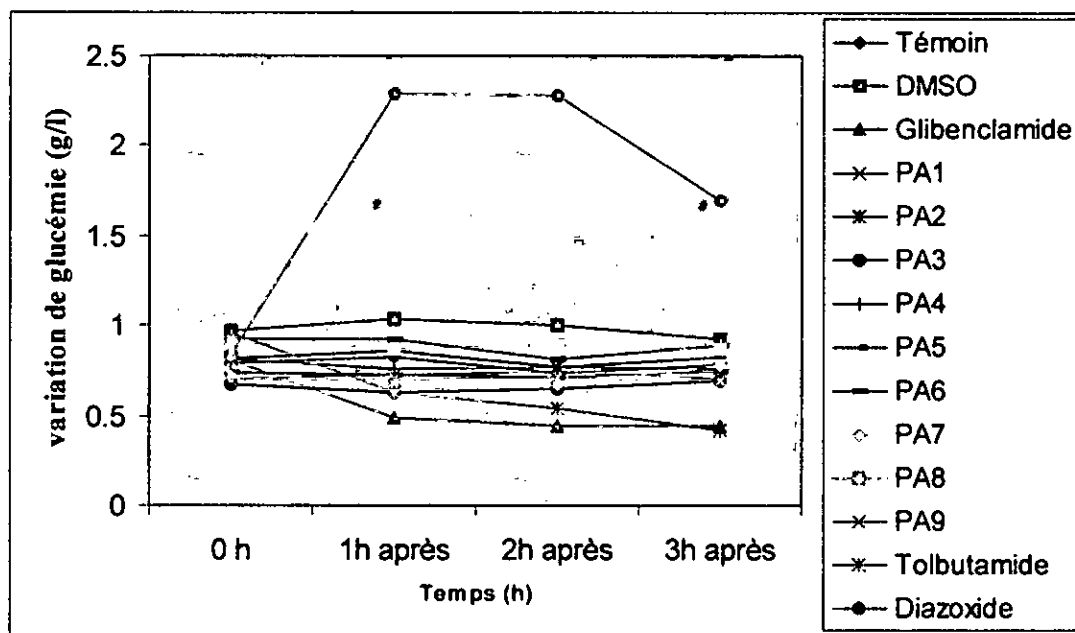


Fig 34: Variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie intrapéritonéale.

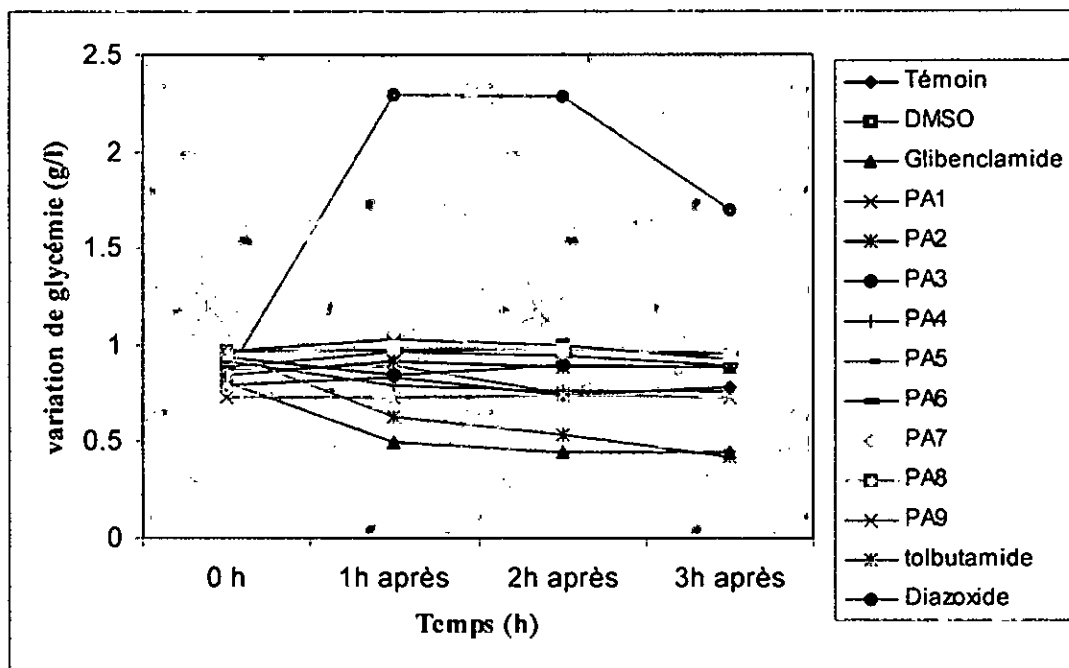


Fig 35: Variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie intrapéritonéale.

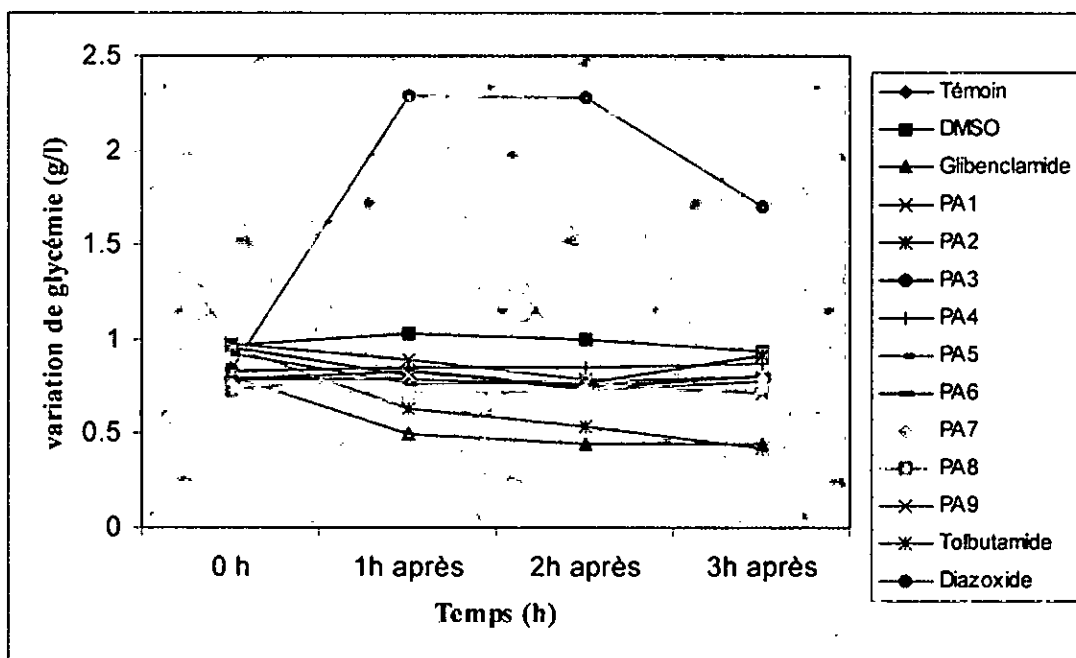


Fig36: Variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale.

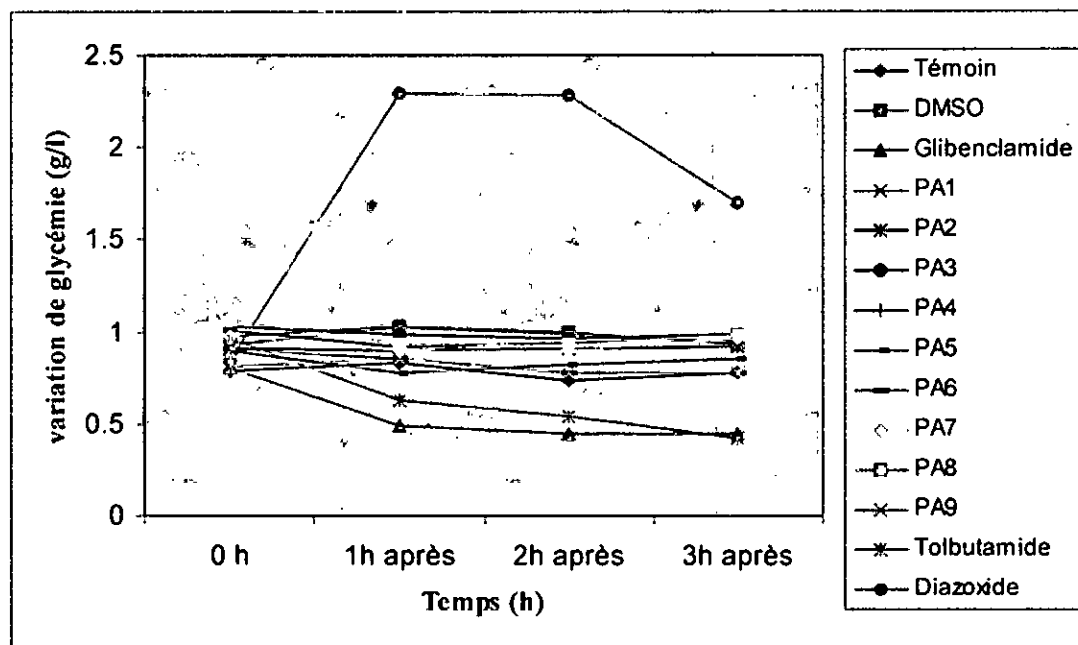


Fig 37: variations de la glycémie (g/l) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie intrapéritonéale.

III-2-Variation de la diurèse en fonction du temps

III-2-1-Variation de la diurèse aqueuse

Les variations du volume d'urine, exprimé en ml/kg, émises par les animaux traités avec les composés synthétisés aux différentes doses (15, 25,5, et 75 mg/mg) par voie orale, et soumises à une surcharge hydrique-sodique par administration de NaCl 9% à une dose de 40 mg/kg, sont montrés dans les tableaux 12, 13,14, et 15. Les valeurs du volume définitif sont collectées à la quatrième heure.

Après un traitement avec l'HCTZ par voie orale, la diurèse aqueuse augmente significativement et l'effet diurétique et remarquable dès la première heure. Elle continue d'augmenter durant les trois heures qui se suivent, pour atteindre une valeur de $37.38 \pm 2,722$ après traitement par une dose de 15 mg/kg, contre 16.07 ± 0.639 obtenue chez le témoin T2, qui reçoit de NaCl à 9% à une dose de 40ml/kg seul.

L'efficacité de l'effet diurétique de l'HCTZ administré par voie orale, augmente avec l'augmentation de la dose administrée et atteint une valeur de $44,32 \pm 0.086$ avec une dose de 75 mg/kg.

Les traitements par voie orale avec les neufs produits synthétisés ont donné des résultats très encourageants.

L'effet diurétique est net dès la deuxième heure, et les volumes collectés à la quatrième heure sont, pour tous les produits, inférieurs à celle obtenues avec l'HCTZ à une dose de 15 mg/kg. Par contre, à la dose 75 mg/kg, l'effet diurétique de la majorité des produits paraît similaire et même supérieur de celui de l'HCTZ. Les produits PA2, PA6 administrés aux 15 et 25 mg/kg et PA9 à 15 mg/kg donnent des volumes d'urine modérés à la première heure, ainsi que les volumes collectés à la 4^{ème} heure par rapport au témoin T2.

Le produit PA4 donne un meilleur effet diurétique à 75 mg/kg avec une valeur de 55.82 ± 3.436 contre 16.07 ± 0.639 chez le témoin T2.

Tableau 12 : variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie orale

| | Volume d'urine éliminé (ml/kg) | | | |
|---------------------|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 1h | 2h | 3h | 4h |
| Témoin 1 | 1.91 ± 1.090 | 3.04 ± 1.089 | 4.44 ± 1.670 | 5.72 ± 2.624 |
| Témoin 2 | 7.82 ± 0.387 | 11.99 ± 0.911 | 14.13 ± 1.535 | 16.07 ± 0.639 |
| Hydrochlorothiazide | 9.23 ± 0.975 | 20.18 ± 0.466*** | 29.56 ± 1.697*** | 37.38 ± 2.722*** |
| PA1 | 7.39 ± 1.032 | 17.26 ± 1.209** | 20.88 ± 0.523** | 23.21 ± 1.640** |
| PA2 | 4.70 ± 0.410*** | 11.08 ± 0.551 | 13.72 ± 1.237 | 14.45 ± 0.784* |
| PA3 | 6.11 ± 1.046 | 24.05 ± 1.704*** | 28.35 ± 1.711*** | 31.12 ± 1.590*** |
| PA4 | 7.40 ± 2.114 | 21.96 ± 5.218* | 27.83 ± 1.250*** | 31.83 ± 0.593*** |
| PA5 | 4.29 ± 0.622** | 12.15 ± 0.841 | 17.26 ± 2.623 | 20.36 ± 2.10* |
| PA6 | 4.17 ± 1.463* | 12.66 ± 0.572 | 15.30 ± 0.134 | 17.48 ± 2.941 |
| PA7 | 3.07 ± 0.866** | 13.45 ± 0.544 | 20.03 ± 0.516** | 22.76 ± 1.286** |
| PA8 | 4.30 ± 0.643** | 14.10 ± 1.428 | 19.89 ± 1.202** | 23.15 ± 0.770*** |
| PA9 | 1.30 ± 0.381*** | 6.76 ± 0.636** | 9.36 ± 1.329* | 11.43 ± 2.778* |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤ 0.001

Tableau 13 : variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie orale

| | Volume d'urine éliminé (ml/kg) | | | |
|---------------------|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 1h | 2h | 3h | 4h |
| Témoin 1 | 1.91 ± 1.090 | 3.04 ± 1.089 | 4.44 ± 1.670 | 5.72 ± 2.624 |
| Témoin 2 | 7.82 ± 0.387 | 11.99 ± 0.911 | 14.13 ± 1.535 | 16.07 ± 0.639 |
| Hydrochlorothiazide | 9.88 ± 0.459* | 26.26 ± 0.876*** | 33.85 ± 0.282*** | 41.43 ± 0.318*** |
| PA1 | 6.38 ± 0.155** | 15.42 ± 2.361*** | 23.92 ± 0.014*** | 27.02 ± 1.951*** |
| PA2 | 4.73 ± 1.244* | 10.90 ± 1.796 | 14.04 ± 0.791 | 15.94 ± 0.749 |
| PA3 | 11.47 ± 0.06*** | 27.63 ± 1.803*** | 31.88 ± 1.803*** | 34.01 ± 1.202*** |
| PA4 | 10.26 ± 0.091*** | 21.29 ± 1.138* | 25.65 ± 0.997*** | 30.45 ± 0.219*** |
| PA5 | 6.07 ± 1.032 | 13.03 ± 0.799 | 18.26 ± 0.622* | 21.06 ± 0.459*** |
| PA6 | 4.86 ± 0.332*** | 10.26 ± 0.091* | 13.93 ± 0.466 | 16.56 ± 1.781 |
| PA7 | 10.62 ± 0.601** | 24.48 ± 0.777*** | 27.17 ± 2.163*** | 28.91 ± 1.004*** |
| PA8 | 6.60 ± 1.484 | 13.62 ± 2.248 | 19.00 ± 3.316 | 21.95 ± 2.764* |
| PA9 | 7.25 ± 1.138 | 18.00 ± 1.138*** | 25.25 ± 0.360*** | 27.41 ± 0.756*** |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤ 0.001

Tableau 14 : variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie orale

| | Volume d'urine éliminé (ml/kg) | | | |
|---------------------|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 1h | 2h | 3h | 4h |
| Témoin 1 | 1.91 ± 1.090 | 3.04 ± 1.089 | 4.44 ± 1.670 | 5.72 ± 2.624 |
| Témoin 2 | 7.82 ± 0.387 | 11.99 ± 0.911 | 14.13 ± 1.535 | 16.07 ± 0.639 |
| Hydrochlorothiazide | 10.82 ± 0.664** | 31.53 ± 0.678*** | 46.49 ± 4.504*** | 48.47 ± 4.638*** |
| PA1 | 5.86 ± 2.793 | 22.72 ± 1.124*** | 30.50 ± 2.474*** | 34.19 ± 2.149*** |
| PA2 | 16.63 ± 0.565*** | 38.45 ± 3.882*** | 50.06 ± 0.176*** | 58.06 ± 0.530*** |
| PA3 | 6.54 ± 0.070** | 23.50 ± 3.726** | 33.36 ± 0.565*** | 39.35 ± 1.265*** |
| PA4 | 11.97 ± 1.506* | 27.23 ± 1.626*** | 32.67 ± 0.106*** | 34.85 ± 0.106*** |
| PA5 | 6.05 ± 2.269 | 18.97 ± 0.247** | 27.01 ± 0.289*** | 32.36 ± 0.275*** |
| PA6 | 6.00 ± 1.689 | 13.14 ± 0.261 | 19.25 ± 1.053** | 21.77 ± 0.629*** |
| PA7 | 10.29 ± 0.325** | 25.25 ± 5.204** | 37.54 ± 4.716** | 44.63 ± 3.577*** |
| PA8 | 11.49 ± 0.848** | 33.52 ± 1.237*** | 43.77 ± 2.368*** | 45.45 ± 4.780*** |
| PA9 | 9.85 ± 0.212** | 22.66 ± 2.276** | 25.18 ± 2.121** | 26.50 ± 0.268*** |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤ 0.001

Tableau 15: variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie orale

| | Volume d'urine éliminé (ml/kg) | | | |
|---------------------|--------------------------------|------------------|------------------|-------------------|
| | 1h | 2h | 3h | 4h |
| Témoin 1 | 1.91 ± 1.090 | 3.04 ± 1.089 | 4.44 ± 1.670 | 5.72 ± 2.624 |
| Témoin 2 | 7.82 ± 0.387 | 11.99 ± 0.911 | 14.13 ± 1.535 | 16.07 ± 0.639 |
| Hydrochlorothiazide | 13.81 ± 3.648* | 30.43 ± 3.323*** | 38.76 ± 1.852*** | 44.32 ± 0.0869*** |
| PA1 | 10.99 ± 0.084*** | 22.24 ± 1.682*** | 28.79 ± 0.212*** | 30.09 ± 1.633*** |
| PA2 | 14.28 ± 4.044 | 32.56 ± 2.425*** | 49.71 ± 0.806*** | 53.71 ± 3.238*** |
| PA3 | 7.60 ± 3.818 | 25.87 ± 5.041* | 32.43 ± 0.968*** | 35.56 ± 1.746*** |
| PA4 | 20.62 ± 1.718*** | 42.47 ± 1.711*** | 48.54 ± 3.436*** | 55.82 ± 3.436*** |
| PA5 | 10.01 ± 0.438** | 20.03 ± 0.876** | 35.71 ± 4.405** | 51.15 ± 3.167*** |
| PA6 | 14.11 ± 4.072 | 30.75 ± 1.124*** | 42.99 ± 7.841** | 52.91 ± 0.678*** |
| PA7 | 12.04 ± 2.177** | 30.21 ± 7.219* | 41.94 ± 2.934** | 44.78 ± 2.050*** |
| PA8 | 7.00 ± 2.227 | 27.38 ± 0.304*** | 41.94 ± 2.934*** | 47.46 ± 2.050*** |
| PA9 | 7.88 ± 1.011 | 20.13 ± 2.637** | 25.46 ± 2.559** | 28.99 ± 2.983** |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001 ; *** P ≤ 0.001

Les variations de la diurèse durant les 4 heures qui suivent les traitements par voie orale sont illustrées par les figures 38, 39,40, et 41.

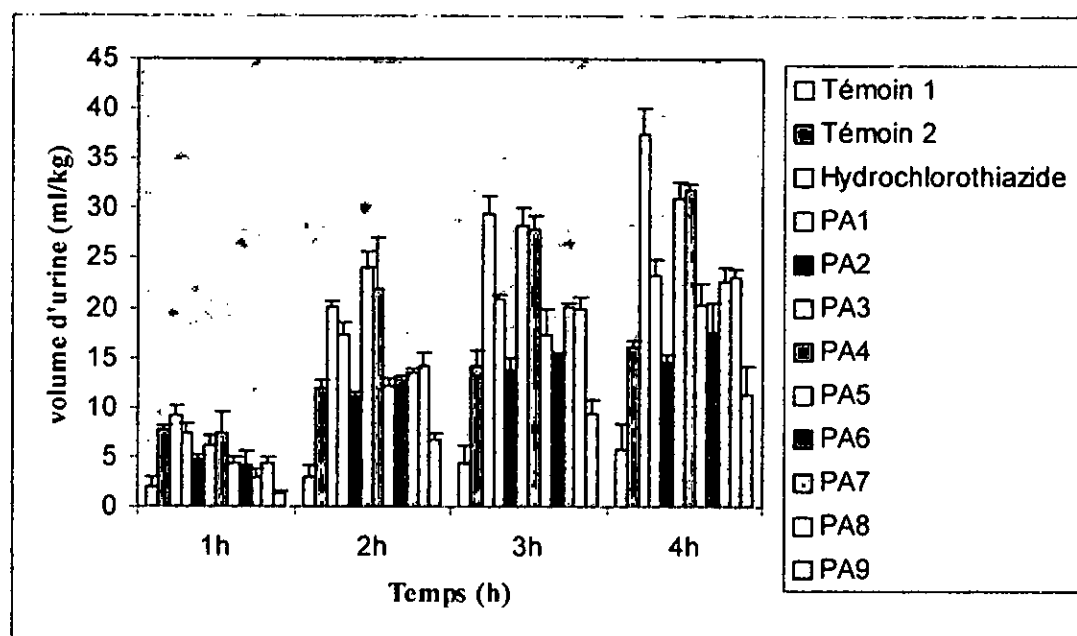


Fig 38: variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie orale.

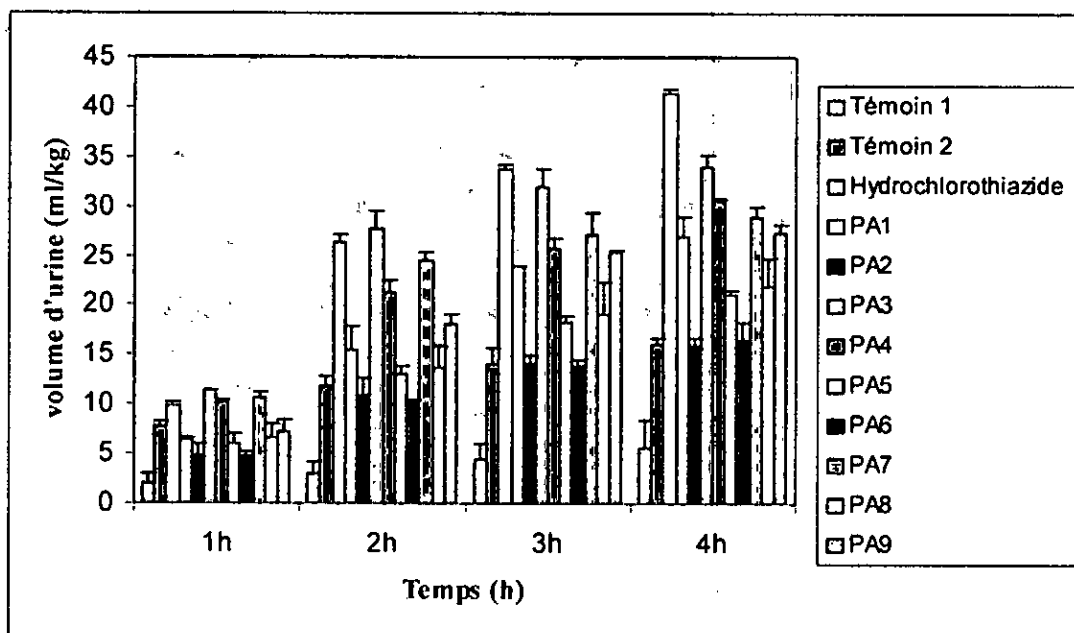


Fig 39: variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie orale.

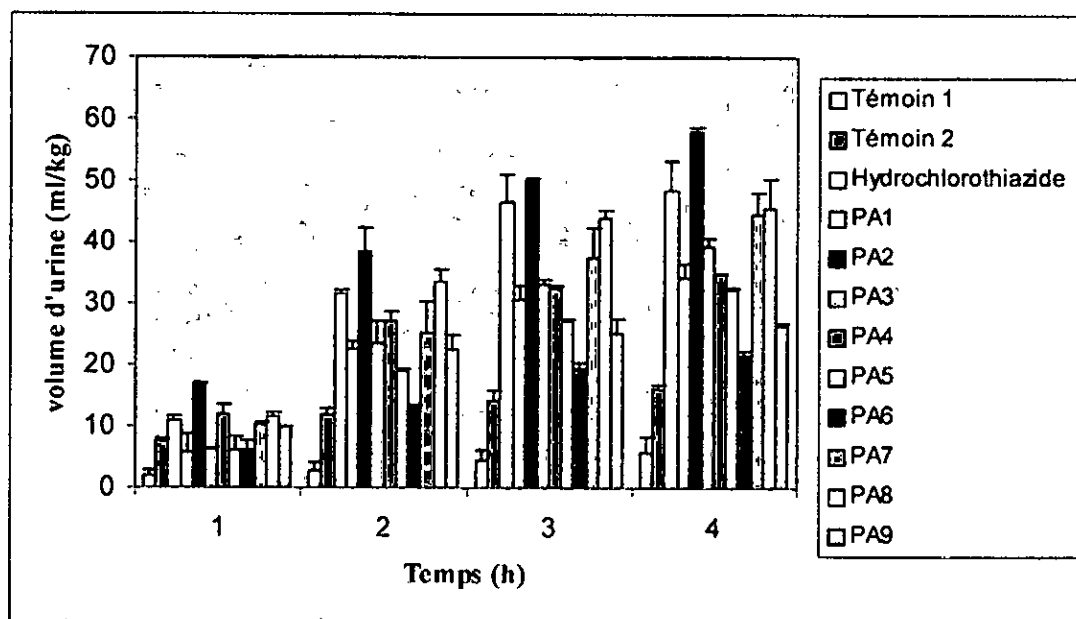


Fig 40: variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie orale.

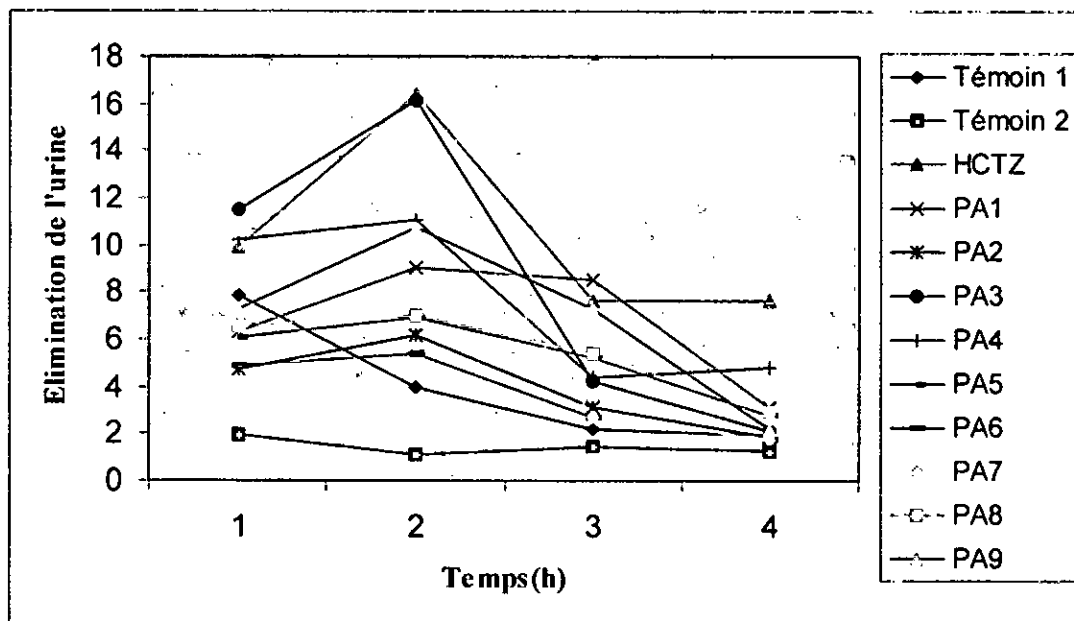


Fig 43 : Variations de l'élimination de l'urine chaque heure (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie orale.

