

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

863

Mémoire du Projet de fin d'étude
2^{ème} Année Master



Département : Génie des Procédés
Spécialité : génie des procédés pharmaceutiques

Présenté par :

BOUMAZA Hadjer
ALLIOUCHE Marwa

**SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES COMPLEXES
ORGANOMETALLIQUES DU SULFAMIDE
HYPOGLYCEMIANT- LE GLICLAZIDE**

Sous la Direction de :

Dr.CHELAGHEMIA Mohamed Lyamine
Dr.FISLI Hassina

Juin 2017

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier DIEU le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

La première personne que nous tenons à remercier est notre encadrant Mr.CHELAGHEMIA MOHAMED LYAMINE pour l'orientation, la confiance et la patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port. Qu'il trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.

Nos profonds remerciements s'adresser à Mme FISLI .HASSINA pour ses bonnes explications qui nous ont éclairé le chemin de la recherche et sa collaboration avec nous dans l'accomplissement de ce modeste travail et pour le temps qu'elle nous a consacré malgré ça grande préoccupation

Nous tenant à remercier sincèrement :

- *Monsieur Mr.Tahar .DERABLA pour son aide
- *Mme CHEGHIB.NEDJWA, pour sa collaboration
- *Mme Nigri.S

* Les responsables et les enseignants suivantes : Mme Nacef.M, Mr Feriui.S, et tout le personnel du département des génies des procédés

Nous tenons à remercier aussi et chaleureusement nos FAMILLES et nos AMIS qui par leurs prières et leurs encouragements, on a pu surmonter tous les obstacles.

Enfin, on remercie tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

Je dédie ce mémoire à.....

A la mémoire de mon Père TAHAR

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation (ALLAH yarh'mek cher PAPA)

A ma très chère maman B.FOUZIA

L'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse DIEU, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher fiancé M.IMED

Ma vie à tes cotés est remplie de belles surprises. Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour. Que DIEU réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A mon très cher frère SALAH, et son épouse KHAWLA et leur petite fille TASNIME que DIEU vous protège.

A mon très cher frère YACINE, et son épouse HANA et leurs petits fils NAZIM ET BOURHAN que DIEU vous protège.

A ma très chère sœur ZAHRA et son mari et leur petit-fils SIRADJ

Que DIEU vous protège.

A ma très chère sœur ZAINEB

Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour

HADJER

A mon très cher petit frère ABDOU

Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

A mes grands-mères et mes oncles et tantes

A tous les membres de famille petits et grands

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

A ma chère amie et ma sœur SAWSSEN

A mes chères amies

*ILHAM, KHADIDJA, AMANI, SOUMIA, MARWA, WISSEM, AHLEM,
LILIA, HADJER et HASSIBA.*

A mes chères cousines

A ma chère belle-mère M. WUBILLA

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

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, santé, et longue vie.

A la mémoire de mon beau-père M. MOHAMED ALARBI

Que DIEU l'ait en sa sainte miséricorde.

A ma chère belle-sœur DJIHED et son mari et leurs petits, Anes et Anaïs

Que DIEU vous protège.

*A nos chers adorables encadrateurs CHELAGHEMIA MOHAMED
LYAMINE Et Mme FISLI HASSINA*

*Un remerciement particulier et sincère pour tous vos efforts fournis. Vous
avez toujours été présents. Que ce travail soit un témoignage de ma
gratitude et mon profond respect.*

A ma très chère binôme ALLIOUCHE MARWA

*A tous mes enseignants et mes collègues de la promotion génie des procédés
pharmaceutique 2016/2017*

HADJER

Dédicace

« Au nom de dieu le clément miséricordieux »

« Le voyage d'un millier de miles commence par un pas »

Je dédie ce modeste travail en signe de respect, de tendresse et de beaucoup d'amour à ceux qui me sont les plus chers au monde :

Ma très chère mère Naima

Affable, honorable, aimable : tu représentes pour moi plus que maman : le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Mon très cher père Kamel

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous, ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A mes chers frères : Imed Eddine, Mohammed et le petit Aymen. Je vous souhaite une vie heureuse remplie de bonheur, d'amour et de réussite dans tous vos rêves et je vous remercie pour tout ce que vous me donniez.

A mon fiancé : A-Mohammed Merci pour le soutien moral que tu ma donnée, pour moi tu prouve que tout est possible si nous avons réalisé que nous voulions je demande à Dieu qui nous unit dans la bonté toujours.

*À tous mes oncles et leurs femmes et leurs enfants et mes
tantes et leurs conjoints et leurs enfants.*

*A toutes ma famille et surtout ma cousine **Imen Bouragba** Je
te dis que tu es ma sœur et mon ami et je vous aime beaucoup
et je l'espère vous voir au matelas toujours.*

*A ma très chère grande mère **Nadjia** je t'aime et je te
respecte beaucoup.*

*Et surtout à la mémoire de mon cousin **Bouragba Dhia
Eddine***

*A mes amies : **Zineb-k, Imen-D, Soumia-A, Khawla-S , Zizou
, Maya, Lamis, romayssa** pour leur soutien et je vous souhaite
beaucoup de succès dans tout ce que vous voulez.*

*A mes respectueux et aimable encadreurs : **Dr : Chlaghmi
Mohammed Lyamine Et Dr Fisli Hassina***

*Un spéciale dédicace s'adresse à **Mme : NADJI Aida.R et M :
BOUZABRA Mohammed el Arbi** c'est grâce à vous je suis la
aujourd'hui.*

A ma binôme Boumaza Hadjer

*Sans oublier tous mes enseignants pour leur soutien moral et
mes collègues de la promotion génie des procédés
pharmaceutique 2016/2017*

MARWA

RESUME

Résumé

Synthèse et caractérisation des complexes organométalliques du sulfamide hypoglycémiant le gliclazide

Le diabète sucré est l'une des maladies chroniques les plus courantes presque dans tous les pays. C'est un grave problème de santé publique qui gagne rapidement du terrain et dont les effets les plus sensibles se font sentir sur la population active des pays en développement.

Les antidiabétiques regroupent tous les médicaments qui permettent de lutter contre le diabète sucré. Leur action consiste à réduire la glycémie, autrement dit le taux de sucre dans le sang.

Ces dernières années le gliclazide qui est un sulfamide hypoglycémiant de deuxième génération attire de plus en plus l'attention. Cependant sa faible hydrosolubilité conduit à la diminution de son activité biologique.

Des recherches récentes ont montré que la complexation de molécules douées d'activité biologique avec les métaux de transition augmente considérablement leur activité biologique et par conséquent diminue leur toxicité. Dans ce travail nous avons synthétisé, identifié et caractérisé les complexes du gliclazide avec le fer et le cuivre en solution et à l'état solide. L'étude en solution a été réalisée par spectrophotométrie UV-visible et par voltampérométrie impulsionnelle à partir de lesquelles nous avons pu mettre en évidence la formation du complexe avec une stœchiométrie 2 :1. Le complexe préparé à l'état solide avec une stœchiométrie 2 :1 a été caractérisé par IR, point de fusion et rapport frontal.

Mots-clés : *Diabète, Antidiabétiques oraux, Sulfamides hypoglycémiants, Gliclazide, Complexes organométalliques, Voltampérométrie impulsionnelle*

***TABLE DE
MATIERE***

TABLE DE MATIERE

TABLE DE MATIERE	I
LISTE DES ABREVIATIONS.....	IV
LISTE DES FIGURES.....	V
LISTE DES SCHEMAS.....	VI
LISTE DES TABLEAUX.....	VI
INTRODUCTION GENERALE.....	1

CHAPITRE 1 DIABETE SUCRE

1. INTRODUCTION.....	4
2. DECOUVERTE ET HISTORIQUE DU DIABETE.....	4
3. STATISTIQUES SUR LE DIABETE.....	6
3.1. Dans le Monde.....	6
3.2. En Algérie.....	7
4. DIABETE.....	7
4.1. Définition.....	8
4.2. Classification.....	9
4.2.1. Diabète de type 1.....	9
4.2.1.1. Circonstances de découverte.....	9
4.2.1.2. Signes et symptômes.....	9
4.2.1.3. Explication des signes et symptômes.....	10
4.2.1.4. Causes du diabète de type 1.....	10
4.2.2. Diabète de type 2.....	11
4.2.2.1. Mécanisme d'action de l'insulinorésistance.....	11
4.2.2.2. Circonstances de découverte.....	12
4.2.2.3. Facteurs de risques dans le diabète de type 2.....	12
4.2.3. Diabète gestationnel.....	13
4.3. Diagnostic.....	13
4.4. Complications du diabète.....	14
4.5. Prévention des complications.....	15
4.6. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique.....	15
5. REFERENCES.....	16

CHAPITRE 2 SULFAMIDES HYPOGLECYMIANTS

1. INTRODUCTION.....	17
2. NAISSANCE DES SULFAMIDES HYPOGLECYMIANTS.....	17
3. FAMILLE CHIMIQUE.....	18
4. MOLECULES DE LA PREMIERE ET DE LA DEUXIEME GENERATION.....	20
4.1. Sulfamides de la première génération.....	20
4.2. Sulfamides de la seconde génération.....	21
4.3. Relation structure activité.....	22
5. MEDICAMENTS EXISTANTS, VOIX D'ADMINISTRATION ET MODE D'ACTION...	22
6. PREPARATION D'UN SULFAMIDE HYPOGLICEMIANTE.....	23
7. REFERENCES.....	25

CHAPITRE 3 COMPLEXES DES METAUX DE TRANSITION

1. GENERALITES.....	26
---------------------	----

1.1. Métaux de transition.....	26
1.2. Complexes des métaux de transition.....	26
1.3. Nomenclature.....	27
1.3.1. Notation.....	27
1.3.2. Dénomination.....	27
2. TYPES DE LIGANDS.....	28
2.1. Nombre de liaisons (coordinences).....	28
2.2. Ligands chélatants.....	28
2.3. Ligands pontants.....	28
2.4. Ligands ambidentés.....	29
2.5. Quelques ligands.....	29
3. TYPES DE COMPLEXES.....	29
4. COORDINENCE ET GEOMETRIE.....	30
4.1. Faibles coordinences.....	30
4.2. Coordinence 4.....	30
4.3. Coordinence 5.....	31
4.4. Coordinence 6.....	31
4.5. Coordinences plus élevées.....	32
5. METHODES DE CARACTERISATION DES COMPLEXES.....	32
6. APPLICATIONS DES COMPLEXES.....	32
6.1. Catalyse.....	32
6.2. Chimie des solutions.....	33
6.3. Médecine.....	33
7. REFERNCES.....	34

CHAPITRE 4 PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

1. CONDITIONS GENERALES.....	35
1.1. Solvants et réactifs.....	35
1.2. Méthodes de caractérisation.....	35
2. EXTRACTION ET CARACTERISATION DU PRINCIPE ACTIF	36
2.1. Extraction et décantation.....	36
2.1.1. Principe.....	36
2.1.2. Protocole.....	36
2.2. Séchage.....	37
2.2.1. Principe.....	37
2.2.2. Manipulation.....	37
2.3. Filtration.....	37
2.4. Evaporation du solvant.....	38
2.4.1. Principe.....	38
2.4.2. Protocole.....	39
2.5. Chromatographie sur couche mince CCM.....	40
2.5.1. Principe.....	40
2.5.2. Protocole.....	40
2.6. Recristallisation.....	42
2.6.1. Principe	42
2.6.2. Protocole.....	42
2.7. Mesure du point de fusion.....	43
2.7.1. Principe.....	43
2.7.2. Protocole.....	43
3. ETUDE EN SOLUTION	45
3. 1. Etude en solution par voltampérométrie impulsionnelle du complexe Cu-GLIC.....	45
3.1.1. Principe.....	45
3.1.2. Montage expérimental.....	45
3.1.3. Mise en évidence de la formation du complexe Cu-GLIC	46
3.1.4. Détermination de la stœchiométrie	47
3. 2. Etude en solution par spectroscopie d'absorption UV-visible du complexe Fe-GLIC....	47
3.2.1. Principe.....	47
3.2.1. Mise en évidence de la formation du complexe Fe-GLIC	48

4. ETUDE A L'ETAT SOLIDE	48
5. REFERENCES.....	50

CHAPITRE 5
EXTRACTION, PREPARATION ET CARACTERISATION DU
SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT GLICLAZIDE ET DE SES
COMPLEXES DE COORDINATION

1. INTRODUCTION	51
2. CARACTERISATION DU SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT GLICLAZIDE.....	51
3. CARACTERISATION DES COMPLEXES ORGANOMETALLIQUES.....	55
3.1. Etude en solution	55
3.1.1. Etude en solution par voltampérométrie impulsionnelle du complexe Cu-GLIC.....	55
3.1.1.1. Mise en évidence de la formation du complexe	55
3.1.1.2. Détermination de la stœchiométrie.....	56
3.1.2. Etude en solution par spectroscopie UV-visible.....	57
3.1.2.1. Mise en évidence de la formation du complexe Fe-GLIC.....	58
3.2. Etude à l'état solide	57
4. CONCLUSION.....	61
5. REFERENCES.....	62
CONCLUSION GENERALE.....	63

ANNEXES

LISTE DES ABREVIATIONS

CCM	chromatographies sur couche mince
DG	diabète gestationnel
DCI	dénomination commune internationale
ET	électrode de travail
EA	électrode auxiliaire
ER	électrode de référence
FID	Fédération Internationale du Diabète
FDA	Food and Drug Agency
FM_M	fractions molaires du métal
GLIC	Gliclazide
HGPO	hyperglycémie provoquée orale
IMC	Indice de Masse Corporelle
I	intensités de courant
IR	infra rouge
IRM	imagerie par résonance magnétique
L	ligand
M	métal
m	masse molaire
OMS	organisation mondiale de la santé
Pf	point de fusion
RMN	résonance magnétique nucléaire
Rf	rapport frontal
S	sphère de solvatation.
Tf	température de fusion
UV	ultraviolet
UV-vis	ultraviolet-visible
UICPA	union internationale de chimie pure et appliquée

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE 1

Figure 1.1. Papyrus Ebers.....	5
Figure 1.2. Portrait de Claude Bernard.....	6
Figure 1.3. Portrait de Paul Langerhans.....	6
Figure 1.4. Projection en termes de personnes atteintes du diabète (20-79 ans)	7
Figure 1.5. Le cercle universel bleu, symbole du diabète	7
Figure 1.6. Causes du diabète de type 1.....	10
Figure 1.7. L'insulinorésistance.....	11
Figure 1.8. Complications liées aux diabètes.....	14

CHAPITRE 2

Figure 2.1. Sulfanilamide.....	19
Figure 2.2. Groupe sulfonylurée.....	20

CHAPITRE 3

Figure 3.1. Structure des complexes.....	27
Figure 3.2. Exemple de ligand chélatant.....	28
Figure 3.3. Exemple de ligand pontant.....	28
Figure 3.4. Exemple de ligand ambidenté.....	29
Figure 3.5. Exemples de ligands tétradenté et hexadenté.....	29
Figure 3.6. Complexe Fer-Soufre.....	30
Figure 3.7. Géométries linéaire et trigonale plane.....	30
Figure 3.8. Géométries tétraédrique et plan carré.....	31
Figure 3.9. Géométries bipyramide trigonale et pyramide à base carrée.....	31
Figure 3.10. Géométrie octaédrique.....	32
Figure 3.11. Représentation du cisplatine $Pt(NH_3)_2Cl_2$	33

CHAPITRE 4

Figure 4.1. Protocole d'extraction liquide-liquide à l'ampoule à décanter.....	37
Figure 4.2. Filtration.....	38
Figure 4.3. Evaporateur rotatif (rotavap).....	38
Figure 4.4. Préparation et élution de la plaque.....	42
Figure 4.5. Montage de l'opération de recristallisation.....	43
Figure 4.6. Banc Kofler.....	44
Figure 4.7. Cellule électrochimique et dispositif expérimental.....	46
Figure 4.8. Etude par spectroscopie UV-visible : Montage expérimental.....	48
Figure 4.9. Synthèse du complexe GLIC-Fe.....	49

CHAPITRE 5

Figure 5.1. Structure chimique du gliclazide (médicament DIAPHAG).....	52
Figure 5.2. Etapes de l'extraction du gliclazide.....	53
Figure 5.3. Plaque CCM.....	53
Figure 5.4. Plaque CCM du gliclazide sous lampe UV.....	54
Figure 5.5. Mise en évidence de la formation du complexe Cu-GLIC par voltampérométrie impulsionnelle.....	56
.....	
Figure 5.6. Détermination de la stœchiométrie par voltampérométrie impulsionnelle.....	56
Figure 5.7. Mise en évidence de la formation du complexe Fe-GLIC.....	58
Figure 5.8. Complexe GLIC-Fe.....	59
Figure 5.9. Superposition des spectres IR du GLIC (noir) et du complexe Fe-GLIC (rouge).....	60
Figure 5.10. Structure du complexe Fe-GLIC: (1:2).....	61

LISTE DES SCHEMAS

Chapitre 1

Schéma 1.1. Schéma sucre et insuline dans le cas normal	8
Schéma 1.2. Schéma de diabète.....	9

Chapitre 2

Schéma 2.1. Famille des sulfamides.....	19
Schéma 2.2. Préparation d'un sulfamide hypoglycémiant par chauffage (voie 1).....	23
Schéma 2.3. Préparation d'un sulfamide hypoglycémiant par condensation (voie 2).....	24

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre 2

Tableau 2.1 : Sulfamides hypoglycémiant de la première génération.....	21
Tableau 2.2 : Sulfamides hypoglycémiant de la deuxième génération.....	22

Chapitre 4

Tableau 4.1 : Détermination de la stœchiométrie par la méthode des variations continues par voltampérométrie impulsionnelle.....	47
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Chapitre 5

Tableau 5.1 : Dénominations du sulfamide hypoglycémiant étudié.....	52
Tableau 5.2 : Caractéristiques physicochimiques et spectrales du produit isolé.....	54
Tableau 5.3 : Propriétés physicochimiques du gliclazide et du complexe préparé GLIC-Fe.....	59
Tableau 5.4 : Nombres d'ondes des principales vibrations du ligand et du complexe.....	61

INTRODUCTION
GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

A l'origine, le terme "diabète" désignait diverses maladies caractérisées par une élimination importante d'urines, une déshydratation et une soif intense [1]. Cette pathologie se distinguait par la saveur sucrée des urines et fut nommée diabète sucré [2,3]. Elle est répandue dans le monde où on dénombre 5 à 7% de la population mondiale [3] et l'on estime que plus de 5 millions d'Algériens souffrent de cette maladie [4].

