

REPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE
Union – Discipline - Travail

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année : 2018-2019

N°: 2058/19

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Monsieur TOURE PEDJENAHON DAHIRI

***Evaluation du profil antifongique de
six nouveaux imidazopyridinyl
arylpropénones***

Soutenue publiquement le : Jeudi 21 Novembre 2019

COMPOSITION DU JURY

Président	: Monsieur GBASSI KOMENAN GILDAS, Professeur Titulaire
Directeur	: Monsieur OUATTARA MAHAMA, Maître de Conférences Agrégé
Assesseurs	: Madame DIAKITE AISSATA, Maître de Conférences Agrégé
	: Monsieur EFFO KOUAKOU ETIENNE, Maître-Assistant

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT DE L'UFR
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires

Professeur RAMBAUD André
Professeur FOURASTE Isabelle
Professeur BAMBA Moriféré
Professeur YAPO Abbé †
Professeur MALAN Kla Anglade
Professeur KONE Moussa †
Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur

Professeur KONE-BAMBA Diénéba

Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie

Professeur Ag IRIE-N'GUESSAN A.

Sous-Directeur Chargé de la Recherche

Professeur Ag DEMBELE Bamory

Secrétaire Principal

Madame NADO-AKPRO Marie Josette

Documentaliste

Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert

Intendant

Monsieur GAHE Alphonse

Responsable de la Scolarité

Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

M.	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
Mme	AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
MM.	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie Analytique
Mme	ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM.	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M.	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie

MM.	MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, Contrôle de Qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M.	YAVO William	Parasitologie-Mycologie

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie – Mycologie
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M.	DJOHAN Vincent	Parasitologie –Mycologie
Mmes	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
MM.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
MM.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	MANDA Pierre	Toxicologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
MM.	YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie Moléculaire
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3- MAITRES ASSISTANTS

MM.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
	AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
	ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Santé Publique
M.	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie-Mycologie
Mmes	AYE-YAYO Mireille	Hématologie
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.	Hématologie
MM.	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Bactériologie-Virologie
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, Chimie Thérapeutique
Mme	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
MM.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
MM.	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
Mme	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M.	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M.	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
Mme	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
MM.	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	VANGA-BOSSON Henriette	Parasitologie-Mycologie

4- ASSISTANTS

MM.	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation

Mmes	APETE-TAHOU Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé Publique
MM.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique et thérapeutique
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
	DOFFOU Oriadje Elisée	Pharmacie clinique et thérapeutique
Mmes.	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
	HE-KOUAME Linda Isabelle	Chimie Minérale
M.	KACOU Alain	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	KAMAGATE Tairatou	Hématologie
MM.	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacie clinique et thérapeutique
	KOFFI Kouamé	Santé Publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mmes	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
	KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM.	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie Organique, Chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Jérôme	Santé Publique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
MM.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN-AMONKOU Anne C.	Législation
	ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	TANOI-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M.	TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Pharmacie hospitalière
Mme	TIADÉ-TRA BI Marie Laure	Santé publique - Biostatistiques

M.	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	TUO-KOUASSI Awa	Pharmacie Galénique
	YAO Adjoa Marcelle	Chimie Analytique
MM.	YAO Jean Simon N’Ghorand	Chimie Générale
	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mmes	YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie
	YEHE Desiree Mariette	Chimie Générale
	ZABA Flore Sandrine	Bactériologie-Virologie

5- CHARGEES DE RECHERCHE

Mmes	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
	OUATTARA N’gnôh Djénéba	Santé Publique

6- ATTACHE DE RECHERCHE

M.	LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique
----	-------------------------	---------------------

7- IN MEMORIUM

Feu	KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu	YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu	OUATTARA Lassina	Professeur Titulaire
Feu	COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feue	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé
Feu	GUEU Kaman	Maître-Assistant
Feu	ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu	COULIBALY Sabali	Assistant
Feu	TRAORE Moussa	Assistant
Feu	YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1- PROFESSEURS

MM.	DIANE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

MM.	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3- MAITRE-ASSISTANT

M.	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
----	---------------------	------------------------

4- NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
	COULIBALY Gon	Activité sportive
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion

MM	KOFFI ALEXIS	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

**COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE
L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES**

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	ZINZERDOF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Maître-Assistant
	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Maître-Assistante
	APETE-TAHOU Sandrine	Assistante
	DJATCHI Richmond Anderson	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant
	ZABA Flore Sandrine	Assistante

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT-ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
	YAYO Sagou Eric	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis	Maître-Assistant
	KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte	Assistante
	KONE Fatoumata	Assistante
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Assistante
	YAPO-YAO Carine Mireille	Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire
	Chef de Département
Professeurs INWOLEY Kokou André	Professeur Titulaire
DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Maître-Assistante
ADJAMBRI Adia Eusèbe	Maître-Assistant
AYE-YAYO Mireille	Maître-Assistante
BAMBA-SANGARE Mahawa	Maître-Assistante
BLAO-N'GUESSAN A. Rebecca S.	Maître-Assistante
DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Maître-Assistante
KABRAN Tano K. Mathieu	Maître-Assistant
KOUAME Denis Rodrigue	Maître-Assistant
ADIKO Aimé Cézaire	Maître-Assistant
KABLAN-KASSI Hermance	Maître-Assistante
KAMAGATE Tairatou	Assistant
YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire
	Chef de Département
Professeurs AKE Michèle	Professeur Titulaire
GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire
AMIN N'Cho Christophe	Professeur Titulaire
BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs KPAIBE Sawa André Philippe	Maître-Assistant
BROU Amani Germain	Assistant
HE-KOUAME Linda Isabelle	Assistante
TRE Eric Serge	Assistant
YAO Adjoa Marcelle	Assistante

Docteurs	YAO Jean Simon N’Ghorand	Assistant
	YEHE Desiree Mariette	Assistante

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
		Chef de Département
Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	COULIBALY Songuigama	Maître-Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Assistant
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Maître-Assistant
	SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	YAVO William	Professeur Titulaire
	BARRO KIKI Pulchérie	Maître de Conférences Agrégé
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
	KASSI Kondo Fulgence	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistante
	VANGA-BOSSON Henriette	Maître-Assistante
	MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
	TANOH-BEDIA Valérie	Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	AMARI Antoine Serge G. DALLY Laba Ismaël	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S. N'GUESSAN Alain ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille LIA Gnahoré José Arthur N'GUESSAN Kakwokpo Clémence N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia TUO-KOUASSI Awa	Maître-Assistante Maître-Assistant Assistante Attaché de recherche Assistante Assistante Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOgamie

Professeur	KONE BAMBA Djénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold ADIKO N'dri Marcelline AKOUBET-OUAYOGODE Aminata ODOH Alida Edwige	Maître-Assistant Chargée de recherche Assistante Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeur	KOUAKOU SIRANSY N'Doua G.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	ABROGOUA Danho Pascal IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	EFFO Kouakou Etienne AMICHIA Attoumou M. BROU N'Guessan Aimé	Maître-Assistant Assistant Assistant

Docteurs	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	DOFFOU Oriadje Elisée	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant
	TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	DIAKITE Aissata	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	MANDA Pierre	Maître de Conférences Agrégé
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI Béatrice	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-Assistante
	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-Assistante
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Chargée de Recherche
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Assistante
	KOFFI Kouamé	Assistant
	KOUAME Jérôme	Assistant
	N'GBE Jean Verdier	Assistant
	TIADE-TRA BI Marie Laure	Assistante

DEDICACES

Je dédie cette thèse...

A L'ETERNEL DIEU TOUT-PUISSANT

Merci Seigneur pour toutes tes grâces dans ma vie.

Merci Seigneur toi qui m'as permis de voir ce jour.

Merci Seigneur parce que je sais que tu ne cesses de veiller sur ma vie.

Que l'honneur et la gloire te soient rendus maintenant et toujours pour des siècles et des siècles.

AMEN.....

A MON PERE : FEU TOURE PEDJENAHON

Papa, tu as été pour moi d'un grand soutien lors de ce long parcours pour l'obtention de ce diplôme. Tes encouragements et tes conseils m'ont porté jusqu'à ce jour. J'aurai tellement voulu que tu sois à mes côtés afin de te dédier tout particulièrement ce travail mais le Seigneur en a décidé autrement.

Merci Papa

A MA MAMAN CHERIE : Mme TOURE née BOSSOUNDJO CAMARA VERONIQUE

Tu n'as cessé de m'encourager dans mes études. Le chemin a été long et parsemé de difficultés ; mais tes prières m'ont tenu jusqu'au bout. Merci pour tous les sacrifices et puisse Dieu te garder encore longtemps près de nous en santé. Je t'aime maman.

A ALLUI AHOU CYNTHIA épouse TOURE MA PROMISE

Nos deux chemins se sont croisés quand j'étais en quatrième année pour fusionner et ne former qu'une seule et même route menant au bonheur et à l'amour véritable le 08 décembre 2018. Ton soutien et tes conseils m'ont permis d'être celui que je suis aujourd'hui. Puisse l'Eternel te garder précieusement près de moi en bonne santé. Je t'aime ma promise, mon amour, mon cœur, mon trésor.

A MA PRINCESSE: MONGBE TCHIHAN RUTH ESPERANCE

Pour ton innocence et tes sourires d'enfant. Ta présence a été pour moi le déclic qui m'a permis d'affronter les difficultés de la vie avec sérénité.

Que le Seigneur JESUS te permette de conserver cette joie de vivre. Merci à toi ma princesse, je t'adore.

A MES FRERES ET SŒURS : PEGAFINAN, MINAKLAN, NANGNINKITA ET N'DIWANAN.

Le témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.

Merci pour vos prières et vos conseils.

A MES TANTES ET ONCLES

Merci pour le soutien moral et financier. Que le tout puissant vous le rende au centuple.

A TOUS MES COUSINS ET COUSINES

J'exprime ma profonde gratitude à tous mes cousins et cousines, vos conseils, vos soutiens et les nombreux encouragements furent précieux pour mener à bien ces travaux.

A TOUS MES PERES SPIRITUELS

Que la grâce de notre Seigneur et Sauveur Jésus christ soit avec vous. Merci pour vos prières, conseils et soutien avisés.

REMERCIEMENTS

Au Professeur OUATTARA MAHAMA et à toute l'équipe du département

Nous vous remercions pour votre disponibilité, vos remarques pertinentes, votre rigueur dans le travail et votre esprit paternel. Vous nous avez accueillis, aidés et guidés dans la réalisation de ce travail, nous vous serons toujours redevable cher Maître. La patience et le soutien sans faille dont vous avez fait preuve à notre égard, vous et tout le personnel du laboratoire depuis le début de cette thèse, nous ont impressionnés. Vous vous êtes investi et les mots sont faibles pour montrer notre reconnaissance. Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude.

Nos remerciements vont également à l'endroit des Maître-Assistants à savoir Docteur Coulibaly Songuigama et Docteur N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul.

*Nous sommes très honorés de travailler dans votre département. Merci pour la formation rigoureuse reçue de votre part. Recevez cher maître l'expression de
notre profonde admiration*

*Merci également au **Professeur Kassi Fulgence** qui nous a accueillis et aidés
tout au long de ces travaux*

Cher maître, nous avons été honorés de travailler dans votre unité et à la lumière de vos connaissances. Nous avons également été marqués par la simplicité, la disponibilité et l'humilité que vous avez témoignées lors de nos travaux. De vous, nous avons appris énormément et nous conservons un bon souvenir. Que ce travail soit le témoignage de notre infinie reconnaissance.

Merci pour avoir permis d'évaluer l'activité anti-Candida de ses molécules.

. Que le Seigneur vous le rende au centuple.

A NOS MAÎTRES ET JUGES

A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur GBASSI KOMENAN GILDAS

- *Professeur Titulaire de Chimie Physique Générale à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan ;*
- *Professeur invité du Centre de Recherche en calcul Thermochimique de l'Ecole Polytechnique de Montréal au Canada (période 2014-2018) ;*
- *Chef de service Contrôle des Aliments, des Eaux, et Boissons du Laboratoire National de la Santé Publique (LNSP) ;*
- *Titulaire d'un Doctorat en Chimie de l'Université de Strasbourg (France) ;*
- *Titulaire d'un Master en Sciences du Médicament de l'Université de Strasbourg (France) ;*
- *Titulaire d'un DEA en Chimie Physique de l'université Félix Houphouët-Boigny ;*
- *Titulaire d'un DESS en Contrôle de qualité de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan ;*
- *Titulaire d'un Doctorat en Pharmacie de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan ;*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM) ;*
- *Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI) ;*
- *Membre du Réseau des Chercheurs en Génie des Procédés de l'Agence Universitaire de la Francophonie (AUF) ;*
- *Membre du Groupe de Recherche sur la Bioencapsulation (BRG).*

Cher Maître,

Par votre remarquable parcours professionnel, vous forcez l'admiration et le respect de vos confrères et, doté d'une grande humilité, c'est tout naturellement que vous avez accepté de présider ce jury de thèse. Merci de nous avoir fait bénéficier de votre savoir, et de nous avoir inspiré tout au long de notre parcours universitaire. C'est un honneur pour nous de compter sur votre présence parmi les illustres membres de ce jury, dont la contribution rehaussera sûrement la valeur de ce travail. Vous êtes un exemple pour les générations présentes et futures. Belle et longue carrière à vous.