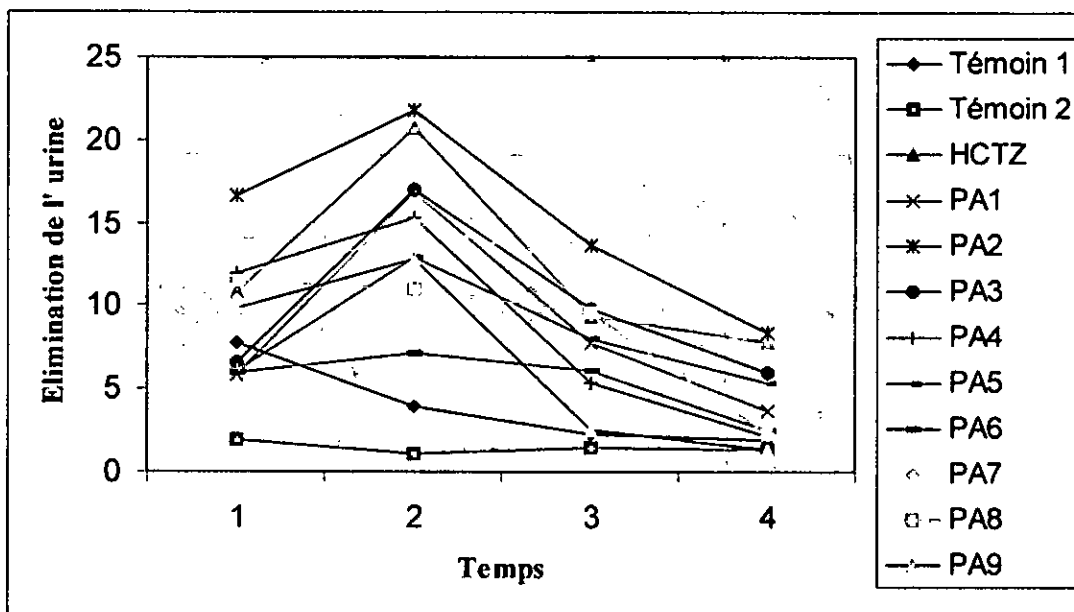


Fig 44 : variations de l'élimination de l'urine chaque heure (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie orale.

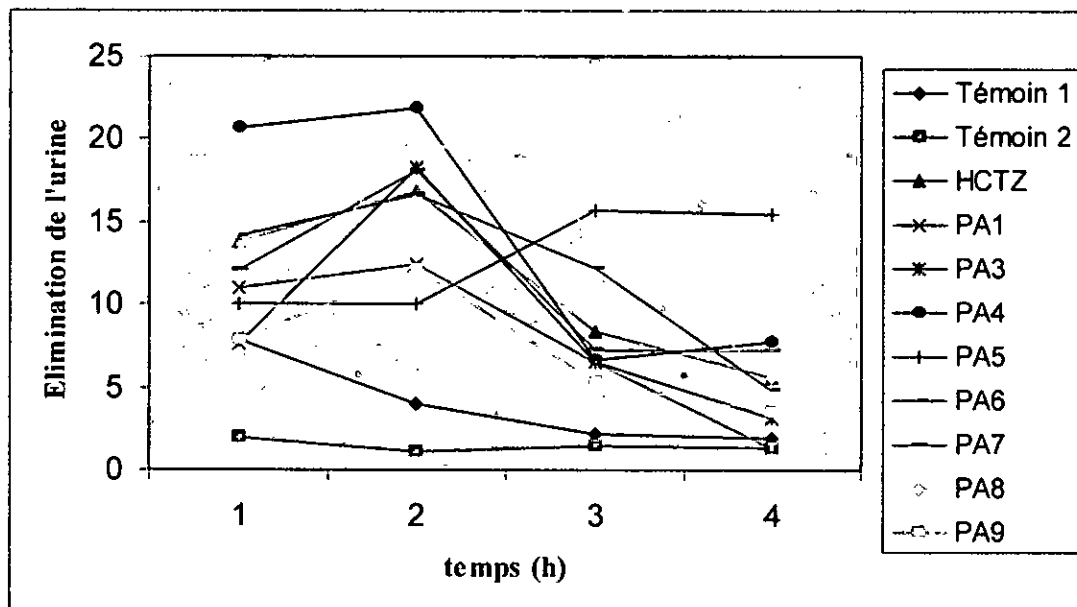


Fig 45 : variations de l'élimination de l'urine chaque heure (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie orale.

L'effet diurétique des composés synthétisés ainsi que l'HCTZ est généralement dose-dépendant, nous exceptons le produit PA3 qui présente une relation indifférente entre l'effet diurétique et la dose.

Ces résultats sont illustrés dans la figure 46.

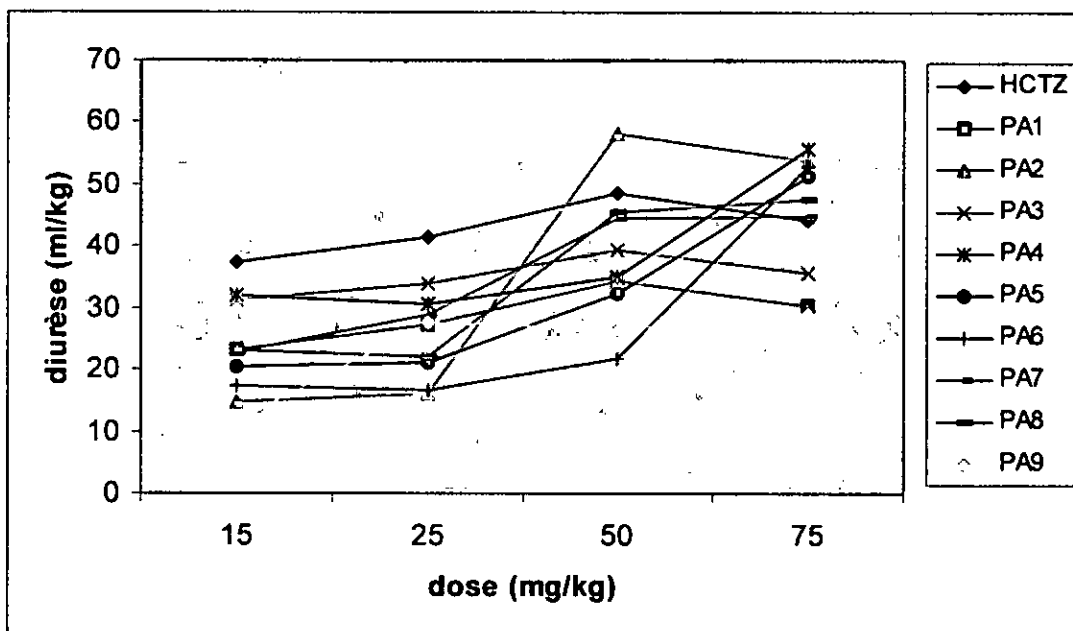


Fig 46 : variations de la diurèse (ml/kg) en fonction de la dose après un traitement par les différents composés par voie orale.

Les tableaux 16, 17, 18, et 19 présentent les résultats obtenus après traitements par voie intrapéritonéale avec les composés synthétisés aux doses 15, 25,50, et 75 mg/kg successivement et avec une préadministration de NaCl 9% à une dose de 40 ml/kg.

Les résultats obtenus par les traitements avec l'HCTZ par voie intrapéritonéale, sont très proches à celles obtenus par voie orale, l'effet maximal est noté à la dose de 75 mg/kg : $48,84 \pm 0.233$ contre $44,32 \pm 0.086$ obtenu par voie orale.

Nos produits administrés aux mêmes doses, donnent des très bons résultats. Les produits PA1, PA3, et PA9 sont plus efficaces par voie intrapéritonéale à toutes les doses. Le produit PA4 donne des valeurs de diurèse similaire par les deux voies d'administrations. Pour les autres produits qui restent, on marque une meilleur efficacité par administration intrapéritonéale aux doses faibles (15, 25, et même 50 pour le produit PA7), mais aux doses plus élevée, l'effet diurétique fut diminué et la signification est plus bonne par administration orale. En effet, le produit PA4 est noté avec un meilleur effet diurétique et une valeur de diurèse de $62,92 \pm 0.890$ à une dose de 75 mg/kg contre 16.07 ± 0.639 du témoin T2.

Tableau 16: variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie intrapéritonéale.

| | Volume d'urine éliminé (ml/kg) | | | |
|---------------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | 1h | 2h | 3h | 4h |
| Témoin 1 | 1.91 ± 1.090 | 3.04 ± 1.089 | 4.44 ± 1.670 | 5.72 ± 2.624 |
| Témoin 2 | 7.82 ± 0.387 | 11.99 ± 0.911 | 14.13 ± 1.535 | 16.07 ± 0.639 |
| Hydrochlorothiazide | $10.69 \pm 0.346^{***}$ | $26.55 \pm 1.428^{***}$ | $31.67 \pm 1.004^{**}$ | $35.43 \pm 3.754^{***}$ |
| PA1 | $12.30 \pm 0.763^{***}$ | $20.63 \pm 0.523^{***}$ | $26.02 \pm 0.162^{***}$ | $28.05 \pm 0.063^{***}$ |
| PA2 | $16.31 \pm 0.014^{***}$ | $23.77 \pm 1.605^{***}$ | $29.06 \pm 1.407^{***}$ | $32.57 \pm 2.524^{***}$ |
| PA3 | $11.39 \pm 0.813^{**}$ | $21.12 \pm 1.704^{**}$ | $29.09 \pm 0.155^{***}$ | $31.31 \pm 0.551^{***}$ |
| PA4 | $11.48 \pm 1.308^*$ | $21.47 \pm 1.711^{**}$ | $24.39 \pm 2.149^{**}$ | $27.07 \pm 1.322^{***}$ |
| PA5 | $17.72 \pm 0.678^{***}$ | $26.58 \pm 1.025^{***}$ | $33.46 \pm 0.601^{***}$ | $34.02 \pm 1.393^{***}$ |
| PA6 | $19.10 \pm 0.579^{***}$ | $29.03 \pm 1.414^{***}$ | $32.85 \pm 1.308^{***}$ | $35.16 \pm 0.169^{***}$ |
| PA7 | $4.50 \pm 0.296^{***}$ | $8.64 \pm 0.572^{**}$ | 11.87 ± 1.428 | 14.97 ± 0.685 |
| PA8 | $12.41 \pm 0.381^{***}$ | $22.09 \pm 1.788^{***}$ | $30.39 \pm 3.280^{***}$ | $36.80 \pm 0.813^{***}$ |
| PA9 | $2.45 \pm 1.739^{**}$ | 11.95 ± 4.772 | 16.56 ± 2.602 | $19.93 \pm 2.170^*$ |

Chaque valeur correspond à la moyenne \pm écart type.

* $P > 0.01$; ** $P > 0.001$; *** $P \leq 0.001$

**Tableau 17: variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement
Par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie intrapéritonéale.**

| | Volume d'urine éliminé (ml/kg) | | | |
|---------------------|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 1h | 2h | 3h | 4h |
| Témoin 1 | 1.91 ± 1.090 | 3.04 ± 1.089 | 4.44 ± 1.670 | 5.72 ± 2.624 |
| Témoin 2 | 7.82 ± 0.387 | 11.9 ± 0.911 | 14.13 ± 1.535 | 16.07 ± 0.639 |
| Hydrochlorothiazide | 13.32 ± 0.516*** | 26.47 ± 0.777*** | 33.75 ± 0.601*** | 35.60 ± 2.015*** |
| PA1 | 11.96 ± 1.131** | 21.97 ± 4.023* | 29.11 ± 3.959** | 31.90 ± 0.041*** |
| PA2 | 16.12 ± 0.629*** | 28.09 ± 2.298*** | 33.17 ± 5.317** | 37.91 ± 3.712*** |
| PA3 | 13.02 ± 4.143 | 25.53 ± 2.991** | 31.72 ± 0.268*** | 35.75 ± 1.668*** |
| PA4 | 9.79 ± 0.117* | 17.82 ± 0.261*** | 23.88 ± 1.895** | 27.23 ± 0.304*** |
| PA5 | 15.27 ± 0.049*** | 30.92 ± 3.627*** | 36.42 ± 2.616*** | 39.83 ± 1.173*** |
| PA6 | 16.50 ± 1.725*** | 26.97 ± 0.714*** | 33.50 ± 0.247*** | 37.28 ± 1.336*** |
| PA7 | 19.64 ± 2.305*** | 36.61 ± 3.372*** | 43.78 ± 0.763*** | 47.36 ± 1.803*** |
| PA8 | 18.27 ± 0.892*** | 29.04 ± 2.248*** | 36.64 ± 0.862*** | 38.52 ± 0.958*** |
| PA9 | 12.34 ± 0.947** | 26.62 ± 0.855*** | 30.89 ± 0.325*** | 33.26 ± 0.268*** |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤0.001

**Tableau 18: variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement
Par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale.**

| | Volume d'urine éliminé (ml/kg) | | | |
|---------------------|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 1h | 2h | 3h | 4h |
| Témoin 1 | 1.91 ± 1.090 | 3.04 ± 1.089 | 4.44 ± 1.670 | 5.72 ± 2.624 |
| Témoin 2 | 7.82 ± 0.387 | 11.99 ± 0.911 | 14.13 ± 1.535 | 16.07 ± 0.639 |
| Hydrochlorothiazide | 15.94 ± 1.011*** | 32.88 ± 1.979*** | 43.17 ± 1.796*** | 51.63 ± 0.304*** |
| PA1 | 21.42 ± 2.283*** | 34.40 ± 1.025*** | 41.99 ± 0.784*** | 45.58 ± 1.481*** |
| PA2 | 12.75 ± 1.393** | 21.12 ± 1.704** | 25.97 ± 2.149** | 29.09 ± 0.155*** |
| PA3 | 15.19 ± 1.435** | 28.58 ± 0.940*** | 36.18 ± 0.233*** | 37.97 ± 0.205*** |
| PA4 | 12.06 ± 0.494*** | 20.99 ± 0.388*** | 26.35 ± 0.332*** | 30.37 ± 0.919*** |
| PA5 | 17.93 ± 1.675*** | 33.10 ± 4.688** | 40.95 ± 2.616*** | 44.18 ± 1.909*** |
| PA6 | 6.43 ± 1.202 | 11.57 ± 3.202 | 15.65 ± 0.014 | 18.88 ± 0.947* |
| PA7 | 13.92 ± 0.509*** | 25.29 ± 2.863** | 35.89 ± 2.043*** | 47.41 ± 0.091*** |
| PA8 | 17.01 ± 1.689*** | 23.46 ± 1.590*** | 26.69 ± 0.883*** | 29.44 ± 2.142*** |
| PA9 | 6.10 ± 0.042** | 24.84 ± 3.896** | 36.65 ± 0.197*** | 40.65 ± 1.103*** |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤0.001

Tableau 19: variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement Par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie intrapéritonéale.

| | Volume d'urine éliminé (ml/kg) | | | |
|---------------------|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 1h | 2h | 3h | 4h |
| Témoin 1 | 1.91 ± 1.090 | 3.04 ± 1.089 | 4.44 ± 1.670 | 5.72 ± 2.624 |
| Témoin 2 | 7.82 ± 0.387 | 11.99 ± 0.911 | 14.13 ± 1.535 | 16.07 ± 0.639 |
| Hydrochlorothiazide | 11.45 ± 2.333 | 35.43 ± 0.205*** | 45.48 ± 0.558*** | 48.84 ± 0.233*** |
| PA1 | 13.29 ± 0.049*** | 23.99 ± 1.895*** | 30.39 ± 1.796*** | 34.05 ± 1.025*** |
| PA2 | 15.76 ± 1.067*** | 23.32 ± 1.138*** | 27.15 ± 0.190*** | 29.72 ± 0.636*** |
| PA3 | 18.82 ± 1.230*** | 36.17 ± 2.397*** | 50.22 ± 3.973*** | 57.52 ± 0.070*** |
| PA4 | 17.66 ± 0.940*** | 34.49 ± 1.887*** | 48.80 ± 1.689*** | 62.92 ± 0.890*** |
| PA5 | 12.16 ± 0.296*** | 22.67 ± 3.641** | 31.69 ± 2.552*** | 39.63 ± 2.255** |
| PA6 | 6.18 ± 0.388** | 11.94 ± 0.374 | 14.90 ± 1.265 | 17.90 ± 1.088 |
| PA7 | 6.88 ± 0.509 | 11.01 ± 0.212 | 14.63 ± 0.197 | 18.07 ± 0.049** |
| PA8 | 11.86 ± 0.148*** | 19.59 ± 1.40*** | 25.28 ± 0.289*** | 28.28 ± 1.180*** |
| PA9 | 12.60 ± 2.672* | 37.7 ± 0.3817*** | 48.55 ± 2.050*** | 58.40 ± 8.308*** |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001 ; *** P ≤ 0.001

Les variations de la diurèse durant les 4 heures qui suivent les traitements par voie orale sont illustrées par les figures 47, 48,49, et 50.

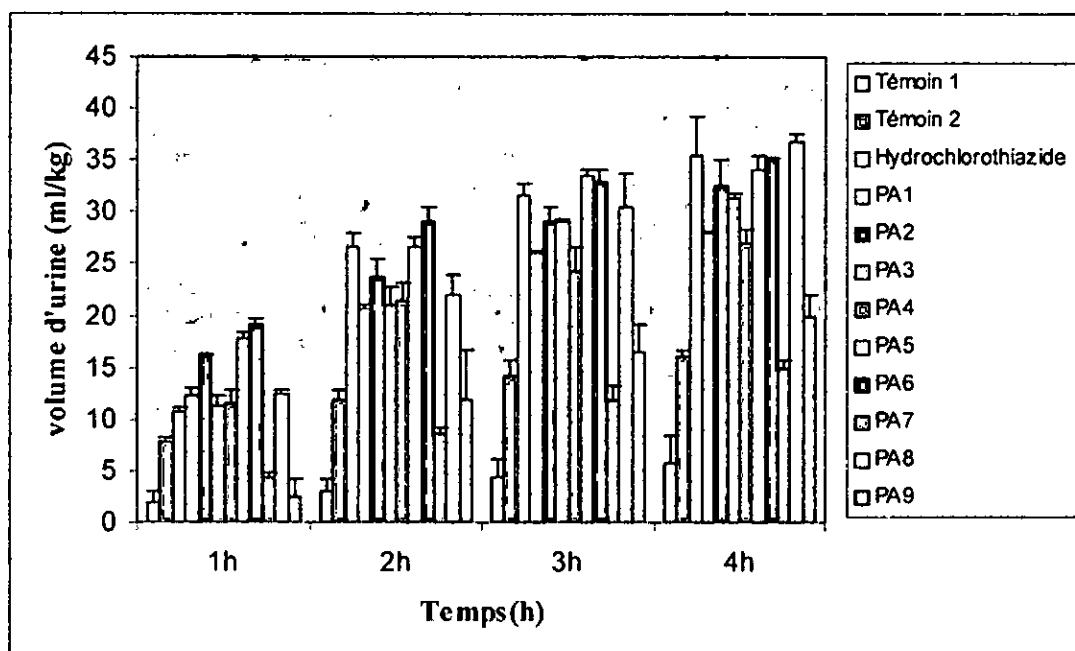


Fig 47: variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement Par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie intrapéritonéale.

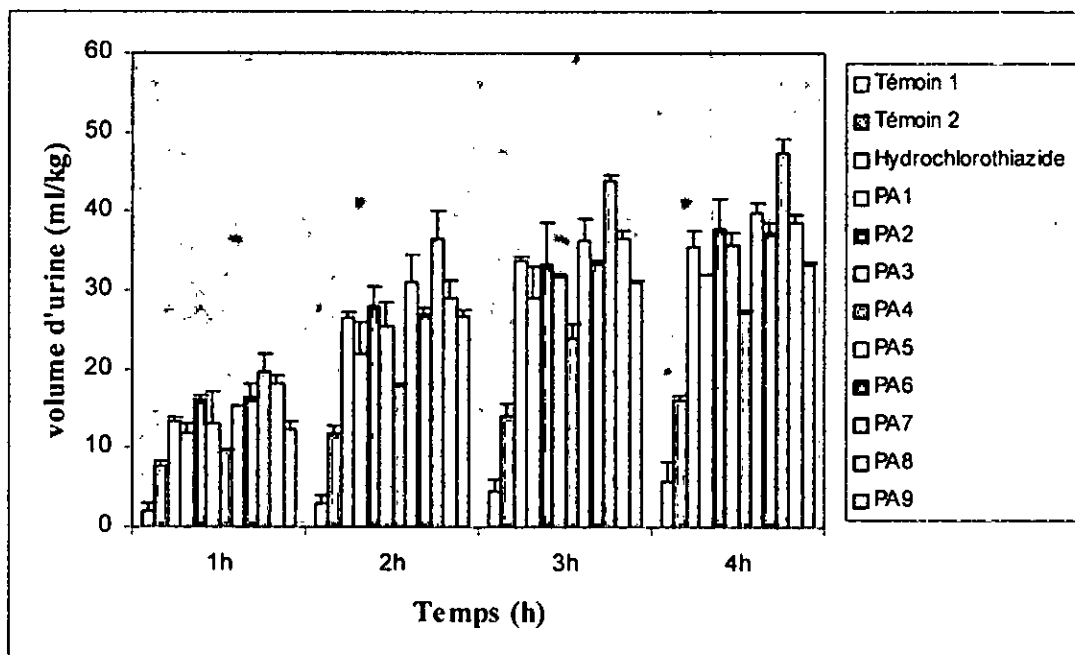


Fig 48 : variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie intrapéritonéale.

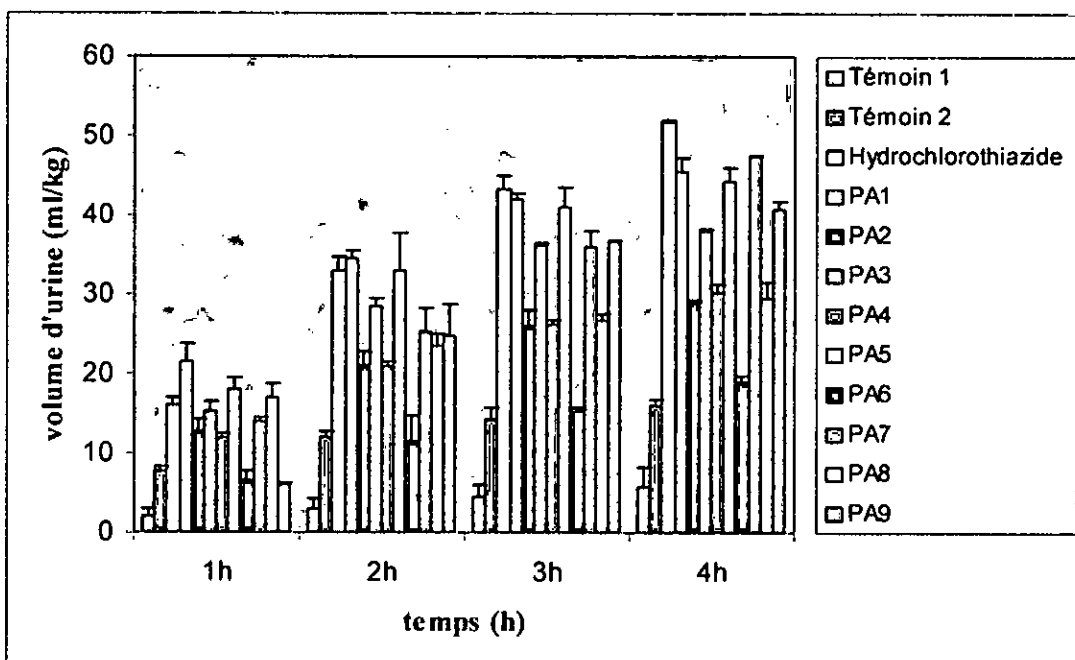


Fig 49: variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale

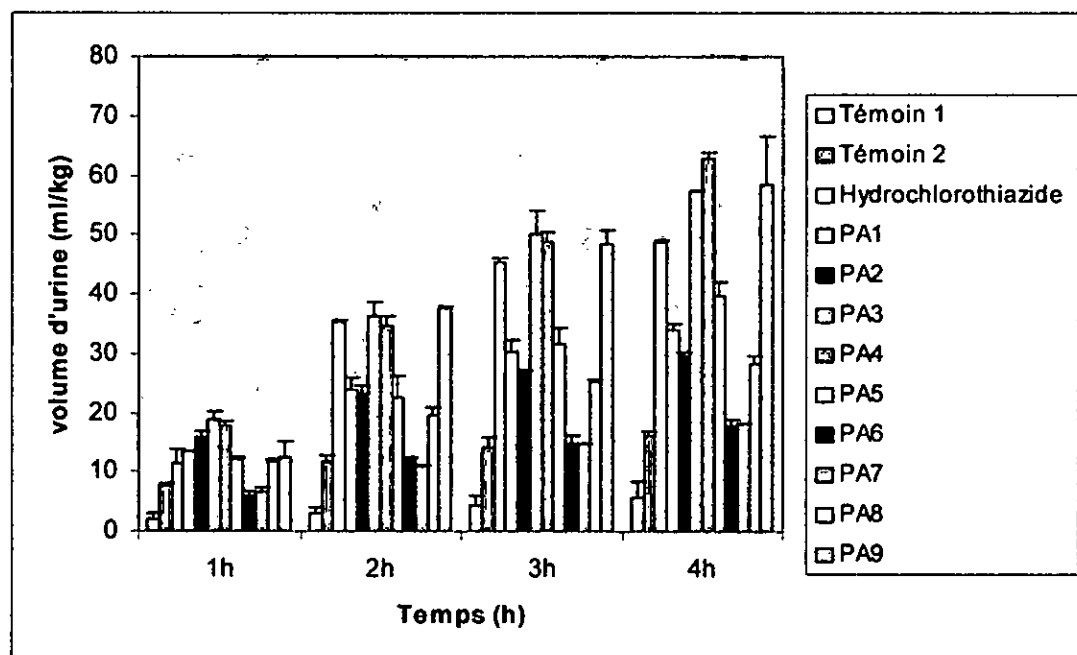


Fig 50 : variations de la diurèse (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie intrapéritonéale.

Le calcul des volumes d'urines émises par les animaux à chaque heure, nous donne, comme par voie orale, un pic d'effet à la deuxième heure pour l'HCTZ. Les pics correspondants aux autres produits testés paraissent plus précocement où ils sont clairement remarquables à la première heure, excepté le produit PA9 qui garde son pic d'effet à la deuxième heure. Ces résultats sont illustrés par les figures 51, 52, 53, et 54.

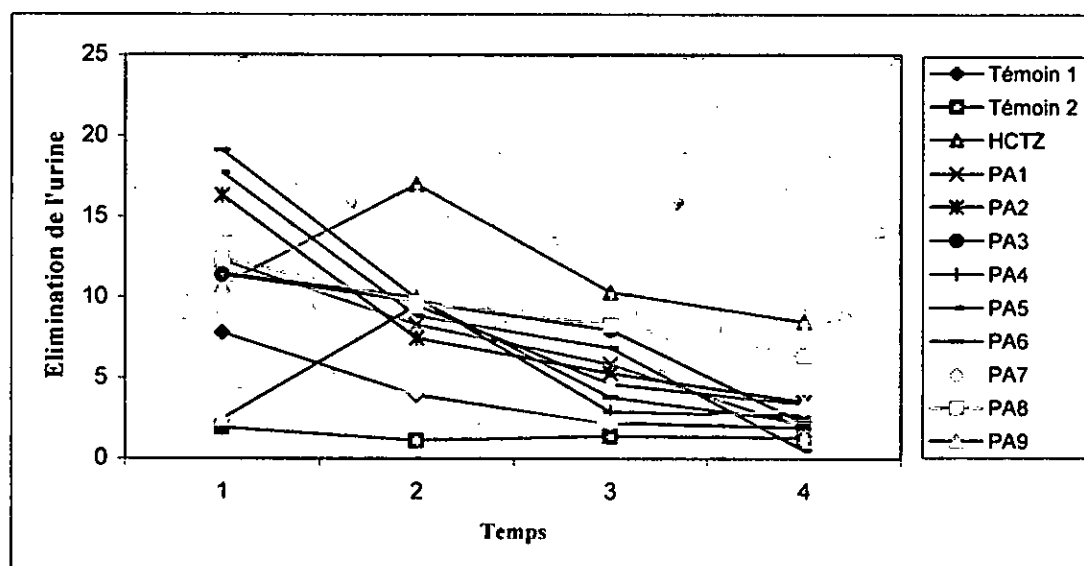


Fig 51: variations de l'élimination de l'urine chaque heure (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 15mg/kg par voie intrapéritonéale.