C'est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline et/ou de l'action de cette hormone [1,2]. La maladie provoque de graves complications tardives, qui viendront altérer la vue, le système rénal, le système nerveux et la circulation sanguine. Essentiellement, l'appellation diabète sucré coiffe deux formes de la maladie: le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Le diabète de type 2, la forme la plus fréquente, affecte environ 90% des diabétiques [5].

Au niveau des sociétés industrielles, les recherches et les tentatives en pharmacothérapie ont permis d'établir l'insulinothérapie pour lutter contre le diabète de type 1 et le contrôle du régime alimentaire associé à la prise de molécules antidiabétiques pour le traitement et la lutte contre le diabète de type 2 [6]. Le principal objectif du traitement par les antidiabétiques oraux disponibles pour le traitement du diabète de type 2 consiste à prévenir les complications diabétiques à courte et à longue échéance. Dans la plupart des cas, le contrôle glycémique préviendra l'apparition ou retardera la progression des complications à long terme.

Les sulfamides hypoglycémiantes constituent la famille la plus ancienne des antidiabétiques oraux stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas. Un traitement hypoglycémiant optimal devrait, comme mentionné précédemment, stabiliser le profil glycémique entraînant ainsi rapidement un mieux-être du patient et permettre de prévenir les complications de micro et macroangiopathie à long terme. Les sulfamides remplissent ces conditions dans plus de 80% des situations et sont les antidiabétiques oraux les plus utilisés dans le traitement du diabète de type 2. Elles restent d'actualité malgré l'apparition de nouvelles molécules.

Cependant, ces molécules présentent certains inconvénients liés à leur faible hydrosolubilité qui affecte leur activité biologique.

Il a été démontré par plusieurs recherches que pour les molécules biologiquement actives l'activité biologique augmente et la toxicité diminue suite à la formation de complexes avec les métaux de transition [7,8].

Dans ce but, ce travail est consacré à la préparation de complexes de coordination en choisissant deux types de métaux ; le cuivre (II) et le fer (II) et le gliclazide, un sulfamide hypoglycémiant comme ligand.

C'est ainsi que dans le cadre de l'amélioration des propriétés physicochimiques du gliclazide, nous envisageons la préparation de nouvelles formulations à base de métaux de transition selon le plan de travail suivant: l'extraction et la caractérisation du gliclazide, le sulfamide hypoglycémiant commercialisé choisi et la préparation et l'étude physicochimique (identification et caractérisation) de ses complexes de coordination.

En plus de l'introduction et de la conclusion générale, ce mémoire sera divisé en cinq chapitres.

Les trois premiers chapitres vont consister en une mise au point bibliographique, dans lesquels nous allons exposer de manière non exhaustive des généralités sur le diabète, les sulfamides hypoglycémiantes et les complexes de coordination, respectivement.

Le quatrième chapitre rendra compte des protocoles expérimentaux que nous avons menés et les différentes techniques expérimentales utilisées pour la caractérisation des complexes.

Dans le cinquième et dernier chapitre seront exposés les travaux réalisés et la discussion des résultats obtenus, avec la description de l'obtention du sulfamide hypoglycémiant choisi et la préparation de ses complexes avec les métaux de coordination. La caractérisation physicochimique des différents produits par plusieurs techniques sera présentée.

REFERENCES

- [1] Calop J., Limat S., Frnandez C.: Pharmacie clinique et thérapeutique. 3ème Ed. Masson, Elsevier Masson, Paris. 417-427 (2008)
- [2] Rodier M.: Définition et classification du diabète. Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique. 25(2) : 5-18 (2001)
- [3] Sharma B., Viswanath G., Salunke R., Roy P.: Effects of flavonoid-rich extract from seeds of *Eugenia jambolana* (L.) on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic mice. Food Chemistry. 110: 697-705 (2008)
- [4] Guermaz R., Zekri S., Hatri A., Kessal F., Brouri M.: Le diabète de type 2 en Algérie: poids actuel et à venir. La Revue de Médecine Interne. 29(1): S49-S50 (2008)
- [5] Johnson I.S.: Human insulin from recombinant DNA technology. American Association for the Advancement of Science. Science. 219(4585): 632-637 (1983)
- [6] Dey lucy M.D., Anoja S., Attele D.D.S., Chun-Su Yuan M.D.: Alternative therapies for type 2 diabetes. Alternative medicine Review. 7(1): 45-58 (2002)
- [7] Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeny P.J.: Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv. Drug Delivery Rev. 23: 3-25 (1997)
- [8] Singel, H. (Ed.), Dekker: Metal Ions in Biological Systems Vol-14 (1982)

CHAPITRE 1

DIABETE SUCRE

Chapitre 1

DIABETE SUCRE

1. INTRODUCTION

Le diabète sucré est l'une des maladies chroniques les plus courantes presque dans tous les pays [1]. C'est un grave problème de santé publique qui gagne rapidement du terrain et dont les effets les plus sensibles se font sentir sur la population active des pays en développement [2]. D'après une étude menée en collaboration entre l'organisation mondiale de la santé (OMS) et le Prudential Center for Health Care Research basé à Atlanta aux Etats-Unis, le nombre de personnes affecté par le diabète dans les pays développés entre 1995 et 2025 croitra de 84 à 118 millions soit une augmentation de 170%. Les pays en voie de développement ne seront pas épargnés ; l'augmentation du nombre de diabétique y atteindra 40% dans la même période.

C'est donc un problème de santé publique majeur qu'il faut prendre sérieusement en compte en développant de nouveaux axes de recherches visant à développer des molécules antidiabétiques plus efficaces et moins toxiques [3].

2. DECOUVERTE ET HISTORIQUE DU DIABETE [4]

Même si la molécule d'insuline n'a été caractérisée que tardivement, son déficit est à l'origine d'une maladie, le diabète, qui elle a été identifiée beaucoup plus tôt. Bien avant que cette pathologie ne porte le nom de diabète, les symptômes avaient été décrits sans qu'on n'en connaisse la cause. Ainsi le prouvent, des ouvrages de médecine chinoise datant de 4000 ans avant J.C. qui mentionnent l'existence de cette maladie ou encore, en Egypte un papyrus, daté de 3000 ans à 1500 ans avant J.C. et nommé « Papyrus Ebers », donne la première description écrite des symptômes du diabète sucré. Il mentionne notamment le besoin irrépressible de boire et des urines abondantes. A la même époque, deux médecins Indiens Suçruta et Charaka décrivent que l'urine de ces malades attire les fourmis et se servent de cette découverte comme méthode de diagnostic de la maladie.

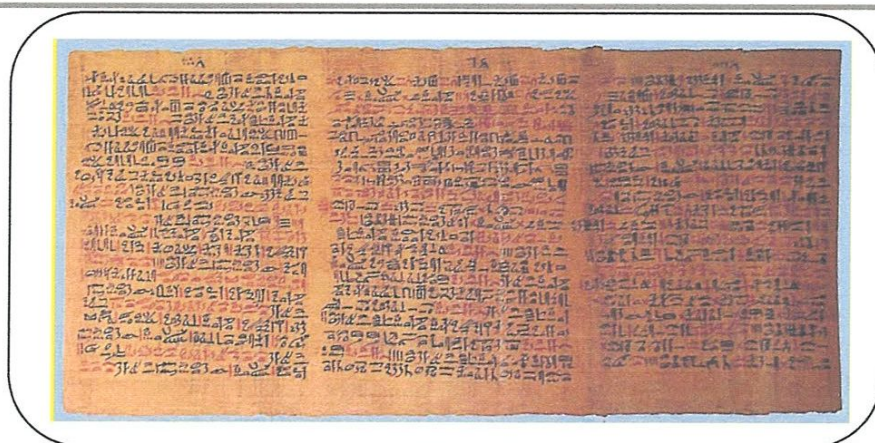


Figure 1.1. Papyrus Ebers

Un peu plus tard, pendant l'Antiquité, on sait que le diabète était connu des Grecs. C'est un médecin grec, Arétée de Cappadoce (1^{er} ou 2^{ème} siècle après J.C.) qui lui donne le nom de « diabêtès » qui signifie « je passe à travers » en grec et qui se rapporte au fait de boire et d'uriner beaucoup. D'après lui l'origine se trouve dans l'estomac tandis que pour Galien (129-216 après J.C.) il s'agissait d'une maladie des reins. Le diabète qui vient d'une concentration trop élevée de glucose dans le sang, fut longtemps considéré comme une maladie des reins ou du foie.

En 1674, il est mis en évidence que l'urine des patients diabétiques a un goût sucré et laisse un résidu à l'évaporation. Thomas Willis (1621-1675) va alors donner le nom latin de « diabetes mellitus » au diabète sucré et qui signifie « qui a un goût de miel ».

C'est en 1776 que le sucre est isolé dans les urines, par le chimiste Dolson. Une réaction avec la liqueur de Fehling permet alors de mesurer la glycosurie (présence de glucose dans les urines). Cette expérience lui a aussi permis de montrer que ce n'était pas seulement l'urine des diabétiques qui contenait du sucre mais aussi leur sérum sanguin.

Claude Bernard (1813-1878), médecin et physiologiste français, montre en 1855 que la glycémie reste quasiment constante quelle que soit l'alimentation. Il met aussi en évidence le rôle du foie dans le stockage du glucose sous la forme de glycogène (une molécule stockée et transformable en glucose selon les besoins de l'organisme). Selon lui, le diabète est « un trouble général de la nutrition » dont la glycosurie n'est qu'un symptôme.



Figure 1.2. Portrait de Claude Bernard

Paul Langerhans (1847-1888) un anatomo-pathologiste et biologiste allemand découvre en 1869 que le pancréas contient, à côté des cellules sécrétant le suc pancréatique, d'autres cellules, regroupées en îlots. Ces cellules seront alors baptisées, en 1893 « îlots de Langerhans » par Edouard Laguesse (1861-1927). Cette découverte a permis de montrer qu'il existait deux types de cellules au sein du pancréas : une première population qui permet la sécrétion du suc pancréatique et qui contient diverses enzymes digestives et une seconde regroupée en îlots et dont la fonction restait inconnue.



Figure 1.3. Portrait de Paul Langerhans

Le lien réel entre le pancréas et le diabète sucré n'est établi qu'en 1889 lorsque les médecins allemands Oskar Minkowski (1858-1931) et Josef Von Mering (1849-1908) montrent expérimentalement que l'ablation du pancréas chez un chien déclenche cette maladie.

3. STATISTIQUES SUR LE DIABETE [5]

3.1. Dans le Monde

La Fédération Internationale du Diabète (FID) a annoncé l'existence de 366 millions de personnes atteintes de diabète dans le monde. Une personne meurt du diabète toutes les

sept secondes. Elle estime que le diabète et ses complications causent la mort de 4,6 millions de personnes chaque année et que les secteurs de santé dépensent plus de 465 milliards de dollars annuellement pour le traitement du diabète. La figure 1.4 représente les régions de la FID et les projections mondiales en termes de nombre de personnes atteintes du diabète.

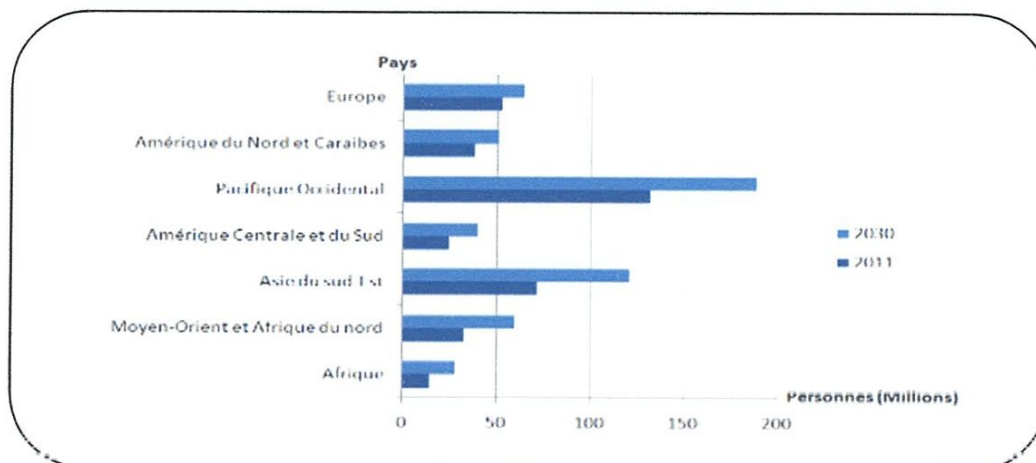


Figure 1.4. Projection en termes de personnes atteintes du diabète (20-79 ans)

3.2. En Algérie

Pour les praticiens algériens, le diabète est un véritable fléau. Il est considéré comme un sérieux problème de santé publique. Les diabétologues naviguent à vue car aucune étude épidémiologique n'a été lancée pour recenser les malades. Les seuls chiffres disponibles sont lancés par des experts du système de comptage de l'OMS qui estimaient que le nombre de diabétiques en Algérie est plus de 3 millions en 2011 dont 300000 insulino-dépendants (diabète de type 1) et que le diabète est responsable de 4% des décès dans le pays. Cette maladie est en progression continue à cause du changement rapide du mode de vie qui a tendance à s'aligner sur le modèle occidental de consommation alimentaire à base de graisse et de sucre.

4. DIABETE

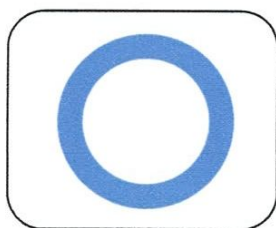


Figure 1.5. Le cercle universel bleu, symbole du diabète [6]

4.1. Définition

Le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. L'insuline (fabriqué par le pancréas) est une hormone qui régule la concentration de sucre dans le sang. L'hyperglycémie, ou concentration sanguine élevée de sucre, est un effet fréquent du diabète non contrôlé qui conduit avec le temps à des atteintes graves de nombreux systèmes organiques et plus particulièrement des nerfs et des vaisseaux sanguins [7].

Les aliments sont composés de lipides (graisses), protéines (protéines animales ou végétales) et glucides (sucres, féculents). Ce sont eux qui fournissent l'essentiel de l'énergie dont a besoin le corps pour fonctionner, passent dans l'intestin, puis rejoignent la circulation sanguine. Quand on mange, le taux de sucre dans le sang augmente, les glucides sont alors transformés essentiellement en glucose. Le pancréas détecte l'augmentation de la glycémie. Les cellules bêta du pancréas, regroupées en amas appelés îlots de Langerhans, sécrètent de l'insuline. L'insuline fonctionne comme une clé, elle permet au glucose de pénétrer dans les cellules de l'organisme : dans les muscles, dans les tissus adipeux et dans le foie où il va pouvoir être transformé et stocké. Le glucose diminue alors dans le sang. Une autre hormone, le glucagon, permet de libérer le glucose stocké dans le foie, en dehors des repas, lors d'une baisse énergétique ou d'une baisse de glycémie. C'est l'équilibre de ces hormones qui permet de maintenir la glycémie stable dans le corps.