A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur OUATTARA MAHAMA

- *Pharmacien, Maître de Conférences Agrégé de Chimie Thérapeutique*
- *Docteur es Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Montpellier I.*
- *Directeur Adjoint de la Direction de la Pharmacie, Médicament et des Laboratoires de Côte d'Ivoire (DPML)*
- *Pharmacien-inspecteur des Bonnes Pratiques Pharmaceutiques des médicaments à usage humain*
- *Président du Groupe Technique de Travail pour l'élaboration des outils de bonnes pratiques de fabrication et d'inspection de la CEDEAO*
- *Membre du Comité technique consultatif de la Cellule pour l'Harmonisation de la Règlementation et la Coopération Pharmaceutique de l'UEMOA*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)*
- *Membre de la Société de Chimie Thérapeutique de France (SCt France)*
- *Président de la Société savante Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*
- *Lauréat du prix de Recherche Santé 2003 du Ministère de la Recherche Scientifique de la République de Côte d'Ivoire*
- *Lauréat du Prix d'Excellence 2018, 2ème Prix du meilleur cadre supérieur de la santé*
- *Lauréat du Prix PASRES 2015, 2018*
- *Chevalier de l'Ordre du Mérite de la Santé de Côte d'Ivoire*

Cher Maître,

Vous avez accepté si spontanément d'être notre directeur de thèse malgré vos multiples occupations le temps passé à vos côtés nous a permis d'apprécier votre Disponibilité, votre Courage, votre Compétence et surtout votre rigueur au travail. Nous tacherons d'être un bon disciple afin de manifester nous aussi, ces nobles qualités. Nous vous prions, cher Maître, de recevoir nos sentiments de gratitude, de profond respect et d'admiration.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Madame le Professeur DIAKITE AISSATA

- *Maître de Conférences Agrégés en Toxicologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Félix Houphouët-Boigny*
- *Doctorat (PhD) en Toxicologie (Université Claude Bernard Lyon 1, France)*
- *Master en Santé Environnementale et Santé au Travail, option: Toxicologie (Université de Montréal, Canada)*
- *Diplôme d'Études Supérieures Spécialisées en Toxicologie et Analyse du Risque (Université de Montréal, Canada)*
- *Doctorat d'État en Pharmacie (Université Félix Houphouët-Boigny, Côte d'Ivoire)*
- *Titre d'Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan*
- *Pharmacien-Toxicologue au Laboratoire National de la Santé Publique (LNSP)*
- *Secrétaire Générale de la Société Ivoirienne de Toxicologie (SITOX)*
- *Membre de la Société Française de Santé et Environnement (SFSE)*
- *Membre de la Société Africaine de Médecine Légale*
- *Membre de la Société Savante Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*
- *Membre du Bureau du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens de Côte d'Ivoire (Conseil régional Est)*

Cher Maître,

Vous représentez pour nous, par vos qualités et votre compétence un maître admirable et honorable. Vous avez accepté de juger ce travail, nous vous remercions pour votre disponibilité. Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos qualités d'enseignant et de chercheur au cours de notre cursus universitaire. Nous vous prions de bien vouloir accepter l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Docteur EFFO KOUAKOU ETIENNE

- *Pharmacien enseignant chercheur*
- *Maître assistant de pharmacologie à l'UFR SPB /UFHB*
- *Ancien interne des hôpitaux*
- *DEA de pharmacologie*
- *DES de pharmacologie*
- *Docteur d'Université en pharmacologie*
- *Membre de la SOPHACI*
- *Membre de la société française d'ethnopharmacologie*
- *Membre de la société ivoirienne de pharmacologie*
- *Pharmacien au service de la pharmacie du CHU de Treichville*

Cher Maître,

Votre abord facile et votre sympathie nous ont séduits. Nous sommes marqués par votre courtoisie singulière. En acceptant spontanément de siéger au sein de ce jury, vous confirmez votre caractère d'humilité, de disponibilité et de simplicité. Nous vous prions de bien vouloir accepter, à travers ces mots l'expression de notre profonde gratitude.

TABLE DES MATIERES

	Page
LISTE DES FIGURES.....	XXVIII
LISTE DES TABLEAUX.....	XXIX
LISTE DES ABREVIATIONS.....	XXX
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LITTERATURE.....	4
I/ GENERALITES SUR LE GENRE <i>Candida</i>	5
I.1-Taxonomie.....	5
I.2-Espèce impliquée en pathologie humaine.....	6
I.3-Problème de Santé Publique lié aux candidoses.....	9
I.4-Diagnostic biologique des candidoses.....	11
I.4.1-Prélèvement.....	11
I.4.2-Examen direct.....	11
I.4.3-Culture.....	11
I.4.4-Identification.....	12
I.4.4.1-Espèce <i>Candida albicans</i>	12
I.4.4.1.1-Test de blastèse.....	13
I.4.4.1.2-Test de chlamydosporulation.....	14
I.4.4.1.3-Test d'identification rapide.....	15
I.4.4.1.4-Milieus spéciaux.....	15
I.4.4.2-Espèce non albicans.....	16
I.4.4.2.1-Sensibilisation au cycloheximide.....	16
I.4.4.2.2-Auxonogramme.....	16
I.4.4.2.3-Zymogramme ou Test de fermentation.....	17
I.4.4.2.4-Galerie d'Identification.....	17
II/CIBLES BIOLOGIQUES ET ANTIFONGIQUES.....	18
II.1-Cibles biologiques et antifongiques actuels.....	18
II.2-Médicaments antifongiques.....	18
II.2.1-Médicaments agissant sur la paroi fongique.....	18
II.2.2-Médicaments agissant sur la membrane fongique.....	20
II.2.2.1-Azols antifongiques.....	21
II.2.2.2-Polyènes.....	23

II.2.3-Médicaments au niveau des acides nucléiques.....	24
III/ NOUVELLES CIBLES BIOLOGIQUES ET ANTIFONGIQUES EN DEVELOPPEMENT.	26
III.1-Homosérine Tansacétylase.....	26
III.2-Mannanes de la paroi fongique.....	27
III.3-Biosynthèse de l’ancre glycosylphosphatidyl inositol (GPI).....	28
III.4-Biosynthèse de la chitine.....	29
III.5-Desaturase d’acide gras.....	30
III.6-Biosynthèse des Sphingolipides.....	31
III.7-Histones désacétylases.....	32
IV/ CONCEPTUALISATION DES IMIDAZOPYRIDINYL ARYLPROPENONES.....	33
 DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE.....	 37
I/ MATERIEL ET METHODES.....	38
I.1-Matériel.....	38
I.1.1-Type d’étude et Cadre de travail.....	38
I.1.2-Matériel et réactifs de laboratoire.....	38
I.1.3-Matériel chimiques : Molécules à tester.....	39
I.1.3.1-Molécules de Synthèse.....	39
I.1.3.2-Molécules de référence.....	39
I.1.4-Matériel microbiologique.....	40
I.2- Méthodes de Détermination des Concentrations minimales inhibitrices des imidazopyridinyl arylpropenones.....	40
I.2.1-Principe.....	41
I.2.2-Preparation inoculum.....	41
I.2.3-Détection des activités.....	41
II/ RESULTATS ET DISCUSSION.....	43
II.1-Resultats.....	43
II.2-Discussion de type relation structure-activité.....	45
II.2.1-Efficacité comparée des modulations sur <i>Candida albicans</i>	46
II.2.2-Efficacité comparée des modulations sur <i>Candida tropicalis</i>	48
II.2.3-Efficacité comparée des modulations sur <i>Candida glabrata</i>	50
CONCLUSION – PERSPECTIVES.....	52
BIBLIOGRAPHIE.....	55

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Phylogénie des principales espèces pathogènes du genre <i>Candida</i> <i>sp</i>	6
Figure 2 : Tubes de germination de <i>Candida albicans</i>	14
Figure 3 : Chlamydospores observés sur milieu RAT de <i>Candida albicans</i>	15
Figure 4 : CHROMagar (Becton Dickinson), <i>Candida albicans</i> (colonies vertes), <i>Candida krusei</i> (colonies roses), <i>Candida tropicalis</i> (colonies bleues)	16
Figure 5 : Galerie API <i>Candida</i> , identification de <i>Candida</i>	17
Figure 6 : Structure chimique de la Micafungine.....	20
Figure 7 : Structure chimique de quelques azolés antifongiques.....	22
Figure 8 : Structures chimiques de la Nystatine et de l'Amphotéricine B...	24
Figure 9 : Structure chimique de la 5-fluorocytosine.....	25
Figure 10 : Structure chimique du composé RI-331.....	27
Figure 11 : Structure de la Pramcidine et de la Benanomycine A.....	28
Figure 12 : Structure chimique des composés M740, M720 et E1210.....	29
Figure 13 : Structure chimique de la Polyoxine B, de la Nikkomyxine Z et du composé 7t.....	30
Figure 14 : Structure chimique de l'EV-086.....	31
Figure 15 : Structure chimique de l'Auréobasidine A.....	32
Figure 16 : Structure chimique de la Trichostatine A.....	33
Figure 17: Entités chimiques du profil des imidazopyridinyl chalcones.....	34
Figure 18 : Structure des Chalcones ou 1,3-diphenylpropénones.....	35
Figure 19 : Profil chimique des imidazopyridinyl chalcones.....	36

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Gamme de dilution et de concentration des molécules.....40

Tableau II : Concentration minimale inhibitrice in vitro des imidazopyridinyl
arylpropénones.....43

LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

5-FC	: 5-Fluorocytosine
5-FU	: 5-Fluorouracile
µg	: microgramme
µl	: microlitre
ADN	: acide désoxyribonucléique
ADN mt	: acide désoxyribonucléique mitochondrial
API	: Analytical Profile Index
ATP	: Adénosine triphosphate
BTS	: bouillon trypton soja
CeDReS	: Centre de Diagnostic et de Recherche sur le Sida et les maladies Infectieuses
CMI	: concentration minimale inhibitrice
CTG	: Cytosine Tyrosine Guanine
DMSO	: Dimethylsulfoxyde
ESI	: electrospray
FT-IR	: spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
FURMP	: Fluoro-uridine monophosphate
GwtI	: Glycosylphosphatidylinositol-anchored wall transfer protein I
HDAC	: Histones désacétylases
HTA	: Homosérine transacétylase
Hwp I	: hyphal wall protein 1
IPC	: Inositol phosphomylceramide
MGG	: May Grunwald Giemsa
MTT	: Méthyl Thiazolyl Tétrazolium

mg	: milligramme
ml	: millilitre
PCB	: Pomme de terre, Carotte, Bile
QMI	: quantité minimale inhibitrice
RAT	: Riz Agar Tween 80
RMN	: raisonnance magnétique nucléaire
SIDA	: Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
<i>sp</i>	: Espèce non identifiée
TS	: Thymidylate Synthétase
UPRT	: Uridine Phosphoribosyl-transférase
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
WGD	: Whole-Genome Duplication

INTRODUCTION

Les candidoses sont des infections mycosiques opportunistes dues au développement chez l'homme ou l'animal des levures du genre *Candida* dont l'espèce la plus connue et la plus redoutable est *Candida albicans* [1,2]. Ces infections fongiques, longtemps considérées comme banales, sont aujourd'hui classées parmi les maladies graves pouvant engendrer un taux de mortalité et de morbidité élevé, surtout chez les patients immunodéprimés (VIH, diabète, cancers etc.) [3, 4].

De plus, l'incidence de ces candidoses n'a cessé d'augmenter avec l'émergence de nouvelles espèces pathogènes non-*albicans* (*Candida glabrata*, *Candida tropicalis*) auparavant peu représentées et souvent réfractaires aux traitements classiques [5,6]. Cette incidence croissante des candidoses et l'utilisation précoce des antifongiques, notamment chez les patients immunodéprimés et/ou de réanimation, ont conduit à un accroissement de la prescription des antifongiques ; entraînant l'émergence de souches moins sensibles ou résistantes aux antifongiques traditionnels [7,8].

C'est dans ce contexte que nous nous sommes proposé d'évaluer les activités antifongiques de quelques imidazopyridinyl arylpropénones.

L'objectif général assigné à ce travail est l'évaluation de l'activité chimique de nouveaux médicaments à profil général de type imidazopyridinyl arylpropénones.

Quant aux objectifs spécifiques, il s'est agi pour nous :

- ✓ d'évaluer l'activité antifongique de six (6) nouveaux imidazopyridinyl arylpropénones.
- ✓ d'établir les éléments structuraux favorables aux antifongiques attendus suite à une étude de relation structure-activité
- ✓ d'identifier un chef de file susceptible d'être développé contre le genre *candida*

Aussi, le présent travail se décline en deux parties :

- La première est relative à la revue de littérature concernant des généralités sur les candidoses. Cette même revue abordera les médicaments antifongiques actuels ainsi que les nouvelles cibles biologiques en développement.

- La seconde partie, de type expérimental, abordera successivement :
 - La description de la méthodologie de conception des imidazopyridinyl arylpropénones.
 - L'analyse des résultats anticandidosiques obtenus suivie de la discussion de type relations structure-activité,
 - La conclusion et les perspectives qui découlent du présent travail.

PREMIERE PARTIE :
REVUE DE LITTERATURE

I. GENERALITES SUR LE GENRE *Candida*

I.1. Taxonomie

Les *Candida* sont des champignons levuriformes commensaux des muqueuses et de la peau chez l'homme. Ce sont des microorganismes eucaryotes, uni- ou pluricellulaires, thallophytes, non chlorophylliens. Leur appareil végétatif ou thalle peut se présenter sous différentes formes (blastopores ovales de 2 à 5 µm, filaments ou pseudofilaments) permettant de distinguer les champignons filamenteux (moisissures et dermatophytes) et les levures. Cependant, les champignons dits dimorphiques possèdent des morphologies différentes à l'état saprophytique (forme filamenteuse) et à l'état pathogène (forme levure) [9].

Pour se développer, les champignons ont besoin d'une source extérieure de carbone car ils sont incapables de réaliser la photosynthèse, ce qui les oblige à vivre à l'état de saprophyte ou de parasite ou de symbiose chez l'hôte.