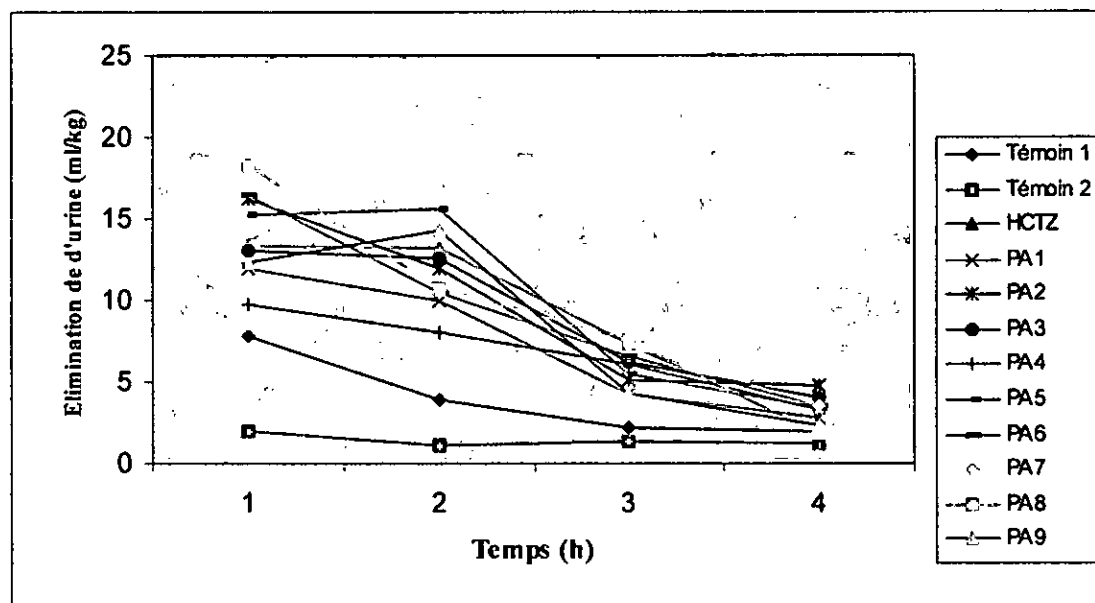


Fig 52 : variations de l'élimination de l'urine chaque heure (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie intrapéritonéale.

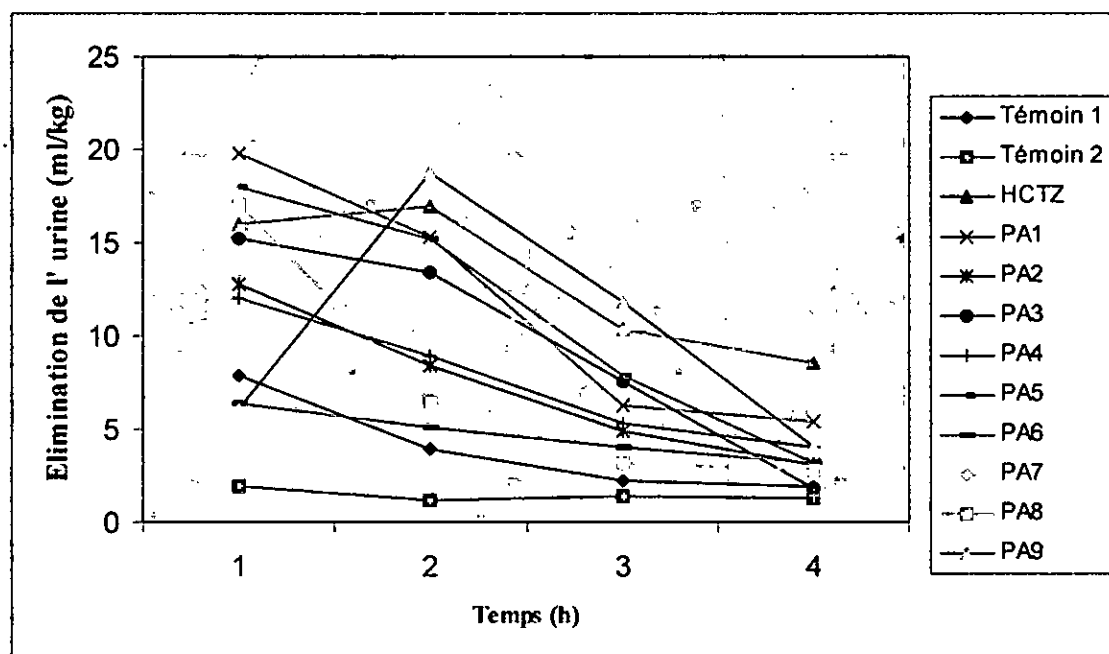


Fig 53 : variations de l'élimination de l'urine chaque heure (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale.

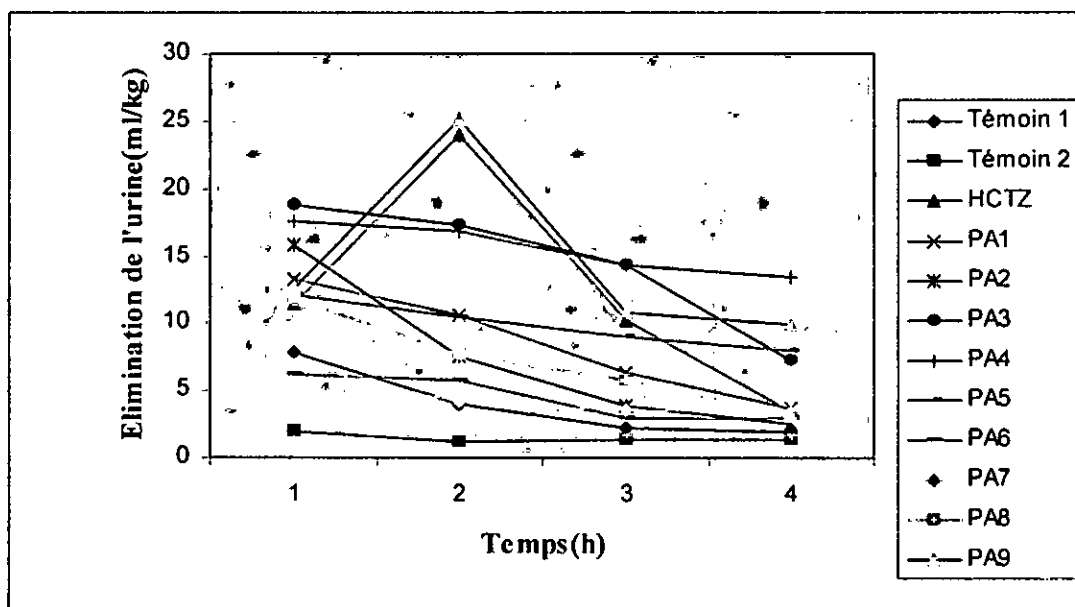


Fig 54 : variations de l'élimination de l'urine chaque heure (ml/kg) en fonction du temps après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie intrapéritonéale.

L'hydrochlorothiazide avec un groupe de nos produits testés, qui sont PA1, PA3, et PA9, expriment une corrélation positive entre l'effet diurétique et la dose administrée.

Pour les produits restants, l'effet en fonction de la dose se divise entre deux temps, on observe dans le premier une augmentation de l'effet accompagne l'augmentation de la dose, arrivant à une dose, qui varie selon les produits, l'augmentation de la dose provoque la diminution de l'effet accompagné.

Ces résultats sont illustrés dans la figure 55.

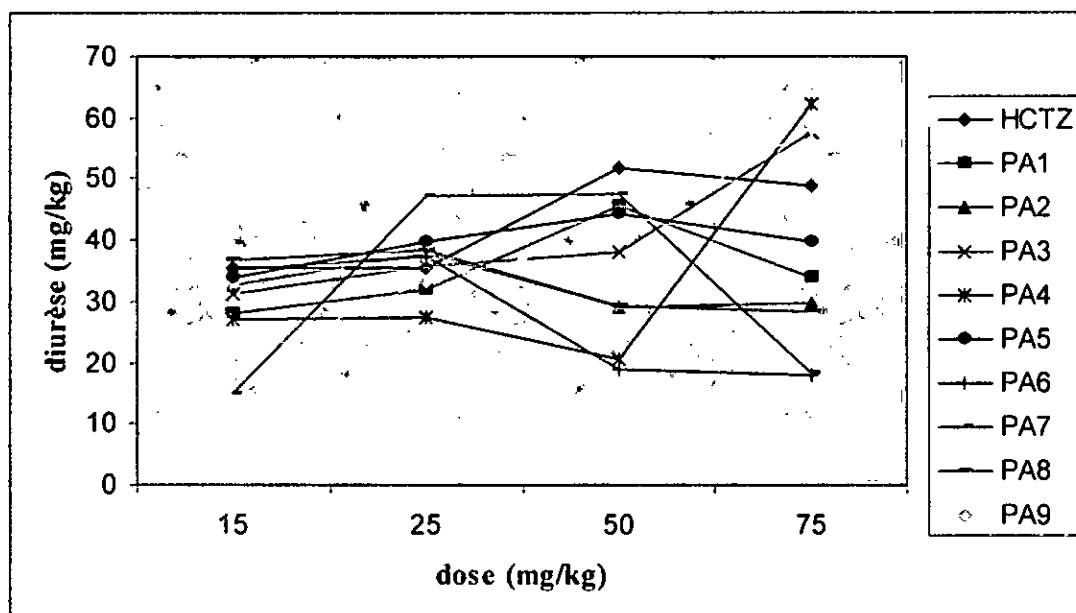


Fig 55 : variations de la diurèse (ml/kg) en fonction de la dose après un traitement par les différents composés par voie intrapéritonéale.

III-2-2-Variation du taux d'acide urique et de pH

Les variations du taux d'acide urique urinaire dosé dans les urines collectés à la quatrième heure après traitements avec nos produits testés aux doses 15, 25, 50, et 75 mg/kg et par voie orale sont montrés dans les tableaux 20, 21, 22, et 23.

D'après nos résultats, les traitements par l'hydrochlorothiazide provoquent une rétention de l'acide urique, exprimée par la réduction de son élimination urinaire par rapport au témoin T2. Aux doses 15 et 25 mg/kg, les valeurs d'urate urinaire ne sont que faiblement modifiées, l'effet plus net à une dose de 75 mg/kg où on note une valeur de 49.23 ± 1.251 contre 69 ± 1.131 chez te témoin T2.

Selon leurs effets sur le taux d'urate urinaire, les composés testés se divisent en deux groupes. D'après nos résultats, le produit PA7 n'entraîne pas des modifications appréciables sur les concentrations d'acide urique urinaires par rapport au témoin T2. Cependant, le produit PA3 réduit significativement les concentrations de l'acide urique urinaire même à une dose de 15 mg/kg où leur valeur atteint 42.16 ± 2.637 par rapport au témoin T2.

Les autres produits administrés aux mêmes doses et par la même voie, réduisent d'une manière remarquable les concentrations de l'acide urique dans les échantillons d'urines.

Le produit PA3 administré à la dose de 75 mg/kg paraît le plus actif avec une valeur de 40.39 ± 1.209 contre 69 ± 1.131 chez le témoin T2.

Avec la même série de données, les variations du pH urinaire sont représentées dans les tableaux 21, 22, 23, et 24. Nous constatons que l'HCTZ administré par voie orale augmente la valeur du pH urinaire surtout aux doses 50 et 75 mg/kg, ainsi que nos produits synthétisés. Cependant le produit PA7 n'entraîne aucune variation sur la valeur du pH urinaire aux doses 15 et 25 mg/kg, c'est le cas aussi du produit PA8 qui paraît non actif à la dose de 15 mg/kg.

Tableau 20 : variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 15mg/kg par voie orale.

| | Témoin 1 | Témoin 2 | HCTZ | DMSO | PA1 | PA2 | PA3 | PA4 | PA5 | PA6 | PA7 | PA8 | PA9 |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Acide Urique (mg/l) | 71.50 ± 1.870 | 69.00 ± 1.131 | 59.62 ± 1.711 ** | 66.55 ± 0.100 | 72.66 ± 0.148 ** | 61.25 ± 6.512 *** | 42.16 ± 2.637 *** | 65.61 ± 1.916 (ns) | 59.75 ± 0.070 *** | 69.73 ± 4.723 (ns) | 61.10 ± 3.599 * | 59.08 ± 2.948 ** | 41.21 ± 0.141 *** |
| pH | 6.10 ± 0.938 | 6.38 ± 0.226 | 7.76 ± 0.014 *** | 7.30 ± 0.410 | 7.81 ± 0.084 *** | 7.52 ± 0.169 ** | 7.33 ± 0.388 * | 6.97 ± 0.113 * | 7.06 ± 0.021 *** | 7.81 ± 0.091 *** | 6.20 ± 0.084 (ns) | 6.16 ± 0.028 (ns) | 7.64 ± 0.042 *** |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P≤0.001.

Tableau 21 : variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 25mg/kg par voie orale.

| | Témoin 1 | Témoin 2 | HCTZ | DMSO | PA1 | PA2 | PA3 | PA4 | PA5 | PA6 | PA7 | PA8 | PA9 |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Acide Urique (mg/l) | 71.50 ± 1.870 | 69.00 ± 1.131 | 62.79 ± 1.442 ** | 66.55 ± 0.100 | 50.78 ± 0.190 *** | 46.42 ± 1.117 *** | 40.12 ± 1.110 *** | 40.12 ± 1.110 *** | 61.77 ± 0.438 *** | 63.10 ± 4.723 ** | 66.39 ± 2.149 (ns) | 58.18 ± 0.197 *** | 43.86 ± 0.141 *** |
| pH | 6.10 ± 0.938 | 6.38 ± 0.226 | 7.78 ± 0.070 *** | 7.30 ± 0.410 | 7.79 ± 0.056 *** | 7.74 ± 0.169 ** | 7.92 ± 0.113 *** | 8.06 ± 0.049 *** | 7.78 ± 0.134 ** | 7.88 ± 0.049 *** | 6.63 ± 0.282 (ns) | 8.58 ± 0.106 *** | 7.72 ± 0.063 *** |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P≤0.001

Tableau 22 : variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 50mg/kg par voie orale.

| | Témoin 1 | Témoin 2 | HCTZ | DMSO | PA1 | PA2 | PA3 | PA4 | PA5 | PA6 | PA7 | PA8 | PA9 |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Acide Urique (mg/l) | 71.50 ± 1.870 | 69.00 ± 1.131 | 58.55 ± 4.546 * | 66.55 ± 0.100 | 51.12 ± 0.678 *** | 42.75 ± 1.484 *** | 40.47 ± 1.216 *** | 43.98 ± 2.114 *** | 55.56 ± 0.169 *** | 64.87 ± 0.862 ** | 58.32 ± 3.054 *** | 56.13 ± 4.341 ** | 43.86 ± 0.834 *** |
| pH | 6.10 ± 0.938 | 6.38 ± 0.226 | 8.12 ± 0.042 *** | 7.30 ± 0.410 | 8.21 ± 0.007 *** | 7.93 ± 0.021 *** | 8.77 ± 0.106 *** | 8.08 ± 0.070 *** | 8.95 ± 0.014 *** | 7.97 ± 0.077 ** | 7.80 ± 0.070 ** | 9.11 ± 0.021 *** | 7.79 ± 0.077 *** |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤ 0.001

Tableau 23: variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 75mg/kg par voie orale.

| | Témoin 1 | Témoin 2 | HCTZ | DMSO | PA1 | PA2 | PA3 | PA4 | PA5 | PA6 | PA7 | PA8 | PA9 |
|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Acide Urique (mg/l) | 71.50 ± 1.870 | 69.00 ± 1.131 | 49.23 ± 1.251 *** | 66.55 ± 0.100 | 47.48 ± 3.450 *** | 41.68 ± 1.096 *** | 40.39 ± 1.209 *** | 41.56 ± 2.312 *** | 53.64 ± 0.509 *** | 45.43 ± 0.035 *** | 64.84 ± 4.016 (ns) | 51.63 ± 5.140 ** | 41.12 ± 1.449 *** |
| PH | 6.10 ± 0.938 | 6.38 ± 0.226 | 8.17 ± 0.014 *** | 7.30 ± 0.410 | 8.31 ± 0.098 *** | 8.60 ± 0.077 *** | 8.81 ± 0.197 *** | 9.03 ± 00 *** | 8.97 ± 0.014 *** | 8.51 ± 0.035 *** | 7.85 ± 0.070 *** | 8.14 ± 0.070 *** | 7.89 ± 0.106 *** |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤ 0.001

Les variations du taux d'acide urique urinaire lors des traitements par voie orale sont illustrées par les figures 56, 57, 58, et 59.

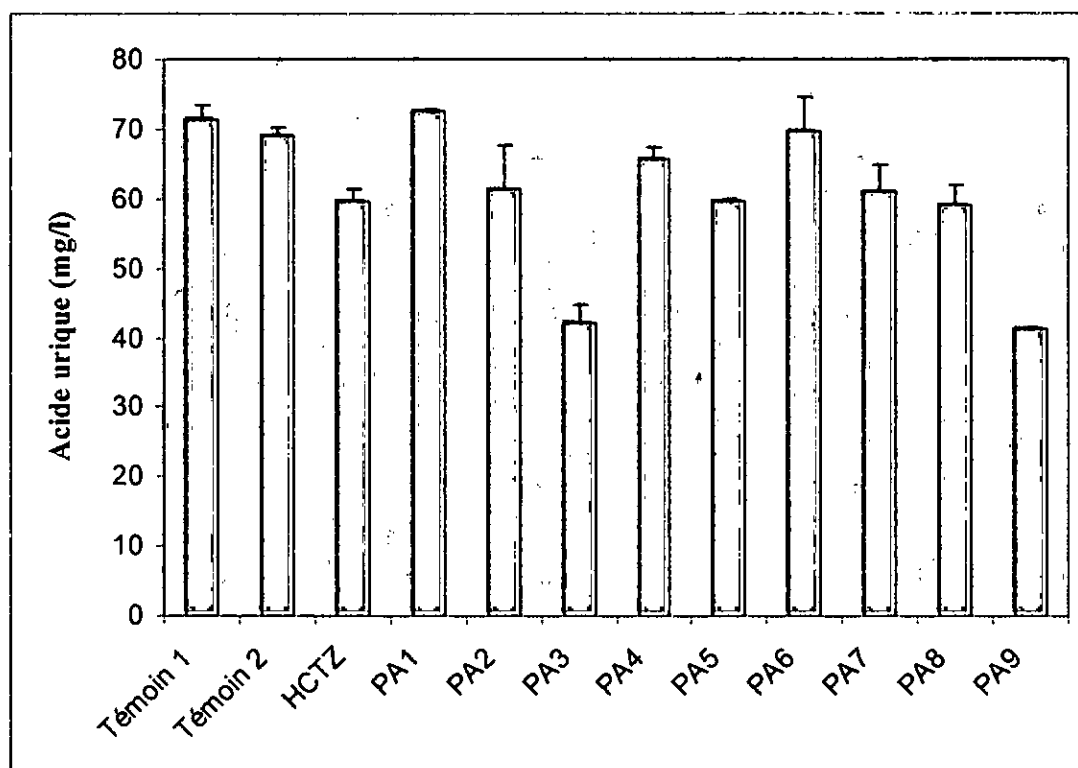


Fig 56 : variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie orale.

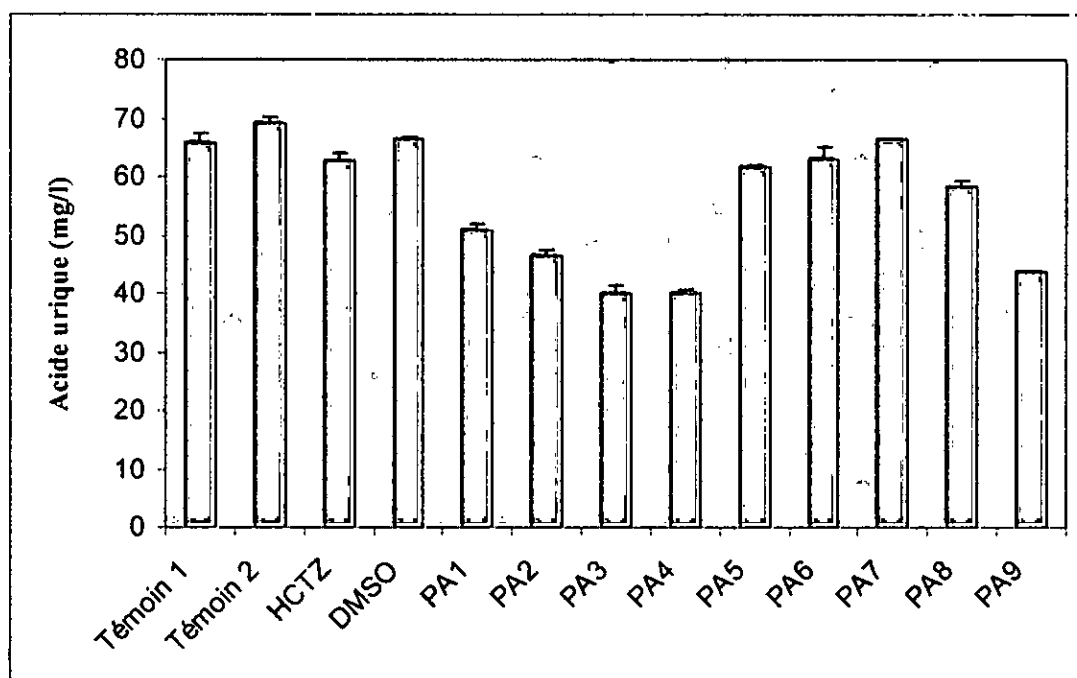


Fig 57 : variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie orale

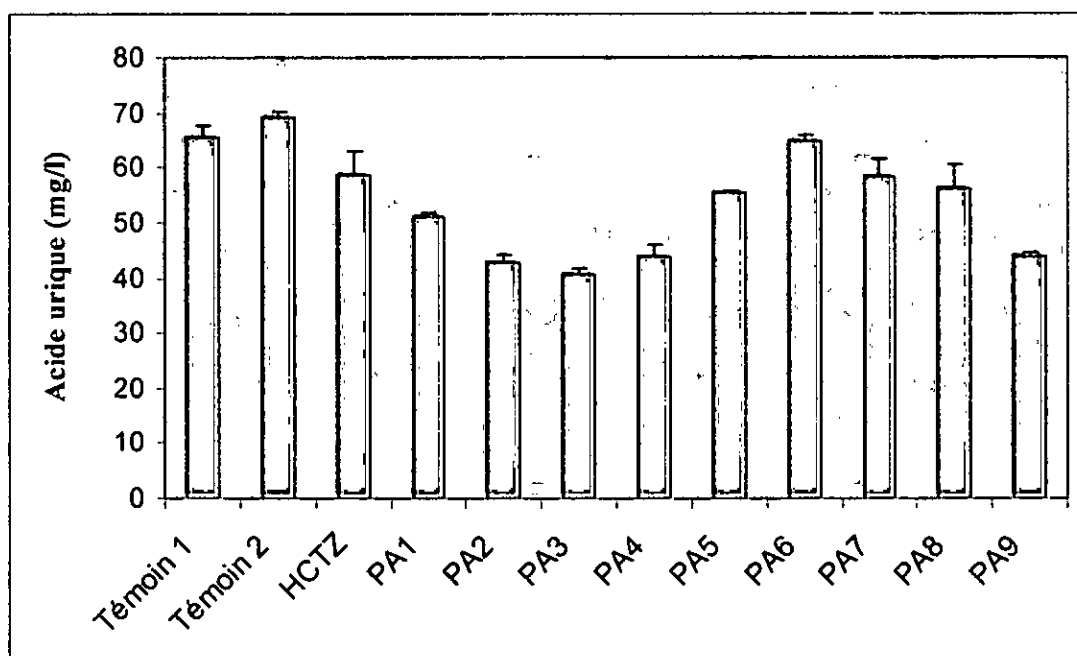


Fig 58 : variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie orale

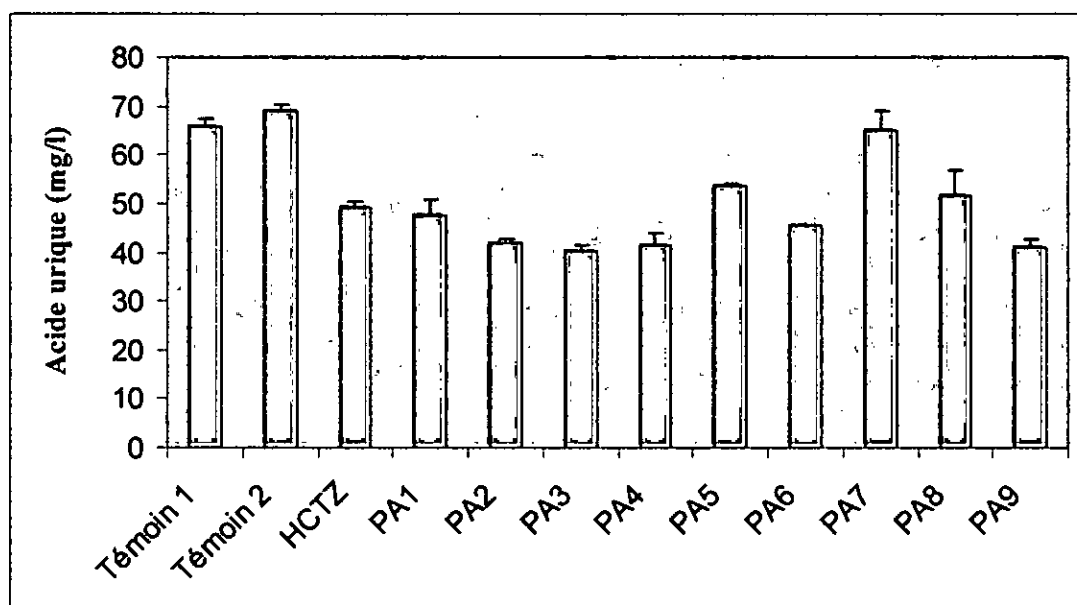


Fig 59: variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie orale.

L'étude effet-dose nous permet de distinguer deux groupes de molécules. Dans le premier, l'effet inhibiteur de la sécrétion de l'acide urique est en corrélation positive avec l'augmentation de la dose, ce groupe est constitué des produits PA1, PA2, PA4, PA6, PA8 et l'HCTZ.

Pour les produits qui restent, l'augmentation de la dose ne varie pas d'une manière appréciable la sécrétion de l'acide urique, on marque dans ce cas que les taux de l'acide urique obtenus à la dose de 15 mg/kg ne changes pas par augmentation de la dose.

Ces résultats sont rapportés dans la figure 60.

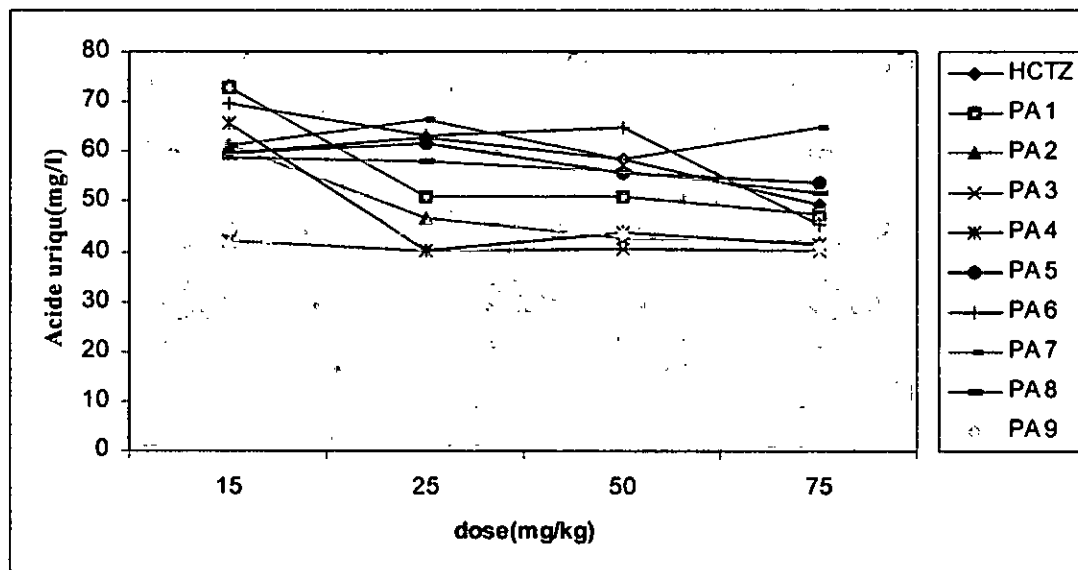


Fig 60 : variations du taux d'acide urique urinaire en fonction de la dose après un traitement par les différents composés par voie orale.

Les variations du pH urinaire lors du traitement par voie orale sont illustrées par les figures 61, 62, 63, et 64.