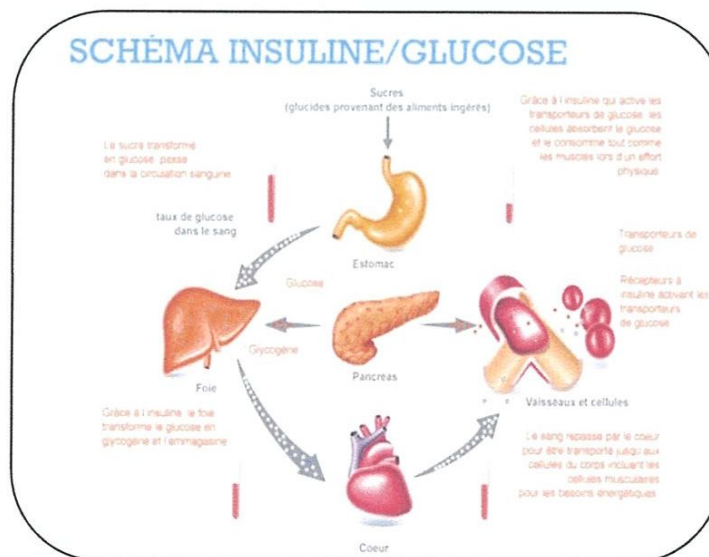


Schéma 1.1. Schéma sucre et insuline dans le cas normal [8]

En cas de diabète, ce système de régulation ne fonctionne pas [9].

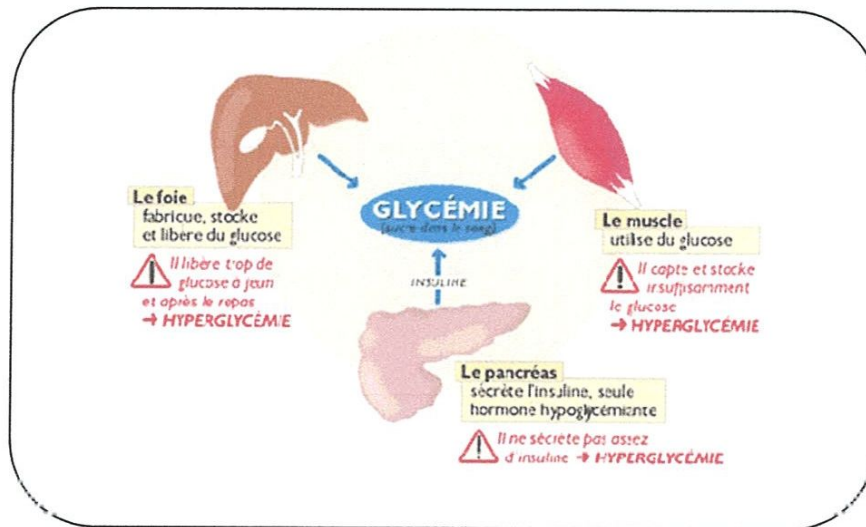


Schéma 1.2. Schéma de diabète [10]

4.2. Classification

On distingue 3 grands types de diabète :

- le diabète de type 1
- le diabète de type 2
- le diabète gestationnel (DG).

4.2.1. Diabète de type 1

4.2.1.1. Circonstances de découverte

Le diabète de type 1 était anciennement appelé diabète insulino-dépendant. Dans ce type de diabète, la fabrication d'insuline par le pancréas est quasi nulle.

4.2.1.2. Signes et symptômes

L'apparition de ce diabète est le plus souvent rapide. Il se révèle par un amaigrissement malgré un appétit augmenté, accompagné d'une polyurie (urines abondantes) et d'une polydipsie (sensation de soif intense). Les examens de laboratoire révèlent une hyperglycémie (trop de glucose dans le sang) avec cétose (présence d'acétone dans le sang et les urines) et glycosurie (trop de glucose dans les urines).

4.2.1.3. Explication des signes et symptômes

En l'absence d'insuline, le glucose n'est ni stocké dans le foie, ni utilisé par les cellules de l'organisme. Il s'accumule dans le sang (hyperglycémie), il déborde dans les urines (glycosurie entraînant une perte d'eau que l'on nomme polyurie et donc une sensation de soif que l'on appelle polydipsie). Les cellules essaient de survivre en utilisant d'autres carburants, de mauvaise qualité, qu'elles fabriquent à partir des protéines et des graisses : ceci explique la perte de poids et l'apparition d'acétone qui est un déchet de ces mauvaises combustions des graisses dans les cellules. Si le patient n'est pas traité par des injections d'insuline, il va entrer dans un coma appelé "acidocétosique" avant de mourir [11].

4.2.1.4. Causes du diabète de type 1

Ce type de diabète est une maladie que l'on appelle "auto-immune". Pour des raisons qui restent inconnues, la personne fabrique des anticorps qui ont la caractéristique d'attaquer ses propres cellules pancréatiques, en l'occurrence celles qui fabriquent de l'insuline. Le résultat en est la destruction des îlots de Langerhans où se fabrique l'insuline. Quand 90% des îlots sont détruits, le diabète apparaît. Il existe un terrain génétique particulier, mais le rôle de l'hérédité n'est pas si déterminant : dans 90 % des nouveaux cas, on ne retrouve aucun antécédent de diabète de type 1 dans la famille et le risque de devenir diabétique si un parent est atteint ne dépasse pas 2 à 3 %. Cela signifie que les facteurs environnementaux, infectieux, alimentaires ou psychologiques, sans en être la cause spécifique, jouent un rôle important dans le déclenchement de cette maladie auto-immune si la personne est génétiquement prédisposée.

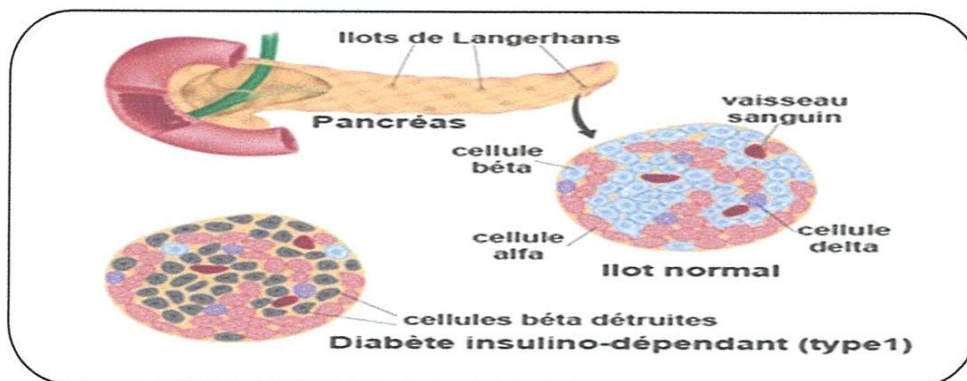


Figure 1.6. Causes du diabète de type 1[12]

4.2.2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 était autrefois appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de l'âge mûr. Il représente au moins 90 % de l'ensemble des cas de diabète. Le diabète de type 2 se caractérise par une résistance à l'insuline et une déficience relative en insuline, présentes conjointement ou pas au moment du diagnostic du diabète [13].

L'insulinorésistance et l'insulinopénie (fabrication insuffisante de l'insuline) sont ainsi les deux causes majeures du diabète de type 2. Lorsqu'elles se manifestent, l'entrée du glucose dans les cellules est perturbée et celui-ci reste indûment présent dans le sang, avec deux conséquences nocives. La première concerne le sang : le taux de sucre est trop élevé. La seconde, les cellules : elles sont insuffisamment nourries, ce qui conduit au développement d'une hypoglycémie [14].

4.2.2.1. Mécanisme d'action de l'insulinorésistance

L'hormone impliquée dans le diabète est l'insuline, produite par le pancréas, elle permet de faire baisser le taux de sucre dans le sang :

- grâce à l'insuline, le sucre (glucose) pénètre dans le muscle où il est consommé,
- en absence d'insuline, le sucre pénètre difficilement dans le muscle et s'accumule dans le sang. L'altération du mécanisme d'entrée du glucose dans les cellules est au cœur de la survenue du diabète de type 2. Cette entrée nécessite l'activation d'un transporteur, lui-même activé par un récepteur de l'insuline. L'insuline intervient donc comme un agent qui autorise l'entrée du glucose : à travers un récepteur, elle dépêche un transporteur qui prend en charge le glucose.

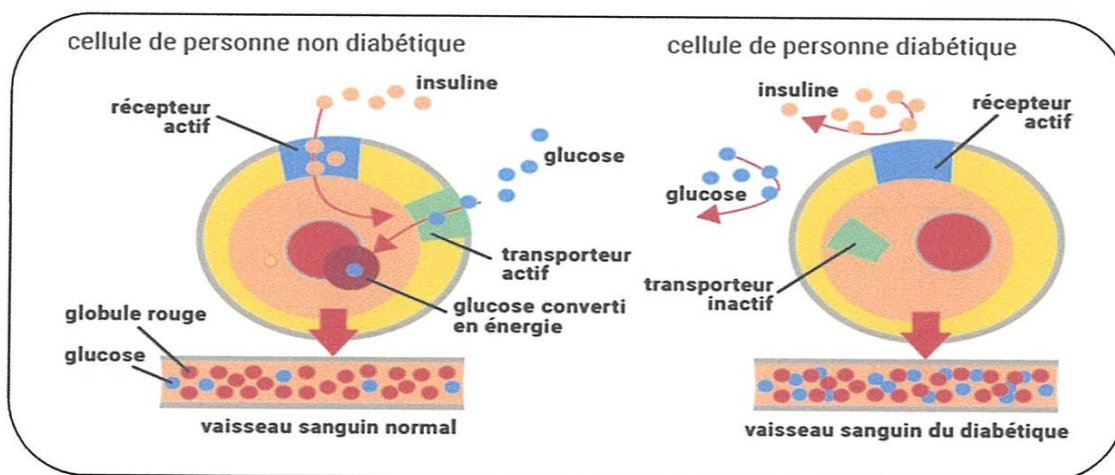


Figure 1.7. L'insulinorésistance [15]

Avec l'âge, les cellules peuvent progressivement faire montre d'une résistance à l'action de l'insuline. Trop fréquemment sollicitées, leurs capacités de réaction s'émeussent : l'insulinorésistance est en route. Simultanément, le pancréas peut, de son côté, faire montre d'une moindre vitalité avec le passage des ans. Il continue à fabriquer de l'insuline mais en quantité ou qualité insuffisantes : l'insulinopénie est en chemin [14].

4.2.2.2. Circonstances de découverte

Le diabète de type 2 est souvent découvert très tardivement : les premiers symptômes (envie d'uriner plus fréquente et soif plus abondante) ne surviennent que si la glycémie est déjà bien élevée, donc après plusieurs années. Sinon, la glycémie modérément élevée n'entraîne aucune manifestation perceptible. La maladie est dite silencieuse. L'hyperglycémie entraîne des complications sournoises qui, elles aussi, sont longtemps silencieuses. Il faut donc aller au-devant du diagnostic par un dépistage, surtout chez les personnes les plus exposées. Une fois le diagnostic réalisé il faut rechercher des complications silencieuses par des examens approfondis, et il faut motiver le patient à se traiter, lui qui ne se sent pas malade [11].

4.2.2.3. Facteurs de risques dans le diabète de type 2

La présence d'un ou plusieurs facteurs de risque chez une personne multiplie les risques de développer un diabète.

- *l'âge* : le risque de diabète de type 2 augmente avec l'âge. Actuellement, la tranche d'âge la plus touchée par le diabète est celle des 40 à 59 ans. 5% des personnes ont ce diabète après 45 ans et 10%, après 65 ans.

- *l'hérédité* ou prédisposition familiale. En effet, l'existence d'un père ou d'une mère diabétique multiplie le risque de survenue de la maladie par deux. De même, un quart des frères et sœurs d'un diabétique de type 2 sont ou seront atteints. A savoir, chez les vrais jumeaux, si l'un souffre de diabète, l'autre présente un risque de presque de 100% d'être touché.

- *l'obésité* : favorise l'apparition du diabète de type 2 : les personnes ayant un I.M.C. (Indice de Masse Corporelle) supérieur à 30 (donc qualifiées d'obèses) ont environ 10 fois plus de risque de devenir diabétique [16].

4.2.3. Diabète gestationnel

On parle de diabète gestationnel (DG) lorsque le diabète est diagnostiqué pour la première fois durant la grossesse. Ce type de diabète se développe généralement à un stade avancé de la grossesse en raison de l'incapacité de l'organisme à fabriquer et à utiliser toute l'insuline nécessaire pour la grossesse.

Comme le diabète gestationnel se développe généralement à un stade avancé de la grossesse, le bébé est déjà bien formé, mais toujours en pleine croissance. Le risque pour le bébé est donc moindre que dans le cas où la mère souffre d'un diabète de type 1 ou de type 2 avant la grossesse. Les femmes atteintes de DG doivent toutefois contrôler leur taux de glycémie afin de minimiser les risques pour le bébé. Une alimentation saine permet généralement d'aboutir à un tel contrôle, mais de l'insuline ou des médicaments oraux peuvent également s'avérer nécessaires.

Le diabète gestationnel développé par la mère disparaît généralement après la naissance. Les femmes qui ont présenté un DG ont toutefois plus de risques de développer le diabète de type 2 plus tard dans la vie. Les bébés nés de mères atteintes de DG ont également plus de risques d'être obèses et de développer le diabète de type 2 à l'âge adulte [17].

4.3. Diagnostic

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie réalisée soit à jeun, soit deux heures après ingestion de 75 grammes de glucose (test d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO)). Les critères diagnostiques du diabète revus par l'OMS en 1999 indiquent que le diagnostic peut être établi de trois façons différentes :

- Présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) et glycémie (sur plasma veineux) $\geq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L),
- Glycémie (sur plasma veineux) après un jeûne de 8 heures $\geq 1,26$ g/L (7,0 mmol/L),
- Glycémie (sur plasma veineux) à deux heures de l'HGPO $\geq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L).

En l'absence de symptômes cliniques, le diagnostic de diabète, avant d'être retenu, doit être confirmé par une deuxième mesure montrant un nouveau résultat anormal.

Le plus souvent, l'hyperglycémie modérée est asymptomatique. On peut constater parfois une discrète perte de poids (1 à 3 kg) et une asthénie, mais le malade peut se sentir

parfaitement bien. Le syndrome cardinal diabétique, qui comporte polyuropolydipsie, amaigrissement, hyperphagie, n'existe que pour des glycémies supérieures à 3 g/l. Il existe alors une glycosurie importante, responsable de polyurie osmotique, entraînant à son tour une polydipsie [18].

4.4. Complications du diabète

Les personnes atteintes de diabète sont exposées à un risque plus important de développer divers problèmes de santé invalidants et potentiellement mortels que celles qui n'en sont pas atteintes. Une glycémie élevée en permanence peut être à l'origine de maladies graves touchant le système cardiovasculaire, les yeux, les reins et les nerfs. Le diabète est une cause majeure de maladies cardiovasculaires, de cécité, d'insuffisance rénale et d'amputation des membres inférieurs. En outre, les personnes atteintes de diabète sont davantage exposées aux infections [18].