Les champignons du genre *Candida* appartiennent à l'embranchement des *Ascomycètes* plus précisément au sous embranchement des *Saccharomycotina* qui regroupent les levures vraies. Ils regorgent plus de 35 espèces de levures dont une minorité serait impliquée dans les pathologies humaines. La majorité des espèces de *Candida sp* responsables de pathologies humaines appartiennent au clade CTG (Cytosine Tyrosine Guanine : **Figure 1**). Le clade des *Candida* comprend le sous-groupe des espèces diploïdes (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*) et celui des espèces haploïdes (*Candida lusitaniae*, *Candida famata*). Quant à l'espèce *Candida glabrata*, il s'agit d'une levure haploïde appartenant à la famille des *Saccharomycetaceae*, précisément au clade WGD (*Whole-Genome Duplication*). Elle est génétiquement plus proche de *Saccharomyces cerevisiae*, que des autres espèces du genre *Candida sp*. [10,11].

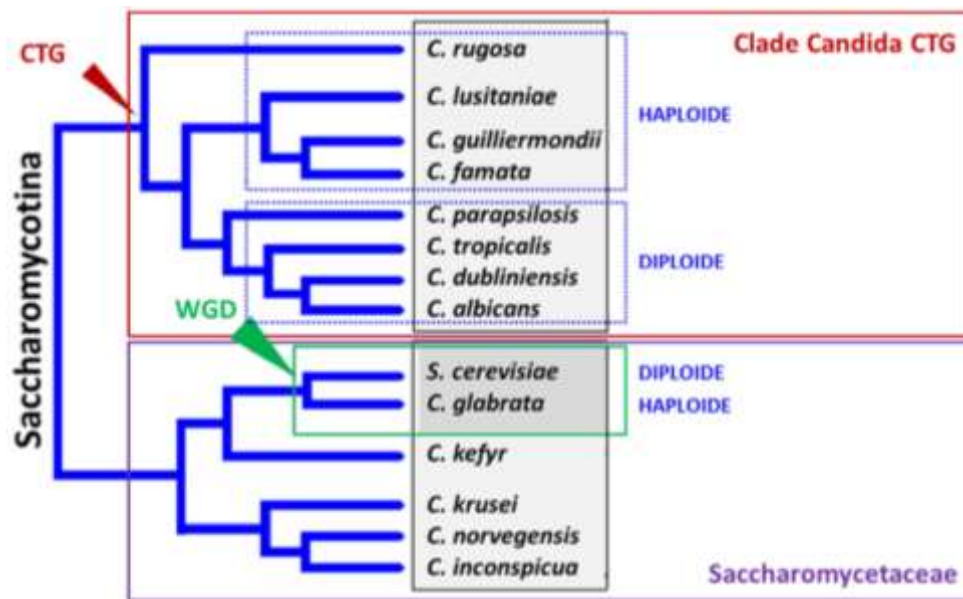


Figure 1 : Phylogénie des principales espèces pathogènes du genre *Candida*
(Adapté de Santos [11])

I.2. Espèces impliquées en pathologies humaines

Les espèces de *Candida* les plus impliquées en pathologies humaines sont *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, et d'autres espèces dites émergentes dont *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*. *Candida dubliniensis*, une espèce isolée chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) a été longtemps confondue avec *Candida albicans*. Et plus récemment *Candida africana* nouvelle espèce isolée des prélèvements vaginaux est très proche de *Candida albicans*.

✓ *Candida albicans*

L'espèce *Candida albicans* est la levure la plus fréquemment impliquée dans les affections candidosiques graves. Elle serait associée à des résistances aux antifongiques classiques. Cette levure vit à l'état commensal dans le tube digestif et peut coloniser les voies génito-urinaires et respiratoires. Par ailleurs, *Candida albicans* est responsable des infections telles que les mugets, candidémies,

vulvo-vaginites, onyxis, périonyxis. Bien que les espèces non-*albicans* soient en émergence, *Candida albicans* reste le modèle des études actuelles sur les *Candida*, ce qui fait de cette espèce, la plus étudiée parmi ce genre [12,13]. *Candida albicans* a pendant longtemps été la seule espèce de *Candida* capable de produire un tube germinatif dans du sérum et cette caractéristique était utilisée pour l'identification de l'espèce. Cependant, Jones et Martins [14] ont identifié des souches atypiques de *Candida albicans* qui n'assimilent pas le sucrose et produisent faiblement des chlamydospores. Ces souches ont par la suite été identifiées et nommées *Candida stallatoidea*. Ensuite, Sullivan et al. [15] ont identifié une autre souche atypique de *Candida albicans* qui n'assimile pas le α -méthyl-D-glucoside, le lactate et le xylose, bien qu'étant blastèse et chlamydospore positive. Elle a été nommée *Candida dubliniensis*. Tietz et al. [16] ont enfin identifié *Candida africana* qui donne un test de blastèse positif et est cependant incapable de produire des chlamydospores et n'assimile pas la N-acétylglucosamine et la glucosamine. Ces espèces qui sont capables de produire un tube germinatif dans du sérum sont aujourd'hui regroupées sous le terme d'espèces du complexe *Candida albicans* et on y retrouve : *Candida albicans*, *Candida dubliniensis* et *Candida africana*. Les méthodes phénotypiques et biochimiques conventionnelles ne sont pas capables de les identifier formellement. Toutefois, l'évolution dans les techniques de biologie moléculaire a permis à Romeo et Criseo [17] de mettre sur pied une technique qui permet de séparer ces 4 espèces sans ambiguïté par amplification du gène *Hwp1* commun à ces 4 espèces.

✓ *Candida glabrata*

Cette espèce représenterait environ 5 à 20% de *Candida sp* isolé chez l'homme [18]. Elle serait responsable de 10 à 20% des candidémies. L'espèce *Candida glabrata* vit en commensale dans les voies uro-génitales de l'homme. Elle représente 5 à 15% de la flore vaginale et peut également être retrouvée dans les prélèvements digestifs [19,20].

✓ *Candida tropicalis*

L'espèce *Candida tropicalis* est une levure pathogène reconnue comme la deuxième espèce la plus fréquemment isolée tant dans les infections superficielles que systémiques. Elle vit dans les céréales, l'eau, le sol.

Chez l'homme, elle induit différentes affections candidosiques à localisation buccale, uro-génitale etc. L'espèce *Candida tropicalis* est taxonomiquement proche de *Candida albicans* avec une pathogénicité proche. Elle est particulièrement virulente chez les patients neutropéniques, ce qui entraîne souvent des candidoses disséminées [21].

✓ **Autres espèces de *Candida***

A côté des espèces habituellement responsables des infections humaines on assiste à l'émergence de certaines espèces de *Candida* non *albicans* auparavant peu représentées en pathologies humaines. Celles-ci seraient responsables d'infections candidosiques graves souvent réfractaires aux traitements classiques. C'est ainsi que l'espèce *Candida dublinensis* est impliquée dans les affections buccales chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Quant à l'espèce *Candida parapsilosis*, elle est incriminée dans les candidémies d'origines exogènes [22,23].

I.3. Problème de santé publique lié aux candidoses

Les espèces de *Candida sp* sont des champignons commensaux qui colonisent les peaux et les muqueuses de l'homme. En fonction, de leur localisation l'on distingue les candidoses superficielles dont la plus répandue est la candidose des muqueuses puis les candidoses profondes ou systémiques qui constituent les formes les plus graves de la maladie. Les patients immunodéprimés sont les sujets les plus susceptibles de développer des candidoses superficielles potentiellement mortelles. Celles-ci sont également plus fréquentes chez les personnes vivant avec le VIH [24,25]. A titre d'exemple, dans une récente étude ivoirienne, la prévalence des candidoses oropharyngées chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) était de 79,4% avec l'isolement de six espèces différentes de *Candida*. L'espèce *Candida albicans* (95,2%) a été la plus isolée des prélèvements suivis de *Candida tropicalis* (2,2%) et de *Candida glabrata* (1,3%) [26]. Chez les PVVIH, le développement des candidoses oropharyngées occasionne des difficultés de déglutition pouvant conduire à la malnutrition, l'inobservance du traitement ce qui pourrait favoriser des échecs thérapeutiques [25].

Quant aux candidoses systémiques voire invasives, elles constituent les formes les plus graves de la maladie. Elles sont en constante augmentation du fait de certaines thérapies immunodépressives mais surtout de certains gestes chirurgicaux (prothèses, chirurgie cardiaque, cathéters veineux centraux, cathéters de perfusion). L'espèce *Candida albicans* est également la principale cause de ces infections candidosiques invasives [27]. Toutefois, ces dernières années, l'on assiste à l'augmentation de l'incidence de nouvelles espèces non *albicans* souvent pharmacorésistants aux traitements classiques [28]. Quelles que soient l'espèce mise en cause et la localisation du germe, les candidoses systémiques sont des infections graves évolutives et potentiellement mortelles.

Par ailleurs, elles occasionnent une augmentation des coûts des soins et de la durée d'hospitalisation des patients, ce qui fait des infections candidosiques un véritable problème de santé publique [27,28].

Dans les pays européens, une analyse a montré que plus de la moitié des cas de candidémie ont été causées par *Candida albicans*, tandis que l'incidence des candidémies causées par des espèces non *albicans* étaient de 14% chacun pour *Candida glabrata* et *Candida parapsilosis*, 7% pour *Candida tropicalis* et 2% pour *Candida krusei* [29-31]. Ce changement dans l'épidémiologie a également été observé sur le continent américain [29-31]. Au Chili, l'augmentation progressive des infections candidosiques non-*albicans* a été observée. L'espèce *Candida parapsilosis* était la plus fréquente, suivie de *Candida tropicalis* et *Candida glabrata*. Tous les isolats étaient sensibles à l'Amphotéricine B, cependant 50% des isolats de *Candida glabrata* étaient résistants au Fluconazole [32]. Au Brésil, *Candida albicans* représentait 40,9% des cas d'infections à *Candida*, suivi de *Candida tropicalis* (20,9%), *Candida parapsilosis* (20,5%) et *Candida glabrata* (4,9%) [33,34]. D'autres espèces comme *Candida dubliniensis* étaient également retrouvées dans certaines infections, souvent sous forme de complexe en association avec d'autres espèces de levure notamment *Candida albicans* [35].

La mortalité liée aux candidoses systémiques est souvent difficile à estimer car les patients présentent habituellement des maladies sous-jacentes. Cela rend difficile la distinction entre mortalité due aux maladies sous-jacentes et la mortalité due à l'infection à *Candida*. En général, la mortalité due aux candidoses systémiques est exprimée en mortalité toutes causes confondues sur 30 jours. Ainsi aux États-Unis, la mortalité due aux candidémies était estimée à 29%, contre 31% en Espagne. Cette mortalité peut être beaucoup plus élevée dans d'autres

contextes, comme dans les études multicentriques au Brésil (54%) et en Afrique du Sud (60%) [36- 38].

I.4. Diagnostic biologique des Candidoses

I.4.1. Prélèvement

Le prélèvement doit être pratiqué en respectant une fenêtre thérapeutique de deux semaines et en observant des règles d'hygiène stricte. Les prélèvements cutanés et cutanéomuqueux se font par grattage ou avec un écouvillon stérile, selon le type de la lésion. Pour les candidoses profondes, on peut recueillir les urines, les selles, le liquide de lavage broncho-alvéolaire, le liquide céphalorachidien, le sang ainsi que des biopsies d'organes [39].

I.4.2. L'examen direct

L'examen direct se fait à l'état frais, après un éclaircissement à l'hydroxyde de potassium pour les prélèvements cutanés. Les frottis sont fixés à la chaleur ou à l'alcool, puis colorés par le May Grunwald Giemsa (MGG) ou traités par imprégnation argentique (technique de Gomori-Grocott) qui colore en vert les cellules épithéliales et les levures en brun [39].

Lorsque l'examen direct montre de nombreuses levures associées éventuellement à du pseudomycélium, le diagnostic est en faveur de *Candida* [39].

La sensibilité de l'examen direct est faible et l'absence d'éléments fongiques visibles ne permet pas d'écarter définitivement le diagnostic de candidose [39].

I.4.3. Culture

La culture est réalisée sur un milieu sans actidione (qui inhiberait la croissance d'un grand nombre de levures). Comme les *Candida* sont peu exigeants sur le plan nutritif, on peut utiliser des géloses ordinaires, des géloses au sang, bouillon cœur cerveau etc. Cependant le milieu Sabouraud est le mieux adapté pour la

culture des champignons. Pour une croissance optimale des *Candida*, la gélose préalablement ensemencée est incubée entre 30° et 37° C. En 24 à 72 heures, la majorité des *Candida* a déjà poussé, en formant des colonies lisses, de quelques millimètres et de couleur blanche [39].

I.4.4. Identification

Parmi les levures d'intérêt médical, *Candida albicans* est l'espèce la plus fréquemment isolée [40]. Cependant, d'autres levures du genre *Candida* peuvent être responsables de candidoses. Leur identification est basée sur la mise en évidence de leurs aspects morphologiques, sur leurs propriétés physico-chimiques établis sur des tests d'assimilation ou de fermentation, et sur la recherche d'enzymes spécifiques [41].

I.4.4.1. Espèces *Candida albicans*

L'identification de l'espèce *albicans* est facilitée par la présence de particularités qui lui sont propres. En effet, c'est une espèce capable de former des tubes germinatifs dans certaines conditions de cultures, en particulier en présence de sérum. D'autre part, elle peut former des spores de résistance, appelées chlamydospores, lorsque les conditions de culture ne sont pas favorables. Ces différentes formes sont mises en évidence par le biais de tests adéquats qui sont le test de blastèse, la recherche de chlamydospores, les tests d'identification rapide et l'identification sur des milieux spéciaux [40,41].