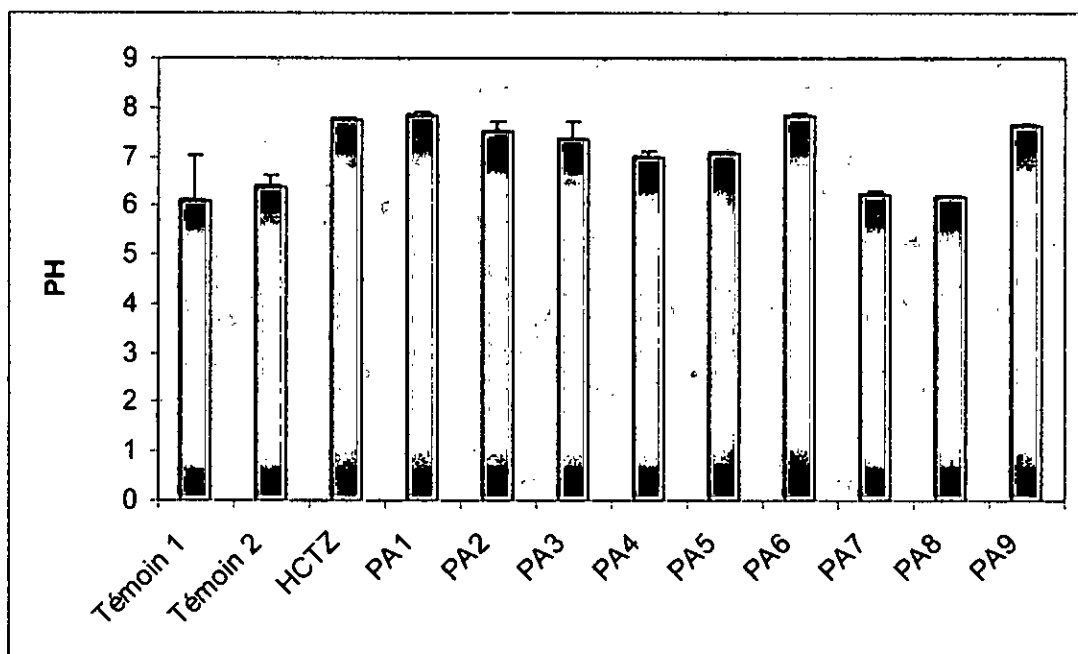


Fig 61 : variations du pH urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie orale.

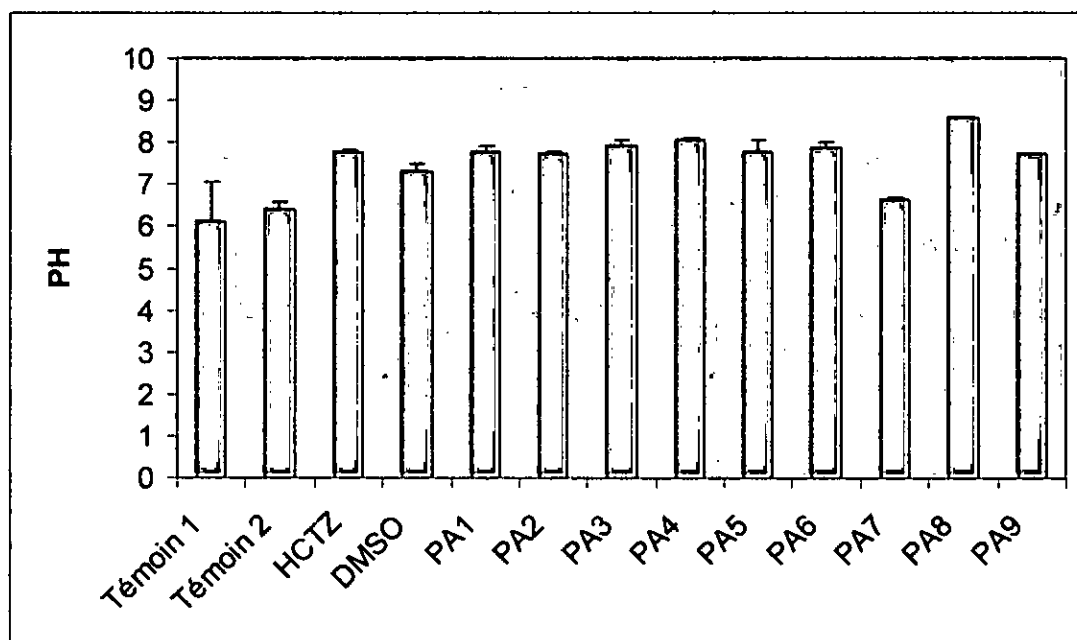


Fig 62 : variations du pH urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie orale.

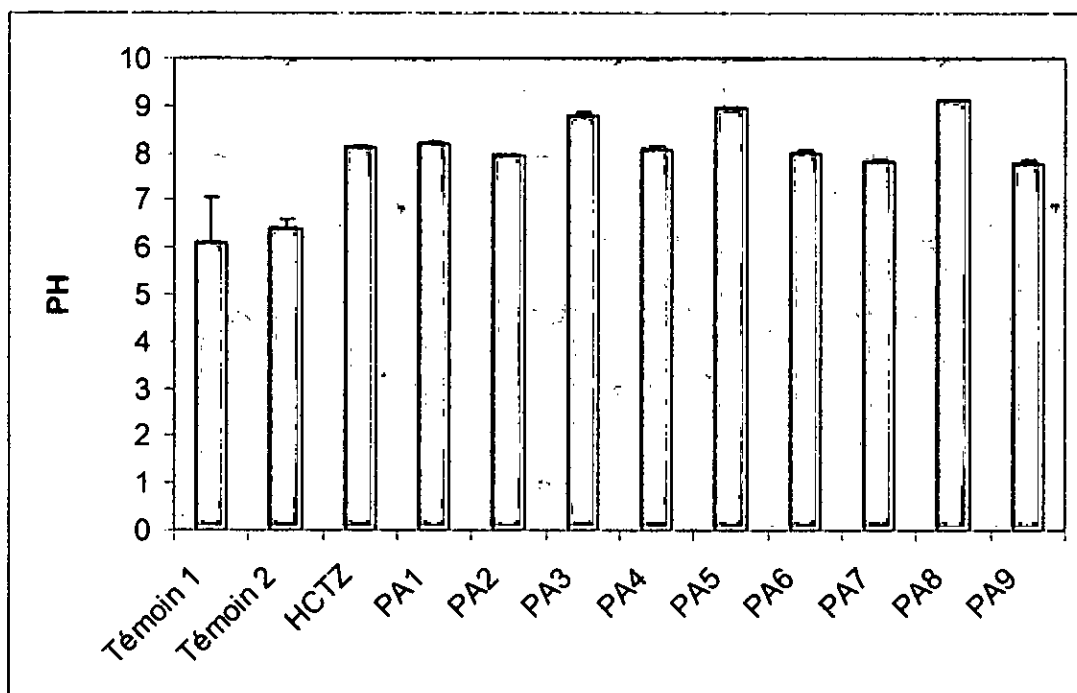


Fig 63 : variations du pH urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie orale.

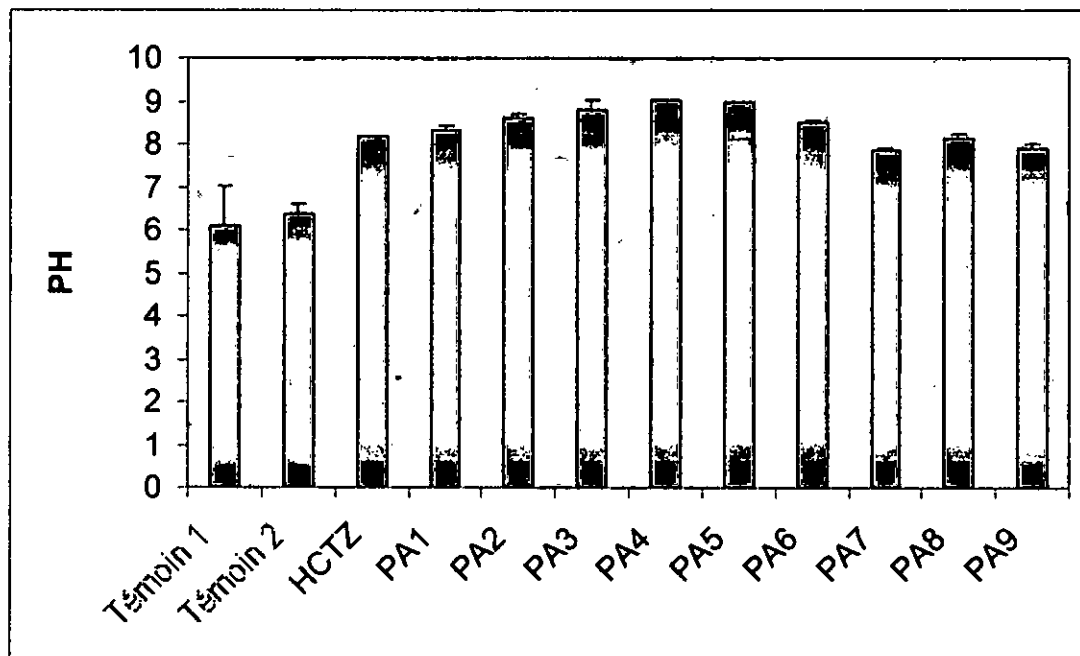


Fig 64 : variations du pH urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie orale.

Pour tous les composés synthétisés ainsi que l'HCTZ, le pH urinaire augmente avec l'augmentation de la dose du produit administré par voie orale.

Ces résultats sont illustrés par la figure 65.

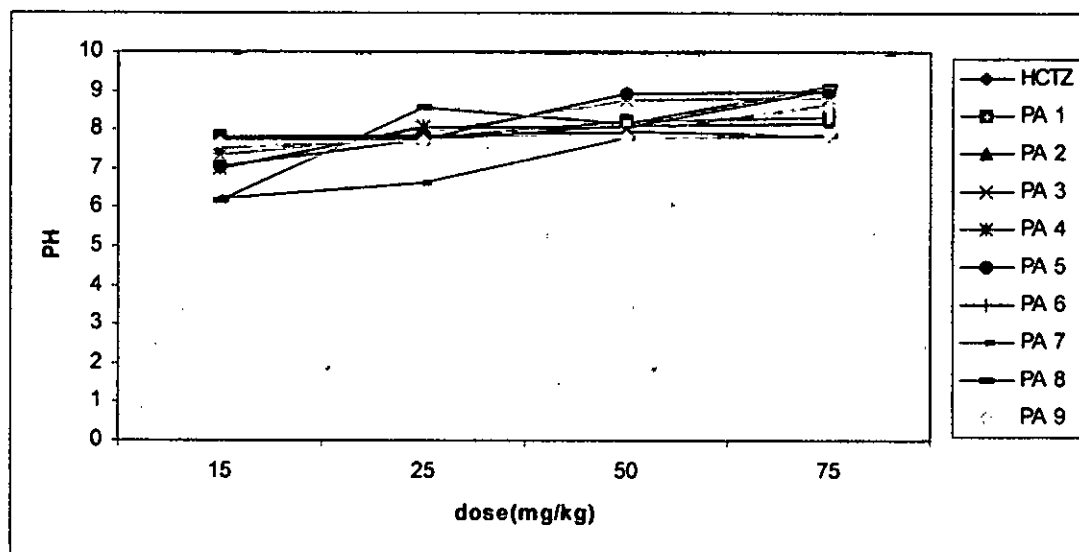


Fig 65 : variations du pH urinaire en fonction de la dose après un traitement par les différents composés par voie orale

Les variations des taux l'acide urique urinaire lors des traitements par voie intrapéritonéale par les différents produits sont montrées dans les tableaux 24, 25, 26, et 27.

Administré par voie intrapéritonéale, l'Hydrochlorothiazide n'engendre pas de modifications importantes sur la concentration d'urate dans les urines, où on note une valeur de 61.02 ± 2.792 à 75 mg/kg contre 69 ± 1.131 marqué chez le témoin.

Par contre, nos produits, testés au même série de donnée précédemment décrite, sont altérés le taux d'acide urique urinaire d'une manière significatif, et même plus importante que celle notée par voie orale.

Le produit PA7 garde son effet timide observé par voie orale, ainsi que les produits PA4, PA6 qui ont un effet négligeable.

Les mêmes appréciations sur les valeurs du pH urinaire observées par traitement oral avec les composés synthétisés, sont notées par administration intrapéritonéale, et ils sont rapportés dans les tableaux 25, 25, 27, et 28. Le produit PA7 qui paraît inactif aux doses 15 et 25 mg/kg par voie orale, demeure actif à ces doses par voie intrapéritonéale. Cependant, le produit PA3 n'entraîne aucune modification sur le pH urinaire aux 15 et 25 mg/kg.

La valeur du pH la plus augmenté est observée avec traitement par le produit PA9, à différentes doses surtout à 75 mg/kg ou on note 8.37 ± 0.403 contre 6.38 ± 0.226 chez le témoin.

Tableaux 24: variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie intrapéritonéale.

| | Témoin 1 | Témoin 2 | HCTZ | DMSO | PA1 | PA2 | PA3 | PA4 | PA5 | PA6 | PA7 | PA8 | PA9 |
|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Acide Urique (mg/l) | 71.50 ± 1.870 | 69.00 ± 1.131 | 66.63 ± 0.551 * | 66.55 ± 0.100 | 48.68 ± 4.037 ** | 58.42 ± 0.282 *** | 40.97 ± 0.091 *** | 64.53 ± 0.622 ** | 57.44 ± 1.272 ** | 64.16 ± 3.167 (ns) | 64.00 ± 0.799 (ns) | 60.88 ± 1.810 ** | 51.40 ± 3.181 *** |
| pH | 6.10 ± 0.938 | 6.38 ± 0.226 | 7.53 ± 0.183 ** | 7.30 ± 0.410 | 7.81 ± 0.049 *** | 7.39 ± 0.014 ** | 6.50 ± 0.685 (ns) | 7.55 ± 0.035 *** | 7.80 ± 0.197 ** | 7.73 ± 0.134 *** | 7.52 ± 0.155 ** | 7.42 ± 0.007 ** | 8.02 ± 0.063 *** |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* $P > 0.01$; ** $P > 0.001$; *** $P \leq 0.001$

Tableaux 25: variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie intrapéritonéale.

| | Témoin 1 | Témoin 2 | HCTZ | DMSO | PA1 | PA2 | PA3 | PA4 | PA5 | PA6 | PA7 | PA8 | PA9 |
|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Acide Urique (mg/l) | 71.50 ± 1.870 | 69.00 ± 1.131 | 65.77 ± 2.255 (ns) | 66.55 ± 0.100 | 46.11 ± 0.975 *** | 46.62 ± 00 *** | 35.11 ± 0.141 *** | 64.53 ± 0.622 ** | 43.98 ± 1.272 *** | 66.49 ± 1.138 (ns) | 62.64 ± 0.799 ** | 54.11 ± 1.605 *** | 46.76 ± 1.824 *** |
| pH | 6.10 ± 0.938 | 6.38 ± 0.226 | 7.81 ± 0.056 *** | 7.30 ± 0.410 | 7.45 ± 0.183 ** | 7.64 ± 0.494 ** | 6.55 ± 0.162 (ns) | 7.68 ± 0.226 ** | 7.80 ± 0.268 ** | 7.46 ± 0.042 ** | 7.26 ± 0.190 ** | 7.35 ± 0.381 * | 8.22 ± 0.035 *** |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤ 0.001

Tableaux 26: variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale.

| | Témoin 1 | Témoin 2 | HCTZ | DMSO | PA1 | PA2 | PA3 | PA4 | PA5 | PA6 | PA7 | PA8 | PA9 |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Acide Urique (mg/l) | 71.50 ± 1.870 | 69.00 ± 1.131 | 64.01 ± 2.220 * | 66.55 ± 0.100 | 46.91 ± 2.368 *** | 32.55 ± 0.063 *** | 37.57 ± 1.668 *** | 65.24 ± 2.036 * | 42.68 ± 4.447 *** | 63.66 ± 1.131 ** | 62.67 ± 0.636 ** | 48.02 ± 3.917 *** | 39.24 ± 3.478 *** |
| pH | 6.10 ± 0.938 | 6.38 ± 0.226 | 8.15 ± 0.056 *** | 7.30 ± 0.410 | 7.45 ± 00 ** | 7.92 ± 0.113 *** | 7.55 ± 0.113 ** | 7.84 ± 0.028 *** | 7.60 ± 0.070 *** | 7.55 ± 0.431 * | 7.69 ± 0.042 *** | 7.81 ± 0.007 *** | 8.37 ± 0.403 *** |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤ 0.001

Tableaux 27: variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 75mg/kg par voie intrapéritonéale.

| | Témoin 1 | Témoin 2 | HCTZ | DMSO | PA1 | PA2 | PA3 | PA4 | PA5 | PA6 | PA7 | PA8 | PA9 |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Acide Urique (mg/l) | 71.50 ± 1.870 | 69.00 ± 1.131 | 61.02 ± 2.793 * | 66.55 ± 0.100 | 46.02 ± 0.777 *** | 33.95 ± 0.381 *** | 35.70 ± 1.470 *** | 63.04 ± 3.556 (ns) | 45.42 ± 0.940 *** | 61.66 ± 1.979 ** | 54.15 ± 2.983 *** | 39.23 ± 3.606 *** | 39.24 ± 3.478 *** |
| PH | 6.10 ± 0.938 | 6.38 ± 0.226 | 8.13 ± 0.141 *** | 7.30 ± 0.410 | 8.15 ± 0.091 *** | 8.14 ± 0.106 *** | 7.75 ± 0.176 ** | 7.90 ± 0.212 ** | 7.69 ± 0.127 *** | 7.37 ± 0.042 ** | 7.96 ± 0.113 *** | 7.99 ± 0.063 *** | 8.37 ± 0.403 *** |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤ 0.001

Les variations du taux d'urate urinaire lors du traitement par voie intrapéritonéale sont illustrées par les figures 66, 67, 68, et 69.

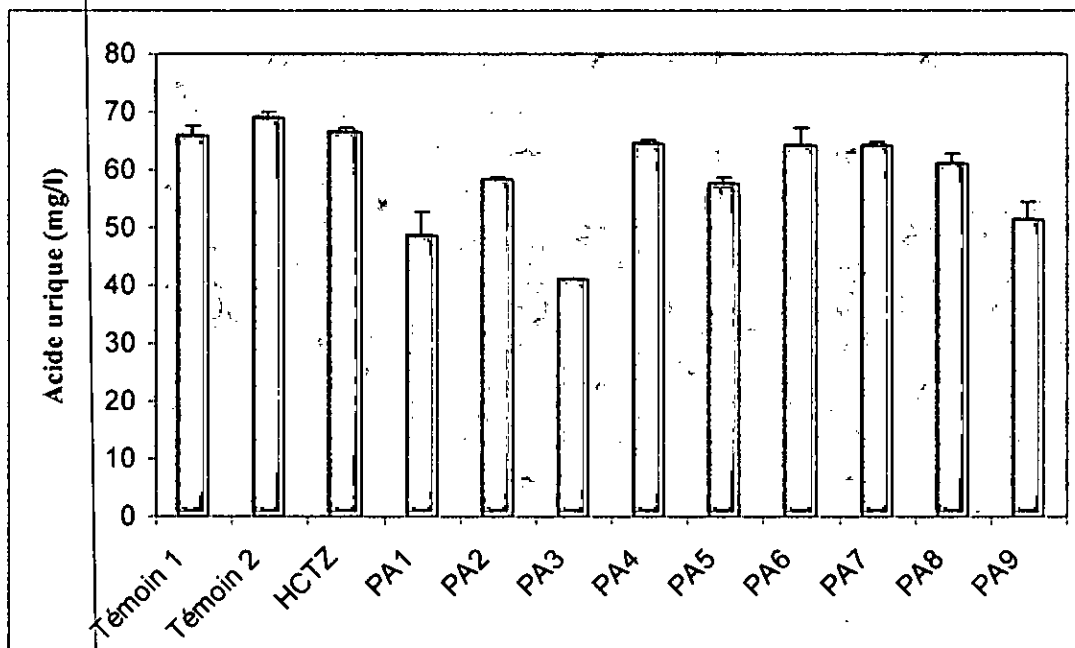


Fig 66 : Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie intrapéritonéale.

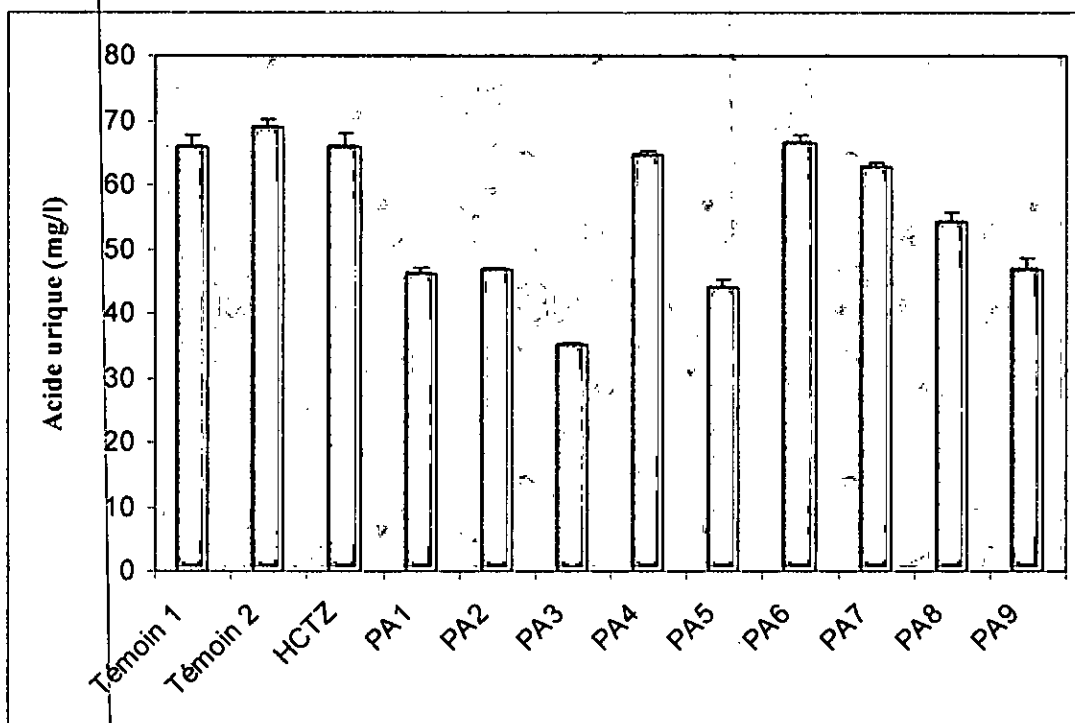


Fig 67 : Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 25mg/kg par voie intrapéritonéale

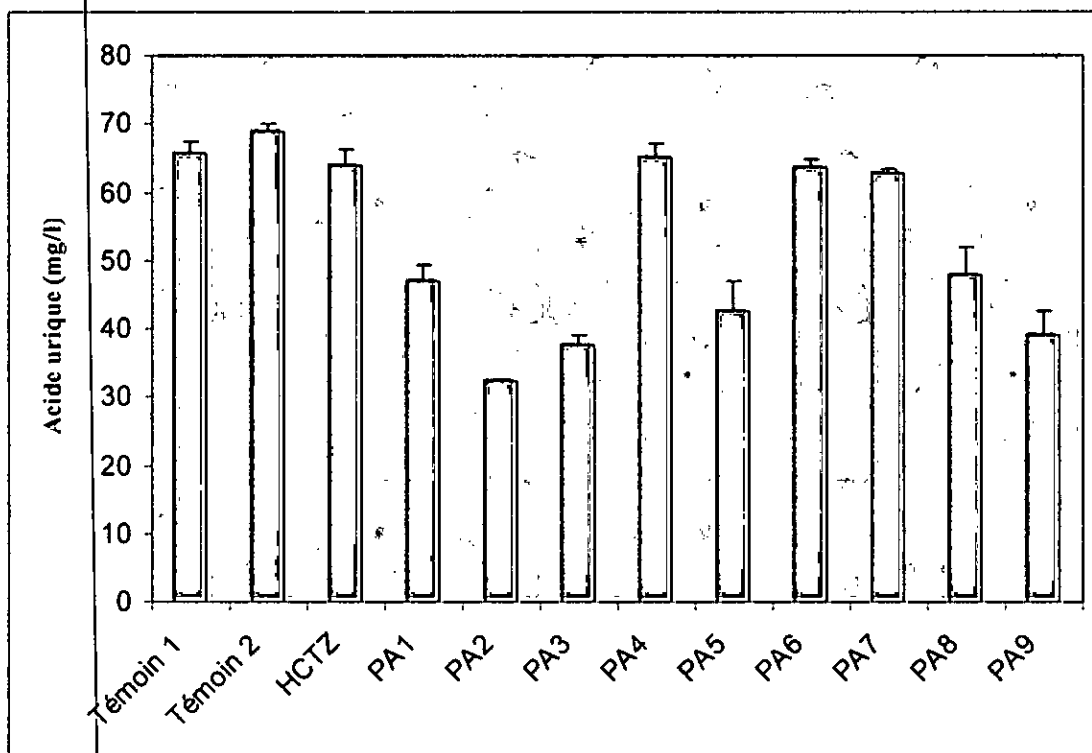


Fig 68 : Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale

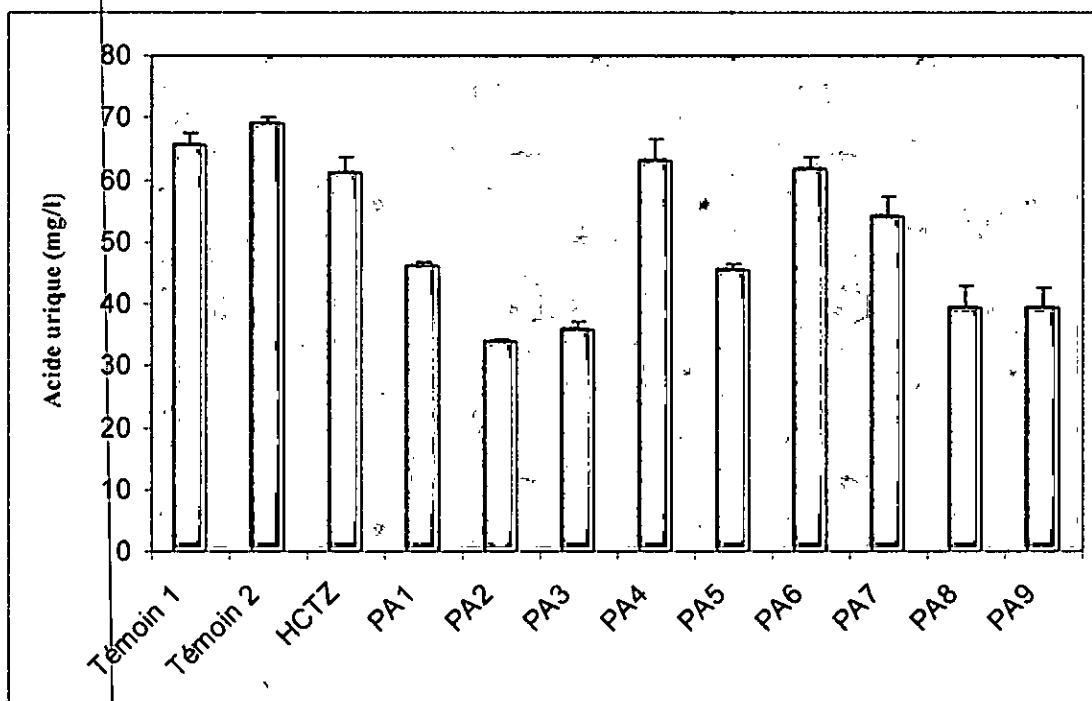


Fig 69: Variations du taux d'acide urique urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie intrapéritonéale.

Par administration intrapéritonéale, les produits PA1, PA3, PA6, et l'HCTZ présentent une corrélation indifférente entre la dose et l'effet inhibiteur de l'excrétion de l'acide urique. Par contre ce dernier est fortement corrélé avec la dose pour les autres produits qui restent. Ces résultats sont rapportés dans la figure 70.

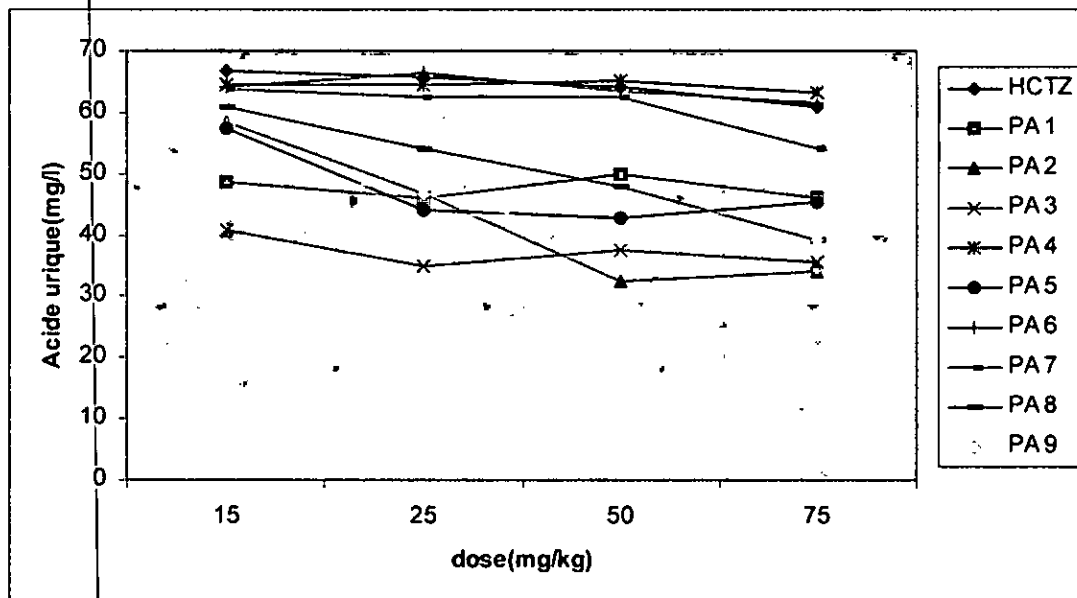


Fig 70: variations du taux d'acide urique urinaire en fonction de la dose après un traitement par les différents composés par voie intrapéritonéale.