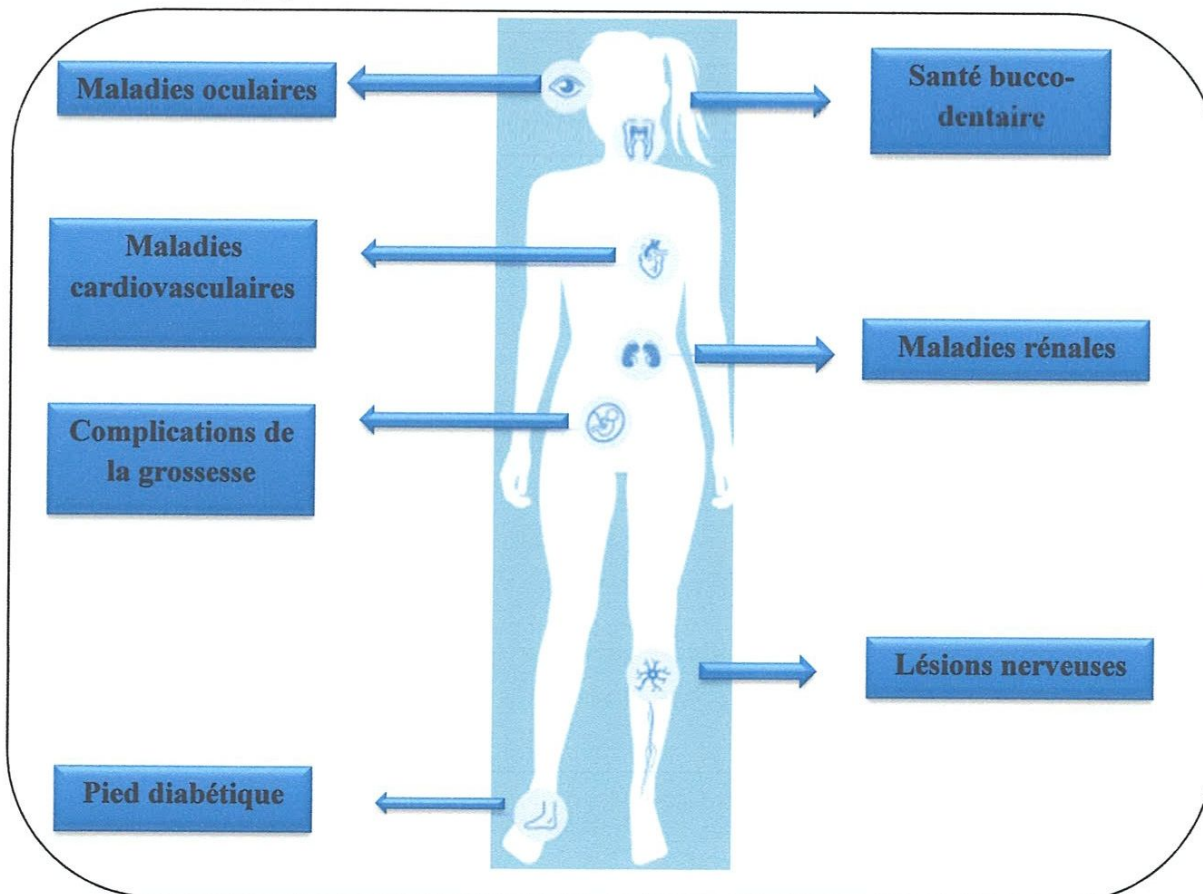


Figure 1.8. Complications liées aux diabètes

4.5. Prévention des complications

Toutes les complications majeures du diabète ont en commun de ne pas être inévitables. Leur prévention est possible par une bonne maîtrise de la glycémie, de la pression artérielle et de la cholestérolémie. Celle-ci nécessite un degré élevé d'éducation de la personne atteinte de diabète dans la gestion de sa maladie ainsi que l'accès à l'insuline, aux antidiabétiques oraux et à l'équipement de surveillance. Les personnes atteintes de diabète devraient être soutenues par des professionnels de la santé dûment qualifiés ainsi que des systèmes de santé qui permettent des tests sanguins réguliers et des examens des yeux et des pieds [1318].

4.6. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique

Le diabète ne se guérit pas. Cependant, il peut se contrôler. Le principal objectif du traitement consiste à prévenir les complications diabétiques à courte et à longue échéance. Le traitement par insuline est nécessaire pour la survie des diabétiques de type 1. Les diabétiques de type 2 peuvent être traités par des mesures hygiéno-diététiques associées à des antidiabétiques oraux ou encore à de l'insuline.

Ainsi, les médicaments réduisant l'hyperglycémie peuvent être classés en trois groupes:

- les insulino-mimétiques directs qui activent les récepteurs de l'insuline (insuline);
- les insulino-mimétiques indirects qui augmentent la libération d'insuline comme les sulfamides hypoglycémiantes ou potentialisent l'effet de l'insuline comme la metformine;
- les médicaments qui agissent directement sur le métabolisme du glucose [19].

Parmi les antidiabétiques les plus utilisés, notre choix s'est porté sur les sulfamides hypoglycémiantes. A cet effet, le chapitre 2 fera l'objet d'une étude bibliographique sur ces hypoglycémiantes oraux.

5. REFERENCES

- [1] [http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(11\)00591-2/pdf](http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(11)00591-2/pdf)
- [2] <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr31/fr/>
- [3] https://www.google.dz/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiw_qLOns7TAhVBvRoKHddgAroQFggoMAI&url=http%3A%2F%2Farchive.bu.univ-nantes.fr%2Fpollux%2Ffichiers%2Fdownload%2F569d0f56-ca96-41dc-b6e2-3c3a6091991d&usq=AFQjCNGOyLv0jwk0b_GYgVrG4W2DcSKAPA
- [4] <http://thesesante.ups-tlse.fr/1159/1/2015TOU32103.pdf>
- [5] <http://docplayer.fr/8618060-Republique-algerienne-democratique-et-populaire-universite-abou-bakr-belkaid-tlemcen-faculte-des-sciences-departement-d-informatique.html>
- [6] https://www.google.dz/search?q=Le+cercle+universel+bleu,+symbole+du+diab%C3%A8te&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwibh9HW_M7TAhUBOhoKHUoC7kQ_AUIClgB&biw=1093&bih=530&dpr=1.25
- [7] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/>
- [8] https://www.google.dz/search?q=Qu%27est-ce-que+le+diab%C3%A8te%3F&espv=2&biw=1093&bih=530&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjz15Xb4K3SAhWLBxQKHba3C0oQ_AUIBygC#imgdii=ZBOfMLzOSEBdM:&imgcr=BaoQshTxbjFeM
- [9] <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete?gclid=CJa3l8f7q9ICFUYcGwodKhsE4g>
- [10] http://www.angcp.be/bxl/fr/journal2/archives2/jour_b68/data_b68/ag.htm
- [11] <http://www.hegp.fr/diabete/causetype1.html>
- [12] https://www.google.dz/search?q=Le+cercle+universel+bleu,+symbole+du+diab%C3%A8te&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwibh9HW_M7TAhUBOhoKHUoC7kQ_AUIClgB&biw=1093&bih=530&dpr=1.25#tbm=isch&q=Causes+du+diab%C3%A8te+de+type+1
- [13] <http://www.idf.org/fr/le-diabete?language=fr>
- [14] https://www.fcdccardio.org/Je_m_informe/Reduire-le_risque-cardio-vasculaire/le-diabete
- [15] https://www.google.dz/search?q=L%E2%80%99insulino%C3%A9sistance&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj6tvtuL_87TAhWtRoK11VtWDrcQ_AUIClgB&biw=1093&bih=530#imgcr=L1gz9nENHgpYqM
- [16] <http://www.docteurlic.com/maladie/facteurs-risque-diabete-non-insulino-dependant-type-2-DNID.aspx>
- [17] <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/fr/qu-est-ce-que-le-diabete?language=fr>
- [18] <file:///C:/Users/PC/Downloads/IDFAtlas2015FR.pdf>
- [19] Meltzer S., Leiter L., Daneman D., Gerstein H.C., Lau D., Ludwig S.: Clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. Canadian Diabetes Association. CMAJ (1998)

Chapitre 2

SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

1. INTRODUCTION

Les antidiabétiques regroupent tous les médicaments qui permettent de lutter contre le diabète sucré. Leur action consiste à réduire la glycémie, autrement dit le taux de sucre dans le sang. Ils sont indiqués lorsque le patient n'est pas parvenu à réduire sa glycémie malgré l'adoption d'un régime alimentaire adapté, la pratique d'une activité physique et la diminution des facteurs de risque (alcoolisme, tabagisme).

Les médicaments antidiabétiques oraux peuvent être prescrits seuls, associés entre eux ou avec de l'insuline. Le diabétique doit respecter scrupuleusement les doses prescrites ainsi que les horaires auxquels ces médicaments doivent être pris. Il existe plusieurs classes de médicaments antidiabétiques oraux, parmi lesquelles les biguanides, les sulfamides hypoglycémiants, les glinides et les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase.

Les sulfamides hypoglycémiants constituent la famille la plus ancienne des antidiabétiques oraux. Elles restent d'actualité malgré l'apparition de nouvelles molécules [1].

2. NAISSANCE DES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

L'une des plus belles pages de la pharmacologie s'ouvrit au matin du 27 mars 1942, lorsque Marcel Janbon (1898-1996), médecin-chef de la clinique des maladies infectieuses de l'hôpital Saint-Eloi de Montpellier, attribua les troubles neuromusculaires et le coma profond - parfois mortel - ayant affecté treize patients atteints de typhoïde à une hypoglycémie sévère et prolongée qu'il tint pour consécutive à l'expérimentation du 2254RP, un nouvel antibiotique de la famille des sulfamides, synthétisé dans l'Allemagne d'avant-guerre par vonKemmel et Kimming, qu'il testait depuis août 1941 pour le compte du laboratoire Rhône-Poulenc. Audacieux, Janbon n'hésita pas à administrer le produit, à faible dose, à dix sujets sains, et constata qu'il induisait une décroissance glycémique rapide, découvrant ainsi l'existence d'un médicament exerçant une action hypoglycémiante par voie orale. Il proposa à un collègue montpelliérain, Auguste-Louis Loubatières (1912-1977), alors chef de travaux du professeur Louis Hédon (1895-1947) et travaillant sur le diabète expérimental chez le chien pancréatectomisé, de préciser l'action hypoglycémiante de ce produit.

Montrant dès juin 1942 que le 2254RP induisait une hypoglycémie intense chez le chien ayant conservé son pancréas mais n'avait pas d'action chez l'animal privé de son pancréas, Loubatières eut immédiatement l'une de ces intuitions qui révolutionne l'histoire des sciences : celle que le sulfamide agissait non pas sur le foie mais sur le pancréas, en stimulant la sécrétion d'insuline. L'armée allemande envahit Montpellier en novembre : elle occupa le laboratoire et Loubatières poursuivit ses expérimentations dans les soupentes de l'Institut de Chimie. Ayant, dès 1946, pu confirmer son hypothèse, il suggéra qu'un tel médicament permettrait de traiter le diabète lié à une « paresse des mécanismes insulino-sécréteurs » et constituerait une alternative d'emploi facile à l'unique antidiabétique alors connu : l'insuline. Ses travaux ne furent reconnus par la communauté scientifique française que lorsque, dans les années 1950, le physiologiste argentin Bernardo Alberto Houssay (1887-1971) et l'endocrinologue canadien Charles H. Best (1899-1978) en confirmèrent la pertinence et l'originalité.

La recherche clinique sur les sulfamides hypoglycémisants ne fut pas poursuivie en France, le laboratoire Rhône-Poulenc ne croyant alors pas en l'avenir de ces produits moins puissants que l'insuline : c'est en Allemagne que l'histoire continua lorsqu'en 1954, Karl Joachim Fuchs et Hans Franke, observèrent à leur tour des hypoglycémies avec un nouveau sulfamide, le BZ55, qu'ils testaient à Berlin dans les pneumopathies. Ce composé, connu comme carbutamide (Glucidoral, disponible jusqu'en 2012), ne fut pas agréé aux Etats-Unis en raison d'un index thérapeutique jugé défavorable par la FDA (Food and Drug Agency) : il n'en inaugura pas moins le traitement oral du diabète. Un dérivé proche, le tolbutamide (Orinase) fut par contre agréé peu après aux Etats-Unis où il fut suivi par diverses autres molécules telles le chlorpropamide, le glibenclamide ou le glipizide [2].

3. FAMILLE CHIMIQUE

Les sulfamides constituent une très grande famille chimique de diverses molécules qui ont en commun un groupement sulfonamide ($-\text{SO}_2-\text{NH}_2$). On peut les diviser en trois groupes (Schéma 2.1), les sulfonylarylamines où le groupement sulfonamide est fixé sur un cycle benzène comportant une fonction amine ($-\text{NH}_2$) en position 4 (arylamine), les non sulfonylarylamines où le groupement sulfonamide est fixé sur un cycle benzène ou un autre cycle mais sans fonction amine en position 4, enfin un troisième groupe où le groupement sulfonamide n'est pas directement fixé sur un cycle benzène (Figure 2.1).

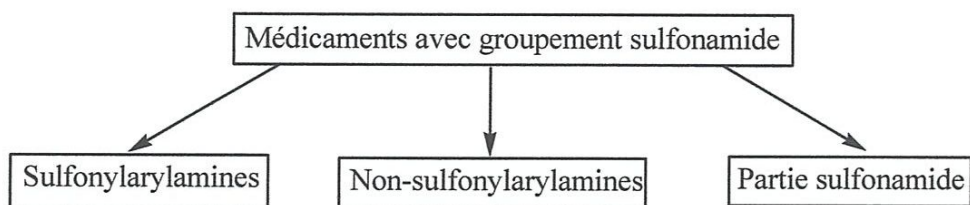


Schéma 2.1. Famille des sulfamides

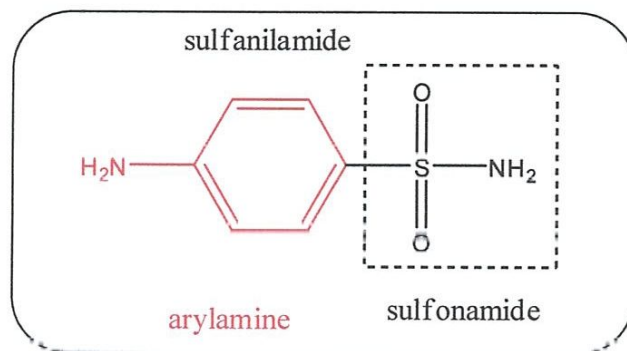


Figure 2.1. Sulfanilamide

Dans ce mémoire nous nous intéresserons aux sulfamides hypoglycémiant, qui appartiennent au groupe des non sulfonylarylamines où le groupement sulfonamide est fixé sur un cycle benzène mais sans fonction amine en position 4.

Les sulfamides hypoglycémiant représentent une des classes principales des antidiabétiques oraux. Après l'insuline, les sulfamides sont les médicaments les plus anciennement utilisés dans le traitement du diabète. Ce sont les premiers activateurs de la sécrétion d'insuline à être connus.

Tous les sulfamides hypoglycémiant sont des sulfonylurées (Figure 2.2). Les sulfamides hypoglycémiant ont une structure chimique se rapprochant des sulfamides antibactériens. Elles ont toutes un noyau urée central portant deux chaînes : une aromatique de type phényle et l'autre aliphatique linéaire ou cyclique. C'est la partie hydrophile, qui est commune aux sulfonylurées, qui a un effet hypoglycémiant. La partie hydrophobe qui caractérise les différents agents médicamenteux intervient dans l'affinité de la liaison avec la membrane cellulaire [3].

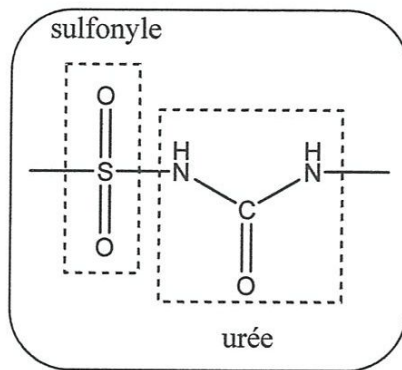


Figure 2.2. Groupe sulfonylurée

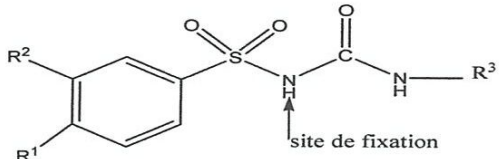


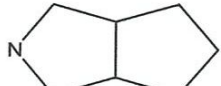
4. MOLECULES DE LA PREMIERE ET DE LA DEUXIEME GENERATION

Selon leur polarité et leur liposolubilité, l'on distingue les sulfamides de la première génération de ceux de la seconde génération, doués de propriétés hypoglycémiantes plus puissantes [3,4].

4.1. Sulfamides de la première génération

Les sulfamides de la première génération (Tableau 2.1) nécessitent des posologies élevées contrairement à ceux de la seconde génération (Tableaux 2.1 et 2.2). Leur structure a été évaluée et s'est traduite par la suppression du groupe aminé caractéristique des sulfamide antibactériens. Le groupe sulfonylurée constitue le pharmacophore (groupe NH) et représente le site de fixation aux récepteurs situés sur les îlots de Langerhans [5].

Tableau 2.1. Sulfamides hypoglycémiant de la première génération

					
D.C.I	SPECIALITE	R ¹	R ²	R ³	Posol.mg 24h Ad.vo
Carbutamide	GLUCIDRAL	NH ₂	H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	500
Métabutamide	SUCRIDA	H	NH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	500
Tolbutamide	DOLIPOL	CH ₃	H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	500 – 2000
Phenbutamide	DIAPERUS	H	H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	1000 – 2000
Chlorpropamide	DIABINESE	Cl	H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	250 – 500
Glyelamide	DIABORAL	CH ₃	H		500 – 1000
Métahexamide	ISODIANE	CH ₃	NH ₂		100 – 200
Gliclazide	DIAMICRON	CH ₃	H		80 – 100

4.2. Sulfamides de la seconde génération

Les sulfamides de la seconde génération (Tableau 2.2) sont plus actifs que ceux de la première génération et nécessitent des posologies plus faibles. Leur structure présente deux sites de fixation aux récepteurs au niveau du groupe amide et du groupe sulfonylurée (groupe NH) [5].