I.4.4.1.1. Test de blastèse

✓ Principe

Il met en évidence la formation de tubes de germinatifs par l'espèce *albicans* lorsqu'il est cultivé dans du sérum humain ou animal. En effet, La levure émet alors un germe tube sans constriction à la base, spécifique de l'espèce *albicans*. Cette formation la différencie du pseudomycélium éventuellement produit par d'autres espèces, comme *Candida tropicalis* [41,42].

✓ Mode opératoire

Une suspension homogène d'une colonie de levures obtenues sur milieu Sabouraud est réalisée dans 0,5 ml de sérum humain ou animal. Celle-ci est placée dans un tube en verre ou directement sur une lame puis elle est mise dans un incubateur pendant 2 à 4 heures à 37°C [41,42]. Ensuite, une observation au microscope optique est réalisée.

✓ Interprétation

Le test est positif si environ 50 % des levures présentent un tube de germination dont la longueur atteint au moins trois fois celle du diamètre de la levure. Il existe toutefois des levures «germe tube négative» ou de faux positifs [41]. Il est indispensable d'associer cette méthode avec une autre méthode d'identification pour avoir un résultat interprétable.



Figure 2 : Tubes de germination de *Candida albicans* [43].

I.4.4.1.2. Test de chlamydosporulation

✓ Principe

La formation de chlamydospores est très caractéristique de *Candida albicans*. On inocule quelques colonies de levures non identifiées sur un milieu pauvre RAT (Riz, Agar, Tween) ou milieu PCB (pomme de terre, carotte, bile) à 27°C pendant 24 à 48 heures [41]. La formation de pseudomycélium avec des chlamydospores, représentées par de grosses spores rondes à paroi épaisse aux extrémités des pseudomycéliums, permet une identification d'espèce [41, 42, 44].

✓ Mode opératoire

Le milieu (en petite boîte de pétri) estensemencé en son centre à l'aide d'une goutte de suspension à analyser qui est ensuite recouverte d'une lamelle. Une incubation est réalisée pendant 48 heures à une température comprise entre 28 et 30°C. La lecture s'effectue par observation directe au microscope du milieu à l'objectif x40.

✓ Interprétation

Le test est positif lorsqu'on observe des pseudomycéliums avec blastospores et chlamydospores caractéristiques de *Candida albicans* (**Figure3**).

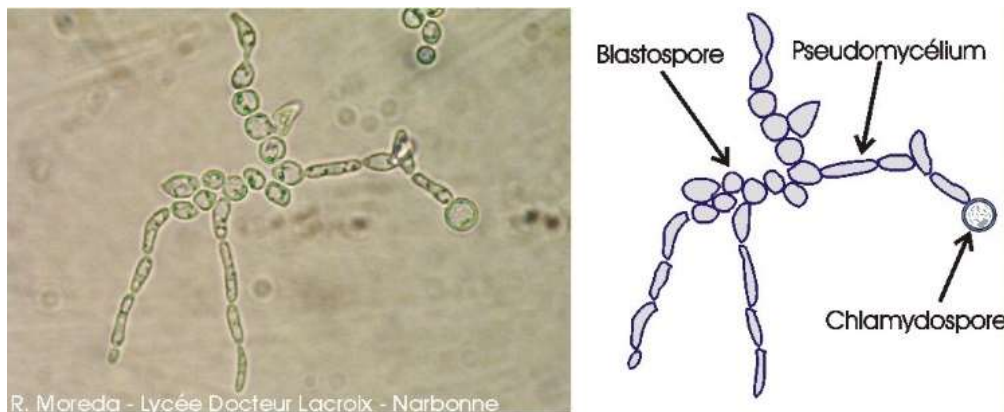


Figure 3 : Chlamydospores observés sur milieu RAT de *Candida albicans* [43].

I.4.4.1.3. Test d'identification rapide

Ce test utilise des particules de latex rouges recouvertes d'un anticorps monoclonal qui réagit avec un antigène pariétal spécifique de *Candida albicans*. On obtient une réaction d'agglutination rouge sur fond vert. Ce test d'agglutination des particules de latex (Bichrolatex albicansR) est spécifique de *Candida albicans* [41].

I.4.4.1.4. Milieux spéciaux

Ces milieux tel que le milieu CHROMagar (**Figure 4**), auxquels sont rajoutés des substrats chromogènes, confèrent aux colonies qui s'y développent une coloration particulière, spécifique de l'espèce [39].



Figure 4: CHROMagar (Becton Dickinson), *Candida albicans* (colonies vertes), *Candida krusei* (colonies roses), *Candida tropicalis* (colonies bleues) [43].

I.4.4.2. Espèces non *albicans*

I.4.4.2.1. Sensibilité au cycloheximide

Ce test utilise la sensibilité au cycloheximide (actidione). L'actidione est un antifongique sécrété par *Streptomyces griseus*, qui empêche les moisissures de pousser sur les milieux Sabouraud. La sensibilité des espèces de *Candida* est connue. L'échantillon, une fois ensemencé, donnera un résultat en quatre heures [41,42].

I.4.4.2.2. Auxanogramme

C'est un milieu synthétique qui permet d'étudier le comportement des levures vis-à-vis des glucides utilisés comme seule source de carbone organique. Il contient des acides aminés, des vitamines et des ions minéraux. Seules les levures capables d'utiliser le sucre comme substrat carbone vont se développer et former des colonies [41,42]

I.4.4.2.3. Zymogramme ou test de fermentation

Les cultures de levures se font en micro aérobie. La fermentation se traduit par le dégagement de CO₂ après incubation à 37°C pendant 24 à 48 heures et une acidification du milieu par formation d'acides au cours de la fermentation, l'utilisation des glucides se traduit par un virage de l'indicateur de pH. Ce test a un intérêt taxonomique [41,42].

I.4.4.2.4. Galeries d'identification

Dans l'éventualité où l'aspect et la coloration de la colonie ne permettent pas une identification précise de l'espèce, l'identification repose alors sur l'utilisation de galeries miniaturisées et standardisées (**Figure 5**). La galerie est composée de puits contenant des réactifs qui, une fois en contact avec l'échantillon, donneront une réaction colorée, spécifique des propriétés des espèces recherchées (assimilation de carbone, fermentation des sucres...) [41].

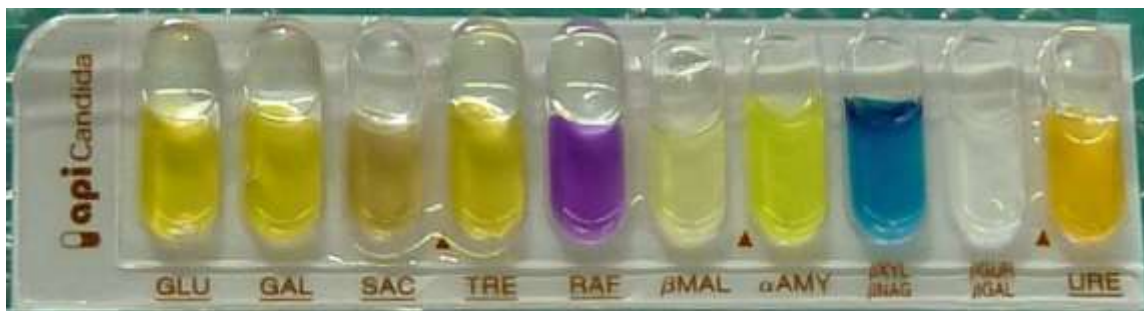


Figure 5 : Galerie API *Candida*, identification de *Candida* [43].

II. CIBLES BIOLOGIQUES ET ANTIFONGIQUES

Le traitement actuel des candidoses présente des pharmacorésistances d'où la recherche de nouveaux antifongiques doit être accentuée. En effet, la prolifération de souches de *Candida* pharmacorésistantes est à l'origine de nouveaux défis thérapeutiques. L'un des enjeux majeurs de cette recherche est de trouver de nouveaux antifongiques actifs sur de nouvelles cibles biologiques avec des mécanismes d'actions innovants.

II.1. Cibles biologiques des antifongiques actuels

Le traitement des candidoses fait appel à des médicaments appartenant à diverses classes chimiques dont les principales sont les macrocycles polyéniques, les fluoropyrimidines, les azolés et les échinocandines. Ces médicaments ont la propriété de s'opposer à la prolifération des *Candida* en agissant à différents niveaux de la cellule fongique à savoir :

- ✓ La paroi cellulaire fongique
- ✓ La membrane fongique
- ✓ Les acides nucléiques

II.2. Médicaments antifongiques

II.2.1. Médicaments agissant sur la paroi fongique

La paroi est la zone de contact entre le champignon et son environnement. Elle est nécessaire à la vie du champignon car les nutriments sont absorbés à travers cette paroi. Elle n'existe pas chez les eucaryotes supérieurs et non plus chez les plantes. La paroi est rigide et a un rôle de protection contre les variations de pression osmotique en maintenant la pression oncotique intracellulaire stable contre les agents chimiques (Eau de javel), contre les radiations solaires. Elle intervient dans les phénomènes d'adhérence (car contient des sucres qui confèrent ces propriétés). C'est également le siège de nombreuses enzymes hydrolytiques

(synthèse) qui participent à la nutrition du champignon. C'est donc une cible pour la destruction du champignon. La seule classe thérapeutique active à l'heure actuelle sur la paroi fongique est celle des échinocandines.

Les échinocandines sont des lipopeptides d'origine naturelle et d'hémisynthèse obtenus à partir de certains champignons dont *Aspergillus rugulovavus* et *Zalerion arboricola*. Elles ont une activité fongicide sur les espèces de *Candida* et fongistatique sur les espèces d'*Aspergillus* [45, 46].

Du point de vue structural, les échinocandines sont des hexapeptides cycliques possédant une chaîne lipidique fixée sur le groupe α -aminé de l'ornithine. Ils ont un des acides aminés caractéristiques que sont l'homotyrosine et l'ornithine. Trois représentants de cette nouvelle classe d'antifongiques qui se différencient par le nombre de groupement hydroxyles sur les acides aminés sont actuellement utilisés en thérapeutique. Il s'agit de la Caspofungine, la Micafungine (**figure 6**) et l'Anidulafungine [47, 48].

Les échinocandines agiraient au niveau de la paroi fongique en inhibant la β -(1-3)-D-glucane synthase. Cette enzyme est impliquée dans la biosynthèse du β -(1-3)-D-glucane, composant essentiel de la paroi fongique qui assure son intégrité et sa rigidité. L'inhibition de la synthèse du β -(1-3)-D-glucane confère à cette classe une activité fongistatique sur *Aspergillus* notamment en bloquant la synthèse de la paroi, la croissance du champignon est arrêtée. Elle a également une activité fongicide (sur *Candida*): en perdant son intégrité, une instabilité osmotique apparaît, la paroi est alors bien plus fragile et sensible ce qui entraîne la lyse cellulaire donc la mort de la cellule fongique [46, 49-51].

Les échinocandines sont utilisées pour le traitement des candidoses digestives, de l'aspergillose invasives réfractaires au traitement par l'Amphotéricine B ou à l'Itraconazole [47, 48]. La Micafungine (**Figure 6**) est utilisée dans certains cas, en prophylaxie des infections par *Candida* [50]. Elle est particulièrement indiquée

pour la prophylaxie antifongique chez les patients greffés de moelle osseuse [46-52].

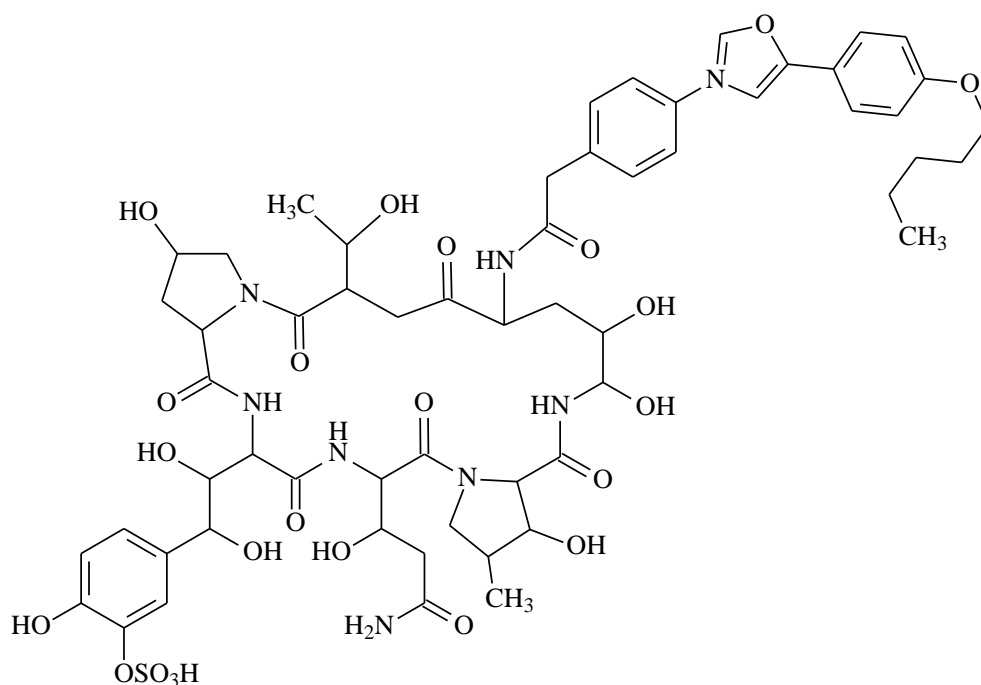


Figure 6 : Structure chimique de la Micafungine

II.2.2. Médicaments agissant sur la membrane fongique

La membrane plasmique des champignons encore appelée plasmalemme est une bicouche constituée de phospholipides, de protéines et de stérols. Le principal stérol membranaire des champignons est l'ergostérol (équivalent du cholestérol chez les végétaux). L'ergostérol étant un constituant essentiel de la membrane fongique, en fait une excellente cible pour les molécules car il n'est retrouvé que chez certains champignons sauf chez les oomycètes. Les principales classes chimiques agissant au niveau de la membrane fongique sont les azolés antifongiques et les polyènes.