Les variations du pH urinaire lors du traitement par voie intrapéritonéale sont illustrées par les figures 71, 72, 73, et 74.

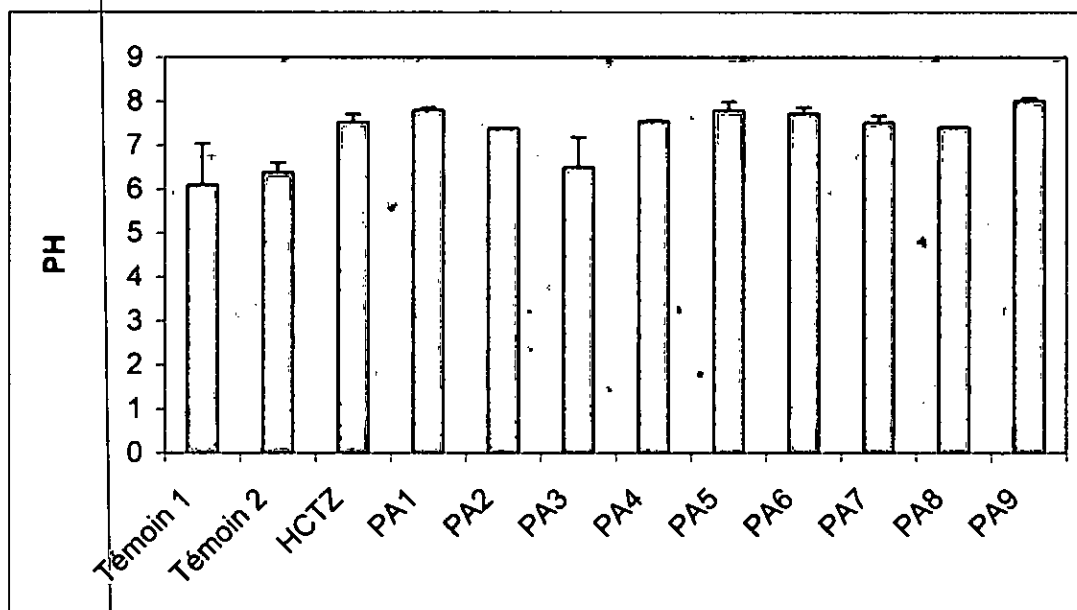


Fig 71 : variations du pH urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 15mg/kg par voie intrapéritonéale.

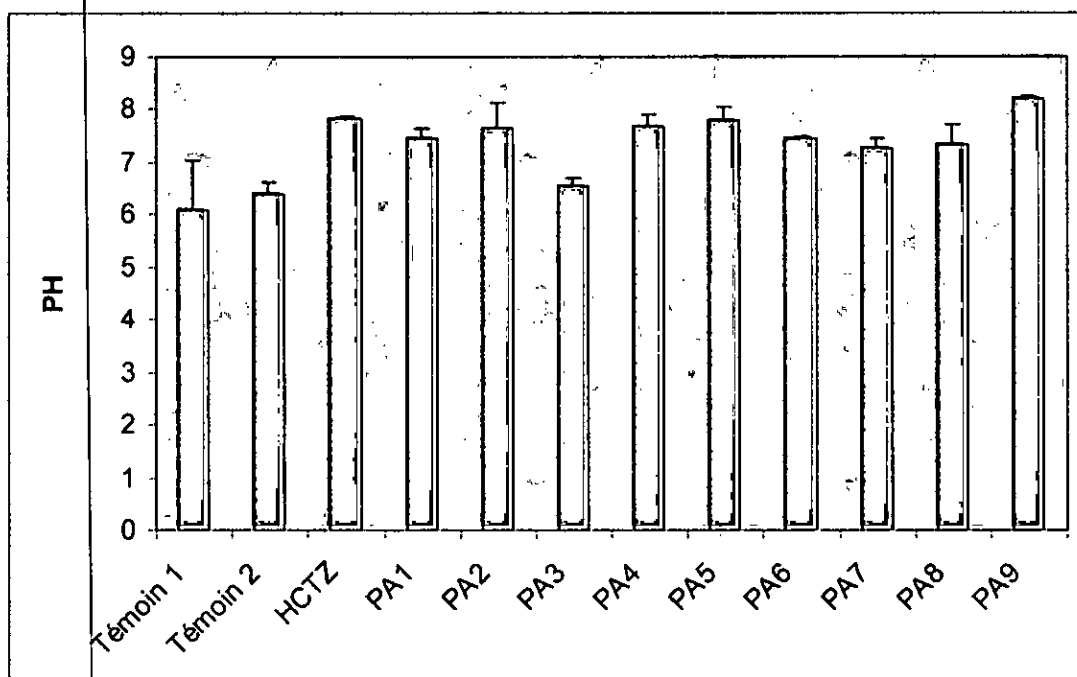


Fig 72 : variations du pH urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie intrapéritonéale.

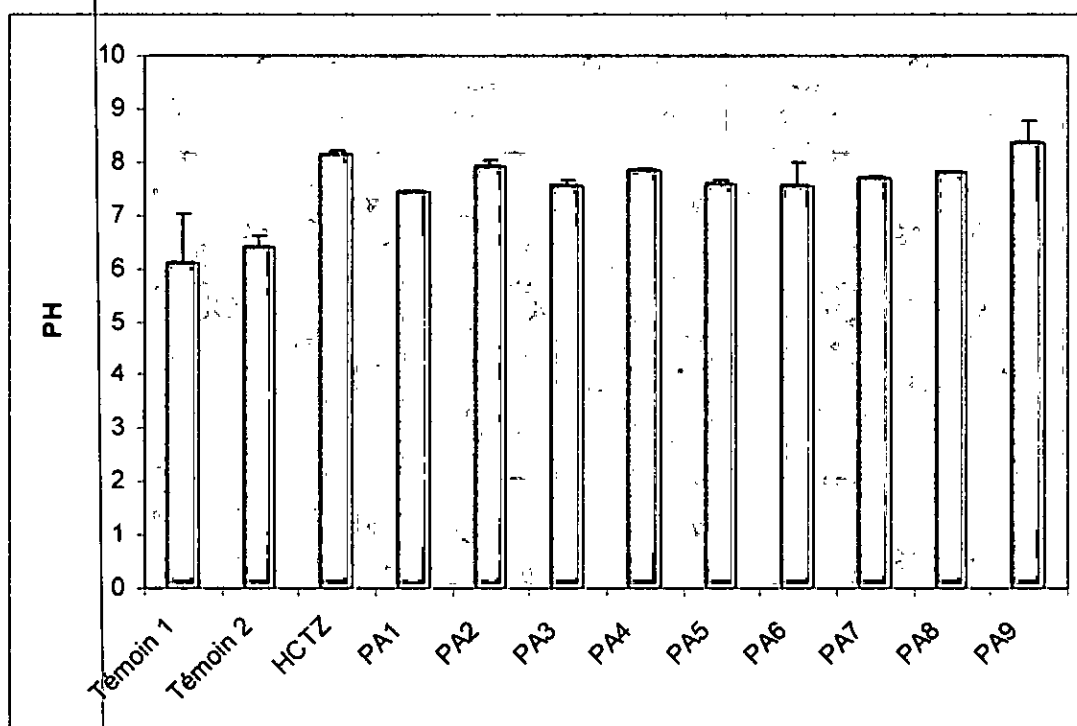


Fig 73 : variations du pH urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale.

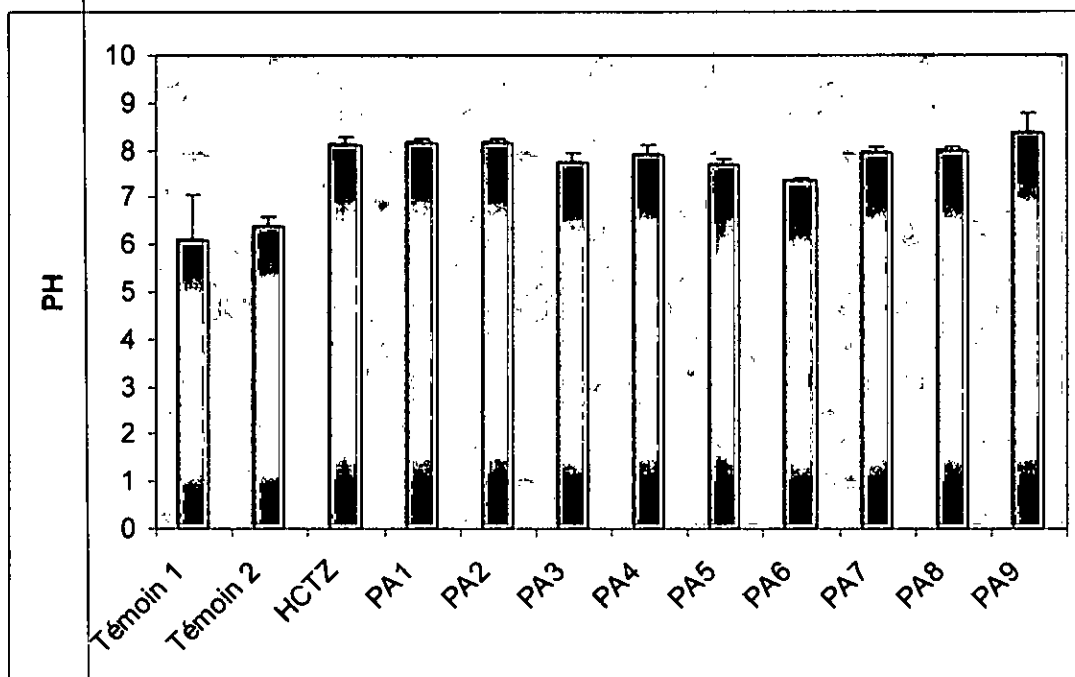


Fig 74 : variations du pH urinaire après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie intrapéritonéale

D'après les résultats, le pH urinaire augmente avec l'augmentation de la dose des produits synthétisés ainsi que l'HCTZ administrés par voie intrapéritonéale.

Ces résultats sont illustrés par la figure 75.

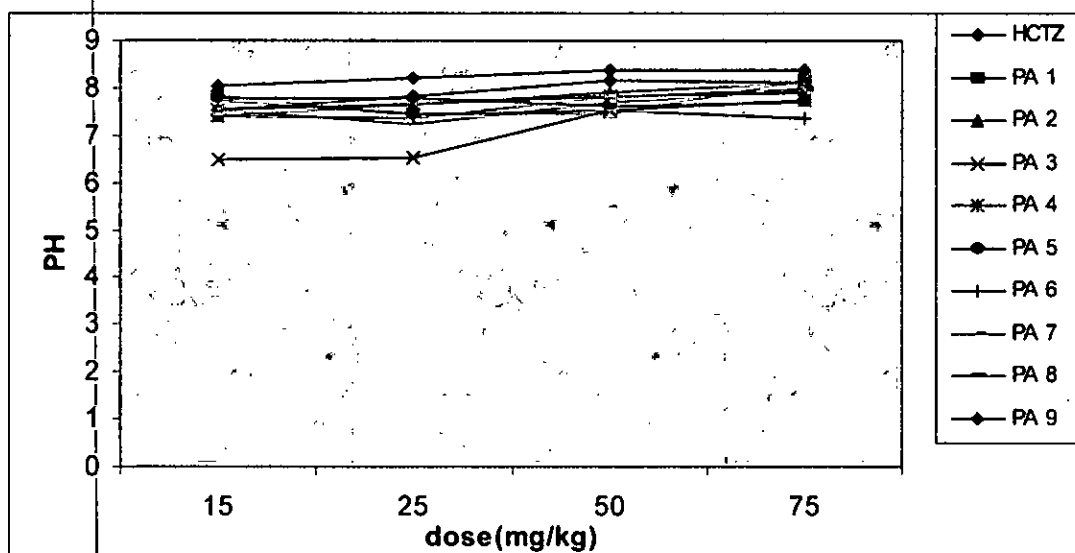


Fig75 : variations du pH urinaire en fonction de la dose après un traitement par les différents composés par voie intrapéritonéale.

III-2-3-Variation du taux urinaire des ions Na^+ et K^+ :

Les résultats des dosages des ions Na^+ et K^+ dans les échantillons d'urines récoltées après traitements par voie orale avec les neufs composés et l'hydrochlorothiazide sont montrés dans les tableaux 28, 29, 30, et 31.

L'effet diurétique de l'HCTZ est accompagné d'un effet natriurétique très significatif. L'administration orale de l'HCTZ provoque une élimination importante de Na^+ dans les urines, surtout à une dose de 75 mg/kg où la concentration urinaire de Na^+ atteint $182,7 \pm 2,404$ contre $37,6 \pm 1,131$ chez le témoin T2. Cet effet est beaucoup plus faible à la dose 15 mg/kg de l'HCTZ où on note $65,45 \pm 5,020$ contre $37,6 \pm 1,131$ chez le témoin T2. L'effet kaliurétique de l'HCTZ est beaucoup moins significatif et même négligeable à une dose 15mg/kg, aux doses plus élevés la kaliurèse augmente mais reste moins considérable par rapport à la natriurèse. On constate $68,39 \pm 6,774$ à la dose 75 mg/kg contre $19,55 \pm 3,889$ chez le témoin T2.

Nos composés synthétisés sont, comme l'HCTZ, des natriurétiques forts mais leurs efficacités sont moins importantes que celle de ce dernier. Utilisant une dose de 15 mg/kg, la natriurèse est faible sauf pour le produit PA3 où on note $80,8 \pm 1,697$ contre $36,7 \pm 1,131$ celle de témoin T2. Aux doses plus élevées, la natriurèse augmente et sa valeur maximale est marquée avec le composé PA2 à une dose de 75mg/kg ; c'est celle de $147,25 \pm 2,899$.

En plus de leurs effets natriurétique, les composés synthétisés sont aussi des kaliurétiques mais avec un degré d'importance variable d'un produit à l'autre. L'es produits PA4 et PA8 ne sont que faiblement efficaces à la dose de 15 mg/kg, on constate par exemple pour le produit PA8 $28,55 \pm 3,464$ par rapport au $19,55 \pm 3,889$ du témoin T2. Cependant, pour les autres produits, à cette dose, on constate des valeurs plus significatifs ; c'est le cas du produit PA6 qui donne une kaliurèse de $58,1 \pm 3,394$ contre $19,55 \pm 3,889$ celle de témoin T2. Passant aux doses plus élevées, les produits PA4, PA8 et PA9 donnent des résultats proche de celles obtenues avec l'HCTZ à la dose de 75 mg/kg. Par contre, on constate avec les produits restants des résultats plus significatifs dont le produit PA7 est paraît le plus efficace avec une kaliurèse de $130,75 \pm 4,171$.

Tableau 28: variations des taux des ions Na⁺ et K⁺ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie orale

| produit administré | Na ⁺ (m mol/l) | K ⁺ (m mol/l) |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Témoin 2 | 37,6 ± 1,131 | 19,55 ± 3,889 |
| HCTZ | 65,45 ± 5,020*** | 21,74 ± 7,438 ^{ns} |
| PA1 | 60,25 ± 5,858** | 32,47 ± 1,590** |
| PA 2 | 58,20 ± 10,74* | 44,85 ± 13,21* |
| PA 3 | 80,8 ± 1,697*** | 52,7 ± 3,535*** |
| PA 4 | 47,10 ± 2,26** | 28,51 ± 0,261* |
| PA 5 | 45,90 ± 0,565*** | 36,77 ± 5,473* |
| PA 6 | 66,40 ± 6,222** | 58,10 ± 3,394*** |
| PA 7 | 52,95 ± 3,323** | 30,75 ± 2,573* |
| PA 8 | 41,65 ± 1,909* | 26,55 ± 3,464 ^{ns} |
| PA 9 | 39,05 ± 6,010 ^{ns} | 53,73 ± 6,180* |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤ 0.001

Tableau 29: variations des taux des ions Na⁺ et K⁺ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie orale

| produit administré | Na ⁺ (m mol/l) | K ⁺ (m mol/l) |
|--------------------|---------------------------|--------------------------|
| Témoin 2 | 37,6 ± 1,131 | 19,55 ± 3,889 |
| HCTZ | 94,60 ± 13,57** | 43,79 ± 5,282** |
| PA1 | 90,45 ± 1,767*** | 47,56 ± 1,753*** |
| PA 2 | 75,90 ± 7,495*** | 65,15 ± 11,53** |
| PA 3 | 110,15 ± 0,778*** | 58,02 ± 3,288*** |
| PA 4 | 55,35 ± 2,899*** | 40,61 ± 3,549** |
| PA 5 | 52,15 ± 4,454** | 49,65 ± 5,868*** |
| PA 6 | 81,20 ± 2,828*** | 66,44 ± 7,558*** |
| PA 7 | 60,25 ± 5,868** | 32,55 ± 2,050*** |
| PA 8 | 67,05 ± 3,747*** | 40,52 ± 2,255** |
| PA 9 | 68,20 ± 8,768** | 61,18 ± 0,763*** |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤ 0.001

Tableau 30: variations des taux des ions Na⁺ et K⁺ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie orale

| produit administré | Na ⁺ (m mol/l) | K ⁺ (m mol/l) |
|--------------------|---------------------------|--------------------------|
| Témnoin 2 | 37,6 ± 1,131 | 19,55 ± 3,889 |
| HCTZ | 106,85 ± 4,454*** | 52,48 ± 2,170*** |
| PA1 | 79,65 ± 3,889*** | 68,55 ± 7,00*** |
| PA 2 | 119,3 ± 8,061*** | 78,16 ± 3,832*** |
| PA 3 | 115,3 ± 6,081*** | 87,80 ± 4,242*** |
| PA 4 | 73,80 ± 1,272*** | 51,46 ± 3,719*** |
| PA 5 | 90,75 ± 5,303*** | 80,48 ± 4,921*** |
| PA 6 | 96,80 ± 7,495*** | 70,25 ± 1,649*** |
| PA 7 | 75,10 ± 3,111*** | 42,05 ± 0,098*** |
| PA 8 | 103,65 ± 7,00*** | 71,81 ± 0,586*** |
| PA 9 | 88,20 ± 0,848*** | 69,77 ± 12,195** |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤ 0.001

Tableau 31: variations des taux des ions Na⁺ et K⁺ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie orale

| produit administré | Na ⁺ (m mol/l) | K ⁺ (m mol/l) |
|--------------------|---------------------------|--------------------------|
| Témnoin 2 | 37,6 ± 1,131 | 19,55 ± 3,889 |
| HCTZ | 182,7 ± 2,404*** | 68,38 ± 6,774*** |
| PA1 | 107,7 ± 16,899** | 113,75 ± 6,717*** |
| PA 2 | 147,35 ± 2,899*** | 110,55 ± 9,404*** |
| PA 3 | 139,2 ± 1,838*** | 104,05 ± 0,353*** |
| PA 4 | 118,75 ± 0,919*** | 70,50 ± 0,685*** |
| PA 5 | 90,10 ± 1,979*** | 122,5 ± 7,495*** |
| PA 6 | 114,6 ± 0,424*** | 103,11 ± 3,882*** |
| PA 7 | 131,5 ± 12,727** | 130,75 ± 4,171*** |
| PA 8 | 111,5 ± 0,282*** | 74,59 ± 3,387*** |
| PA 9 | 102,9 ± 5,798*** | 70,25 ± 0,777*** |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤ 0.001

Les variations des taux des ions Na⁺ et K⁺ qui suivent les différents traitements par voie orales sont illustrés dans les figures 76, 77, 78, et 79.

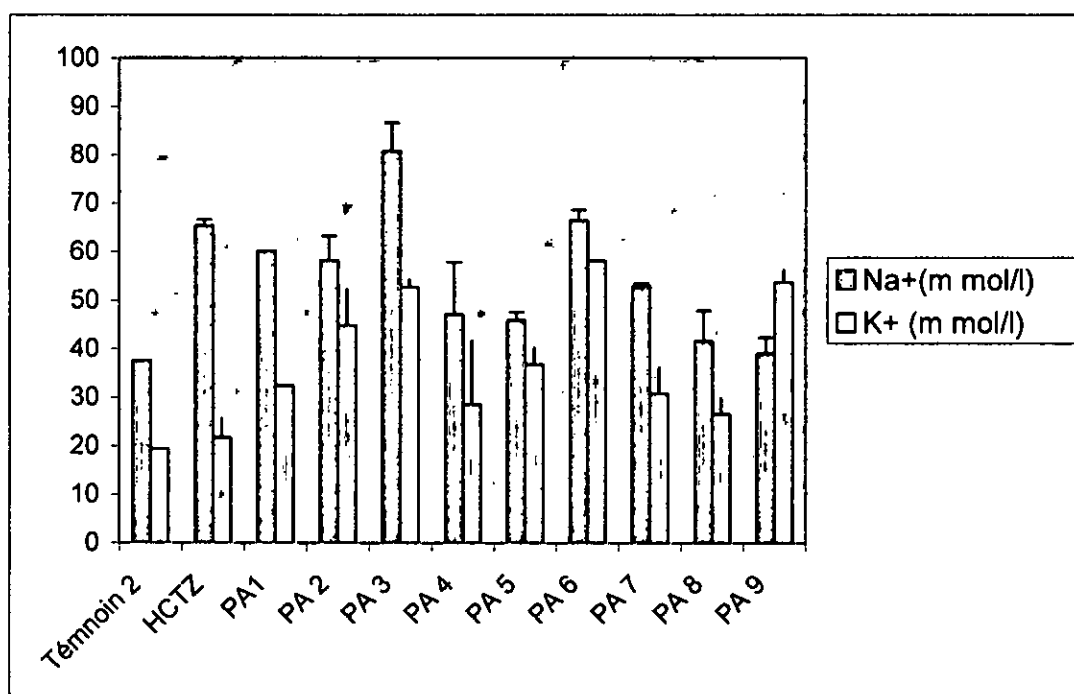


Fig 76: variations des taux des ions Na⁺ et K⁺ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie orale

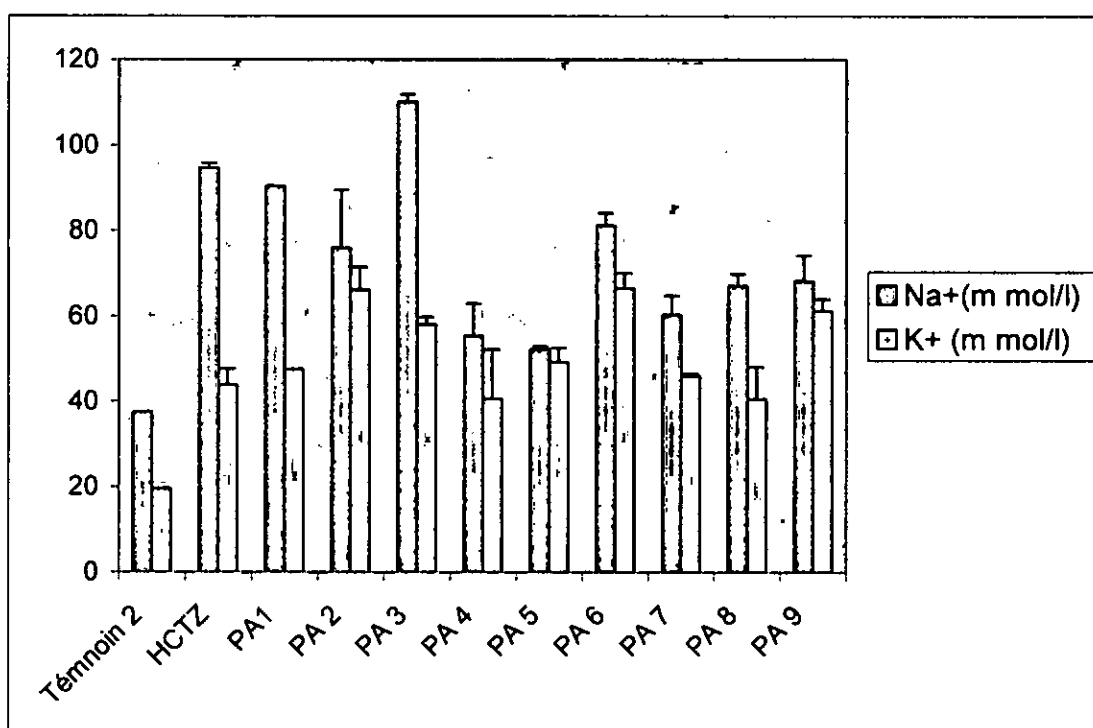


Fig 77: variations des taux des ions Na⁺ et K⁺ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie orale

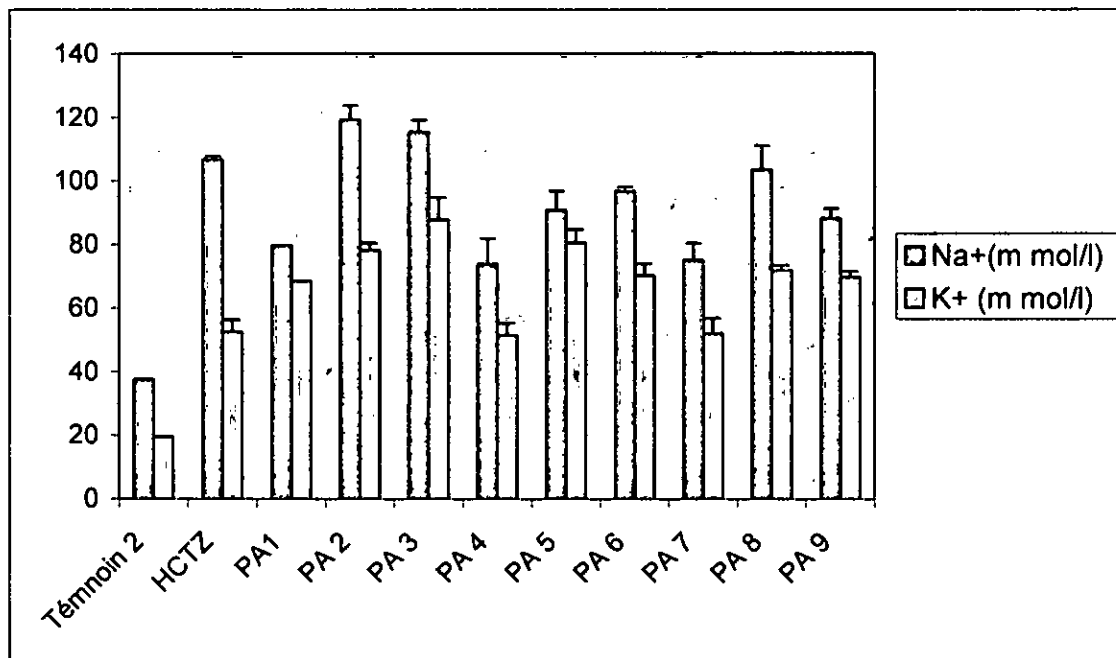


Fig 78: variations des taux des ions Na⁺ et K⁺ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie orale

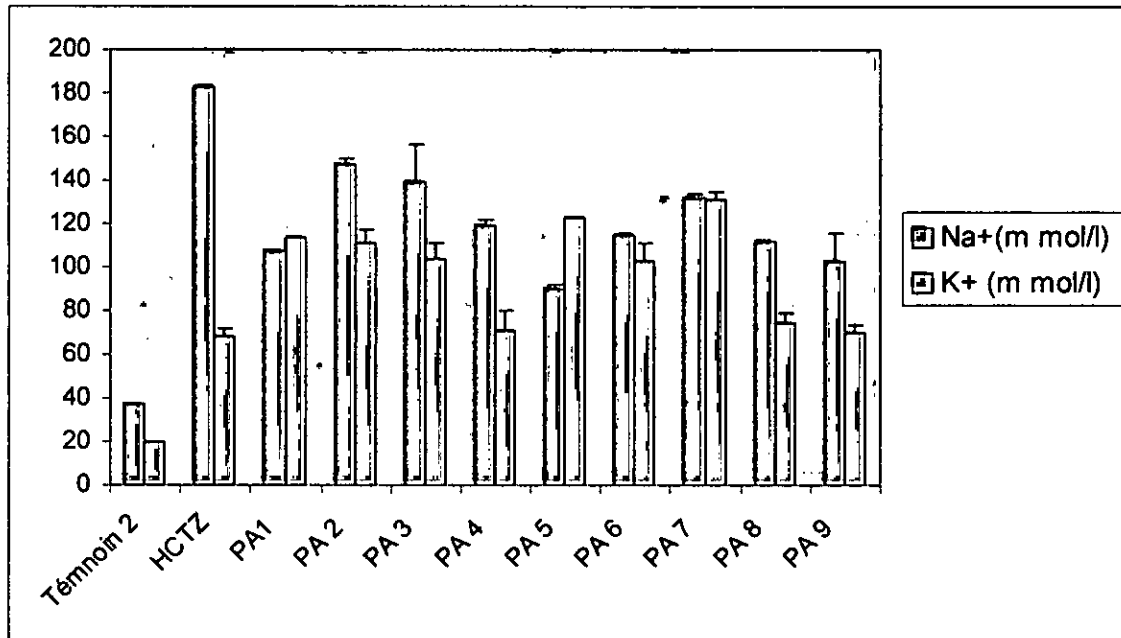


Fig 79: variations des taux urinaires des ions Na⁺ et K⁺ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie orale

L'étude effet-dose montre que l'HCTZ avec les neufs composés synthétisés administrés par voie orale présentent une corrélation positive entre la dose et l'effet, que ce soit l'effet natriurétique ou kaliurétique. Ces résultats sont illustrés dans les figures 80 et 81.