Tableau 2.2. Sulfamides hypoglycémiant de la deuxième génération

D.C.I	SPECIALITE	Ar	R ²	Posol.mg v.o.Ad
Glibenclamide	DAONIL EUGLUCON			2,5 – 15
Glipizide	MINIDIAB OZIDIA			2,5 – 15
Glimépride	AMAREL			1 – 4

4.3. Relation structure activité

Le groupement sulfamide $-\text{SO}_2\text{-NH}-$ est nécessaire à l'activité hypoglycémiant. Les dérivés de la première génération comportent un radical R^1 de faible masse moléculaire ($\text{H}, \text{CH}_3, \text{NH}_2$) ; ceux de la seconde génération les plus actifs, ont des substituants R^3 plus lourds et nécessitent des posologies plus faibles. Tous les dérivés comportent un groupe à caractère lipophile R^3 . Ainsi, leurs caractéristiques pharmacocinétiques sont variables selon le composé.

5. MÉDICAMENTS EXISTANTS, VOIE D'ADMINISTRATION ET MODE D'ACTION

De nombreuses molécules composent cette classe pharmacologique, les principales étant le gliclazide, le glimepiride et le glibenclamide.

Leur mode d'administration se fait par voie orale, en une à 3 prises journalières selon les molécules. Elles sont toutes métabolisées par le foie et peuvent être utilisées en cas d'insuffisance rénale [6].

Les sulfamides hypoglycémiant stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas en les sensibilisant à l'action du glucose sans influencer sa synthèse [7]. Ils

améliorent également la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline ; ils stimulent le transport de l'insuline et son utilisation par les cellules musculaires et adipeuses [5].

6. PREPARATION D'UN SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT [5]

Deux voies de préparation sont représentées ci-dessous :

1. Par chauffage d'un sulfamide avec une urée substituée (n-butylurée) :

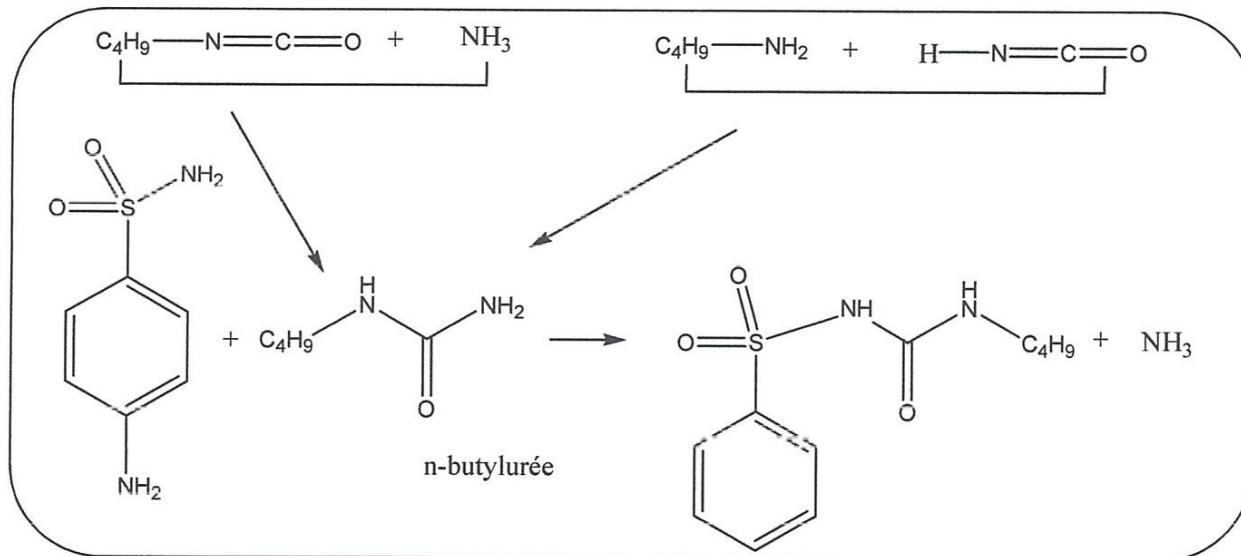


Schéma 2.2. Préparation d'un sulfamide hypoglycémiant par chauffage (voie 1)

2. Par condensation:

- d'un sulfamide sur un isocyanate d'alkyle;
- ou d'une amine sur un isocyanate de benzènesulfonyle.

7. REFERENCES

- [1] <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/contents/212-antidiabetiques-oraux>
- [2] http://www.pharmacie-rullier.fr/spip.php?page=imprimer_articulo&id_article=514
- Tchobrousky G., Slama G., Assan R.: Traité de diabétologie. Paris : Ed. Pradel, 713-26 (1990)
- [3] Levine R.:Sulfonylureas: background and development of the field. Diabetes Care, 7 (1): 3-7 (1984)
- [4] www.universalis.fr/encyclopedie/sulfamides-et-sulfones
- [5]https://books.google.dz/books?id=VZv1AQAAQBAJ&pg=PA120&lpg=PA120&dq=la+chimie+des+sulfonylur%C3%A9es&source=bl&ots=GO7bdb9nTK&sig=7V1pviKEoC4fMCdRxYNpx7TJLDo&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwjv7s_T9q_TAhXIShQKHSwQAF0Q6AEIPTAE#v=onepage&q=la%20chimie%20des%20sulfonylur%C3%A9es&f=false Guide de chimie médicinale et médicaments PAGE 123
- [6] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/sulfamides-hypoglycemiant>
- [7] Owens D.R., Luzio S.D., Ismail I.: Increased prandial insulin secretion after administration of a single preprandial oral dose of repaglinide in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care.23:518-523(2000)

Chapitre 3

COMPLEXES DES METAUX DE TRANSITION

1. GENERALITES [1,2]

1.1. Métaux de transition

Un élément (métal) de transition est un élément (respectivement métal) qui forme un ou plusieurs ions stables avec des orbitales d incomplètes.

Alcalins	K	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^1$
Alcalino-terreux	Ca	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2$
Eléments du bloc d	Sc	$[Ar] 3d^1 4s^2$
	Ti	$[Ar] 3d^2 4s^2$
	V	$[Ar] 3d^3 4s^2$
	Cr	$[Ar] 3d^5 4s^1$
	Mn	$[Ar] 3d^5 4s^2$
	Fe	$[Ar] 3d^6 4s^2$
	Co	$[Ar] 3d^7 4s^2$
	Ni	$[Ar] 3d^8 4s^2$
	Cu	$[Ar] 3d^{10} 4s^1$
	Zn	$[Ar] 3d^{10} 4s^2$

1.2. Complexes des métaux de transition

Un composé de coordination (ou un complexe) est un édifice moléculaire formé d'un centre métallique entouré de groupes donneurs d'électrons appelés ligands.

Suivant la nature et la charge de chacun des composants du complexe, celui-ci peut être neutre, chargé positivement ou négativement. Le plus souvent, le métal est chargé positivement (oxydé). Les ligands qui peuvent être soit des ions, des atomes ou des molécules sont soit neutres, soit chargés négativement.

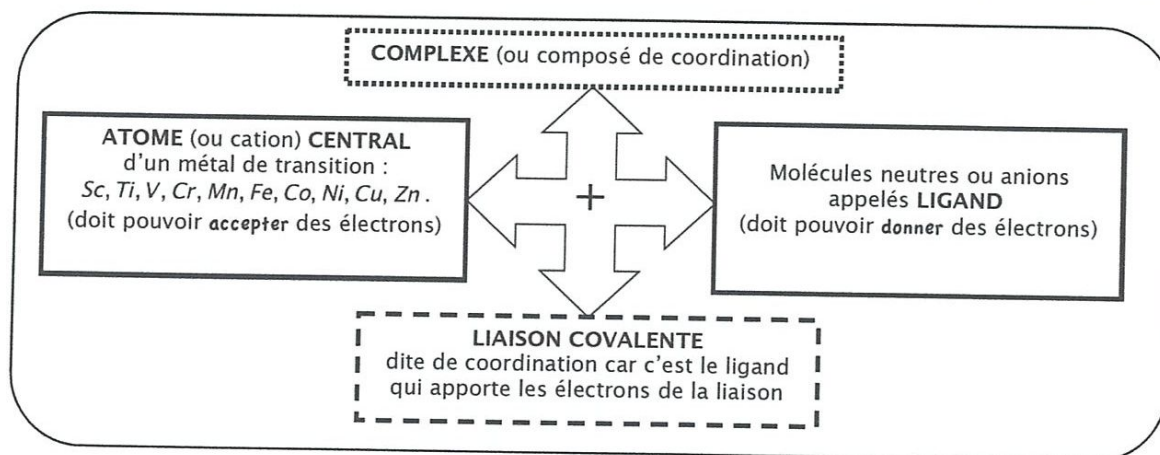
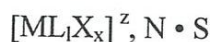


Figure 3.1. Structure des complexes [3]

Les composés de coordination constituent une partie importante de la chimie. Elle est à l'origine de la chimie organométallique, ainsi que de la chimie bioorganique et bio-inorganique.

1.3. Nomenclature

1.3.1. Notation



M est le cation (métal) central

L sont les *l* ligands anioniques

X sont les *x* ligands neutres

z est la charge globale du complexe

Si le complexe possède une charge, on peut le retrouver accompagné de son ion complémentaire **N**, en formant un sel. On peut aussi parfois noter sa sphère de solvatation **S**.

1.3.2. Dénomination

On nomme les ligands par ordre alphabétique, avec le suffixe "a" à la fin de leur nom. On écrit ensuite le nom du métal, suivi de son nombre d'oxydation entre parenthèses. Si le complexe est *chargé*, on rajoute "ate" au nom du métal.

Lorsque le ligand est présent plusieurs fois autour du cation central, on rajoute les préfixes di, tri, tétra, etc ... Pour signaler que le ligand est multidentate, on ajoute bis, tris, tetrakis, etc. ...

2. TYPES DE LIGANDS

Les ligands (ou coordinats) sont classés selon leur structure et le nombre d'atomes donneurs (leur nombre d'atomes formant des liaisons avec le métal).

2.1. Nombre de liaisons (coordinences)

Un même ligand peut parfois former plusieurs liaisons avec le cation central. On dit qu'il est polydenté.

2.2. Ligands chélatants

Un ligand **chélatant** est un ligand qui se lie plusieurs fois avec le cation. La plupart du temps, un complexe possédant un cation chélatant est beaucoup plus stable que s'il possédait les anions monodentés correspondants.

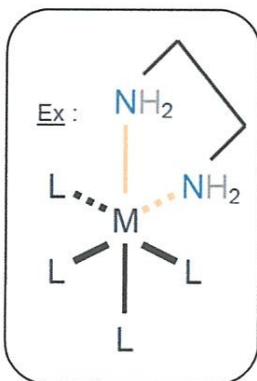


Figure 3.2. Exemple de ligand chélatant

2.3. Ligands pontants

Un ligand pontant lie plusieurs cations différents. Les plus courants sont OH^- , S^{2-} , CO_3^{2-} et NH_2^- .

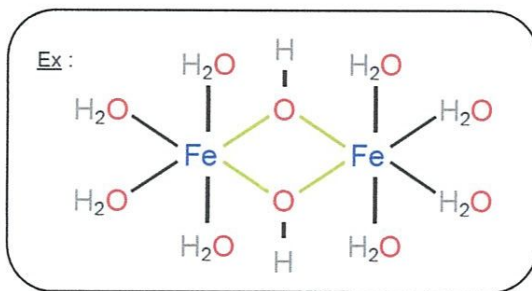


Figure 3.3. Exemple de ligand pontant

2.4. Ligands ambidentés

Un ligand ambidenté possède deux atomes différents qui peuvent être donneurs de doublets, sans qu'ils puissent former d'anneau chélatant.

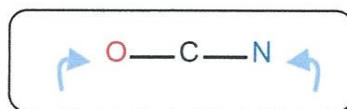


Figure 3.4. Exemple de ligand ambidenté

2.5. Quelques ligands

- Monodentés : Halogénures (F^- , Cl^- , Br^- , I^-), eau (H_2O), thiocyanure (SCN^-).
- Bidentés (forment un anneau chélatant) : Oxalate ($OOCCOO^{2-}$ *ox*), éthylène diamine ($NH_2CH_2CH_2NH_2$ *en*).
- Tetradentés : porphyrine.
- Hexadentés : EDTA cette molécule peut chélater un cation métallique six fois.

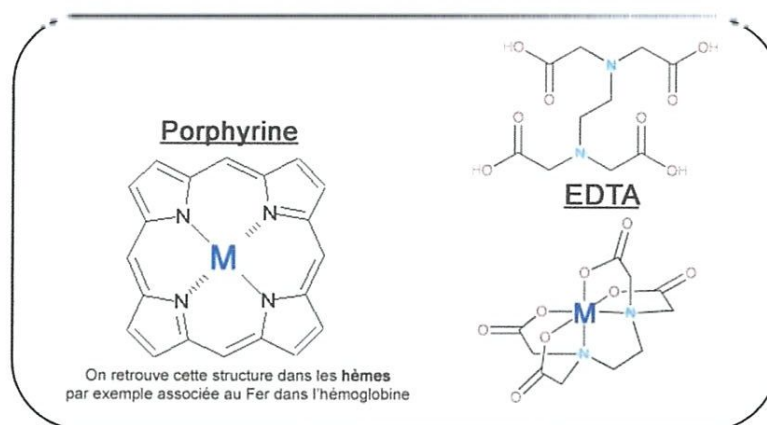


Figure 3.5. Exemples de ligands tetradenté et hexadenté

3. TYPES DE COMPLEXES

La classification des complexes se base sur le nombre d'ions (ou d'atomes) centraux qu'ils comportent.

Un complexe peut comporter plusieurs atomes métalliques. On parle de clusters métalliques s'il existe des liaisons $M-M$, sinon de complexes cages s'il n'y a pas de liaison $M-M$.

Les complexes organisés autour d'un seul ion central sont des complexes monométalliques (on dit aussi mononucléaires). Si l'entité complexe comporte deux ou plusieurs ions métalliques on la désigne par les termes : bimétallique (binucléaire), trimétallique (trinucléaire), polymétallique (polynucléaire).

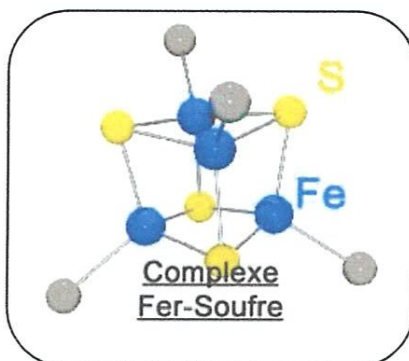


Figure 3.6. Complexe Fer-Soufre

4. COORDINENCE ET GEOMETRIE [3]

Trois facteurs influencent principalement la coordinence d'un complexe : la taille de l'atome central, les interactions stériques et les interactions électroniques.

4.1. Faibles coordinences

Les coordinences faibles (1, 2 ou 3) sont rares. Les coordinences 2 ont une géométrie linéaire, les coordinences 3 ont une géométrie trigonale plane (Figure 3.7).

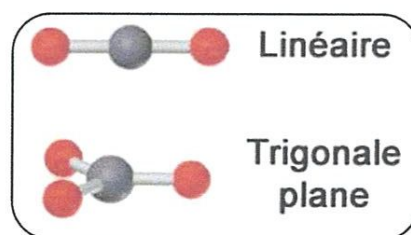


Figure 3.7. Géométries linéaire et trigonale plane

4.2. Coordinence 4

C'est une coordinence très répandue. Les ligands peuvent s'organiser de manière tétraédrique ou plan carré. La forme tétraédrique est favorisée, elle est moins encombrée (Figure 3.8).

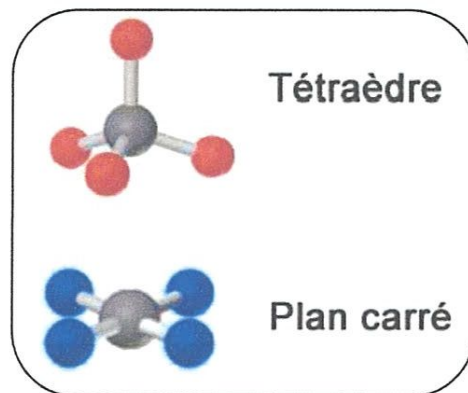


Figure 3.8. Géométries tétraédrique et plan carré

4.3. Coordinence 5

Les complexes de coordinence 5 peuvent adopter une forme **pyramide à base carrée** ou **bipyramide trigonale** (Figure 3.9).