II.2.2.1. Azolés antifongiques

Les azolés constituent une famille relativement homogène d'antifongiques de synthèse totale. Ils ont une activité thérapeutique de nature fongistatique.

Plus que toutes les autres classes d'antifongiques, les dérivés azolés sont de loin les antifongiques les plus utilisés en clinique. Ils ont donc été constamment étudiés et améliorés depuis 50 ans. Ces molécules sont utilisées aussi bien dans le traitement des infections fongiques locales que systémiques [53].

Du point de vue structural, ils sont répartis en deux familles, selon qu'ils possèdent deux ou trois molécules d'azotes dans leur cycle azoté (**figure 7**) :

- ✓ Les imidazolés (deux azotes) comprennent notamment : Miconazole, Kétoconazole, Fluconazole. Ils sont caractérisés par un hétérocycle diazoté à 5 sommets. Cet hétérocycle est toujours substitué au niveau de l'atome d'azote en position 1 par une chaîne latérale de type β -Arylalkoxy β -dichlorophényléthyle. Les atomes d'azote occupent les positions 1 et 3. La structure imidazolée est présente dans différents éléments naturels tels l'histamine, l'histidine et les acides nucléiques.
- ✓ Les triazolés (Itraconazole, Voriconazole, Posaconazole), possèdent dans leur structure chimique un hétérocycle à 3 atomes d'azote. Cet hétérocycle également substitué en position 1 par la même chaîne latérale regroupe le plus souvent les azolés antifongiques à effet systémique [54].

Les azolés antifongiques agiraient au niveau des stérols membranaires en bloquant la biosynthèse de l'ergostérol par suite de l'inhibition de la 14α -stérol déméthylase enzyme à cytochrome P_{450} à l'origine de la transformation du lanostérol en ergostérol indispensable à l'édification de la membrane des champignons [55, 56]. La réaction de nature oxydative se déroulerait par suite de l'interaction entre les azolés au niveau de leur atome d'azote pyridinique en position 3 ou 4 et le fer hémique du cytochrome P_{450} . Ce complexe ainsi formé serait à l'origine du blocage du site d'occupation de l'oxygène, d'où l'action

oxydative. Cette dernière se traduirait par une déplétion en ergostérol et une accumulation du lanostérol et d'autres stérols méthylés en position 14 [55].

Ces changements rendent la membrane plus fragile et altèrent l'activité de plusieurs enzymes liées à la membrane à l'origine des activités fongistatiques des Azolés. Ce mécanisme d'interaction des azolés avec le cytochrome P₄₅₀ tant chez les microorganismes que chez les mammifères serait responsable des effets indésirables et de l'hépatotoxicité imputés à certains azolés (Kétoconazole). Les triazolés possèdent un spectre étendu incluant les champignons du genre *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Scedosporium*, *Cryptococcus* ainsi que les champignons dimorphiques et les dermatophytes contrairement aux imidazolés qui ne sont actifs que sur *Candida* et *Aspergillus* [57].

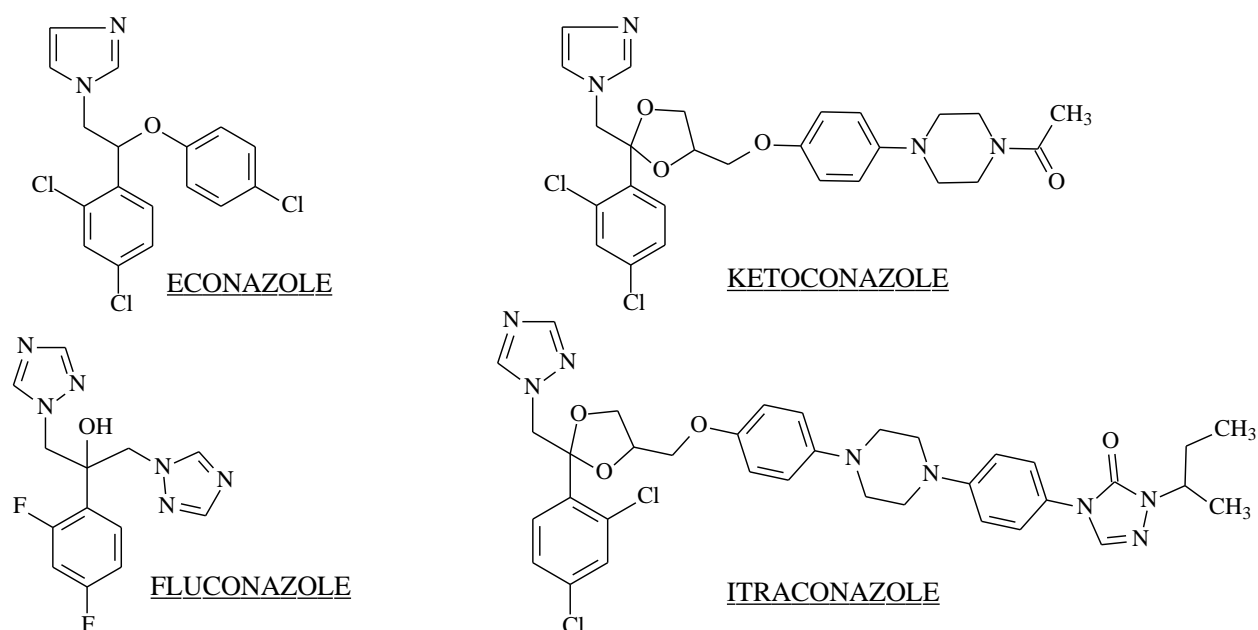


Figure 7 : Structure chimique de quelques azolés antifongiques [57]

II.2.2.2. Polyènes

Les polyènes sont des molécules cycliques qui tirent leur nom du groupe chromophore qui les caractérise et qui est formé de plusieurs doubles liaisons conjuguées. Les polyènes sont également appelés macrolides polyéniques [58]. Ce sont des antifongiques d'origine naturelle obtenus à partir de bactéries du genre *Streptomyces*. La présence de plusieurs doubles liaisons conjuguées sur une face du cycle (donc hydrophobe), et de groupements hydroxyles (OH) sur l'autre face (donc hydrophile) [46] leur confère un caractère amphotère. Les deux principaux polyènes utilisés sont l'Amphotéricine B et la Nystatine A (**figure 8**). Ces molécules sont amphiphiles mais volumineuses donc mal résorbées [59].

Les polyènes antifongiques agissent sur la membrane plasmique en se liant de manière irréversible à l'ergostérol. Ainsi grâce à son caractère amphotère qui lui permet de s'associer à la bicouche lipidique de la membrane fongique, les polyènes vont former des pores et des canaux qui permettent d'augmenter la perméabilité transmembranaire aux cations monovalents tels que le sodium et le potassium. La perte de la fluidité membranaire conduisant aux échanges incontrôlés d'électrolytes (Na ; K) serait à l'origine de la mort du champignon.

Les polyènes antifongiques sont utilisés en thérapeutique dans le traitement des mycoses superficielles et disséminées, notamment dans les candidoses buccales ; digestives ; cutanées et vaginales. Ils sont utilisés dans les mycoses profondes, viscérale et des septicémies à *Candida*, pour le traitement des méningites à *Cryptococcus neoformans*. En outre, ils peuvent être utilisés pour la prévention des candidoses chez les sujets à risque [47, 48].

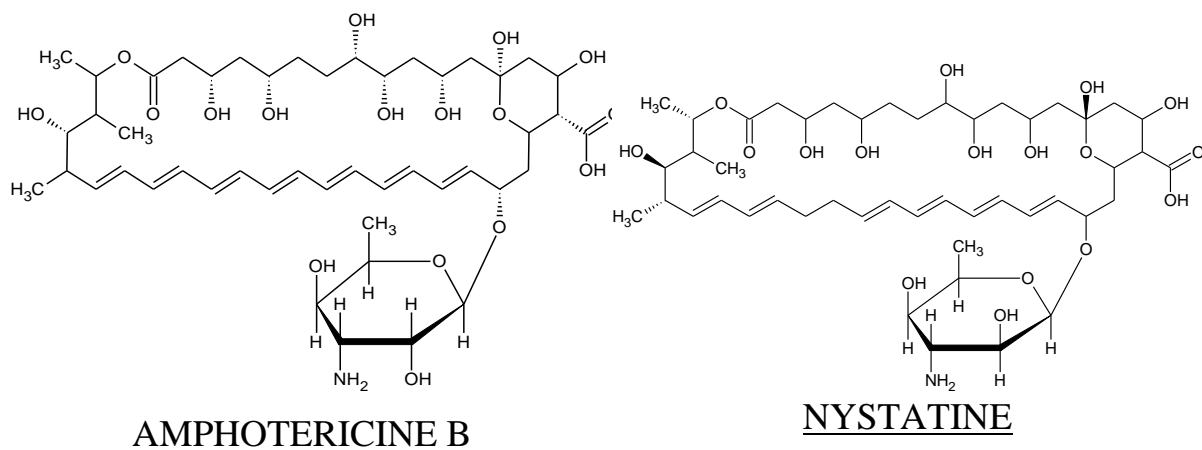


Figure 8 : Structures chimiques de la Nystatine et de l'Amphotéricine B

[59]

II.2.3. Médicaments agissant au niveau des acides nucléiques

Les acides nucléiques sont présents à différents niveaux des cellules fongiques notamment dans le noyau et dans la mitochondrie. Les noyaux fongiques sont d'habitude petits (2 à 3 μm de diamètre) comparés à ceux des animaux et des plantes et ils ont comparativement de petits chromosomes. Le noyau est entouré par une enveloppe nucléaire qui consiste en deux unités membranaires séparées par un espace péri nucléaire. L'ADN est associé à des protéines pour former la chromatine. Ces protéines renferment les histones qui sont des protéines basiques de même nature que celles rencontrées chez d'autres organites eucaryotes, et des protéines acides hétérogènes. Les estimations des nombres de chromosomes chez les champignons se situent entre 2 et 18 cellules haploïdes.

Quant aux mitochondries, elles sont dans le cytoplasme des cellules fongiques. Elles paraissent circulaires, ovales ou allongées, mais sont souvent ramifiées. Chaque mitochondrie a une membrane externe lisse et une membrane interne qui se prolonge en crête qui pénètrent dans la matrice. Le cycle de l'acide tricarboxylique se déroule dans la matrice alors que le transport des électrons et la production d'ATP s'effectuent au niveau des crêtes. Les mitochondries

contiennent l'ADN qui peut former un nucléoside au centre de la matrice. L'ADNmt forme d'habitude 1 à 20 % de l'ADN total de la cellule. Les fluoropyrimidines constituent la seule classe thérapeutique agissant au niveau des acides nucléiques. Le seul représentant en thérapeutique antifongique est la 5-Fluoro-cytosine (5-FC) analogue structurale de la cytosine. La 5-FC agirait comme une pro drogue via 2 mécanismes. D'une part, elle perturbe la synthèse protéique par substitution de l'uracile par le 5 fluoro-uracile (5-FU) dans l'Acide Ribonucléique (ARN) fongique. D'autre part, elle altère la biosynthèse de l'Acide Désoxyribonucléique (ADN) fongique par inhibition de la Thymidylate Synthétase (TS). En effet, pour que la 5-FC puisse exercer son action antifongique, elle doit d'abord pénétrer dans la cellule fongique, en compétition avec la cytosine. Pour cela, elle utilise des transporteurs plus ou moins spécifiques, tels que la cytosine perméase ou des transporteurs des pyrimidines. Elle doit ensuite être transformée en 5-FU grâce à la cytosine désaminase [49]. Le 5-FU est ensuite converti en 5-fluorouridine mono phosphate (FURMP) par l'uridine phosphoribosyl-transférase (UPRT). En fin, ce mécanisme permet d'aboutir au blocage de la multiplication cellulaire [46]. La 5-FC est utilisée en thérapeutique dans le traitement des mycoses systémiques telles que les candidoses septicémiques et diffuses, les cryptococcoses à localisation méningée ou encéphalique et certaines formes d'aspergilloses. Elle présente une synergie d'action avec l'Amphotéricine B [47, 48].

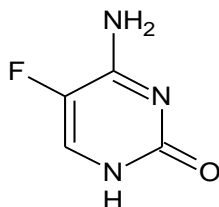


Figure 9 : Structure chimique de la 5-fluorocytosine [49]

III. NOUVELLES CIBLES BIOLOGIQUES ET ANTIFONGIQUES EN DEVELOPPEMENT

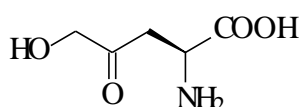
Le traitement des candidoses pose aujourd'hui de nouveaux défis thérapeutiques du fait de l'émergence des souches de *Candida* pharmacorésistantes à la plupart des médicaments antifongiques. L'un des enjeux majeurs de la recherche médicamenteuse antifongique est d'orienter les antifongiques en développement vers de nouvelles cibles biologiques avec des mécanismes d'actions innovants. Ce qui aurait pour impact d'empêcher l'apparition de résistances croisées tout en ayant une synergie d'action avec les antifongiques existants. Plusieurs nouvelles cibles biologiques en rapport avec ces mécanismes essentiels à la survie des champignons sont en cours d'exploration pour mettre au point de nouveaux antifongiques.