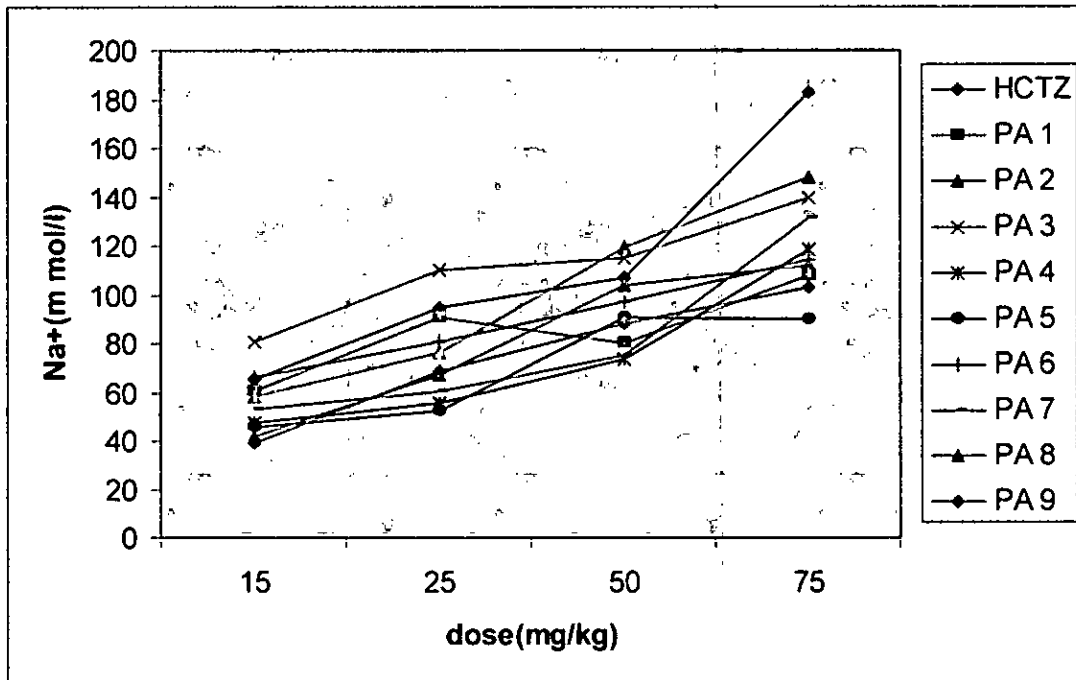


Fig 80 : variations des taux urinaires d'ion Na^+ (m mol/l) en fonction de la dose après un traitement par les différents composés par voie orale

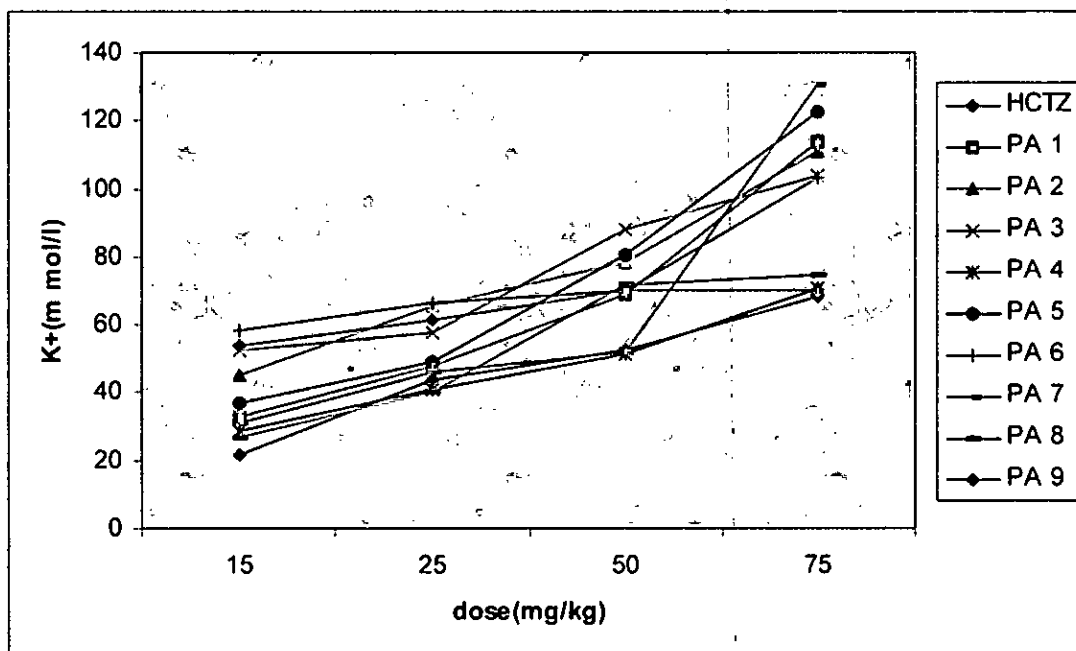


Fig 81 : variations des taux d'ions K^+ (m mol/l) en fonction de la dose après un traitement par les différents composés par voie orale.

Les résultats qui montrent les variations des taux urinaire de Na⁺ et K⁺ après traitements par voie intrapéritonéale sont exprimés dans les tableaux 32, 33, 34 et 35 et illustrés dans les figures 82, 83, 84, et 85.

Administré par voie intrapéritonéale, l'HCTZ donne des valeurs de natriurèse proche à celles obtenues par voie orale sauf que leur efficacité à la dose de 75mg/kg est plus faible, on note 126,35±14,354 contre 182,7± 2,404 noté par voie orale. A cette dose les produits PA1, PA2, PA3, PA7, et PA8 sont plus actifs par voie orale, pour les produits qui restent le changement de la voie d'administration (orale ou intrapéritonéale) n'engendre pas des changements appréciables sur les valeurs de la natriurèse de ces produits.

A tous les doses, les valeurs de kaliurèse obtenues par administration intrapéritonéale de l'HCTZ sont moins significatifs par rapport à celles obtenues par voie orale, c'est le cas aussi de tous les composés synthétisés administrés à la dose de 75 mg/kg sauf le produit PA9 qui donne des valeurs similaire par administration orale et intrapéritonéale.

Tableau 32: variations des taux des ions Na⁺ et K⁺ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie intrapéritonéale

| produit administré | Na ⁺ (m mol/l) | K ⁺ (m mol/l) |
|--------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Témoin 2 | 37,6 ± 1,131 | 19,55 ± 3,889 |
| HCTZ | 70,45 ± 2,333 | 29,60 ± 4,921 |
| PA1 | 47,30 ± 2,545** | 28,96 ± 0,544* |
| PA 2 | 43,00 ± 3,535 ^{ns} | 44,37 ± 3,005*** |
| PA 3 | 31,85 ± 0,212** | 22,75 ± 5,444 ^{ns} |
| PA 4 | 74,45 ± 6,715*** | 31,96 ± 0,862** |
| PA 5 | 50,80 ± 11,596 ^{ns} | 39,35 ± 1,767** |
| PA 6 | 53,35 ± 6,151* | 38,17 ± 3,012** |
| PA 7 | 41,90 ± 5,656*** | 29,80 ± 5,939 ^{ns} |
| PA 8 | 52,15 ± 4,030** | 26,70 ± 3,676 ^{ns} |
| PA 9 | 32,80 ± 1,838* | 22,15 ± 5,020 ^{ns} |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤0.001

Tableau 33: variations des taux des ions Na⁺ et K⁺ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie intrapéritonéale

| produit administré | Na ⁺ (m mol/l) | K ⁺ (m mol/l) |
|--------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Témnoin 2 | 37,6 ± 1,131 | 19,55 ± 3,889 |
| HCTZ | 93,85 ± 3,212*** | 36,23 ± 6,151* |
| PA1 | 59,45 ± 1,060*** | 42,24 ± 8,004* |
| PA 2 | 46,45 ± 1,343*** | 74,52 ± 2,199*** |
| PA 3 | 34,28 ± 1,675* | 25,70 ± 3,535 ^{ns} |
| PA 4 | 75,05 ± 6,293*** | 40,70 ± 9,758* |
| PA 5 | 54,34 ± 0,502*** | 41,41 ± 10,48* |
| PA 6 | 57,95 ± 1,626*** | 49,65 ± 5,868** |
| PA 7 | 61,20 ± 0,848*** | 32,55 ± 2,050** |
| PA 8 | 54,85 ± 1,202*** | 36,69 ± 2,149** |
| PA 9 | 60,10 ± 5,656* | 26,20 ± 1,131* |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤ 0.001

Tableau 34: variations des taux des ions Na⁺ et K⁺ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale

| produit administré | Na ⁺ (m mol/l) | K ⁺ (m mol/l) |
|--------------------|---------------------------|--------------------------|
| Témnoin 2 | 37,6 ± 1,131 | 19,55 ± 3,889 |
| HCTZ | 100,1 ± 2,121*** | 39,87 ± 2,750*** |
| PA1 | 79,05 ± 1,202*** | 62,25 ± 14,071** |
| PA 2 | 76,20 ± 2,828*** | 86,59 ± 5,946*** |
| PA 3 | 35,32 ± 0,169* | 30,01 ± 3,273* |
| PA 4 | 85,45 ± 0,636*** | 42,58 ± 3,570** |
| PA 5 | 63,05 ± 4,030*** | 61,84 ± 5,819*** |
| PA 6 | 66,55 ± 0,070*** | 70,54 ± 8,683*** |
| PA 7 | 79,05 ± 1,767*** | 42,05 ± 0,098*** |
| PA 8 | 82,90 ± 2,121*** | 39,11 ± 5,572*** |
| PA 9 | 62,50 ± 9,192** | 38,93 ± 0,50***2 |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤ 0.001

Tableau 35: variations des taux des ions Na⁺ et K⁺ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie intrapéritonéale

| produit administré | Na ⁺ (m mol/l) | K ⁺ (m mol/l) |
|--------------------|---------------------------|--------------------------|
| Témoin 2 | 37,6 ± 1,131 | 19,55 ± 3,889 |
| HCTZ | 126,35 ± 14,354*** | 45,63 ± 3,903*** |
| PA1 | 81,15 ± 0,353*** | 81,85 ± 12,657** |
| PA 2 | 89,70 ± 0,282*** | 103,24 ± 11,115*** |
| PA 3 | 57,45 ± 2,050*** | 55,03 ± 5,041*** |
| PA 4 | 100,2 ± 0,282*** | 54,61 ± 1,435*** |
| PA 5 | 83,60 ± 3,535*** | 63,30 ± 11,455** |
| PA 6 | 122,1 ± 12,586*** | 77,70 ± 4,270*** |
| PA 7 | 81,50 ± 1,767*** | 57,85 ± 3,747*** |
| PA 8 | 90,60 ± 0,565*** | 70,94 ± 5,458*** |
| PA 9 | 108,7 ± 9,785*** | 94,98 ± 1,336*** |

Chaque valeur correspond à la moyenne ± écart type.

* P>0.01; ** P>0.001; *** P ≤ 0.001

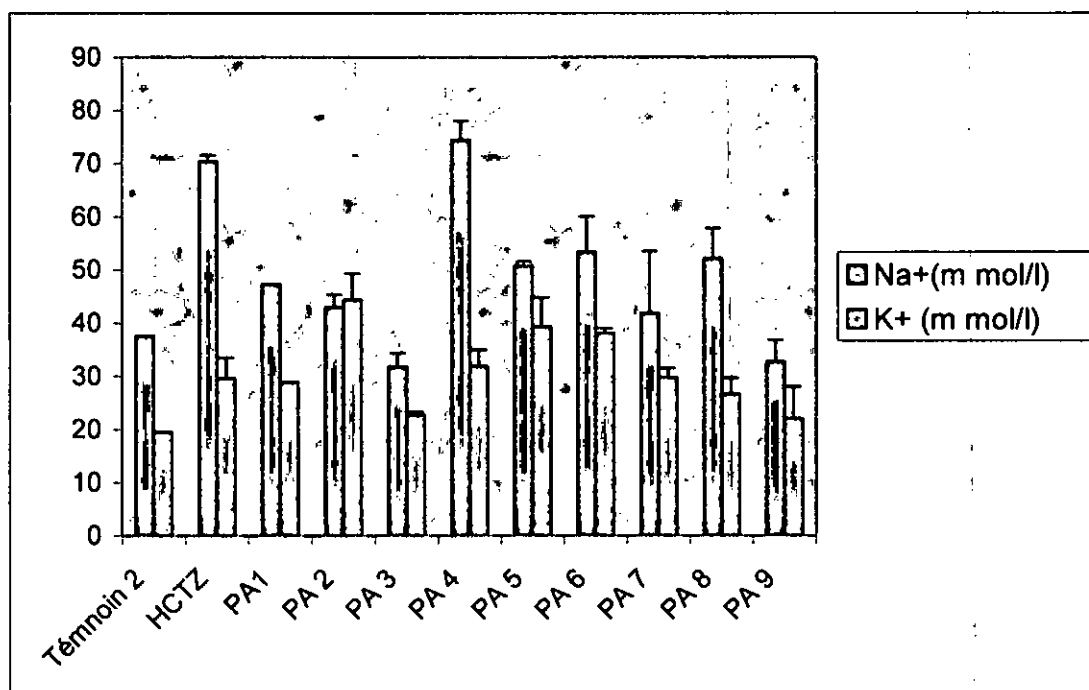


Fig 82: variations des taux urinaires des ions Na⁺ et K⁺ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 15 mg/kg par voie intrapéritonéale

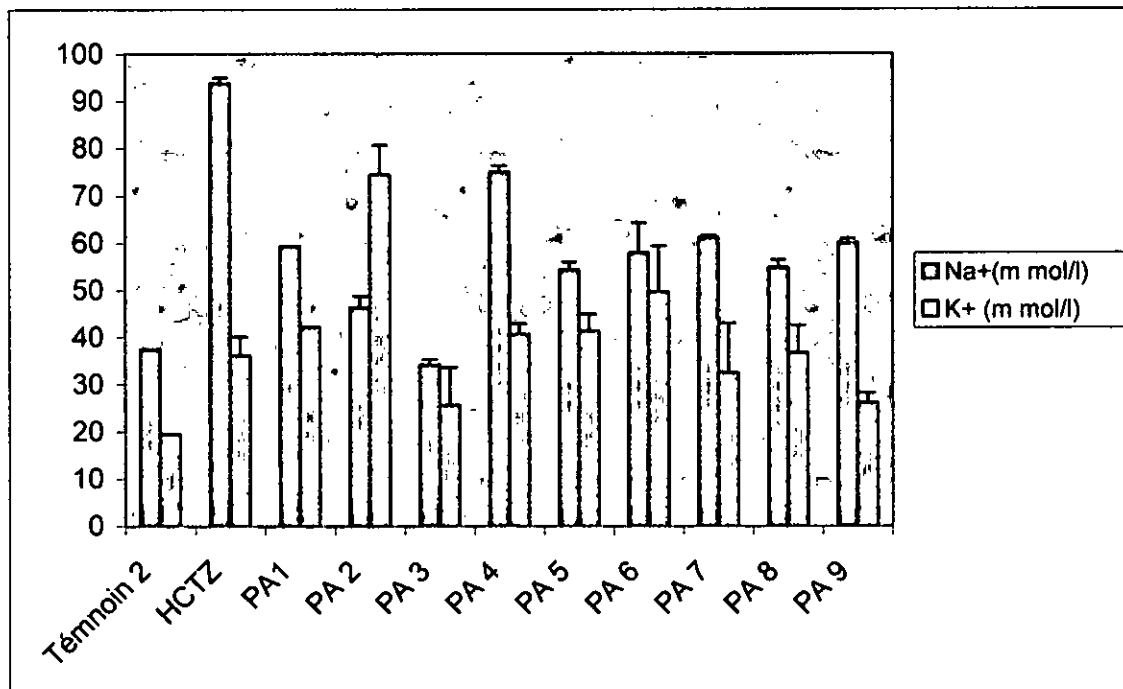


Fig 83: variations des taux urinaires des ions Na⁺ et K⁺ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 25 mg/kg par voie intrapéritonéale.

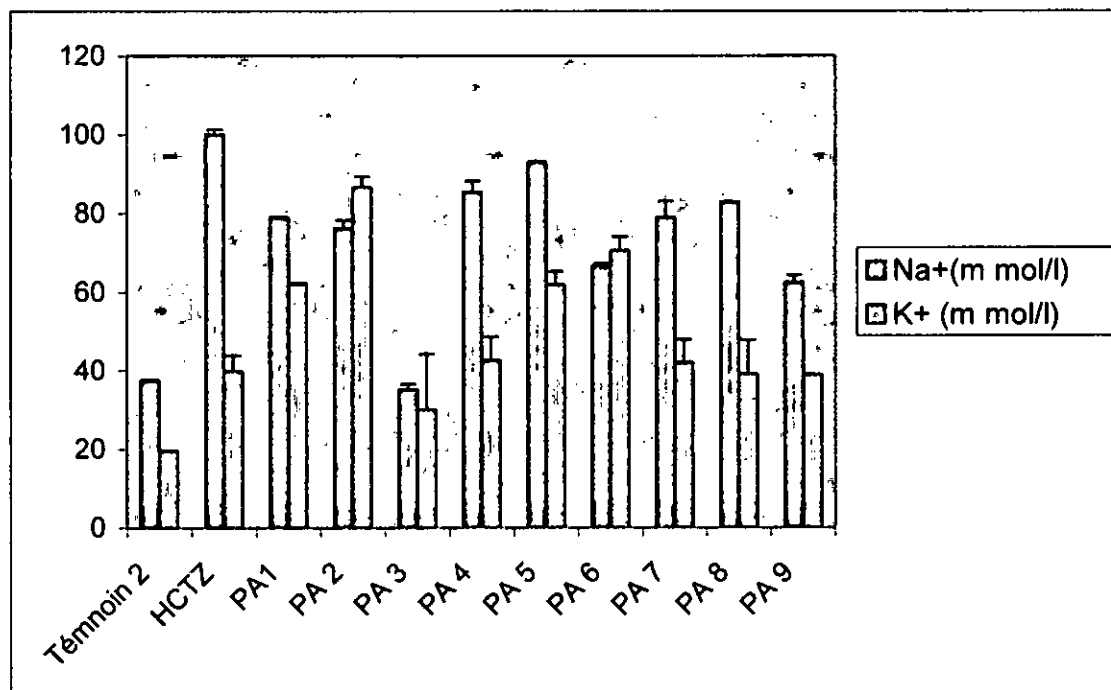


Fig 84: variations des taux urinaires des ions Na⁺ et K⁺ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale

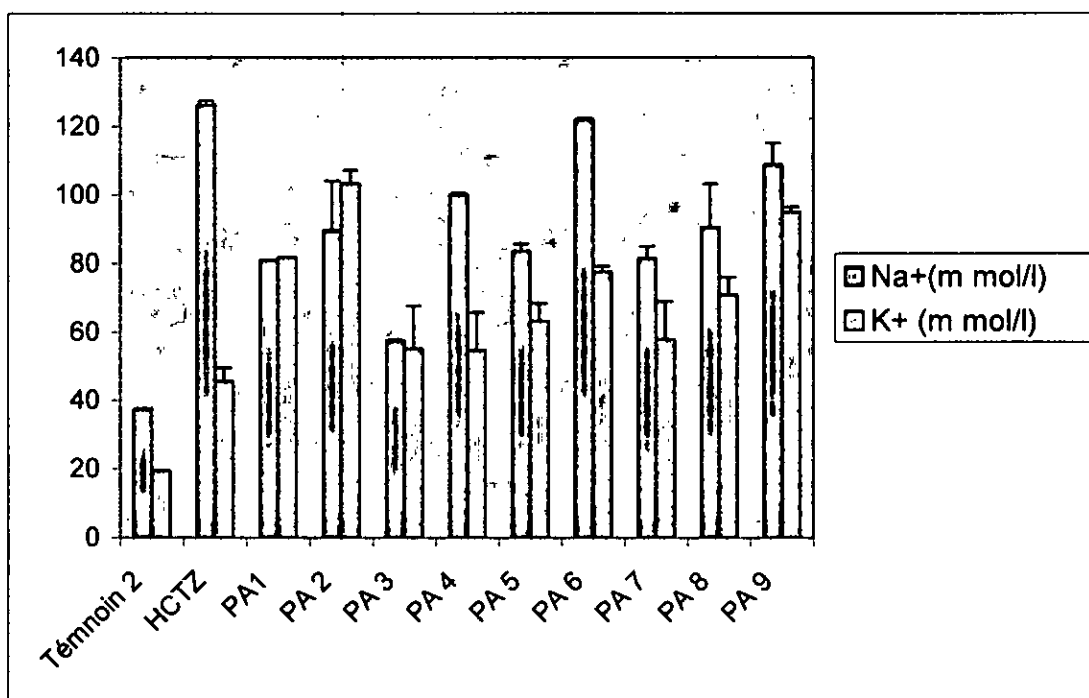


Fig 85: variations des taux urinaires des ions Na^+ et K^+ (m mol/l) après un traitement par les différents composés à une dose de 75 mg/kg par voie intrapéritonéale.

L'étude effet-dose montre que l'HCTZ ainsi que tous nos composés administrés par voie intrapéritonéale présentent une corrélation positive entre la dose et l'effet natriurétique ainsi que kaliurétique, ces résultats sont rapportés dans les figures 86 et 87.

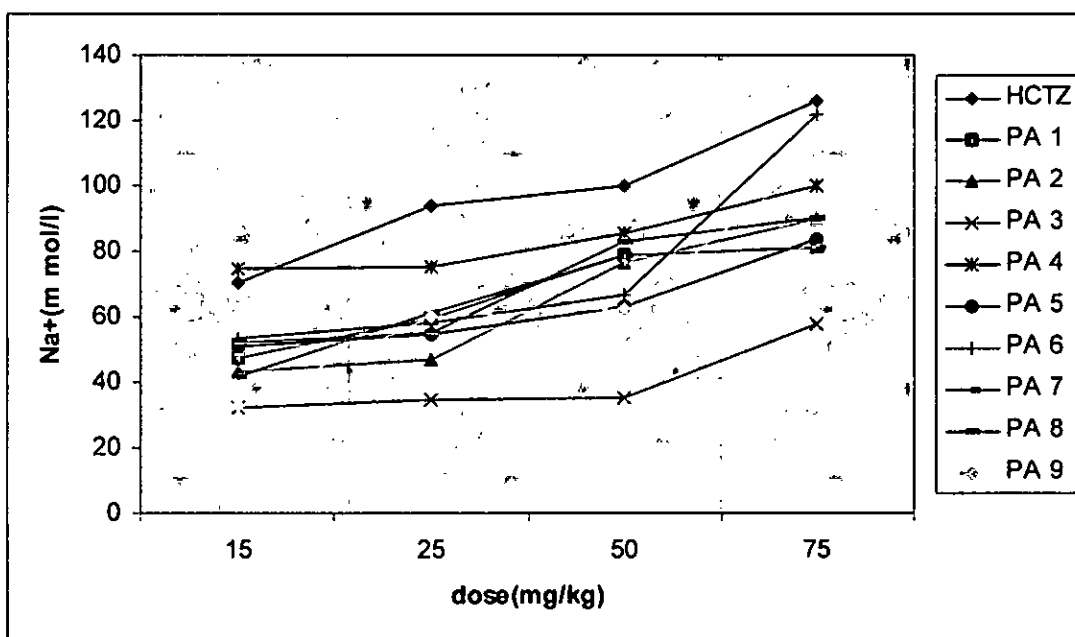


Fig 86 : variations des taux urinaires d'ion Na^+ (m mol/l) en fonction de la dose après un traitement par les différents composés par voie intrapéritonéale

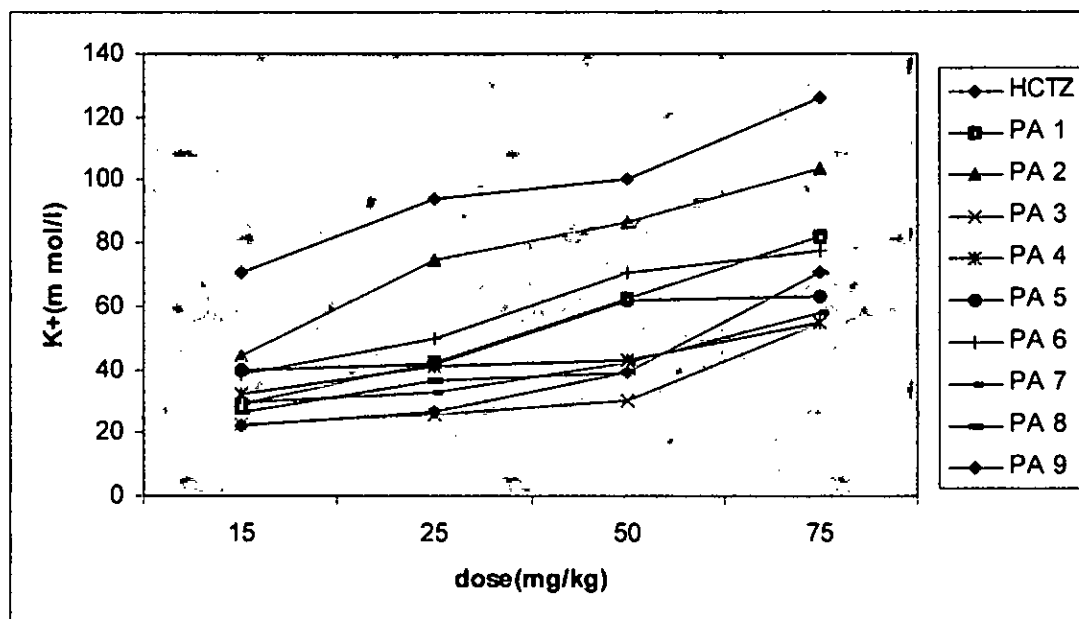


Fig 87 : variations des taux d'ions K⁺ (m mol/l) en fonction de la dose après un traitement par les différents composés par voie intrapéritonéale

DISCUSSION

IV-Discussion

L'étude et la recherche de nouvelles substances agissant sur les canaux potassiques est en pleine essor. De nombreux travaux effectués montrent l'intérêt suscité par ces composés pour lesquels on envisage de nombreuses applications thérapeutiques. Cependant, jusqu'à présent ces molécules souffrent d'un manque de sélectivité qui a empêché leur pleine exploitation thérapeutique.

Notre étude est une des plusieurs études faites à fin de créer un groupe de molécules dont la spécificité est définie pour un organe précis, et dont l'effet est plus sélective, plus bénéfique, et contient moins de risque.

D'après nos résultats, les composés synthétisés par hybridation entre le cycle de base du diazoxide ; un ouvreure très puissant des canaux K_{ATP} pancréatiques, et un sulfonylurée connu par leur propriété inhibitrice très puissante des canaux K_{ATP} pancréatiques, n'entraînent aucune variation sur la glycémie. Ces composés semblent inactifs aux différentes doses administrées, ainsi que par différentes voies d'administration.

Les résultats de notre recherche sont parfaitement corrélés avec ceux déjà obtenues utilisant des analogues ouverts de nos molécules testés (166), ainsi que ceux obtenues par différents analogues où le résidu sulfonylurée s'est fixé en position 5 ou 7(5), ils ont montré que le produit A6 est inactif sur la sécrétion d'insuline et ceux ci confirme les résultats que nous avons trouvé.

D'après la littérature, les récepteurs des sulfonylurées et des ouvreurs se situent dans le dernier domaine transmembranaire sur le SUR et ils sont très proches l'un de l'autre (49,50). En effet, il apparaît que les protéines formant le site des ouvreurs entourent le site des sulfonylurées. D'autre part, la proximité des sites respectifs des ouvreurs et des sulfonylurées pourrait expliquer le fait que la fixation d'un ouvreurs sur le SUR exclue la fixation d'un sulfonyluréé et vice versa, cette exclusion mutuelle n'est pas causés par la compétition des deux composés sur le même site mais par une interaction allostérique négative des site en question (129, 168).