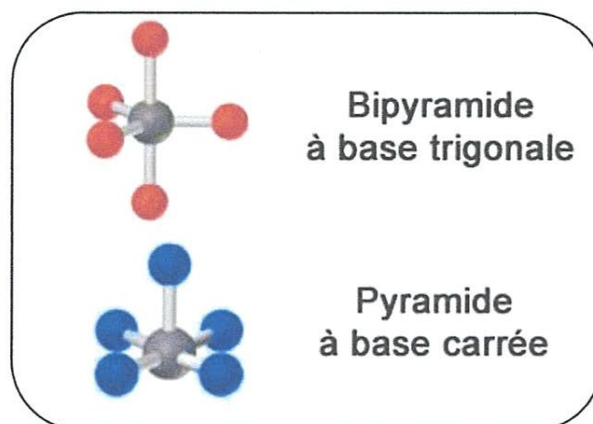


Figure 3.9. Géométries bipyramide trigonale et pyramide à base carrée

4.4. Coordinence 6

La majorité des composés de coordination sont hexacoordinés. La structure adoptée est en général un octaèdre (Figure 3.10), plus ou moins régulier. On forme quelque fois un prisme triangulaire.

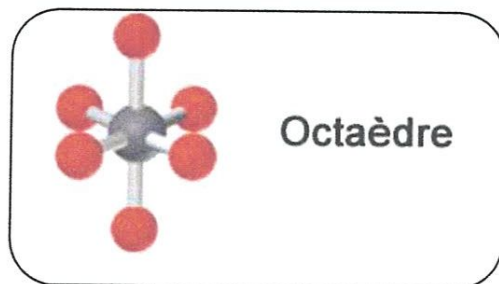


Figure 3.10. Géométrie octaédrique

4.5. Coordinences plus élevées

Les coordinences plus élevées correspondent à des cations de plus en plus gros, qui acceptent plus de ligands. Ceux-ci doivent en retour être aussi plus petits.

- **Coordinance 7 : bipyramide pentagonale ou octaèdre coiffé**
- **Coordinance 8 : dodécaèdre**

5. METHODES DE CARACTERISATION DES COMPLEXES [4]

Parmi les méthodes les plus utilisées pour la caractérisation des complexes on peut citer :

- la spectroscopie IR.
- la résonance magnétique nucléaire RMN.
- la diffraction des rayons X sur monocristal.

6. APPLICATIONS DES COMPLEXES [5]

Les complexes métalliques ont une importance capitale en chimie et interviennent dans beaucoup de domaines d'avant-garde.

6.1. Catalyse

La configuration des ligands autour d'un centre métallique, la possibilité d'échanger des ligands et la capacité de certains métaux à s'insérer dans des liaisons covalentes (en particulier les liaisons multiples) de façon réversible rend les complexes métalliques extrêmement utiles en catalyse. En effet, la coordination à un centre métallique abaisse l'énergie d'activation de réaction par formation d'un ou plusieurs complexes intermédiaires et influe sur la sélectivité de la réaction. Dans la nature, il y a aussi des complexes métalliques

7. REFERENCES

- [1] https://chimie-sciences.univ-amu.fr/sites/chimie-sciences.univamu.fr/files/resume_inorga_15-16_complet.pdf
- [2] <http://remy.duperray.free.fr/downloads-3/files/COURS-Equilibre-complexe.pdf>
- [3] <http://mon.ftp.a.moi.chez-alice.fr/Ecole/LSM3/Chimie/Coord1.pdf>
- [4] http://www.edu.upmc.fr/chimie/chiminorga/M1/MC402/CoursMC402_2007.pdf
- [5] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Complexe_\(chimie\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Complexe_(chimie))

CHAPITRE 4

PROTOCOLES

EXPERIMENTAUX

Chapitre 4

PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

1. CONDITIONS GENERALES

Les conditions indiquées ci-dessous sont valables pour tous les chapitres.

1.1. Solvants et réactifs

Les produits chimiques et solvants utilisés lors de toutes les études effectuées ont été employés sans autre purification, sauf indication contraire.

1.2. Méthodes de caractérisation

- Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur feuilles d'aluminium (0.2 mm) recouvertes de gel de silice Merck 60 F354. Les spots sont détectés à la lumière UV, et révélés par pulvérisation de ninhydrine dans l'éthanol, puis chauffage.
- Les points de fusion non corrigés ont été déterminés à l'aide d'un banc Kofler.
- Les spectres UV-visible ont été obtenus sur un spectrophotomètre UV-visible à double faisceau Shimadzu model UV1800, à température ambiante. Les longueurs d'onde maximales sont obtenues directement par un balayage entre 200 et 900 nm. Des cuves en quartz de 1cm de trajet optique sont utilisées.
- Les spectres IR ont été effectués sur un spectromètre Perkin-Elmer FT-IR spectrometer, les bandes d'absorption sont exprimées en cm^{-1} .
- Les voltampérogrammes ont été déterminés à l'aide d'un Potentiostat de type VersaSTAT 3, marque Princeton Applied Research.

2. EXTRACTION ET CARACTERISATION DU PRINCIPE ACTIF [1]

2.1. Extraction et décantation

2.1.1. Principe

L'extraction liquide-liquide est une technique de séparation, consistant en une extraction par transfert entre deux phases liquides. Elle repose sur la différence d'affinité d'un soluté entre deux phases non-miscibles entre elles. L'extraction liquide-liquide permet de transférer un soluté d'une phase liquide à une autre phase liquide non-miscible à la première. En chimie organique, on utilise habituellement une phase aqueuse et une phase organique.

2.1.2. Protocole

Le principe actif a été isolé par extraction liquide-liquide (cyclohexane-eau), à partir de la formulation médicamenteuse commercialisée DIAPHAG contenant 80×60 mg/boîte de gliclazide, selon le protocole suivant (Figure 4.1) :

- 1) On ajoute à la phase à extraire (phase aqueuse) un volume à peu près équivalent de la phase d'extraction.
- 2) On introduit la solution à extraire et le solvant d'extraction dans une ampoule à décanter à l'aide d'un entonnoir à liquide.
- 3) Après avoir bouché l'ampoule, on la tient retournée, à deux mains, et on agite énergiquement. Il faut prendre soin de dégazer entre chaque agitation pour éviter une surpression dans l'ampoule.
- 4) Il faut déboucher l'ampoule lorsqu'on la repose sur son support, toujours pour éviter une surpression. On doit ensuite laisser décanter les phases.
- 5) On récupère ensuite les deux phases séparément.

On recommence l'extraction de la phase aqueuse avec une nouvelle fraction de phase organique. Une fois l'extraction terminée, on réunit toutes les phases organiques pour le séchage.

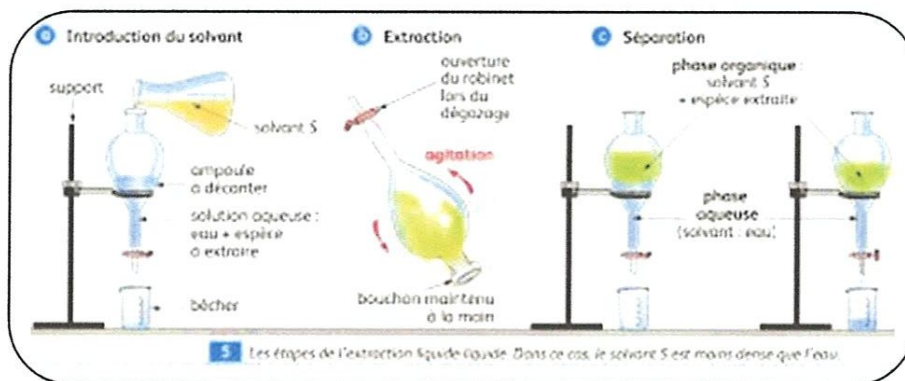


Figure 4.1. Protocole d'extraction liquide-liquide à l'ampoule à décanter

2.2. Séchage

2.2.1. Principe

On procède après la décantation au séchage de la phase organique afin d'éliminer les dernières traces d'eau. Pour ce faire, on a utilisé du sulfate de magnésium anhydre MgSO_4 . Il s'agit d'un solide très hydrophile. Lorsque cette poudre est versée sur une phase organique humide, elle capte l'eau et s'agglomère : $\text{MgSO}_4(\text{s}) + \text{H}_2\text{O}(\text{l}) \rightarrow \text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

2.2.2. Manipulation

- 1) On commence par mettre une ou deux spatules de MgSO_4 et agiter à l'aide d'une baguette de verre.
- 2) Si tout le sulfate de magnésium est coagulé, en ajouter puis agiter à nouveau.
- 3) Répéter l'opération jusqu'à ce que le sulfate de magnésium reste pulvérulent (reste en poudre, ne formant plus de bloc).

2.3. Filtration

Pour enlever le sel desséchant, la solution est filtrée à l'aide d'un entonnoir et d'un filtre plissé (Figure 4.2).

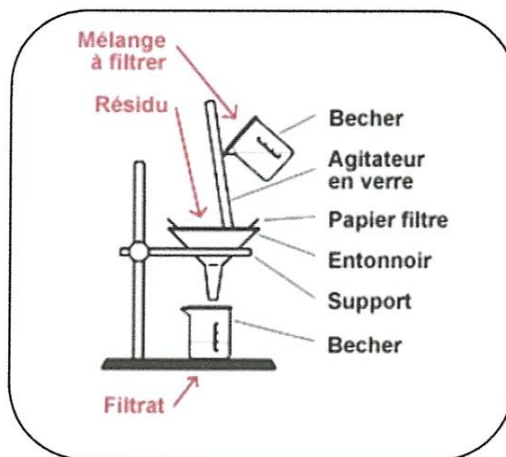


Figure 4.2. Filtration

2.4. Evaporation du solvant

2.4.1. Principe

La solution est filtrée directement dans un ballon taré. Le ballon ne doit pas être rempli plus que les 2/3. Pour récupérer notre produit brut, il ne reste plus qu'à évaporer le solvant. Cela se fait à l'évaporateur rotatif, aussi appelé rotavap (Figure 4.3).

L'évaporateur rotatif utilise une technique rapide et efficace de séparation : elle permet l'extraction d'un solvant dont la température d'ébullition est abaissée en travaillant sous pression réduite.

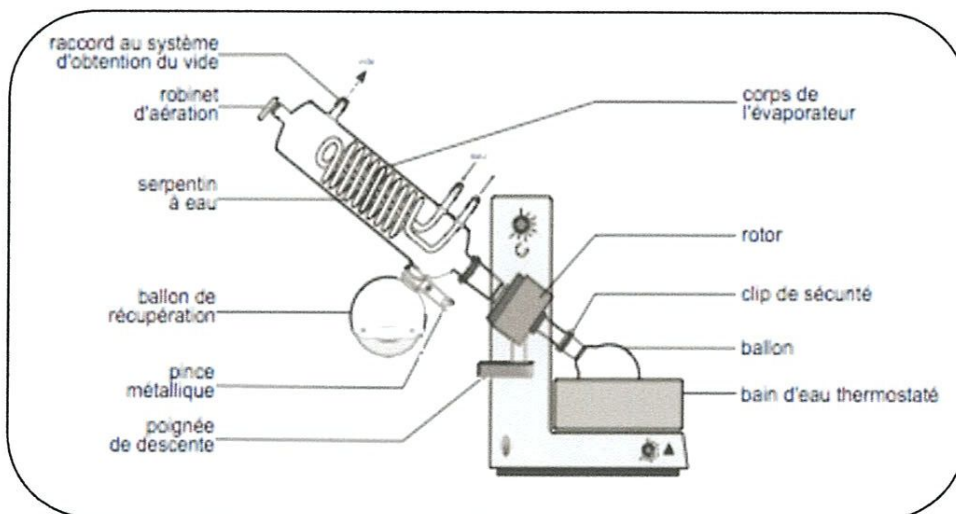


Figure 4.3. Evaporateur rotatif (rotavap)

2.4.2. Protocole

- Evaporation :

1) Faire circuler l'eau dans le réfrigérant.

2) Préchauffer le bain-marie.

3) Fixer le ballon, contenant le solvant à extraire, au conduit de vapeur à l'aide d'un clip adapté.

4) Déclencher le système d'obtention du vide.

5) Mettre le ballon en rotation.

6) Descendre le ballon pour le mettre en contact avec l'eau du bain-marie.

7) Fermer doucement le robinet de mise sous vide pour mettre l'ensemble de l'appareil sous pression réduite.

8) L'extraction commencée, on aperçoit des gouttes de solvant se condenser sur le réfrigérant et dans le ballon récepteur.

- Arrêt de l'évaporation :

1) L'extraction terminée, retirer le ballon du système de chauffage au bain-marie.

2) Attendre le refroidissement du ballon.

3) Couper la rotation.

4) Remettre l'ensemble à la pression atmosphérique en ouvrant *doucement* le robinet de mise sous vide.

5) Enlever le clip et retirer le ballon.

6) Fermer la trompe à eau et la circulation d'eau dans le réfrigérant.

- Fin de manipulation :

1) Vider le contenu du ballon récepteur dans le bidon de récupération de déchets chimiques approprié.

2) Eteindre le thermostat du bain-marie et le système de rotation.

2.5. Chromatographie sur couche mince CCM

2.5.1. Principe

Une fois le solvant évaporé, notre produit est obtenu sous forme de solide. C'est le moment idéal de faire une CCM. On peut réaliser une CCM pour vérifier la pureté d'un produit et/ou l'identifier. Parce que le rapport frontal d'un composé dans un éluant donné est une grandeur caractéristique.

Cette méthode est basée sur la plus ou moins grande affinité de chaque constituant pour la phase stationnaire (plaque de silice) et la phase mobile (éluant).

2.5.2. Protocole

- Préparation de la cuve :

1) Verser l'éluant (dichlorométhane CH_2Cl_2 /méthanol CH_3OH : 95/5) dans la cuve, sur une hauteur de 0.5 à 1 cm.

2) Fermer la cuve pour la saturer en vapeurs d'éluant.

3) La cuve est placée sur la pailleasse de manière à pouvoir y déposer la plaque et l'en ressortir sans avoir à déplacer la cuve.

- Préparation de l'échantillon :

1) Préparer l'échantillon à déposer (gliclazide) en le solubilisant dans du CH_2Cl_2 (une pointe de spatule dans 1mL).

- Préparation de la plaque (Figure 4.4):

1) Ne jamais mettre les doigts sur la plaque. On la saisit par les bords ou avec une pince.

2) A 1 cm du bas de la plaque, tracer à la règle un trait au crayon à papier (sans appuyer pour ne pas détériorer la couche de silice). Cette ligne est appelée ligne de dépôt.

3) Repérer avec le crayon l'emplacement de dépôt en indiquant succinctement en dessous de quoi il s'agit.

4) Effectuer le dépôt à l'aide d'un capillaire, placé perpendiculairement à la plaque de silice. La tâche ne doit pas excéder 2mm de diamètre.

5) Sécher la plaque à l'air ou à l'aide d'un sèche-cheveux.

- Elution de la plaque :

1) Déposer la plaque dans la cuve, le plus verticalement possible en prenant soin que la ligne de dépôt ne touche pas l'éluant

2) Refermer la cuve, et ne plus la déplacer pendant toute la migration de l'éluant.

3) Quand le front de l'éluant arrive à environ 1 cm du bord supérieur de la plaque, retirer la plaque de la cuve et repérer immédiatement le front de l'éluant par un trait de crayon.

4) Sécher la plaque au sèche-cheveux.

- Révélation de la plaque : Puisque la tâche n'est pas colorée, il faut révéler la plaque :

1) A la lampe UV : les plaques utilisées sont recouvertes d'une substance fluorescente, placée sous une lampe UV, la plaque émet une lumière verte. Les composés déposés sur la plaque absorbent le rayonnement UV, les dépôts apparaîtront ainsi sous la lampe UV sous forme de taches sombres.

2) A la ninhydrine : les taches sont révélés par pulvérisation de ninhydrine dans l'éthanol (0.1 %), puis chauffage.

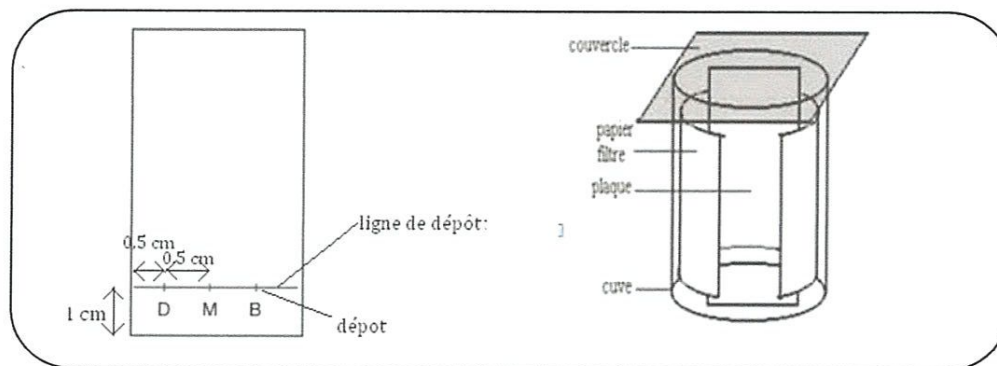


Figure 4.4. Préparation et élution de la plaque

2.6. Recristallisation

2.6.1. Principe

La purification des solides par recristallisation est basée sur leurs différences de solubilité dans un solvant judicieusement choisi. Le solvant de recristallisation idéal est celui pour lequel le produit à recristalliser est soluble à chaud et insoluble à froid, et les impuretés sont solubles aussi bien à chaud et à froid.