III.1. Homosérine transacétylase (HTA)

La biosynthèse des acides aminés est une cible anti-infectieuse prometteuse, car un bon nombre de ces voies de biosynthèse sont absentes chez les mammifères. Chez les champignons la voie de biosynthèse de la méthionine à partir de l'aspartate constitue l'une des cibles en cours d'exploration [60]. En effet, la méthionine est un acide aminé important en raison de son implication dans plusieurs processus fongiques. Elle est essentielle à la synthèse des protéines et constitue l'acide aminé *N*-terminal de la plupart des protéines. De plus, elle est impliquée dans la synthèse de la *S*-adénosylméthionine (agent de méthylation majeur), de l'ADN et des enzymes à fonctions thiols.

C'est pourquoi l'inhibition de l'homosérine transacétylase (HTA), l'enzyme essentielle dans la première étape de biosynthèse de la méthionine est une cible prometteuse. Dans la recherche d'agents antifongiques, Amaki H. et *al* [61] ont isolé l'acide (*S*)-2-amino-5-hydroxy-4-oxopentanoïque (RI-331) à partir d'un *Streptomyces sp.* Ce composé qui a présenté une activité antifongique sur *Candida albicans* s'est avéré non toxique chez les souris.

L'inhibition de la synthèse des protéines par RI-331 s'est révélée être due à l'épuisement de plusieurs acides aminés tels que la thréonine, la méthionine, l'isoleucine et la sérine dans le pool cellulaire. Ces résultats suggèrent la possibilité que certaines étapes des voies métaboliques des acides aminés, en particulier celles impliquées dans la biosynthèse de la thréonine, de la méthionine et de l'isoleucine, puissent constituer une cible principale de l'action du RI-331(**figure 10**) [61].



RI-331

Figure 10 : Structure chimique du composé RI-331[61]

III.2. Mannanes de la paroi fongique

La paroi cellulaire est constituée de mannanes qui sont des polysaccharides composés principalement de monomère de mannose. Ce terme désigne aussi les *N*-glycanes portés par certaines glycoprotéines de la levure. Ce mannane surtout sa forme ramifiée a été identifiée comme une cible potentielle de certains antifongiques tels que la Pramcidine et la Benanomycine (**figure 11**). En effet, la liaison au mannane ramifié provoquerait une fuite rapide d'ions potassium et de petites molécules cytosoliques tels que les acides aminés et les acides nucléiques conduisant à la mort des cellules fongiques [62]. Si le développement de la Benanomycine A a été interrompu en phase clinique en raison de sa toxicité hépatique, des recherches sont en cours pour trouver de nouvelles molécules capables d'inhiber cette cible biologique.

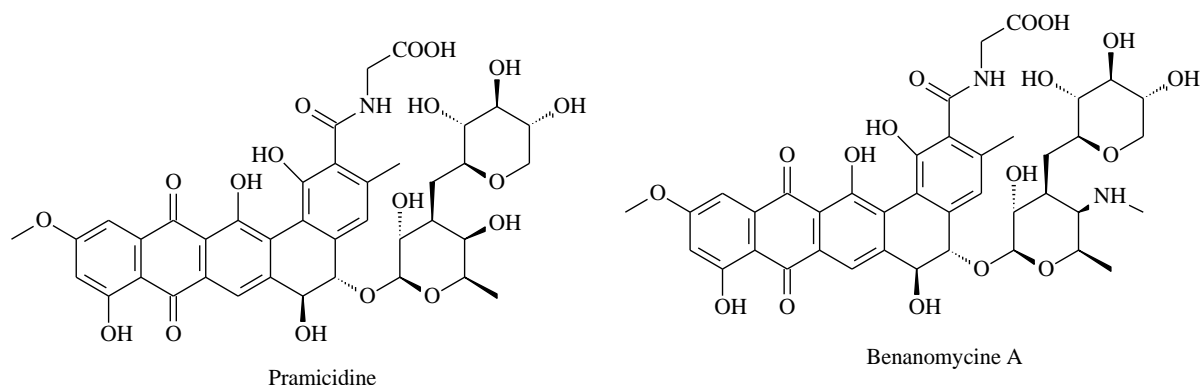


Figure 11 : Structure de la Pramicidine et de la Benanomycine A [62]

III.3. Biosynthèse de l'ancre glycosylphosphatidylinositols (GPI)

Un glycosylphosphatidylinositol est un glycolipide qui permet l'ancrage de diverses molécules, en particulier des protéines aux membranes cellulaires. Il s'agit d'une molécule complexe qui agit comme une ancre membranaire. Chez les champignons du genre *Candida* la présence de cet ancre GPI est indispensable pour la croissance, la virulence et la résistance aux macrophages de sorte que différents enzymes catalysant la biosynthèse de l'ancre GPI ont été proposés comme cibles antifongiques potentielles. Ainsi, l'inositol acylase codé par le gène *GwtI* est l'une de ces cibles qui a été identifiée pour la première fois en 2003 [63]. La recherche d'inhibiteur de celle-ci a permis la découverte du composé E1210 (**figure 12**) doué d'activité antifongique remarquable *in vitro* et *in vivo*. Ce composé s'est particulièrement illustré par son efficacité dans le traitement des candidoses disséminées causées par les espèces de *Candida albicans* ou *Candida tropicalis* pharmacorésistants aux azolés. La seconde cible qui a été identifiée est la mannose éthanolamine phosphotransférase codée par le gène MCD4. Cette enzyme serait impliquée dans la dernière étape de formation du GPI chez la levure. De plus les inhibiteurs de mannose éthanolamine phosphotransférase à savoir M720 et M740 (**Figure 12**) ont présenté une meilleure affinité pour celle-ci comparativement à son analogue humain ce qui en fait une cible prometteuse [64].

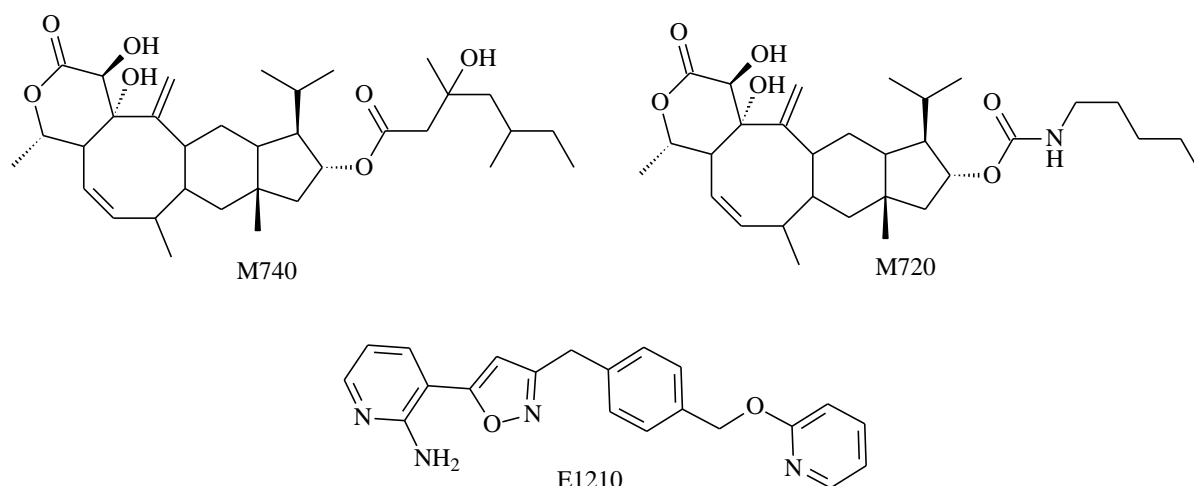


Figure 12 : Structure chimique des composés M740, M720 et E1210 [63,64]

III.4. Biosynthèse de la chitine

La chitine et le glucane constituent les principaux constituants de la paroi fongique. Chez les champignons, la chitine est un constituant essentiel de la paroi latérale qui entoure et protège les cellules fongiques *vis-à-vis* de l'environnement. Elle participerait notamment à la rigidité de la paroi fongique, c'est pourquoi sa biosynthèse est importante pour la survie du champignon. En effet, la chitine étant absente chez les mammifères l'inhibition de sa biosynthèse constitue une cible biologique prometteuse pour le développement de nouveaux antifongiques sélectifs. C'est à cette fin que plusieurs inhibiteurs de la chitine synthétase (enzyme responsable de la biosynthèse de la chitine) sont en cours d'exploration. Parmi ceux-ci les polyoxines et les nikkomyxines (**Figure 13**) ont été les plus étudiés. Les polyoxines et le nikkomyxines sont des substances d'origine naturelle extraites de diverses espèces des streptomycètes en raison de leur analogie structurale, elles agissent en tant que inhibiteurs compétitifs de la chitine synthétase à l'origine de leur action antifongique. Le manque de chitine dans la paroi cellulaire conduit finalement à une lyse osmotique et à la mort du champignon [65]. Plus récemment, Ji et *al* ont rapporté les activités inhibitrices de la chitine synthétase par les dérivés phosphoramidate de coumarine. Parmi

ceux-ci le composé 7t ($IC_{50} = 0,8mM$) **Figure 13**, s'est illustré par sa performance anticandidosique supérieure à celle de la polyoxine B ($IC_{50}=0,16mM$) [66].

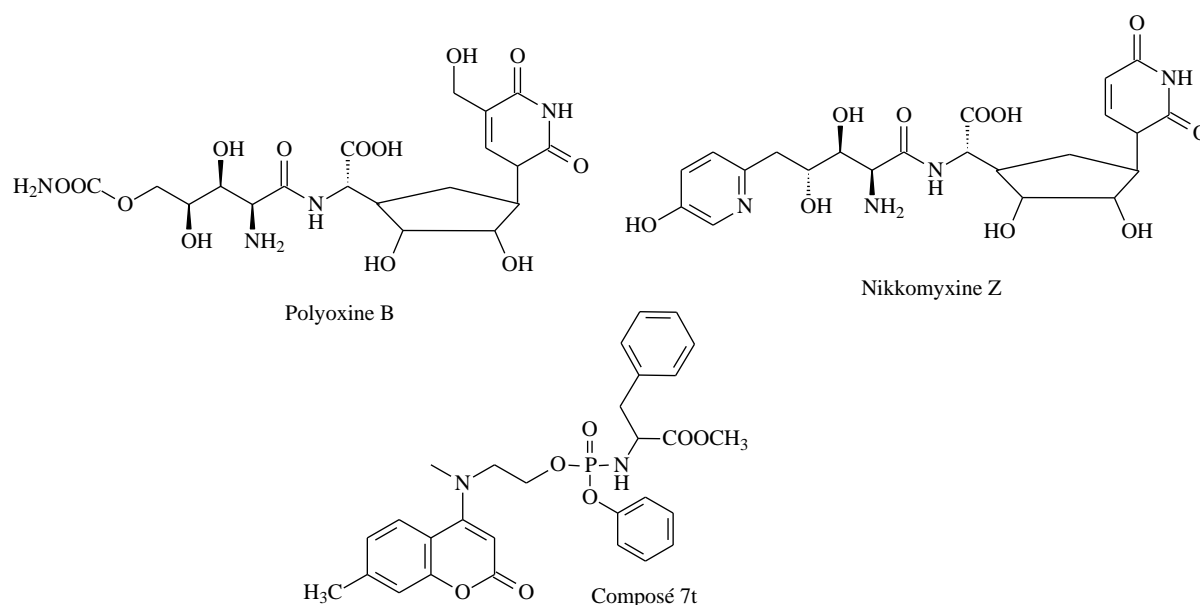


Figure 13 : Structure chimique de la Polyoxine B, de la Nikkomyxine Z et du composé 7t [65,66]

III.5. Désaturase d'acide gras D9

Les acides gras non saturés sont des composants essentiels des cellules fongiques. Chez *Saccharomyces cerevisiae*, le stearyl-coenzyme A (coA) désaturase 1 (OLE1) affecte la vitalité cellulaire par la régulation de la production d'acide oléique ou palmitoléique. Ainsi, la suppression de l'OLE1 entraîne une souche de levure auxotrophique (Désignée OLE1 KO) qui nécessite des acides gras insaturés pour sa croissance et non des acides gras saturés [67, 68]. De plus, la production d'acides gras insaturés (AGI) par les cellules de la levure OLE1 KO se trouve considérablement réduite, ce qui suggère que l'OLE1 est essentiel à la production d'AGI. Par ailleurs, la perturbation +/- de l'OLE1 réduit également la virulence fongique en cas d'infection systémique. Par conséquent, l'OLE1 est une cible antifongique prometteuse [69]. C'est ainsi que Philipp et al se sont intéressés

à l'EV-086 (acide gras naturel de diyne furane) en tant qu'inhibiteur de la désaturation fongique en acide gras delta-9. Cette dernière, interfère avec la biosynthèse des composants membranaires à l'instar des azolés, des polyènes et des allylamines mais par un mécanisme d'action différent. L'EV-086 (**Figure 14**) possède *in vitro* un spectre d'action antifongique large orienté vers les genres *Candida sp*, *Aspergillus sp* et *Trichophyton sp*. Toutefois, son efficacité *in vivo* a été validée dans un modèle d'infection fongique contre des dermatophytoses de la peau de cobaye [70].