➤ Sur la lumière de ces données, deux hypothèses pourront s'exposer pour expliquer l'absence d'effet sur la glycémie qui accompagne les traitements par les différents composés synthétisés.

La première, réside dans la non fixation complète des composés administrés sur les SUR pancréatiques, par une possible implication des compétitions allostériques négatifs entre les deux entités antagonistes de nos molécules synthétisés ; chaque partie exclue la fixation de l'autre.

La deuxième propose une éventuelle fixation de nos molécules, le fait qu'elles possèdent une partie diazoxide et une autre sulfonylurée, lui permettront de se fixer indifféremment sur le site de sulfonylurée ou celui de diazoxide. En effet, la cellule pancréatique contient un nombre considérable de canaux K_{ATP} , et les canaux Ca^{++} voltage-dependant, qui constitue l'étape stimulatrice de la sécrétion d'insuline, ne sont activés qu'en cas où moins de 3% des canaux K_{ATP} sont ouverts (84, 86, 87). Donc, il est possible qu'un nombre identique ou proche de composés s'est fixé par la partie diazoxide et sulfonylurée successivement. On aura par conséquent, une similarité entre le nombre des canaux K_{ATP} activés et celui des canaux K_{ATP} inhibés, et les cellules pancréatiques gardent leur état de repos dont 6-8% des canaux K_{ATP} sont ouverts (84, 86).

➤ Les molécules testés ont tous montré un effet diurétique très significatif, mais variable d'une molécule à une autre. Le diazoxide, antidiurétique à l'origine (169,170) ayant une structure chimique proche de celle des diurétiques thiazidiques, est devenu très diurétique par fixation d'un résidu sulfonylurée sur leur carbone N° 7 et un chlorure sur leur atome N°6. Notons un fait très important qui est le fait que nos molécules ressemblent du point de vue structurale à l'HCTZ où nous avons remplacé la fonction sulfonamide par une fonction sulfonylurée qui sont deux groupes bioisostères. Donc l'effet diurétiques des composés est probablement due à l'inhibition du co-transporteur Na^+/Cl^- situés sur les membranes des cellules de la partie initial du TCD.

On peut se baser sur cette hypothèse pour expliquer l'augmentation de la natriurèse marquée chez les rats traités par ces composés. L'eau qui suit les mouvements des ions et qui passe d'un milieu moins concentré vers un autre plus concentré, retenu dans l'urine hypertonique est excrétée avec. d'un autre côté, les mouvements de l'eau libre au niveau du

tube collecteur est sous la dépendance de l'hormone antidiurétique (l'ADH), cette hormone est sécrétée par l'hypothalamus en réponse aux augmentations de la pression osmotique, et constitue donc une cible d'action diurétique intéressante. L'inhibition de l'ADH soit par le blocage de sa libération par l'hypothalamus, ou par l'inhibition de son interaction avec leur site récepteur, dont l'action est couplée à l'adénylate cyclase augmente d'une manière considérable la diurèse aqueuse.

D'après Cogan, la concentration élevée de Na^+ dans la lumière tubulaire peut stimuler la sécrétion de potassium en dépolarisant la membrane apicale, bien au-dessus du potentiel d'équilibre du potassium. Par conséquent, la sortie des ions K^+ de la cellule vers la lumière tubulaire est favorisée (171). Apparemment, ces données peuvent être l'explication de la kaliurèse marquée dans notre étude.

En addition, dans le système tubulaire rénal les canaux potassiques sensibles à l'ATP intracellulaire sont trouvés au niveau de tube proximal, dans la branche ascendante de l'anse, et dans le tube collecteur cortical. Ils jouent un rôle essentiel dans la réabsorption des ions et surtout maintiennent l'homéostasie de potassium de part et d'autre de la membrane apicale lumineuse (172). L'ouverture de ces canaux induit la sortie de potassium des cellules apicales vers la lumière tubulaire, ce qui augmente la teneur en potassium dans l'urine éliminé.

Ces molécules pourraient avoir donc un double effet, selon nos résultats, d'un côté ils ont un effet diurétique par action sur cotransporteur Na^+/Cl^- situé dans la portion contournée distale de néphron du fait qu'ils ont la même structure de base que les diurétiques thiazidiques. D'un autre côté, ils pourraient avoir un effet activateur des canaux K_{ATP} du rein : c'est une hypothèse qui reste à vérifier.

➤ Chaque composé administré par voie orale a subi une chaîne de transformation débute par la digestion et l'absorption intestinale et suivi d'une métabolisation hépatique, dont le résultat est une ou plusieurs molécules plus ou moins différentes structurellement par rapport aux molécules mères.

Pour les produits PA1, PA3, et PA9, c'est clair que ces transformations stomacale, intestinale et hépatique produisent des métabolites moins actifs que leurs molécules mères ; du fait que leur effet diurétique a diminué par administration orale. Ainsi le cas pour les produits PA2, PA5, PA6, PA7, et PA8, dont les molécules mères natives administrées directement dans le sang par injection intrapéritonéale sont plus actifs que leurs métabolites générés par les diverses transformations. A condition qu'ils soient administrés aux doses faibles (15, 25, et

même 50 mg/kg pour PA7), dépassant ces doses, l'effet diminuera et ces même composés sont devenues moins efficaces que leurs métabolites.

Cependant, l'effet diurétique du produit PA4 n'a pas changé par administration orale, on pourrait déduire dans ce cas que ce composé n'a pas subi des modifications qui peuvent changer l'interaction avec leur site récepteur, et les métabolites qui résultent des différentes transformations ont la même activité que leur molécule mère.

➤ L'étude effet-temps a nous permet de préciser le temps après l'administration qui nous donne le meilleur effet diurétique; le pic d'effet diurétique. Ce dernier est variable selon la voie d'administration. Il paraît tôt; dans la première heure, par administration intrapéritonéale, où les molécules sont injectées directement dans la circulation sanguine sans franchir aucun obstacle. Exceptés les produits PA9, et l'HCTZ qui ont un pic d'effet dans la deuxième heur même par administration intrapéritonéale.

Il paraît dans la deuxième heure par traitements orales, car le chemin à parcourir par les composés administrés pour arriver dans le sang est plus long. Passant par l'absorption intestinale et arrivant dans le foie où ils subissent une métabolisation plus ou moins longue.

➤ La plus part des molécules sont éliminée dans les urines, soit sous forme inchangée, soit sous forme de produit de dégradation. Le plus souvent les médicaments ou leur métabolites ont de masses moléculaires bien inférieur à 5000 et sont de ce fait filtrés par le glomérule. Une sécrétion active est également observée pour quelques molécules, entre autre, des cations ou anions qui sont sécrétés dans la lumière tubulaire par un système de transport spécifique, consommant l'énergie et à capacité saturable (154). On peut donc observer des phénomènes de compétition notamment avec l'acide urique, d'où la réduction de leur sécrétion tubulaire notée au cours des testes effectués. Les produits qui n'ont pas modifié la sécrétion de l'acide urique sont donc, soit filtrés par le glomérule avec la condition qu'ils ne soit pas chargés, soit éliminés par d'autre voies ; digestive par exemple ou biliaire.

➤ L'augmentation du pH urinaire est peut être due à une inhibition de l'excrétion des protons H^+ . Supposons que nos composés inhibent la réabsorption de NaCl au niveau de la partie initiale du TCD, les concentration élevées de Na^+ dans le portion plus distal du TCD semblent être responsables d'une dépolarisation postérieur du tube distal, inhibant par conséquent le co-transport Na^+/K^+ , ainsi que l'excrétion des protons H^+ .

En effet, les diurétiques thiazidiques sont nés des efforts pour synthétiser des inhibiteurs plus puissants de l'anhydrase carbonique, et malgré que leur effet diurétique soit dissocié de l'inhibition de l'anhydrase carbonique, il existe certaines molécules qui ont un léger effet sur ce dernier (160, 159, 164).

Nous pouvons penser qu'en plus de l'inhibition distal de l'excrétion des protons H^+ , l'urines alcalines récoltés au cours de l'épreuve sont les résultats d'une inhibition de l'anhydrase carbonique au niveau de TCP qui a diminué l'excrétion proximale des ions H^+ .

➤ La relation effet-dose à une nature hyperbolique, dans la première partie de l'hyperbone l'effet pharmacologique est fortement dépendent de la dose administrée du substance en question et augmente avec sa augmentation.

En effet, c'est le complexe substrat-récepteur qui définit effectivement l'effet pharmacologique, par conséquent l'augmentation de la fraction du substrat lié à son récepteur est le facteur critique qui intensifie l'effet demandé. Mais il s'agit ici d'un mécanisme saturable donc l'augmentation de la dose au-dessus de la dose qui sature tous les récepteurs n'augmente pas l'effet, et on parle dans ce cas de la deuxième partie de l'hyperbone(154).

Cette dose de saturation est variable d'une substance à l'autre, elle est de 50 mg/kg, selon les résultats que nous avons obtenu, pour les produits PA1, PA2, PA7, et PA8, de 15 mg/kg pour le produit PA3, et de 25 mg/kg pour le produit PA9, administrés tous par voie orale.

Par contre, les produits PA4, PA5, et PA6 ne montrent pas des doses de saturation dans l'intervalle des doses pris dans notre étude, il attire notre attention que l'effet diurétique des trois composés n'augmente pas significativement avec les trois doses premières, mais par passage à la dose de 75 mg/kg l'augmentation était très importante.

Suivant la pharmacocinétique d'un composé dans l'organisme, les métabolites résultent de la métabolisation hépatique sont transportés aux leurs sites d'action par une galerie de transporteurs protéiques plasmatiques, et selon l'affinité pour ces derniers le taux de substrat fixé allant de 0 à 100%. Ce qui est important ici, c'est que seul la fraction libre interagit avec le site récepteur et les composés qui ont plus d'affinité pour les protéines plasmatiques n'exprime pas d'effet appréciable qu'après la saturation de toutes ces protéines.

C'est le cas peut être des produits PA4, PA5, et PA6, qui expriment probablement une affinité forte vers les protéines plasmatiques ce qui empêche l'apparition d'effet diurétique hautement significative qu'avec une dose de 75 mg/kg.

Par comparaisons entre les résultats obtenues par voie orale et ceux obtenus par voie intrapéritonéale, il paraît clair que l'aspect de la relation effet-dose a changé, et nous remarquons une chute d'effet qui caractérise la phase 2. Exceptés les produits PA3, PA4, et PA9 qui présentent une relation effet-dose normale.

Nous n'avons pas trouvé dans les littératures une explication convenable pour ces résultats, mais on a pu trouver que certains antibiotiques présentent cette cinétique entre l'effet et la dose, il s'agit de l'effet Eagle qui caractérise quelques familles d'antibiotiques telles que la famille de bêta lactame.

En 1948, EAGLE et MUSSELMAN ont noté l'effet Eagle *in vitro* de la pénicilline contre les Streptocoques et le Staphylocoque aureus qui se traduit par la diminution au lieu de l'augmentation de l'activité bactéricide aux concentrations au-dessus de MBC (Concentration Minimal Bactéricide). Ces résultats sont confirmés par des études *in vivo* effectuées sur des souris infectées, où Eagle et ces collègues ont montré que les traitements avec une dose de 200 mg/kg de pénicilline contre Streptocoque mitemolytic donnent un effet bactéricide moins efficace et plus lent que celui obtenu utilisant une dose de 3 mg/kg de pénicilline. Mais le mécanisme mis en jeu pour établir cette relation entre l'activité bactéricide de pénicilline et leur dose utilisée n'est pas décrit (173).

CONCLUSION
ET
PERSPECTIVES

V- Conclusion et perspectives

Dans le but de chercher l'éventuelle activité pharmacologique des molécules hybrides obtenues par fixation d'un résidu sulfonylurée sur le cycle principal du diazoxide, par l'intervention des canaux K_{ATP} , dont la modulation attire divers axes de recherche et occupe un champ d'intérêt majeur.

➤ On a pu montré que les composés hybrides sont diurétiques aux différentes doses, leurs efficacités par voie orale ou intrapéritonéale varient d'un composé à l'autre. Parmi nos composés testés, le produit PA4 paraît le plus actif par voie orale et intrapéritonéale, il est plus diurétique que l'hydrochlorothiazide lui même. On note pour la majorité des produits testés, une augmentation de l'effet diurétique accompagne l'augmentation de la dose administrée, exceptés les produits PA1, PA2, pA5, PA6, PA7, et PA8 administrés par voie intrapéritonéale. Donc l'avenir peut porter une utilisation des molécules synthétisés dans le traitement de l'hypertension, et l'insuffisance cardiaque ; le premier est probablement possible par diminution du volémie consécutive à l'effet diurétique important, et le deuxième par la diminution du travail cardiaque induit par la diminution de la volémie.

Ces effets sont limités, dans une première mesure, par la rétention de l'acide urique et des protons H^+ , expliquées par la réduction de l'excrétion de l'acide urique et l'augmentation du pH urinaire pour la majorité des produits surtout à une dose de 75 mg/kg, exposent les futures traités par ces composés à plusieurs complications, dont les plus sérieuses sont le développement d'une goutte ou d'une acidose plasmatique lorsque les traitements est à long terme. Cependant, l'HCTZ avec les produits pA4, et PA6 administrés par voie intrapéritonéale ainsi que le produit PA7 administré par voie orale ont l'avantage de ne pas altérés la sécrétion de l'acide urique.

L'effet hypotenseur lié à l'effet diurétique des composés testés est potentialisé par leur effet natriurétique significatif surtout par administration orale, mais la kaliurèse marqué avec les traitements par les thiazides en général et l'HCTZ en particulier, persiste avec nos hybrides synthétisés et paraît plus intense surtout à la dose de 75 mg/kg par administration orale. Donc on rajoute le risque d'hypokaliémie aux inconvénients liés aux traitements à long terme par les composés synthétisés.

➤ Malgré qu'ils soient issus par l'hybridation entre deux molécules appartenant aux modulateurs puissants des canaux K_{ATP} du pancréas. Les hybrides testés, d'après nos résultats, paraissent ni activateurs ni bloqueurs de ces canaux, car ils n'ont pas d'effet appréciable sur la glycémie lors des tests effectués.

➤ Ce travail préliminaire ouvre le champ devant une étude pharmacologique plus approfondie des composés synthétisés, l'absence de sélectivité vers les canaux K_{ATP} des cellules β du pancréas, nous laissons penser d'une éventuelle sélectivité vers les K_{ATP} des muscles lisses vasculaires ou d'autre tissus. En effet, des études récentes ont montré que la combinaison squelette diazoxide-résidu sulfonylurée donne la naissance à un groupe de molécules dotés d'un effet vasodilatateur puissant par l'intermédiaire de l'ouverture des canaux K_{ATP} . Il fait partir de ce groupe le composé A6, dont nous testons l'activité, où il a montré un effet vasodilatateur similaire et même supérieur à celui des diazoxide et cromakalim entre 0.1-10 μ M, de plus il paraît non actif sur la sécrétion d'insuline (5). Ces résultats nous encourageons à tester les autres composés synthétisés sur le muscle lisse vasculaires afin de montrer leur possible effet vasodilatateur. Il reste aussi de préciser le site d'action diurétique et de déterminer les paramètres pharmacocinétiques ; absorption, métabolisation, distribution et biodisponibilité, voies d'éliminations... ect.

Vu leur importance dans la maintenance de la vitalité cellulaire, la mitochondrie ; qui constitue le site de la production de l'énergie cellulaire, attire un nombre considérable d'études pharmacologiques. Le canal K_{ATP} mitochondrial dont l'ouverture constitue l'effecteur principal du préconditionnement ischémique durant l'ischémie-reperfusion, est fortement ouvert sous l'influence du diazoxide (174). Donc il est intéressant aussi de consacrer une partie de notre perspective à tester les composés synthétisés sur les canaux K_{ATP} mitochondriaux à fin de tirer des liens utiles avec les pathologies liés au dysfonctionnement mitochondriale.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

VI- Références bibliographiques

- (1) **Noma A.** ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature*, 1983, 305,147-148.
- (2) **Hamilton T.C, and Weston A.H.** Cromakalim, nicorandil and pinacidil: novel drugs which open potassium channel in smooth muscle. *Gen Pharmac*, 1989, 20, 1-9.
- (3) **Escade D, Thuringer D, Laville M, Courtex J, Caverio I.** RP 49356 is a potent openers of ATP-modulated potassium channel in cardiac myocytes. 1988, 95, 814.
- (4) **Bernardi H, Bidard J.N, Fosset M, Hugues M, Mourre C, Rehm H, Romey G, Schmid-Antomarchi H.** Moleculaire propertues of potassium channels. *Arzneim. Forsch/Drug. Res*, 1989, 39,157-163.
- (5) **Khelili S, Faury G, Edwige N, Verdetti J, and Leclerc G.** Synthese and pharmacological evaluation of 1, 2, 4-benzothiadiazine-1, 1- bearing 5-OR7-sulfonylurea moieties. *Med Chem Res*, 2003, 457-470.
- (6) **Khelili S.** Synthèse et étude pharmacologique d'activateurs de canaux KATP dérivés des 1, 2, 4-benzothiadiazine-1,1-dioxydes. Mémoire de doctorat en chimie organique, 1993, 137-139.
- (7) **Hodgkin AL, Huxley AF.** A quantitative description of membrane current and its application to conductance and excitation in nerve. *J Physiol (Lond)*, 1952, 117,500-44.
- (8) **Hok, Nichols CG, Lederer WJ, Lytton J, Vassilev PM, Kanazirska MV, Hebert SC.** Cloning and expression of an inwardly rectifying ATP-regulated potassium channel. *Nature*, 1993, 362:31-38.
- (9) **Laniado ME, Adel PD, Lalani EN.** Ion channels: new explanations for old diseases. *Brit Med J*, 1997, 315, 1171-2.
- (10) **Lenz T, Wagner G.** Potential role of potassium channels openers or treatment of cardiovascular disease. In Laragh JH, Brenner BM (eds). *Hypertension: pathophysiologie, diagnosis, and management*. Second edition, Raven pres, New York, 1995, 2953-68.
- (11) **Sanguinetti MC and NK Jukiewicz.** Delayed rectifiers potassium channels of cardiac muscle. In Spooner PM, Brown AM, Caterall WA et al (eds). *Ion channels in the cardiovascular system*. Future publishing Co. Armonk. New york, 1994, 121-145.
- (12) **Anonymous.** Receptor and ion channel nomenclature. *Trends pharmacol Sci*, 1996, 17-70.

References bibliographiques

- (13) **Abbott GW, Goldstein SA.** A superfamily of small potassium channel subunits: form and function of the mink related peptides(MiRPs). *Q Rev Biophys*, 1998, 31,357-398.
- (14) **Aguilar-Bryan L, Clement J.P,4th, Gonzalez G, Kunjilwar K, Babenko A, & Bryan.** Toward understanding the assembly and structure of KATP channels. *Physiol Rev*, 1998, 78,227-245.
- (15) **Coetzee W.A, Amarillo Y, Chiu J, Chow A, Pountney D, Saganich M, Vega- Saenz de miera E, & Rudy B.** Molecular diversity of K⁺ channels. *Ann NY. Acad Sci*, 1999, 868, 233-285.
- (16) **Kaczorowski G, Knaus H.G, Leonard R.J, MC Manus O.B, & Garcia M.L.** High conductance calcium-activated potassium channels; structure, pharmacology, and function. *J Bioenergy Biomembr*, 1996, 28, 255-267.
- (17) **Martens J.R, Kwak Y.G, & Tamkun M.M.** Modulation of Kv channels α/β subunit interactions. *Trends cardiovasc Med*, 1999, 250, C486-C494.
- (18) **Pongs O, Leicher T, Berger M, Roeper J; Bähring R, Wray D, Giese K.P, Silva A.J, & Storm J.F.** Functional and molecular aspects of voltage-gated K⁺ channel beta subunits. *Ann NY. Acad Sci*, 1999, 868, 344-355.
- (19) **Trimmer J.S.** Regulation of ion channel expression by cytoplasmic subunits. *Curr opin Neurobiol*, 1998, 8, 370-374.
- (20) **Kažić T, Kalijumski Kanali.** Potassium channels regulation. *Kardiologija*, 1991,11, 59-67.
- (21) **Gojković Bukarica L.J, Kažić T.** Ion channels. In: pharmacology. 3. Edition. Intégra. Belgrade, 1997, 45-62.
- (22) **Adam, Y. et al.** *Traité de chimie thérapeutique : Médicament du système hormonaux*, Volume 3, TEC & DOC-Lavoisier. 1992, chapitre I, 60-83.
- (23) **Cooke N.S.** The pharmacology of potassium channels and their thérapeutic potential. *Trends pharmacol. Sci*, 1988, 9, 21-28. Andrea voltera and steven A, Siegelbaum. Oposing modulation of S-K⁺ channel activating by cyclic AMPc and arachidonic acid metabolites, progress in clinical and biological. Research-volume 334. Potassium channels. Basic function and therapeutic Aspects, Editor: Thomas J. Colastki, New York, 1990:323-338.
- (24) **Alfred G, Gikman.** G proteins: Transducers of receptor-generated signals. *Ann Rev Biochem*, 1987, 56, 615-649.
- (25) **Edwards G, Weston A.H.** Effet of potassium channel modulation drugs on isolated smooth muscle. In: *Inszekeres V, Papp JP(eds). Hamdbook of experimental pharmacology, Vol III*, Springer, Heidelberg, 1994, 469-531.

- (26) **Hugues Schweitz, Jean-Noël Bidard, pierrette Maes and Michel Lazdunski.** charybdotoxin is a new member of the channel family that includes dendrotoxin I and most cell degranulating peptide. *Biochemistry*, 1989, 28, 9708-9714.
- (27) **Cook N.S, Qust U.** Potassium channels pharmacology. In: potassium channels, structure, classification, function and therapeutic potential. Ellis. Harwood, chichester, 1990, 181-255.
- (28) **Calatsky J, Argetieri T.M.** Potassium channel blockers as antiarrhythmic drugs. *Drug Rev*, 1994, 33, 235-29.
- (29) **Van Gelder I.C, Brugemann J, Crjns HJGM.** Current treatment recommendation in antiarrhythmic therapy. *Drugs*, 1998, 55, 331-346.
- (30) **Ashcroft S.J.H, Ashcroft F.M.** Properties and function of ATP-sensitive K-channels. *Cell signal*, 1990, 2, 197-214.
- (31) **Davies N.W, Standen N.B, Stanfield P.R.** ATP-dependent potassium channels of muscle cells-their properties, regulation, and possible function. *Bioenerg. Biomembr*, 1991, 23, 509-35.
- (32) **Cook D.L, Hales C.N.** Intracellular ATP directly blocks K⁺ channels in pancreatic B-cells. *Nature*, 1984, 311, 271-73.
- (33) **Spruce A.E, Standen N.B, Stanfield P.R.** Studies of the unitary properties of adenosine-5-triphosphate regulated potassium channels of frog skeletal muscle. *J Physiol*, 1987, 382-213.
- (34) **Ashroft M, Harrison D.F, and Ashroft S.J.** Glucose induces closure of single potassium channels in isolated rat pancreatic beta-cells. *Nature*, 1984, 312, 446-448.
- (35) **Rocsmán P, and Trube G.** Glucose dependent K⁺-channels in pancreatic beta-cells are regulated by intracellular ATP. *Pflugers Arch*, 1985, 405, 305-309.
- (36) **Spruce A.E, Standen N.B, Stanfield P.R.** Voltage-dependent ATP-sensitive potassium channels of skeletal muscle membrane. *Nature* 1985, 316, 736-738.
- (37) **Ascher P, and Nowak L.** The rôle of divalent cations in the N-methyl-D-aspartate responses of mouse central neurones in culture. *J Physiol*, 1988, 399, 247-266.
- (38) **Amoroso S, Schmid-Antomarchi H, Fosset M, and Lazdunski M.** Glucose, sulfonylurea, and neurotransmitter release: rôle of ATP-sensitive k⁺ channels. *Science*, 1990, 247, 852-854.
- (39) **Bernardi H, Fosset M, and Lazdunski M.** ATP/ADP binding sites are present in the sulfonylurea binding protein association with brain ATP-sensitive K⁺ channels. *Biochemistry*, 1992, 31, 6328-6332.

- (40) **Standen N.B, Quayle J.M, Davies N.W, Brayden J.E; Huany Y.I, and Nelson M.T.** Hyperpolarising vasodilators activate ATP-sensitive K⁺ channels in arterial smooth muscle. *Science*, 1989, 245, 177-180.
- (41) **Quales J.M, Stenden B.** ATP-sensitive an inwardly rectifying potassium channels in smooth muscles. *Physiol Rev*, 1997, 77, 1165-1232.
- (42) **Aguilar-Bryan L, Bryan J.** Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Endocr Rev* 20, 1999, 101-135.
- (43) **Inagaki N, Gono T, Clement J.P, Namba N, Inazawa J, Gonzalez G, Aguilar-Bryan L, Seino S, and Bryan J.** Reconstitution of IKATP: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science*, 1995, 270, 1166-1170.
- (44) **Seino S.** ATP-sensitive potassium channels: a model of heteromultimeric potassium channels/receptor assemblies. *Annu Rev Physiol*, 1999, 161, 337-262.
- (45) **Doyle DA, Cabrai JM, Pfuetzner RA et al.** The structure of potassium channel: molecular basis of K⁺ conduction and selectivity. *Science*, 1998, 280, 69-77.
- (46) **Tucker SJ, Gribble FM, Prokspetal.** Molecular determinants of K_{ATP} channel inhibition by ATP. *EMBO journal*, 1998, 17, 3290-3296.
- (47) **Nichols C.G, Gonzalez G, Nestorowicz A, Glasser B, Clement J.P, Gonzalez G, Aguilar-Bryan L, Permutt M.A, and Bryan J.** Adenosine diphosphate as an intracellular regulator on insulin secretion. *Science*, 1996, 272, 1786-1787.
- (48) **Tusnody GE, Bakos E, Varadi A, Sarkadi B.** Membrane topology distinguishes a subfamily of the ATP-binding cassette (ABC) transporter. *FEBS lett*, 1997, 402, 1-3.
- (49) **Ashfield R, Gribble FM, Ashcroft SJH, Ashcroft FM.** Identification of the high-affinity tolbutamide site on the SUR1 subunit of the K_{ATP} channel. *Diabetes*, 1999, 48, 1341-1347.
- (50) **Uhde I, Toman A, Gross I et al.** Identification of the potassium channel opener site on sulfonylurea receptor. *J Biol Chem*, 1999, 274, 28079-28082.
- (51) **Aguilar-Bray L, Nichols C.G, Wechsler S.W, Clement J.P, Boyd A.E,III, Gonzalez G, Herrera-Sora H, Nguy K, Bryan J, and Nelson D.A.** Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor : a receptor: a regulator of insulin secretion. *Science*, 1995, 268, 423-426.
- (52) **Inagaki N, Gono T, Clement J.P, Wang C.Z, Aguilar-Bryan L, Bryan J, and Seino S.** A family of sulfonylurea receptor determines the pharmacological properties of ATP-sensitive K⁺ channels. *Neuron*, 1996, 16, 1011-1017.

- (53) **Isomoto S, Kondo C, Yamada M, Matsumoto S, Higashiguchi O, Horio Y, Matsuzawa Y, and Kurachi Y.** A novel sulfonylurea receptor forms with Kir (Kir6.2) a smooth muscle type ATP-sensitive K⁺ channel. *J Bio Chem*, 1996, 271, 24321-24324.
- (54) **Quast U.** La structure des canaux potassiques ATP-dépendent: complexe moléculaire SUR/Kir6. *Journ Ann Diabetol Hotel Dieu*, 2000,1-2.
- (55) **Ashford ML, Boden PR, Treherne JM.** Glucose-induced excitation of hypothalamic neurons mediated by ATP-sensitive K⁺ channels. *Pflugers Arch Eurj. Physiol*, 1990,415, 479-483.
- (56) **Thuringer D, Cavero I.** Les canaux potassiques inhibés par l'ATP cellulaire ; une aventure physiologique à suspense moléculaire. *Med Sci*, 1997, 13, 1049-1052.
- (57) **Martin F, pintor J, Roviia JM, Ripall C, Miras-portugalMT, Soria B.** Interacellular diadenosine polyphosphates : A novel second receptor, SUR1-R1420C, that is responsible for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Biol Chem*, 1998, 52, 41184-91.
- (58) **Ribalet B, Clani S.** Regulation bu cell metabolism and adenine nucleotides of a K channel in insulin-secreting b-cells (Rin m5F). *Pros Natl Acad Sci*, 1987, 84, 1721-1725.
- (59) **Tucker SJ, Gribble FM, Zhao C, Trapp S, Ashcroft FM.** Truncation of Kir6.2 produces ATP-sensitive K⁺ channels in the absence of the sulfonylurea receptor. *Nature*, 1997, 387, 179-183.
- (60) **Drain P, Lil, Wang J.** KATP channels inhibition by ATP requires ditinct functional domain of the cytoplasmic C terminus of the pore- forming subunit. *Proc Natl Acad USA*, 1998, 95, 13953-13958.
- (61) **Mark Worth E, Schwanstecher C, Schwanstecher M.** ATP₄-mediates closure of pancreatic beta-cell ATP-sensitive channels by interaction with 1of 4 identical sites. *Diabetes*, 2000, 49, 1413-8.
- (62) **Seino S, and Miki T.** Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels. *Prog Biophys MolBiol*, 2003, 81, 133-176.
- (63) **Sturgess NC, Ashford NL, Cook DL & Hales CN.** The sulfonylurea receptop may be an ATP-sensitive potassiun channels. *Lancet*, 1985, 8453, 474-475.
- (64) **Misler S.** Stimulus transduction in metabolic sensor cell. In: *cell physiology source book* (1est ed). Edited by N.Sperelakis-San diego CA.: acadimic, 1995, 39, 523-536.
- (65) **Ashcoft FM, Rorsman P.** Electrophysiology of the pancreatic B-cell. *Prog Biophys Mol Biol*, 1989, 54, 87-143.