2.6.2. Protocole

L'acétonitrile est le solvant approprié ayant été choisi :

- 1) Placer le solide à purifier (gliclazide) dans un ballon bicol (ou tricol) après l'avoir recouvert du solvant de recristallisation (Figure. 4.5).
- 2) Porter à ébullition. Si tout le solide n'est pas dissout, on ajoute un peu de solvant grâce à l'ampoule de coulée.
- 3) Laisser le ballon revenir à température ambiante jusqu'à apparition des premiers cristaux.
- 4) Refroidir ensuite éventuellement à l'aide d'un bain d'eau ou de glace.
- 5) Une fois le produit à purifier cristallisé, ce dernier est ensuite filtré à froid puis séché pour enlever toute trace de solvant (étuve).
- 6) Vérifier la pureté des cristaux par mesure du point de fusion.

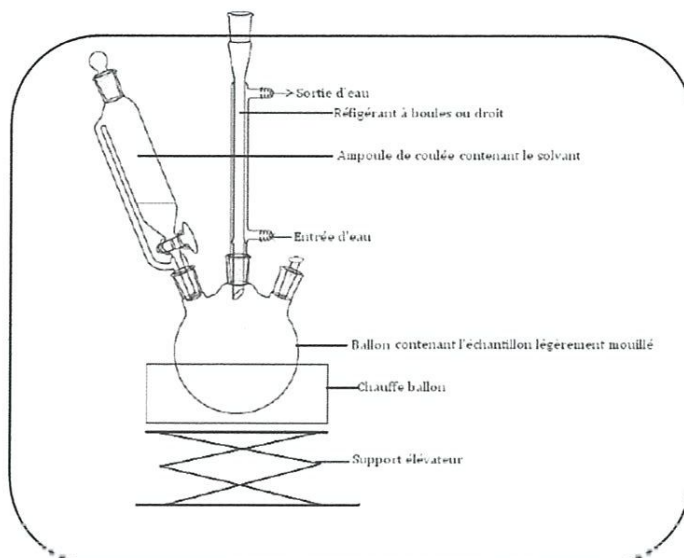


Figure 4.5. Montage de l'opération de recristallisation

2.7. Mesure du point de fusion

2.7.1. Principe

La température de fusion est caractéristique d'un produit pur. L'efficacité de la recristallisation est en général testée par prise des points de fusion des produits bruts et purifiés. La présence d'impuretés abaissant la température de fusion, il est facile de conclure sur l'efficacité de la purification.

2.7.2. Protocole

La température de fusion est mesurée sur le produit recristallisé et sec. Nous avons utilisé un banc Kofler (Figure 4.6) :

- Mettre sous tension le banc 30 minutes avant utilisation afin que la température se stabilise.
- La mesure s'effectue en 3 étapes :
 - détermination approximative de la température de fusion,
 - étalonnage du banc avec une substance étalon,
 - détermination précise du point de fusion.

- 1) Placer sur la plaque chauffante dans la zone froide, une pointe de spatule de substance en poudre à tester. Faire une ligne avec la poudre de sorte qu'elle fasse un angle d'environ 45°C. A l'aide d'une petite spatule, faire progresser lentement la substance

vers la zone chaude en conservant l'angle de 45 °C. Lorsque les premiers grains fondent, placer le stylet pour connaître la température approximative. Nettoyer le banc avec un coton imbibé d'alcool en partant de la zone chaude à la zone froide.

- 2) Procéder comme précédemment avec une substance étalon dont le point de fusion est le plus proche possible de la valeur trouvée précédemment. Régler le curseur sur la valeur théorique de la Tf de la substance étalon. Le banc étant étalonné, ne plus dérégler le curseur jusqu'à la fin des mesures.
- 3) Après avoir nettoyé à nouveau le banc, recommencer l'opération avec la substance à tester. Lorsque les grains fondent, placer le stylet à la limite solide-liquide et lire la température de fusion indiquée sur le curseur.

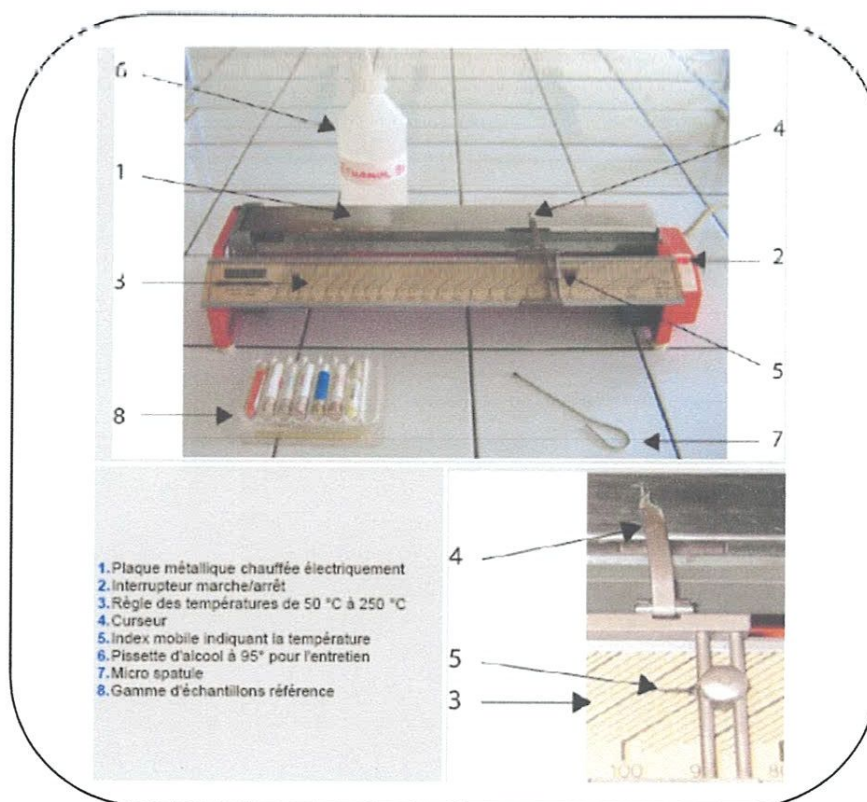


Figure 4.6. Banc Kofler

Ainsi, après extraction, décantation, séchage, évaporation et recristallisation, nous avons isolé le:

GLIC ≡ 1-(Hexahydrocyclopenta(c)pyrrol-2(1H)-yl)-3-(p-tolylsulfonyl)urée (gliclazide)

M = 323.41 g/mol [C₁₅H₂₁N₃O₃S]

Pf = 165 °C

$R_f = 0.83$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5)

IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3275 (NH), 1348, 1165 (SO_2), 1710 (CO)

3. ETUDE EN SOLUTION

Pour l'étude en solution des complexes, deux méthodes ont été utilisées : la voltampérométrie impulsionnelle et la spectroscopie d'absorption ultraviolet-visible (UV-vis).

3. 1. Etude en solution par voltampérométrie impulsionnelle du complexe Cu-GLIC

Nous relatons dans cette partie de travail, les différentes méthodes utilisées ayant conduit à l'observation et à l'étude en solution de la complexation du GLIC par le Cu par voltampérométrie impulsionnelle.

3.1.1. Principe

De manière générale, la voltampérométrie est une méthode électroanalytique dans laquelle l'information concernant l'analyte est obtenue à partir de la mesure de courant en fonction de la tension appliquée à l'électrode de travail. Cette méthode est utilisée sur le plan fondamental pour la compréhension des mécanismes des réactions d'oxydation et de réduction dans des milieux différents et l'étude de processus d'adsorption, de transfert d'électrons sur des surfaces modifiées chimiquement.

3.1.2. Montage expérimental

Le dispositif expérimental utilisé est représenté sur la figure 4.7. Il s'agit d'une cellule mono compartimentée permettant de recevoir :

- Une électrode de travail (notée ET) constituée d'une électrode en platine;
- Une électrode auxiliaire (EA) en platine permettant le passage du courant;
- Un capillaire de Luggin permettant des mesures précises du potentiel de l'électrode de travail par rapport à l'électrode de référence (ER);
- Un dégazeur qui permet de travailler en milieu inerte par dégazage de l'azote (N_2) ainsi que de fournir de l'azote au-dessus de la solution;

- Une électrode de référence. Dans ce travail, nous avons utilisé une électrode de référence au chlorure d'argent saturée (Ag/AgCl/KCl; $E^0 = 0.199 \text{ V vs. ENH}$). Dans ce travail, toutes les valeurs de potentiel sont par rapport à l'électrode de référence Ag/AgCl.

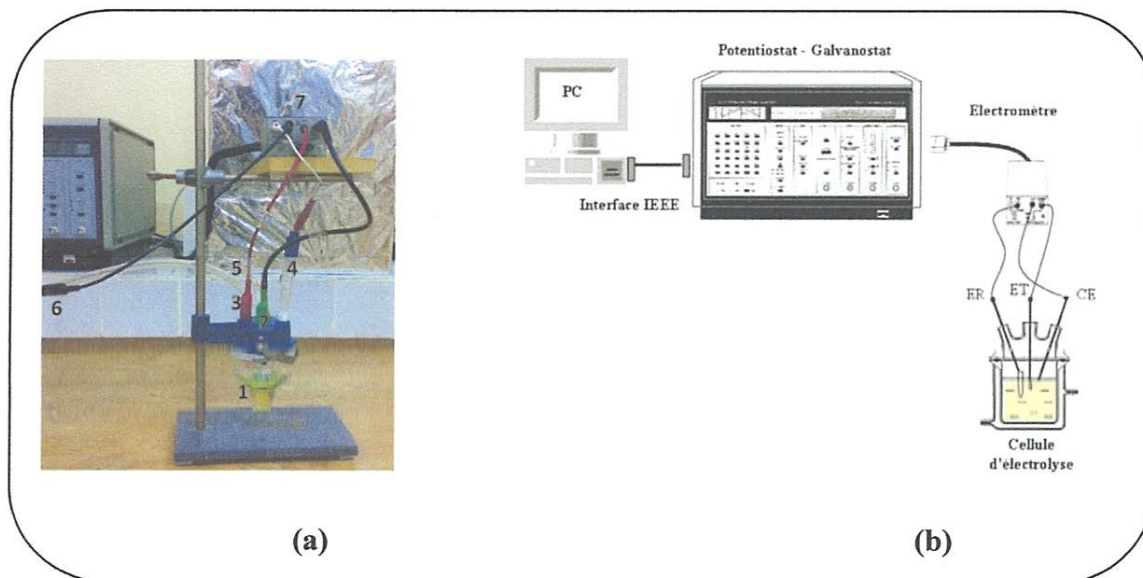


Figure 4.7. Cellule électrochimique et dispositif expérimental

- a) Cellule électrochimique composée de : Cellule d'électrolyse (1), Electrode de travail (2), Contre électrode (3), Electrode de référence(4), Entrée-sortie d'azote (5), Mise à la terre(6), Électromètre(7). b) Dispositif expérimental

Pour réaliser les mesures de voltampérométrie, la cellule est reliée au Potentiostat par l'intermédiaire d'un électromètre. Le logiciel permettant le pilotage du potentiostat est le Power Suite software.

Les voltampérogrammes obtenus sont enregistrés à la température ambiante et sous atmosphère inerte d'azote.

3.1.3. Mise en évidence de la formation du complexe Cu-GLIC

Les solutions de GLIC, du métal (Cu) et de leur complexe correspondants sont préparées à une concentration de 10^{-3} M .

Les essais effectués ont permis d'obtenir les voltampérogrammes du GLIC, du métal et de leur complexe correspondant.

3.1.4. Détermination de la stœchiométrie

Les solutions du GLIC et du Cu ont été préparées à la même concentration (10^{-3} M).

On fait varier la teneur en métal dans le mélange à analyser, de la façon représentée ci-dessous, de sorte qu'on obtienne les fractions molaires du métal (FM_M), indiquées dans le tableau suivant. Les intensités de courant (I) ont été mesurées à la température ambiante. Nous donnons, ci-après les valeurs obtenues (Tableau 4.1).

Tableau 4.1. Détermination de la stœchiométrie par la méthode des variations continues par voltampérométrie impulsionnelle

Solution	1	2	3	4	5
V_M (ml)	10	20	25	30	40
V_{GLIC} (ml)	40	30	25	20	10
FM_M	0.20	0.40	0.50	0.60	0.80
$I \times 10^6$ (A)	3.30	2.81	2.64	2.62	2.89

Les données tirées des voltampérogrammes obtenus nous ont permis d'en déduire la stœchiométrie du complexe Cu-GLIC.

3. 2. Etude en solution par spectroscopie d'absorption UV-visible du complexe Fe-GLIC

3.2.1. Principe

La spectroscopie d'absorption UV-visible est à la fois une méthode d'analyse quantitative et qualitative. Cette méthode est fondée sur le phénomène d'absorption d'énergie lumineuse par une substance. Lorsque cette dernière absorbe une partie d'énergie de la radiation électromagnétique, cette absorption est automatiquement accompagnée d'une transition électronique d'un niveau fondamental à un niveau d'énergie supérieur [2].

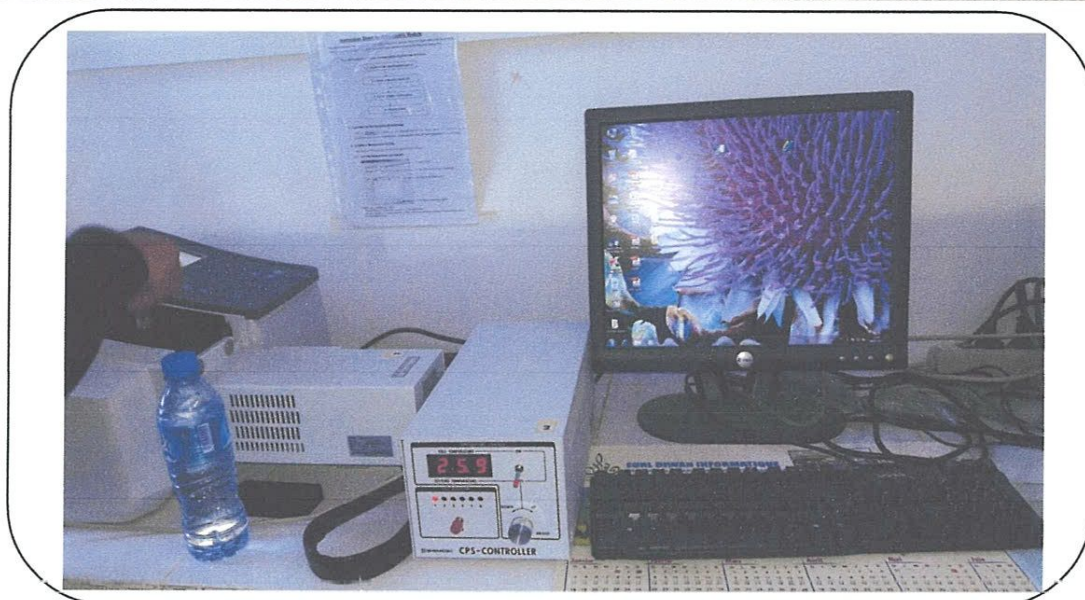


Figure 4.8. Etude par spectroscopie UV-visible : Montage expérimental

Les différentes méthodes utilisées ayant conduit à l'observation et à l'étude en solution de la complexation du GLIC par le Fe par spectroscopie UV-vis sont représentées ci-dessous.

3.2.2. Mise en évidence de la formation du complexe Fe-GLIC

Les solutions du GLIC, du Fe et de leur complexe correspondant sont préparées dans le même solvant à une concentration de 10^{-5} M.

Les essais effectués ont été réalisés à température ambiante et ont permis d'obtenir les spectres UV-VIS du GLIC, du Fe et de leur complexe correspondant.

4. ETUDE A L'ETAT SOLIDE

Parallèlement à l'étude en solution, une autre étude à l'état solide entre le sulfamide hypoglycémiant GLIC et le fer a été entreprise.

La préparation du complexe du GLIC avec le fer a été réalisée comme suit: Le complexe a été préparé dans le rapport molaire 1:2 (M:L) à partir d'une solution de métal (sulfate ferreux $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) dans l'eau et sous agitation magnétique à 60°C et de GLIC dissout dans peu de méthanol, sous reflux (Figure 4.9). Le précipité formé après 24 heures est séché puis caractérisé (couleur, Pf et IR).