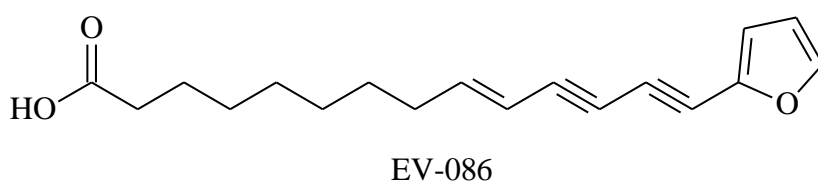
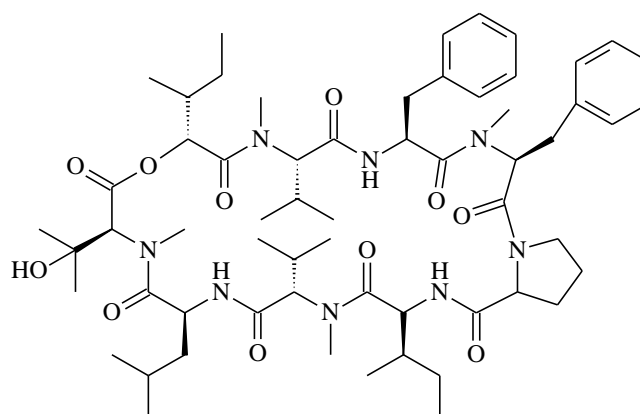


Figure 14 : Structure chimique de l'EV-086 [70]

III.6. Biosynthèse des Sphingolipides

Les sphingolipides sont des éléments essentiels des membranes cellulaires fongiques et de mammifères. Bien que les structures de ces lipides d'origine fongique et celles des mammifères soient similaires, les voies biosynthétiques sont différentes. La différence concerne les dernières étapes, à savoir, la conversion de la sphingosine en sphingolipides. La première étape de la voie biosynthétique est catalysée par inositolphosphoceramide (IPC) synthase, enzyme située dans l'appareil de golgi. L'inositolphosphoceramide a été proposée comme une cible antifongique après la découverte de l'Auréobasidine A et la Galbonolide A qui sont des puissants d'inhibiteurs de celle-ci [71, 72]. L'Auréobasidine A (**Figure 15**) est particulièrement actif contre le genre *Candida sp*, mais son mécanisme d'action reste inconnu. L'auréobasidine A a montré également une activité contre la levure *Saccharomyces cerevisiae*. Chez certains mutants résistants de *S. cerevisiae* à l'Auréobasidine le séquençage du génome a permis

d'identifier le gène AUR1 (résistance à l'Auréobasidine) comme étant responsable de cette résistance. Par ailleurs, la suppression du gène AUR1 chez les mutants résistants s'avère létale pour la levure. De sorte que l'AUR1 peut représenter une nouvelle cible pour l'identification des composés inhibiteurs de l'IPC synthase [73].



Auréobasidine A

Figure 15 : Structure chimique de l'Auréobasidine A [73]

III.7. Histones désacétylases

Les Histones désacétylases (HDAC) constituent une famille d'enzyme qui désacétyle les résidus acétyl-lysine aux extrémités des histones et d'autres protéines. Les histones désacétylases participent activement au contrôle de la réponse aux stress. Leurs inhibitions limiteraient le développement des champignons, la virulence, la formation de biofilm ainsi que la dissémination chez l'hôte infecté. L'inhibiteur de l'HDAC le plus connu est la Trichostatine A, un acide organique hydroxamique chirale naturel provenant de la souche de *Streptomyces hygroscopicus* [74].

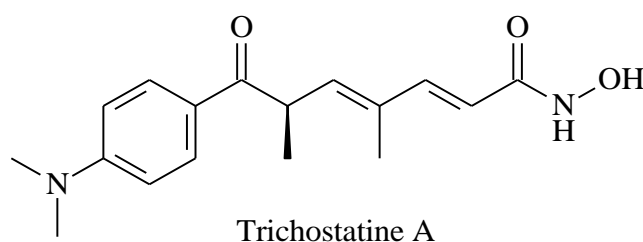


Figure 16 : Structure chimique de la Trichostatine A [74]

Le composé MGCD290, un autre inhibiteur de l'histone désacétylase évalué par Pfaller et collaborateurs a présenté une synergie d'action avec les azolés antifongiques vis-à-vis des agents pathogènes fongiques opportunistes y compris *Candida albicans* [75].

IV- CONCEPTUALISATION DES IMIDAZOPYRIDINYL ARYLPROPENONES

Dans le contexte de résistance des champignons à la plupart des antifongiques, l'élaboration de nouvelles molécules susceptibles d'être plus efficaces reste une arme essentielle. Aussi, ils se sont intéressés à la série chimique des imidazopyridinyl-arylpropénones dans le cadre de nos activités de recherche pour la mise au point de nouvelles biomolécules à visée anti-infectieuse.

Le profil chimique imidazopyridinyl-arylpropénone a été conceptualisé selon les méthodologies pharmacochimiques de modélisation et de juxtaposition d'entités à potentialité antifongique. Dans ce profil, un accepteur de Michaël en occurrence une arylpropénone ou cétone α,β -aryl-éthylénique, est porteur en sa position 1 d'un diaza-hétéroaryle de nature imidazopyridine (**Figure 17**).

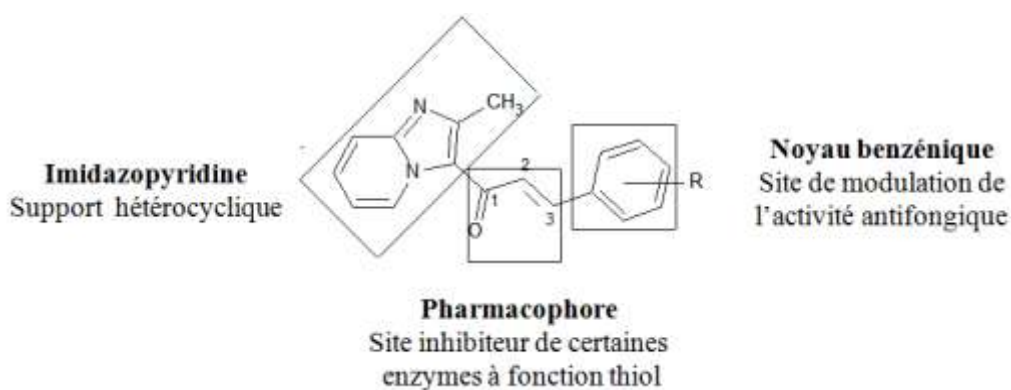


Figure 17 : Entités chimiques du profil des imidazopyridinyl arylpropénone

Le choix de ces deux entités chimiques se justifie par leur forte aptitude intrinsèque à induire des activités biologiques d'intérêt thérapeutique.

L'imidazopyridine est un hétérocycle diazoté qui constitue le support aromatique de nombreuses molécules actives en infectiologie. Outre ses activités anthelminthiques [76], antibactériennes [77, 78] et antivirales [79], cet hétérocycle est également le support aromatique de nombreuses biomolécules à visée antiprotozoaire (antiplasmodiales, antiamibiens) [80,81]. Par ailleurs, l'imidazopyridine est un isostère du benzimidazole par suite de l'internalisation de l'azote pyrrolique de ce dernier en azote pyridinique (**Figure 17**) [82, 83].

Quant aux chalcones ou 1,3-diarylpropénones (**Figure 18**), elles tiennent leurs multiples activités biologiques en particulier anti-infectieuses (antimalarique, antibactérienne, antifongique et antivirale) [84] de la présence dans leur molécule du groupement fonctionnel de type propénone ou carbonyle α,β -éthylénique, accepteur de Michaël.

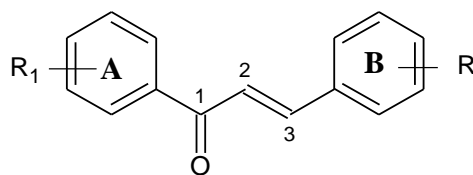


Figure 18 : Structure des Chalcones ou 1,3-diphenylpropénones

En effet, cet enchaînement fonctionnel porté par un groupement aryle, serait à l'origine de l'inhibition par complexation de certaines enzymes microbiennes et cancéreuses à fonction thiol [84].

Dès lors, de nombreux pharmacochimistes se sont investis dans des travaux de recherche médicamenteuse autour du noyau imidazopyridine et de l'enchaînement arylpropénone du fait de leurs multiples potentialités pharmacologiques en particulier antifongiques.

Aussi pour notre part, en appliquant des concepts pharmacochimiques de juxtaposition d'entités anti-infectieuses bioactives et de modélisation moléculaire, il nous a semblé logique de concevoir un nouveau profil chimique associant l'imidazopyridine et l'arylpropénone. Ces nouveaux dérivés imidazopyridinyl arylpropénones pourraient posséder eux-aussi, des activités antifongiques potentielles.

Par ailleurs, en vue d'établir une étude de relations structure-activité en série des nouvelles molécules à support imidazopyridine, nous avons entrepris des pharmaco-modulations autour de la molécule de l'imidazopyridinyl arylpropénone ou composé 1 (**Figure 19**). Il s'agit tour à tour :

- ✓ d'une modulation autour de l'homocycle benzénique en position 3 de l'enchaînement propénone des chalcones par suite de l'introduction de divers modulateurs de type hydroxyle et/ou méthoxyle.

- ✓ du remplacement de ce même homocycle benzénique par un hétéroaryle pentagonal ou hexagonal.

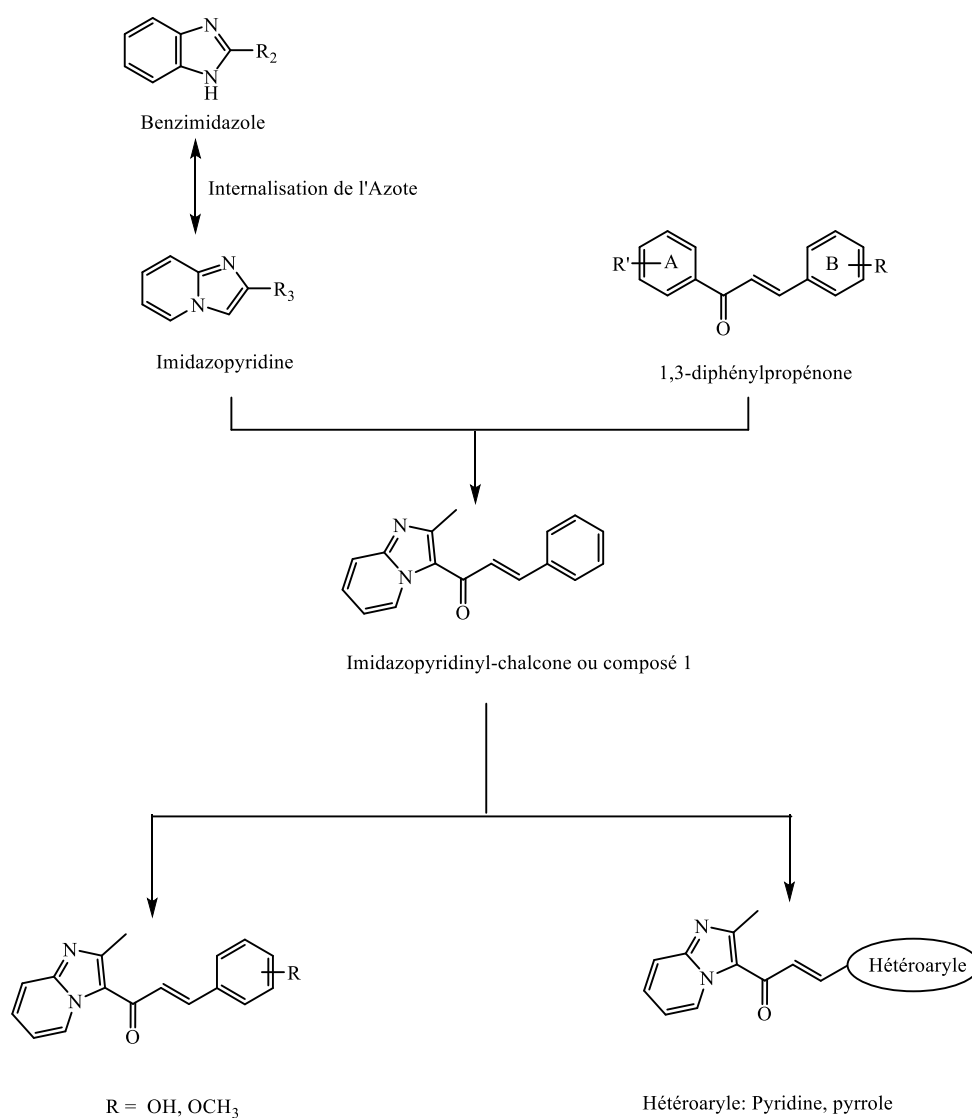


Figure 19 : Profil chimique des imidazopyridinyl arylpropénones

DEUXIEME PARTIE :
ETUDE EXPERIMENTALE

I-MATERIEL ET METHODES

I.1-MATERIEL

I.1.1-Type d'étude et cadre de travail

- ✓ Ce travail de type expérimental a eu lieu en ce qui concerne la synthèse chimique totale des molécules au Laboratoire de Chimie Organique et Chimie Thérapeutique à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan Côte d'Ivoire. Au total, ce sont 06 drogues à support imidazopyridine qui ont été conceptualisées puis édifiées.
- ✓ Leurs structures respectives ont été confirmées par les méthodes spectrométriques habituelles (RMN : ¹H, ¹³C ; ESI Masse ; FT-IR) à l'Université de Nantes en France.
- ✓ Quant à l'évaluation des activités antifongiques de ses imidazopyridinyl-arylpropénones, elle a été réalisée durant sept mois (du 1^{er} février au 30 septembre 2019) au Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan Côte d'Ivoire.