- (66) **Tatemoto K, Rökaeus A.A, Jönvall H, Mc Donaldf T.J, Mutt V, Galanin.** Anovel biologically active peptide from porcine intestine. *FEBS Letters*, 1983, 164, 124-128.
- (67) **Pace C, Tarvin J.T.** Somatostatin: mechanism of action in pancreatic B-cell. *Diabetes*, 1981, 30, 836-42.
- (68) **Bankrowitz T, and Fakler B.** KATP channels gated by intracellular nucleotides and phospholipids. *Eur J Biochem*, 2000b, 267, 5842-5848.
- (69) **Hilgemann Dw.** Cytoplasmic ATP-dependant rebulation of ion transporters and channels; mechanisms and messagers. *Annu Rev. Physiol*, 1997, 59, 193-220.
- (70) **Hilgemann D.W, & Ball R.** Regulation of cardiac Na⁺, Ca²⁺ exchange and KATP potassium channels by PIP2. *Science*, 1996, 273, 956-959.
- (71) **Fan Z, & Makielski J.C.** Anionic phospholipids activate ATP-sensitive potassium channels. *J Biol Chem*, 1997, 272, 5388-5395.
- (72) **Shyng S.L, & Nichols C.G.** Membrane phospholipid control of nucleotide sensitivity of KATP channels. *Scien*, 1998, 282, 1138-1141.
- (73) **Bankrowitz S.L, Schulte U, Oliver D, Herlitz S, Kranter T, Tucker S.J, Ruppers burg J.P, & Fakler B.** *Science*, 1998, 282, 1141-1144.
- (74) **Shyng S.L, Barbieri A, Gumusboga A, Cukras C, Pike L, Davis J.N, stahl P.D, and Nichols C.G.** Modulation of nucleotide sensitivity of ATP-sensitive potassium channels by phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase. *Proc Natl Acad Sci. USA*, 2000, 97, 937-941.
- (75) **Huang C.L, Freng S, & Hilgemann D.W.** Direct activation of inward rectifier potassium channels by PIP2 and its stabilization by Gbetagamma. *Nature (London)*, 1998, 391, 803-806
- (76) **Tanbe T, Tucker S.J, Matsuo M, Prok P, Ashcroft F.M, Seino S, Amachi T, & Veda K.** *J Biol Chem*, 1999, 274, 3931-3933.
- (77) **Aschcroft F.M, Kakei M, Kelly R.P, Sutton B.** ATP-sensitive K⁺ channels in human isolated pancreatic B-cells. *FEBS Lett*, 1987, 215, 9-12.
- (78) **Kantan M.** Families of phosphoinositide-specific phospholipqse C: structure and function. *Biochem Biophys Acta*, 1998, 1436, 5-17.
- (79) **Dentsch N, Matsuoka S, & James N.W.** Surface charge and properties of cardiac ATP-sensitive K⁺ channels. *J Gen Physiol*, 1994, 104, 773-800.

- (80) **Sturgess N.C, Kozlowski R.Z, Carrinton C.A, Hales C.N, Ashford M.L.J.** Effets of sulfonylureas and diazoxide on insulin secretion and nucleotide-sensitive channels in an insuling-secreting cell line. *Br J Pharmacol*, 1988, 95, 83-94.
- (81) **Tchobrousky G, Slama G, Assan R, et al.** *Traité de diabétologie*. Paris; Ed Pradel, 1990, 713-26.
- (82) **Paten U, Schwanstecher M, Schwanstecher C.** Pancreatic and extrapancreatic sulfonylurea receptors. *Horm Metabol Res*, 1992, 24, 549-554.
- (83) **Aumüller W, Bänder A, Heedt R.** Ein neues, hochwirksames antidiabeticum. *Arz neimihelforsch*, 1996, 16, 1640-1641.
- (84) **Penten U, Heipel C, Rosenberger F, Scheffer K, Zünkler B.J, Swanstechecher C.** Tolbutamide-sensitivity of the adenosine-5'-triphosphate-dependent K⁺ channel in mouse pancreatic B-cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch pharmacol*; 1990, 342, 566-574.
- (85) **Henqui J.c.** Regulation f insulin release by ionic and electrical events in B-cells. *Hormone Rev*, 1987, 27, 168-178.
- (86) **Schwanstecher C, dickel C, Ebers T, Lins S, Zünkler B.J, Panten U.** Diazoxide-sensitivity of the adenosine-5'-triphosphate-dependent k⁺ channel in mouse pancreatic B-cell. *Br J pharmacol*, 1992a, 107, 87-94.
- (87) **Cook D.L, Satin L.S, Ashford M.L, and Hales C.N.** ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic beta-cells. Spare-channel hypothesis. *Diabetes*, 1988, 37, 495-498.
- (88) **Gasser R.N, and Vanghan-Jones R.D.** Mechanism of potassium efflux and action potential shortening during ischaemia in isolated mamalian cardiac muscle. *J Physiol*, 1990, 431, 713-741.
- (89) **Faivre J.F, and Findlay I.** Action potential duraton and activation of ATP-sensitive potassium current in isolated guinea-pig ventricular myocytes. *Biochim Biophys Acta*, 1990, 1029, 167-172.
- (90) **Berbardi H, Fosset M, Lazdunski M.** Characterisation, purification, and affinity labelling of the brain [³H] glibenclamide binding protrin a putative neuronal ATP-regulated K⁺ channel. *Proc Nat Acad Sci. USA*, 1988, 85, 9816-9820.
- (91) **Ohno-Shosakin T, Sawada S, and Yamamoto C.** ATP-sensitive K⁺ channel activators suppress the GABAergic inhibitory transmission by acying on both presynaptic sites in rat cultured hippocampal neurons. *Neuro Sci lett*, 1992, 159, 139-142.

- (92) **Zawar C, Plant T.D, Schirra C, Konnerth A, and Neumcke B.** Cell type specific expression of ATP-sensitive potassium channels in the rat hippocampus. *J Physiol*, 1999, 514, 327-341.
- (93) **Hasen A.J.** Effet of anoxia on ions distribution in the brain. *Physiol Rev*, 1985, 65, 101-104.
- (94) **Lee K, Dixon A.K, Richardson P.J, and Pinnock R.D.** Glucose-receptive neurones in the rat ventromedial hypothalamus express K_{ATP} channels compsed of Kir6.1 and SUR1 subunits. *J Physiol*, 1999, 515, 439-452.
- (95) **Cale K.** Role of the substantia nigra in GABA-mediated anticonvulsivent action. *Adv Neurol*, 1986, 44, 343-364.
- (96) **Jaing C, Xia Y, Haddad G.G.** Role of ATP-sensitive K^+ channels during anoxia: Major differences between rat (new born and adult) and turtle neurons. *J Physiol*, 1992, 448, 599-612.
- (97) **Heurteaux C, Bertaina V, Widmann C, Lazdunsski M.** K^+ channels openers prevent global ischemia-induced expression of C-fos, C-jun, heart shpck protein, and amyloid B-protein precursor genes andneural death in rat hippocampus. *Proc Natt Acad Sci. USA*, 1993, 90, 9431-9435.
- (98) **Davies N.W, Spruce A.E, Standan N.B, and Stanfield P.R.** Multiple blocking mecanisms of ATP-sensitive potassium channel of prog skeletal muscle by tetraethylammonium ions. *Journal of physiology*, 1989, 413, 31-48.
- (99) **Wareham A.C.** Skeletal muscle potassium channels and their relevance to muscle disease. *J Physiol*, 1992, 17, 237-71.
- (100) **Galvan M.** Potassium channels in mamalien neurones: their properties and prospects for pharcological manipulation. *J Physiol*, 1992, 17, 204-36.
- (101) **Freeman L.C, Kwork W.M, Anumon Wo.J.Kass.R.S.** Potassium channel function in the heart: physiological function and neurohormonal regulation. *J Physiol*, 1992, 17, 181-87.
- (102) **Noma A, Takane M.** The ATP-sensitive K^+ channel. *Jpn. J. Physiol*, 1991, 41, 177-87.
- (103) **Weston Ah, Edwards G.** Recent progress in potassium channel opener pharmacology. *Bichem Pharmacol*, 1992, 43, 47-54.
- (104) **Escande D, Thuringer D, Leguern S, Courteix J, Laville M, Cavero I.** Potassium channel openers act through an activation of ATP-sensitive K^+ channels in guincaping cardiac myocytes. *Pflügers. Arch*, 1989, 414, 669-75.
- (105) **Adam, Y. et al.** *Traité de chimie thérapeutique : Médicaments du système cardiovasculaire*, Volume 3, TEC & DOC-Lavoisier. 1992, chapitre I, 21-46.

- (106) **Escande D, Cavero I.** Potassium channel openers in the heart in: Eschade D, Standen N (eds), *K⁺ channels in cardiovascular medicine*, Springer-Verlag, Paris, 1993, 225-44.
- (107) **Rolf Bergmann, Volker Eiermann and Rolf Gericke.** 4-heterocycloxy-2H-1-benzopyran potassium channel activators. *J Med Chem*, 1990, 33, 2759-67.
- (108) **Nilsen-Kudsk JE, Boesgaard S, Aldershvile J.** K⁺ channel opening: a new drug principale in cardiovascular medicine heart. 1996, 76, 109-16.
- (109) **Lawson K.** Potassium channel activation: A potential therapeutic approach. *Pharmacol Ther*, 1996, 76, 39-63.
- (110) **John R, Fozard paul W, Manley.** Potassium channel openers: Agents for the treatment of airway hyperreactivity. *Prog, Respir, Basel, Karger*, 2001, 131, 77-80.
- (111) **Quast U.** Potassium channel openers: pharmacological and clinical aspects. *Fundam, Clin.pharmacol*, 1992, 6, 279-93.
- (112) **Schwanstecher C, Bassen D.** K_{ATP} channel on somata of sping neurones in rat candate neucleus: regulation by drug and nucleotids. *Br. J. Pharcol*, 1997, 121 (2), 193-98.
- (113) **Schwanstecher M, Brandt C, Behends S, Schatt U, Panten U.** Effet of glibenclamide from the sulfonylurea receptor in a pancreatic B-cell line and rat cerebral cortex. *Br. J. Pharmacol*, 1992, 106, 295-301.
- (114) **Ibbotson T, Edwards G, Noack T, Welson A.H.** Effet of P1060 and Aprikalim on whole cell current in rat portal vein: inhibition by bliibenclamide and phetolamine. *Br. J. Pharmacol*, 1993, 108, 991-998.
- (115) **Bray K.M, Quast U.A.** Spesific binding site for K⁺ channel openers in rat aorta. *J.Biol. Chem*, 1992, 267, 11689-92.
- (116) **Paul W, Manley, Quast U, Anders Hand Bray K.** Synthesis of radioligand binding studies with a triatiated pinacidil analogue receptor interactions of structurally different classes of potassium channel openers and blockers. *J. Med. Chem*, 1993, 36, 2004-10
- (117) **Schorderet M.** *Pharmacologie: des concepts fondamentaux aux applications therapeutiques.* Edition slatkine, 1989.
- (118) **Selzar HS, Allen EW.** Inhibition of insulin secretion in diazoxide diabetes. *Diabetes*, 1965, 14-439.
- (119) **Porte D.JR.** Inhibition of insuline releases by diazoxide anr its relation to catecholamine effect in man. *Ann NY, Acad Sci*, 1968, 150, 281-286.

- (120) **Bray KM, Quast U.** A specific binding site for K⁺ channel openers in rat aorta. *J Biol Chem*, 1992, 267, 11689-11692.
- (121) **Talbachnik D, Gulbenkia.** Mechanism of diazoxide hyperglycaemia in animals. *Ann NV, Acad Sci*, 1968, 150, 1204-218.
- (122) **Bray K, and Quert U.** Diazoxide effect in pancreatic cells. *Eur.J Pharmacol*, 1991, 200, 163.
- (123) **Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F.** The pharmacological basis of therapeutics, 7th edition. New York, Macmillan, 1985, 799 and 1512.
- (124) **Quast U, Cook Ns.** Moving together K⁺ channel openers and ATP-sensitive K⁺ channels. *Pharmacol Sci*, 1989, 10, 431-435.
- (125) **Norman Altszuler, Jennifer Hampshire, and Ety Mpravu.** On the mechanism of diazoxide-induced hypoglycemia. *Diabetes*, 1977, 26, 931-935.
- (126) **Topliss J.G, Konzelman L.M, Shapiro E.P, Sperder N and Roth F.E.** Antihypertensive agents II: 3-substituted 2H-1, 2, 4-benzothiadiazine-1, 1-dioxide. *J. Med. Chem*, 1964, 7, 269-73.
- (127) **Pirrote B, Ouedraogo R, Detullio P, Khelili S, Somers F, Boveries S, Dupont L, Fontaine J, Damas J and Lebrun Ph, Ouedraogo R.** 3-Arylamino-H-pyrrodo[2,3,e]-1,2,4-thiadiazine-1,1-dioxide structurally related to diazoxide and inacidil as potassium channel openers vascular smooth muscle cells: Design, synthesis, and pharmacological evaluation. *J. Med. Chem*, 2000, 43, 145-66.
- (128) **Khelili S, De Tullio P, Lebrun Ph, Fillet M, Antoine M.H, Ouedraogo R, Dupont L, Fontaine J, Felekidis A, Leclerc G, Dalarge J, and Pirrotte B.** Preparation and pharmacological evaluation of the R- and R-Enantiomers of 3-(2'-Butylamino)-4H- and 3-(3'-Methyl-2'-butylamino)-[4,2,e]-1,2,4-thiadiazine-1,1-dioxide, two tissue selective ATP-sensitive potassium channel openers. *Bioorganic & Med. Chem*, 1999, 7, 1513-20.
- (129) **Paucek P, Mironova G, Mahdi F, Beavis AD, Woldergiorgis G, Garlid KD.** Reconstitution and partial purification of the glibenclamide-sensitive ATP-dependant K⁺ channel from rat liver and beef heart mitochondria. *J. Biol. Chem*, 1992, 267, 26062-9.
- (130) **John G, Topliss, Leroy M, Konzelman, Elizabeth P, Shapiro, Nathan Sperber and Frankline, Roth.** Antihypertensive agents. I. 3-substituted 2H-1, 2, 4-benzothiadiazine-1, 1-dioxide. *J Med.Chem*, 1964, 7, 269-273.
- (131) **Dibella M, Monzani A, Andrisano M.G, Fabio U, Quaglio G.P, Azione.** Antimicrobica di derivati dell'1, 2, 4-benzothiadiazin-1, 1-diossido. *Il Farmaco-Ed. Sc*, 1979, 34, 81-88.

- (132) Choo Q.L, Kuo G, Weiner A.J, Overby L.R, Bradley D.W, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989, 244, 359-362.
- (133)(a) Alter M.J, Kruszon-Moran D, Nainan O.V, McQuillan G.M, Gao F, Moyer L.A, Kaslo R.A, Margolis H.S.N. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *Eng. J. Med.* 1999, 341, 556.
(b). *Hepatology* 1997, 26(Suppl. 1), 2S.
- (134) (a) Behrens S.E, Tomie L, Francesco R. *EMBO J.* 1999, 15, 12-22. (b) de Francesco R, Behrens, S. E, Tomei L, Altamura S, Jiricny J. *Methods Enzymol.* 1996, 275, 58-67.
- (135) (a) Ago H, Adachi A, Yamamoto M, Habuka N, Yatsunami K, Miyano M. Crystal structure of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus. *Struct.Fold. Des.* 1999, 7, 1417-1426. (b) Bressanelli S, Tomei L, Roussel A, Incitti I, Vitale R. L, Mathieu M, de Francesco R, Rey F.A, Cable M.B, Ferrari E, Hong Z, Mannarino A. F, Weber P. C. *Struct. Biol.* 1999, 6, 937-943.
- (136) Condon S. M, LaPorte M.G, Herbertz T. For a recent review of known allosteric inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependant RNA polymerase. *curr. Med. Chem. Anti-infective Agents*, 2005, 4, 99-110.
- (137) Dahanak D.K, Duffy V.K, Johnston J, Lin-Coerke M, Darcy A.N, Shaw B, Gu C, Silverman A.T, Gates D.L, Earnsha D.J, Casper A, Kaura A, Baker C, Greenwood, L.L, Gutshall D, Maley A, DelVecchio R, Macaron G.A, Hofmann Z, Alnoah H.Y, Cheng G, Chan S, Kkandekar R.M, Keenan and Sarisky R.R. Identification and biological characterisation of Heterocyclic inhibitors of the hepatitis C virus RNA-dependant RNA polymerase. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 38322-38327.
- (138) Pratt J.K, Donner P, McDaniel K.F, Maring C.J, Kati W.K, Mo H, Middleton T, Liu Y, Ng T, Xie Q, Zhang R, Montgomery D, Molla A, Kempf D.J, Kohlbrenner W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15-1577.
- (139) Rockway T, Zhang R, Liu D, Betebenner D.A, McDaniel K.F, Beno D, Montgomery D, Jiang W.W, Masse S, Kati W.M, Middleton T, Molla A, Maring C.J, Kempf D.J. Inhibitors of HCV NS5B polymerase: synthesis and structure-activity relationships of N-1-benzyl and N-1-[3-methylbutyl]-4-hydroxy-1,8-naphthyridon-3-yl benzothiadiazine analogs containing substituents on the aromatic ring. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006.04.022.
- (140) Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, Göhlmann H.W.H, Neefs J.M, inkler H, Gestel J.V, Timmer-Huiric E, Hoffner S, Cambau E, Truffot-Pernot C, Lounis N, Jarlier V. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, 2005, 307, 223-227.

- (141) **Anand N.** Sulfamides and sulfones. In Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery; Wolff M.E. Ed John iley, and Sons: New York, 1996, 527-573.
- (142) **Boverie S, Antoine M. H, Somers S, Becker B, Sebille S, Ouedraogo R, Counerotte S, Pirotte B, Lebrun P, De Tullio P. J.** Effect on K(ATP) channel activation properties and tissue selectivity of the nature of the substituent in the 7- and the 3-position of 4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides. *Med. Chem*, 2005, 48, 3492-3503.
- (143) **Di bella M, Monzani A, Andrisano M.G, Fabio U, Quaglio G.P.** Antimicrobial activity of derivatives of 1, 2, 4-benzothiadiazine-1, 1-dioxide VIII]. *Fannaco, [Sci]*, 1983, 38, 466-472.
- (144) **Gezginci M.H, Martin A.R, Franzblau S.G.** Antimycobacterial activity of substituted isosteres of pyridine- and pyrazinecarboxylic acids. 2. *J. Med. Chem*, 2001, 44, 1560-1563.
- (145) **Seitz L. E, Suling J, Reynolds R.C.** Synthesis and antimycobacterial activity of pyrazine and quinoxaline derivatives. *J. Med. Chem*, 2002, 45, 5604-5606.
- (146) **Kamal A, et al.** Anti-tubercular agents. Part 3. Benzothiadiazine as a novel scaffold for anti. Myobacterium activity. *Bioorg. Med. Chem*, 14(2006) 650-658.
- (147) **Nakaya H, Takeda Y, Tohse, and Kanno M.** effets of ATP-sensitive K⁺ channels blockers of the action shortening in hypoxic and ischaemic. *BrJ. Pharmacol*, 1991, 103, 1019-1026.
- (148) **Trube G, Hescheler J.** Inward rectifying channels in isolated patches of the heart cell membrane: ATP-dependance comparaisn with cell-attached patches. *Pflügers Arch. Eur J Phys*, 1984, 401, 178-184.
- (149) **Fosset M, Deweille J.R, Green R.D, schmid-Antomarchi H, Lazdunski M.** Antidiabetic sulfonylurea control action potential properties in heart cells via high affinity receptors that are linkes to ATP-dependant K⁺ channels. *J Biol Chem*, 1988, 263, 7933-7936.
- (150) **Vlengels A, Vereecke J, Carmeliet E.** Ionic currents during hypoxia voltage-clamp cat ventricular muscle. *Circ Res*, 1980, 47, 501-508.
- (151) **Zerangue N, Schwappach B, Jan Y.N, Jan L.y.** A new ER trafficking signal regulates the subunit stoichiometry of plasma membrane KATP channels. *Neuron*, 1999, 22, 537-548.

- (152) **Szewczuk A, Marbon E.** Mitochondrial: a new target for K⁺ channel openers? *Trends pharmacol Sci*, 1999, 20, 157-161.
- (153) **lynch J.J, Sanguinetti m.C, Kimura S, Basset A.L.** Therapeutic potential of modulating potassium currents in the diseased myocardium. *FASEB J*, 1992, 6, 2952-2960.
- (154) **Ascroft S.J.H, Ashcroft F.F.** Properties and function of ATP-sensitive K-channels. *Cell signal*, 1990, 2, 197-214.
- (155) **Dunne M.J.** The physiology and pharmacology of ATP-regulated potassium channel in insulin-secreting cells. In potassium channel modulators: pharmacological, molecular and clinical. Aspects, ed.A.H-weston, T.C. Hamiton-PP.110-43. Oxford: Blackwell Sci.
- (156) **Philippe Lechat.** Pharmacologie. CHU.Ps, 2005, chapitre 9,117-119.
- (157) **Jérôme del Castillo.** Les organes et leurs fonction : les fonctions de nutrition. Edition originale, 1998.Chapitre5, 85-90.
- (158) **Cross.M, Jean-françois D. S. H.** Ultrastructure cellulaire et tissulaire : approche fonctionnell. Chapitre 14 : le rein, 320-332.
- (159) **Well TG.** The pharmacology and therapeutics in the pediatric patient. *Ped Clin North Am*, 1990, 37(2), 463-504.
- (160) **Jacque line corsin.** Biologie animale : structure et fonctions. Edition des préparations Grades écoles médecine, 1994, Chapitre 3 : 44-54.
- (161) **Elaine N, Mariab.** Biologie humaine : Anatomie et physiologie, chapitre 15 système urinaire, 2000.
- (162) **Del Castillo G, D.M.V, I.P.S.A.V., M.Sc., PhD.** Physiologie rénale: physiologie des animaux domestiques I. *Biophys Rev*, 2004, 44-53.
- (163) **Witte MK, Stork JE, Blumer JL.** Diuretic therapeutics in the pediatric patient. *Am J Card*, 1986, 57, 44a-83a.
- (164) **Chemtob S, Kaplan BS, Sherbotie JR.** Etal pharmacology of diuretics in the new born. *Ped Clin North Am*, 1989, 36(5), 1231-1250.
- (165) **Bailie MD.** Diuretic treatment agents. *Adv pediatr*, 1993, 40, 273-285.
- (166) **Bouider N.** Synthèse et étude pharmacologique d'analogues ouverts de benzothiadiazine-1,1-dioxydes comportant une fonction sulfonylurée. Mémoire de magistère en chimie pharmaceutique 2005,59-70.
- (167) **Maserel B, Schynts J, Krzesinski M, Pirotte B, Rorive G, and Delarge J.** A sulfonylthiourea (BM20) related to torasemide a new loop diuretic with relative potassium -sparing properties. *J Pharm-Pharmacol*, 1993, 45, 720-724.

References bibliographiques

- (168) **Hambrock A, Lffler-Walz C, Kurachi Y, Quast U.** Mg⁺⁺ and ATP dependant of K_{ATP} channel modulator binding to the recombinant sulfonylurea receptor, SUR2B. *Br Pharmacol*, 1998, 125, 577-783.
- (169) **Robertson D.Z, Steinberg M.I.** Antihypertensive properties of diazoxide. *J.Md.Chem.*1990,33,1529.
- (170) **Kaul C.L, Talwalker P.K, Grewal R.S.** Hyperglycemic, antihypertensive and antidiuretic properties of Go. 8288 and its comparison with diazoxide. *Arch.Int.Pharmacodyn. Ther.*1978, 233(1), 92.
- (171) **Cogan MG.** Fluid and electrolytes: physiology and pathology. San Mateo, CA: Appleton and Lange, Norwalk CT, 1991.
- (172) **Quast U.** ATP-sensitive K⁺ channels in the kidney. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol*, 1996, 354, 213-225.
- (173) **Vondracek TG.** Beta-lactam antibiotics: is continuous infusion the preferred method of administration?. *The Annals of Pharmacotherapy* 1995,29, 415-424.
- (174) **Garlid KD, Paucek P, Yarovoy V, Murray HN, Darbenzo RB, D'Alonzo AJ, Smith MA, Grover GJ.** Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels. Possible mechanism of cardioprotection. *Circ Res*, 1997, 81, 1072-82.

RESUME

Les analogues de 1, 2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxydes comportant une fonction sulfonylurée issues par fixation d'un résidu sulfonylurée sur le cycle principal du diazoxide sont testés invivo sur des rats wistars. Notre étude a montré que ces molécules sont fortement diurétiques que se soit par administration orale ou intrapéritonéale. Les hybrides testés sont aussi des natriurétiques, des kaliurétiques, ils augmentent le pH urinaire, et provoquent une rétention plus ou moins importante de l'acide urique selon le produit administré.

Par contre, ils paraissent dépourvus d'effet sur la glycémie.

Ce travail ne constitue qu'une étape dans le chemin d'évaluation de l'activité pharmacologique de ces composés, il est nécessaire de le poursuit, cherchant d'autres activités pharmacologiques et précisons le site d'action diurétique ainsi que les différentes paramètres pharmacocinétiques.

Mots clefs: Benzothiaziazines, Sulfonylurée, canaux K_{ATP} , effet diurétique, effet kaliurétique, effet natriurétique, glycémie.

SUMMARY

The analogues of 1, 2, 4-benzothiadiazine-1, 1-dioxides comprising a sulfonylurea function resulting by fixing a residue sulfonylurea on the principal cycle of the diazoxide are tested invivo on rats wistars. Our study showed that these molecules are strongly diuretic that is by oral administration or by intraperitoneal administration. The hybrids tested have also a natriuretic effect, a kaliuretic effect, they increase the urinary pH, and causes retention of the uric acid more or less significant according to the product administered.

On the other hand, they appeared deprived of any effect on the glycemia

This work constitutes only one step in the way of evaluation of the pharmacological activity of these compounds, it is necessary of continue, and seek other pharmacological activities and determined the site of diuretic action and the different pharmacokinetic parameters

Key-words: Benzothiadiazine, Sulfonylurea, K_{ATP} channels, natriuretic effect, kaliuretic effect, glycemia, diuretic effect.

ملخص

تمت دراسة فعالية مشتقات الـ 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxydes التي تحتوي على وظيفة السولفونيل يوريا Sulfonylurée المصنعة كيميائياً بتثبيت وظيفة السولفونيل يوريا على الحلقة الرئيسية للديازوكسيد Diazoxide ، وقد أظهرت النتائج ان هذه المركبات ذات فعالية مهمة على إدرار البول سواء بتناولها عن طريق الفم أو بحقنها داخل الصفاق. تؤدي هذه المركبات الهجينة إلى زيادة طرح أيونات الصوديوم و البوتاسيوم في البول، وتزيد من قيم الـ pH فيه، كما تعرقل طرح حمض اليوريك في البول.

غير أن تأثيرها على نسبة الغلوكوز في الدم منعدم.

هذا العمل ليس إلا خطوة في طريق الدراسة الفارماكولوجية لهذه المركبات، إنه لمن المهم إتمامها بأعمال أخرى تلم بالتأثيرات الفارماكولوجية الأخرى كما تحدد مركز تأثير هذه المركبات و مختلف العوامل الفارماكوسينيتكية pharmacocinétique.

الكلمات المفتاحية: Benzothiadiazine، سولفونيل يوريا، قنوات البوتاسيوم الحساسة للـ ATP، تأثير إدرار البول، طرح أيونات الصوديوم، طرح أيونات البوتاسيوم، نسبة الغلوكوز في الدم.