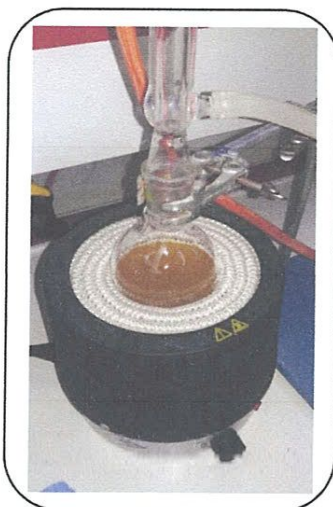


Figure 4.9. Synthèse du complexe GLIC-Fe

Nous avons isolé:

C≡Complexe Fe-GLIC

$M = 736.67 \text{ g.mol}^{-1} [(\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S})_2 \text{Fe}]$

Pf > 250 °C

Couleur: marron

IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3045 (NH), 1399, 1152 (SO_2), 400-600 (MO)

5. REFERENCES

- [1] Chavanne M., Jullien A., E. Flamand, G.J, Chimie organique expérimentale, Beaudoi, 2^{ème} ed.
[2] Galez P., Tamet F., Poulet G., Brondex A., Techniques Spectroscopiques d'analyse.

CHAPITRE 5

EXTRACTION, PREPARATION ET

CARACTERISATION DU

SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT

GLICLAZIDE ET DE SES

COMPLEXES DE COORDINATION

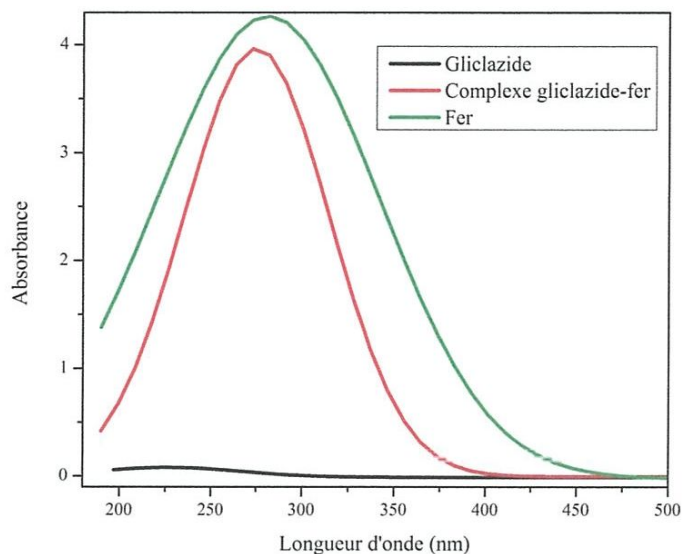


Figure 5.7. Mise en évidence de la formation du complexe Fe-GLIC

Comme le montre la figure 5.7, qui représente les spectres d'absorption des solutions du GLIC, du Fe et de leur mélange, le ligand et le métal donnent chacun des signaux discernables pour les formes libres et complexée.

En conclusion, la formation du complexe entre le GLIC et le Fe est clairement mise en évidence par la différence entre les spectres d'absorption des composés de départ et ceux du complexe: il y a apparition de nouvelles bandes caractéristiques différentes de celles des réactifs.

3.2. Etude à l'état solide

Parallèlement à l'étude en solution, une autre étude a été menée à l'état solide. Le complexe étudié a été préparé à partir du Fe à stœchiométrie 1:2 (M- L₂).

Nous présentons dans ce qui suit les résultats de l'étude de caractérisation du complexe formé à l'état solide. Notre démarche consistait à comparer les différents résultats obtenus pour conclure à la bonne formation du complexe.

- *Couleur*

Les réactions de complexation provoquent souvent des changements de couleur, démontrant que les propriétés électroniques des complexes sont différentes de celles des réactifs de départ.

Après mélange des solutions de gliclazide (sans couleur) et de sulfate ferreux (vert), on obtient une solution de couleur marron (Figure 5.8.). C'est le complexe qui est responsable de la couleur (les complexes ont des propriétés optiques remarquables).



Figure 5.8. Complexe GLIC-Fe

- *point de fusion (Pf)*

En comparant la valeur du point de fusion du GLIC libre avec celle de son complexe correspondant (Tableau 5.3), on constate qu'ils sont totalement différents, ce qui suppose que la complexation a eu lieu.

Tableau 5.3. Propriétés physicochimiques du gliclazide et du complexe préparé GLIC-Fe

Composé	Couleur	Pf (°C)
GLIC $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}]$ 323.41g.mol^{-1}	Cristaux blancs	165
Fe-GLIC $[(\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S})_2 \text{Fe}]$ 736.67g.mol^{-1}	Cristaux marron	> 250

- Spectres IR [5-11]

Parmi les techniques expérimentales spectroscopiques, l'infrarouge (IR) est sans doute la technique appliquée la plus utilisée. Comme pour toutes les techniques de spectroscopie, elle peut être employée pour l'identification de composés ou pour déterminer la composition d'un échantillon.

C'est une technique d'analyse structurale fonctionnelle basée sur l'analyse vibrationnelle des liaisons. Elle est utile pour déterminer les types de liaisons (groupement fonctionnels) présentes dans une molécule.

Elle nous a permis de conclure à la bonne formation du complexe, en comparant les spectres IR du complexe à celui du ligand correspondant.

En effet, suite à la complexation, on observe un déplacement de certaines bandes du ligand et apparition de nouvelles bandes de faibles intensités, indiquant que la coordination du ligand s'est effectuée avec le cation central.

Les spectres d'absorption IR du ligand et du complexe sont représentés sur la figure 5.9.

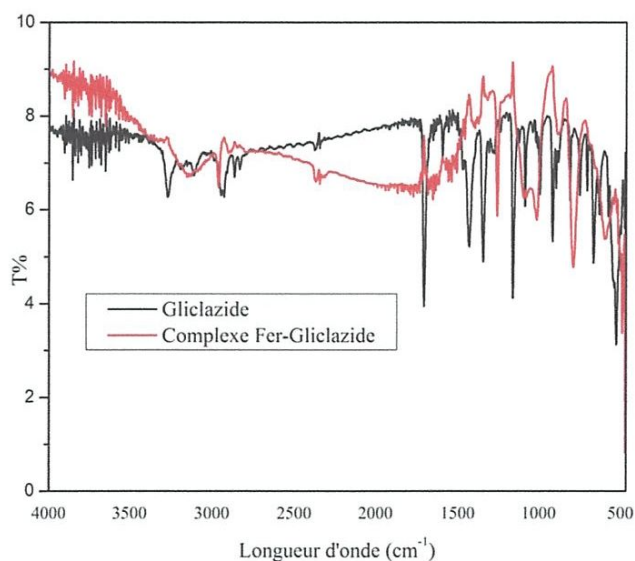


Figure 5.9. Superposition des spectres IR du GLIC (noir) et du complexe Fe-GLIC (rouge)

Nous avons rassemblé les différentes valeurs des nombres d'ondes des principales vibrations du ligand et du complexe dans le tableau 5.4.

Tableau 5.4. Nombres d'ondes des principales vibrations du ligand et du complexe

Composé	IR (KBr, ν en cm^{-1})			
	NH	C=O	SO ₂	MO
GLIC	3275	1710	1348,1165	-
Fe-GLIC	3045	-	1399,1152	400-600

La structure probable du complexe Fe-GLIC [5] peut être représentée comme suit (Figure 5.10):

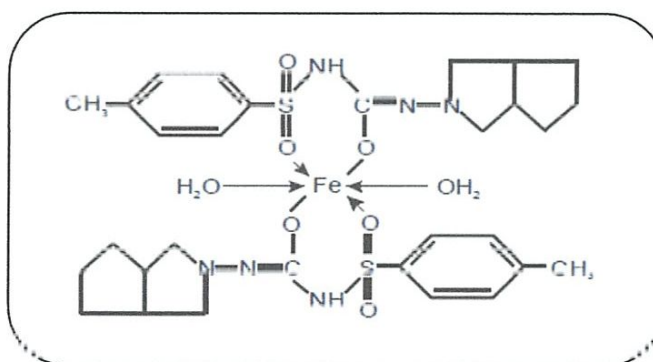


Figure 5.10. Structure du complexe Fe-GLIC: (1:2)

4. CONCLUSION

Nous avons utilisé des métaux de transition (Cu et Fe) comme agents complexant pour la complexation du gliclazide, un sulfamide hypoglycémiant ayant une activité hypoglycémiant très significative. L'étude structurale de ce médicament et de ses complexes potentiels se révèle être indispensable pour la compréhension du mécanisme de complexation. Les caractéristiques physico-chimiques et spectrales du gliclazide et de ses complexes en solution (mise en évidence et stœchiométrie) et à l'état solide (Rf, Pf et IR) nous ont permis d'élucider les structures propres des composés caractérisés et de conclure à la bonne formation des complexes de coordination.

5. REFERENCES

- [1] http://www.editions.polytechnique.fr/files/pdf/EXT_1024_5.pdf
- [2] Del Prato S., Pulizzi N.: The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 55: 20-27 (2006)
- [3] Patani G.A., LaVoie E.J.: *J. Chem. Rev.* 96: 3147-3176 (1996)
- [4] Job P.: *Annal. Chim.* 15: 113-203 (1927)
- [5] B. K. Sharma, V. Agrawal, S.A. Iqbal. Synthesis, Spectral Studies of Fe(II) Complex with Gliclazide, an Oral Antidiabetic Drugs. *Inter. J. Theo. Appl. Sc.* 4(2): 164-169 (2012)
- [6] I.D. Brown,., *The Chemical bond in inorganic chemistry, The bond valence model IUCr monographs on crystallography*, 12, Oxford University Press, [www.ccp14.ac.uk/ccp/webmirrors/idbrown\(2002\)](http://www.ccp14.ac.uk/ccp/webmirrors/idbrown(2002))
- [7]. Sharma, S., Iqbal, S.A., and Budhani, P. (2010), *Orient. J. Chem.*, 26(1) 287-300
- [8] Aradhana Verma, S.A. Iqbal and A. Sing., (2011), *Asian. J. Chem.*, 23 (7), 2829-2832
- [9]. C.N.R. Rao, *Chemical Applications of Infra-red spectroscopy*, Academic press NY. (1963)
- [10]. L.J. Bellamy. *The Infra-red spectra of complex molecules*. Matheun and co. Ltd. London (1964)
- [11] A. Weissberger, *Chem. Application of spectroscopy*, Vol. XI Inter Science Publ. New York. (1956)

CONCLUSION
GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Les sulfamides hypoglycémiantes sont des médicaments qui permettent de lutter contre le diabète sucré. Leur action consiste à réduire la glycémie (taux de sucre) dans le sang. Cependant leur faible hydrosolubilité conduit à la diminution de leur activité biologique.

Des recherches récentes ont montré que la complexation de molécules douées d'activité biologique avec les métaux de transition augmente considérablement leur activité biologique et par conséquent diminue leur toxicité.

Dans cet objectif, nous nous sommes attachés à la synthèse et la caractérisation d'une série de complexes de coordination.

Pour ce fait, un sulfamide hypoglycémiant, le gliclazide, a été choisi comme ligand complexant de Cu et de Fe. Les complexes obtenus ont ensuite été caractérisés en utilisant diverses techniques physicochimiques et spectroscopiques classiques comme la spectroscopie infra-rouge et la spectroscopie UV visible et des techniques électrochimiques récentes comme la voltampérométrie impulsionnelle

Dans un premier temps, le gliclazide a fait l'objet d'extraction du principe actif à partir de formulation médicamenteuse commercialisée. Le composé isolé a fait l'objet d'une étude détaillée en déterminant son point de fusion, son rapport frontal et son spectre infrarouge dans le but d'élucider sa structure.

Les complexes préparés ont été étudiés en solution par la voltampérométrie impulsionnelle et la spectroscopie UV visible et à l'état solide par spectroscopie infrarouge. Chacune de ces caractérisations a apporté plusieurs éléments soutenant la thèse de la formation des complexes 1 :2 (M : L₂).

L'étude de la formulation de molécules possédant une activité biologique et présentant des limites de solubilité et une activité biologique diminuée ouvre de nombreuses perspectives pour l'amélioration des propriétés physicochimiques.

Des travaux complémentaires sont, bien entendu, nécessaires afin d'affirmer les concepts et résultats liés à cette étude.

ANNEXES

SYNTHESE ET CARACTERISATION DES COMPLEXES ORGANOMETALLIQUES DU CUIVRE AVEC UN SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT- LE GLICLAZIDE

Hadjer BOUMAZA^a, Mohamed Lyamine CHELAGHMIA^a, Hassina FISLI^b, Mouna Nacef^a

a : Laboratoire d'Analyses Industrielles et Génie des Matériaux (LAGM)

b: Laboratoire de Chimie Appliquée (LCA

Université 8 Mai 1945, Guelma.

hadjer1boumaza@gmail.com; amine_chelaghmia@yahoo.fr; [fisli_ha@yahoo.fr](mailto: fisli_ha@yahoo.fr); nacef2010@yahoo.fr

Résumé :

Le gliclazide est un sulfamide hypoglycémiant de deuxième génération largement utilisé dans le traitement du diabète de type 2 [1,2]. La faible hydrosolubilité du gliclazide conduit à la diminution de son activité biologique [3]. Il a été démontré par plusieurs recherches que pour les molécules biologiquement actives l'activité biologique augmente et la toxicité diminue suite à la formation de complexes avec les métaux de transition [4]. Dans cet objectif, ce travail décrit les études menées pour synthétiser, identifier et caractériser les complexes du gliclazide avec le cuivre en solution et à l'état solide. D'une part l'étude en solution a été réalisée par voltampérométrie impulsionnelle à partir de laquelle nous avons pu mettre en évidence la formation du complexe avec une stœchiométrie 2 :1. D'une autre part le complexe préparé à l'état solide avec une stœchiométrie 2 :1 a été caractérisé par IR, point de fusion et rapport frontal.

Mots-clés : *Sulfamides hypoglycémiants, Gliclazide, Complexes des métaux de transition, Voltampérométrie impulsionnelle*

Références:

- [1] Calop J., Limat S., Frnandez C.: Pharmacie clinique et thérapeutique. 3^{ème} Ed. Masson, Elsevier Masson, Paris.417-427 (2008)
- A. Auteur1, B. Auteur2, Journal 37 (2017)10
- [2] Dey lucey M.D., Anoja S., Attele D.D.S., Chun-Su Yuan M.D.: Alternative therapies for type 2 diabetes. Alternative medicine Review. 7(1): 45-58 (2002)
- [3] Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeny P.J.: Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv. Drug Delivery Rev. 23: 3-25 (1997)
- [4] Singel,H.(Ed.),Dekker: Metal Ions in Biological SystemsVol-14(1982)

SYNTHESE ET CARACTERISATION DES COMPLEXES ORGANOMETALLIQUES DU FER AVEC UN SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT- LE GLICLAZIDE

Hassina FISLI^b, Mohamed Lyamine CHELAGHMIA^a et Nadjoua CHEGHIB^b

a : Laboratoire d'Analyses Industrielles et Génie des Matériaux (LAIGM)

b: Laboratoire de Chimie Appliquée (LCA)

Université 8 Mai 1945, Guelma.

fisli_ha@yahoo.fr; amine_chelaghmia@yahoo.fr; nedjoua11_c@yahoo.fr

Résumé :

Le diabète sucré est l'une des maladies chroniques les plus courantes presque dans tous les pays [1]. C'est un grave problème de santé publique qui gagne rapidement du terrain et dont les effets les plus sensibles se font sentir sur la population active des pays en développement [2, 3]. Les antidiabétiques regroupent tous les médicaments qui permettent de lutter contre le diabète sucré. Leur action consiste à réduire la glycémie, autrement dit le taux de sucre dans le sang. Ces dernières années le gliclazide qui est un sulfamide hypoglycémiant de deuxième génération attire de plus en plus l'attention. Cependant sa faible hydrosolubilité conduit à la diminution de son activité biologique. Des recherches récentes ont montré que la complexation de molécules douées d'activité biologique avec les métaux de transition augmente considérablement leur activité biologique et par conséquent diminue leur toxicité [4]. Dans ce travail nous avons synthétisé, identifié et caractérisé les complexes du gliclazide avec le fer en solution et à l'état solide. L'étude en solution a été réalisée par spectrophotométrie UV-visible à partir de laquelle nous avons pu mettre en évidence la formation du complexe avec une stœchiométrie 2 :1. Le complexe préparé à l'état solide avec une stœchiométrie 2 :1 a été caractérisé par IR, point de fusion et rapport frontal.

Mots-clés : *Diabète, Antidiabétiques oraux, Gliclazide, Complexes organométalliques*

Références:

- [1] [http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(11\)00591-2/pdf](http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(11)00591-2/pdf)
- [2] <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr31/fr/>
- [3] <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/contents/212-antidiabetiques-oraux>
- [4] Brown D.A. Metal Ions in Biological Systems Vol-14, 125,(1982)