I.1.2. Matériel et réactifs de laboratoire

La réalisation de ce travail a nécessité un certain nombre de matériel et de réactifs de laboratoire dont l'essentiel est rapporté comme suit :

- ✓ **Matériel**
 - Bain-marie (Fisher scientific)
 - Balance de précision 10 (OHAUS)
 - Agitateur (DLAB MX-T6-S Néo Tech SA, IKA VORTEX2)

- Etuve (MEMMERT Model 100-800)
- Bacs en polyéthylène
- Embouts, Micropipettes graduées et Microplaque (96 puits)

✓ **Réactifs**

- Milieux de culture :
 - Sabouraud 4% Glucose Agar, (Fluka)
 - Bouillon Tryptone Soja (OXOID),
 - Sabouraud Agar Maltose (OXOID)
- Méthyl Thiazolyl Tétrazolium : MTT
- Solvants (eau physiologique, DMSO)

I.1.3-Matériel chimique : Molécules à tester

I.1.3.1-Molécules de synthèse

Les hybrides d'imidazopyridinyl arylpropénones, soumis à l'évaluation anti-*Candida*, ont été fournis sous forme de poudre, par le Laboratoire de Chimie Organique et Chimie Thérapeutique à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan Côte d'Ivoire. Pour notre part, nous nous sommes focalisés sur l'évaluation des activités antifongiques des desdites.

I.1.3.2. Substance de référence

Pour mettre en évidence l'efficacité antifongique de nos imidazopyridinyl arylpropénones, nous avons utilisé une substance médicamenteuse de référence à savoir le Fluconazole (SIGMA Chemical Co, USA.).

NB : les solutions mères de tous les produits ont été obtenues en dissolvant 1 mg de produit dans 1 ml de DMSO.

I.1.4. Matériel microbiologique

Pour évaluer l'activité antifongique des produits nous avons utilisé une souche clinique de *Candida albicans* (souche 1812454), *Candida tropicalis* (souche 1902145) et *Candida glabrata* (souche 1903956) en provenance du CeDReS/Abidjan/ Côte d'Ivoire (Centre de Diagnostic et de Recherche sur le Sida et les maladies Infectieuses).

I.2. Méthode de Détermination des Concentrations Minimales Inhibitrices des imidazopyridinyl narylpropénones

Pour tous ces produits les CMI de ces derniers ont été déterminées suivant d'une gamme de dilution donnant leurs CMI en milieu liquide (**Tableau I**).

Tableau I : Gamme de dilution et de concentration des molécules

GAMME DE DILUTION DES MOLECULES	CONCENTRATION EN µg/ml DES MOLECULES
1	100
2	50
3	25
4	12,5
5	6,3
6	3,1
7	1,6
8	0,8
9	0,4
10	0,2
11	0,1

I.2.1 Principe

La méthode de microdilution est utilisée pour évaluer la CMI des différentes molécules. C'est une méthode qui consiste à évaluer la croissance du champignon dans les microplaques de 96 puits (12 rangés de 8 puits) en contact un inoculum de *Candida* avec une dilution croissante d'antifongique. La croissance fongique a été évaluée par la coloration violette observée. Cette coloration violette est due à l'activité déshydrogénasique des mitochondries des cellules vivantes. La révélation a été faite avec le Méthyl Thiazolyl Tétrazolium (MTT). La CMI est donnée par la plus faible concentration n'entraînant pas de changement de couleur du MTT.

I.2.2 Préparation de l'inoculum

Pour la préparation de l'inoculum, des cultures de *Candida* sur de la gélose de Sabouraud glucosée (Sabouraud 4% glucose agar, Fluka) en boîte de Pétri, ont été réalisées, puis incubées à 30°C pendant 48 heures. Une à trois colonies ont été ensemencées dans 50 ml de BTS (Bouillon Tryptone Soja) stérile, puis laissées sous agitation pendant une 14h à température ambiante. Nous avons prélevé ensuite 10 ml du bouillon que nous avons transféré dans un nouveau 50 ml de BTS et laissé sous agitation pendant 14 heures (temps nécessaire pour atteindre une croissance exponentielle de *Candida*). Au moment du test, on a ajouté 5 ml de BTS d'environ 6 heures dans 50 ml de BTS stérile afin obtenir un inoculum contenant environ 10^5 cellules/ml.

I.2.3 Détection des activités antifongiques

Le test a été réalisé dans des microplaques de 96 puits. Les solutions mères des différentes molécules ont été préparées avec du DMSO à la concentration de 1 mg/ml puis dilué avec le bouillon BTS contenant la levure pour obtenir des

solutions concentrées à 100 µg/ml (un volume de la solution mère a été mélangé à 9 volumes du BTS contenant la levure). 100 µl de cette dilution ont été déposées dans les puits de la première colonne. Ensuite 50 µl de bouillon BTS contenant la levure dans les puits suivants (puits 2 à 11). Par la suite, 50 µl de la solution du premier puits sont utilisés pour obtenir la gamme de dilution du tableau I ci-dessus. Enfin 50 µl de l'inoculum ont été distribués dans les puits à l'exception du dernier puits. Le puit 12 (contrôle de stérilité) ne contenait que de l'eau physiologique. Les plaques ont été incubées à 30°C pendant 48 heures. Pour la révélation des microplaques ainsi préparées, 40 µl d'une solution de Chlorure de MTT préparée dans du DMSO à la concentration de 2,5 mg/ml ont été distribués dans les puits et incubée encore pendant 30 min à température ambiante. La solution de MTT est de couleur jaune. Les puits contenant des cellules encore actives virent au violet sous l'effet de l'activité déshydrogénasique des mitochondries de la cellule fongique. La lecture se fait à l'œil nu.

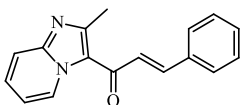
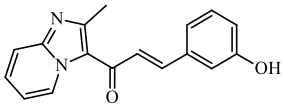
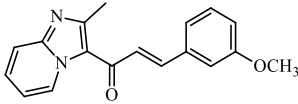
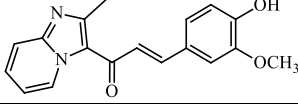
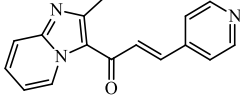
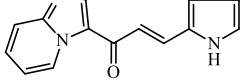
La CMI a été définie comme la plus faible concentration pour laquelle aucun changement de couleur du MTT n'a été observé.

II- RESULTATS ET DISCUSSION

II.1-RESULTATS DES CONCENTRATIONS MINIMALES INHIBITRICES DES IMIDAZOPYRIDINYL ARYLPROPENONES

Les CMI des imidazopyridinyl arylpropénones vis à vis des trois souches cliniques de *Candida* sont regroupées dans le tableau II ci-dessous.

Tableau II : *Concentration Minimales Inhibitrices de quelques imidazopyridinyl arylpropénones*

N°	STRUCTURES	CMI (µg/ml)		
		<i>Candida albicans</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida glabrata</i>
1		25	12,5	50
2		100	25	25
3		0,1	100	50
4		100	25	3,1
5		100	25	0,1
6		25	50	50
Fluconazole		50	100	12,5

Ces résultats montrent que :

- ✓ Le **composé 1** ou dérivé non substitué a induit une activité antifongique sur les trois souches de *Candida* avec des CMI allant de 12,5 à 50 µg/ml.
- ✓ Le **composé 2** ou dérivé 3-hydroxylé a présenté également une activité antifongique sur les trois souches de *Candida* avec des CMI oscillante entre 25 et 100 µg/ml.
- ✓ Le **composé 3** ou dérivé 3-méthoxylé a induit des activités antifongiques sur les trois souches de *Candida* avec des CMI variantes entre 0,1 et 100 µg/ml.
- ✓ Le **composé 4** ou dérivé disubstitué a conservé son efficacité sur les trois souches avec des concentrations allant de 3,1 à 100 µg/ml.
- ✓ Le **composé 5** ou dérivé pyridinique a présenté une efficacité anticandidosique sur les trois souches avec des concentrations comprises entre 0,1 et 100 µg/ml.
- ✓ Le **composé 6** ou dérivé pyrrolique a montré également une efficacité sur les trois souches de *Candida* avec des CMI allant de 25 à 50 µg/ml.
- ✓ Le Fluconazole notre substance médicamenteuse de référence a également induit des activités antifongiques avec des CMI comprises de 12,5 à 100 µg/ml.

II.2-DISCUSSION DE TYPE RELATION STRUCTURE-ACTIVITE

Après l'évaluation des activités antifongiques de nos dérivés d'imidazopyridinyl arylpropénones vis-à-vis de *Candida albicans*, *Candida tropicalis* et *candida glabrata* nous avons entrepris une discussion de type relation structure activité. Une telle discussion vise à établir une corrélation entre la structure et les activités antifongiques en vue de déterminer les éléments structuraux qui concourent à l'induction voire l'exaltation des activités antifongiques attendues. Dans cette discussion, nous utiliserons la Concentration Minimale Inhibitrice pour quantifier l'efficacité anticandidosique de chaque composé.

Au vu des résultats, il ressort que ces imidazopyridinyl arylpropénones sont capables d'inhiber des souches de *Candida* en l'occurrence *Candida tropicalis*, *Candida albicans* et *Candida glabrata*. De tels résultats confirment une fois de plus que les concepts pharmacochimiques utilisés pour la conception desdites molécules restent pertinente pour la mise au point de nouvelles biomolécules.

Par ailleurs, ces résultats révèlent que l'efficacité de ces dérivés varie d'une espèce de *Candida* à une autre, en fonction de la nature du substituant présent sur l'homocycle benzénique ou de son remplacement par un hétérocycle.

C'est pourquoi notre discussion vise à comparer l'efficacité antifongique des différentes molécules en fonction de la nature du substituant et de la souche de *candida*.

II.2.1-Efficacité comparée des modulateurs sur *Candida albicans*

L'analyse des résultats obtenus a permis d'établir que :

- ✓ L'accolement de l'hétérocycle imidazopyridine à l'enchaînement phénylpropénone en position 2 conduit au **composé 1** possédant une activité anticandidosique sur *Candida albicans* avec une CMI de 25µg/ml. Une telle performance anticandidosique s'est avérée 2 fois supérieure à celle du Fluconazole (CMI= 50 µg/ml), notre substance médicamenteuse de référence.
- ✓ Les tentatives d'amélioration des activités du **composé 1** par introduction d'un groupement électrodonneur de type hydroxyle sur l'homocycle benzénique (**composé 2**) ont conduit à une baisse des performances anticandidosiques comparativement au composé 1 de départ. Le dérivé 2-hydroxylé avec une CMI à 100µg/ml s'est avéré quatre fois moins efficace que le **composé 1**.
- ✓ Par ailleurs, l'introduction d'un groupement moyennement électrodonneur de type méthoxyle sur l'homocycle benzénique pour obtenir le **composé 3** a induit une forte amélioration des activités anticandidosiques avec une CMI de 0,1 µg/ml. Ce dérivé méthoxylé a présenté la meilleure efficacité anti-*albicans*, soit une performance anticandidosique 500 fois supérieure à celle Fluconazole (CMI= 50 µg/ml).
- ✓ La présence concomitante des deux modulateurs précédant sur l'homocycle benzénique à savoir les groupements hydroxyle et méthoxyle (**composé 4**) conduit à une baisse de l'activité anticandidosique. Le dérivé disubstitué avec une CMI de 100 µg/ml s'est avéré quatre fois moins efficace que le **composé 1**.

- ✓ Le remplacement de l'homocycle benzénique par un hétérocycle pyridinique (**composé 5**) pour apporter un degré de basicité supplémentaire (l'azote pyridinique) a conduit à une baisse des activités antifongiques. En effet, le dérivé pyridinique s'est montré quatre fois moins efficace que le **composé 1** avec une CMI de 100 µg/ml.
- ✓ Par contre, le remplacement de la pyridine par un autre hétérocycle azoté de type pyrrolique (**composé 6**) conduit au maintien de l'efficacité antifongique du composé 1. Cependant, le dérivé pyrrolique avec une CMI de 25 µg/ml a présenté une performance antifongique 2 fois supérieure à celle du Fluconazole (CMI= 50 µg/ml).

Au final, l'amélioration des activités anticandidosiques vis-à-vis de *Candida albicans* en série des imidazopyridinyl arylpropénones passe par l'introduction de modulateur de type méthoxyle en position 3 de l'homocycle benzénique.

II.2.2-Efficacité comparée des modulations sur *Candida tropicalis*

L'analyse des résultats a permis d'établir que:

- ✓ L'imidazopyridinyl arylpropénone ou **composé 1** précédemment actif sur *Candida albicans* a également induit une excellente activité sur *Candida tropicalis* avec une CMI de 12,5 µg/ml. Soit une performance anti-*tropicalis*, 8 fois supérieure à celle du Fluconazole (CMI= 100 µg/ml).
- ✓ le **composé 3** obtenu par introduction d'un groupement méthoxyle sur l'homocycle benzénique du **composé 1** a également induit des activités anticandidosiques sur *candida tropicalis* avec une CMI de 100 µg/ml. Toutefois, ce dérivé qui était le plus actif sur *Candida albicans* s'est avéré huit fois moins performant que le composé de départ (**composé 1**).
- ✓ Les **composés 2, 4 et 5** issus de la pharmacomodulation du **composé 1** par l'introduction d'un groupement hydroxyle et/ou méthoxyle sur l'homocycle benzenique (**composé 2, 4**) ou par remplacement de l'homocycle benzénique par un hétérocycle de type pyridinique (**composé 5**) ont donné la même efficacité anticandidosique sur *candida tropicalis*. Lesdits dérivés avec des CMI à 25 µg/ml se sont révélés 2 fois moins efficace que le **composé 1** mais 4 fois plus performant que le Fluconazole (CMI= 100 µg/ml).
- ✓ Le remplacement de l'homocycle benzénique par un hétérocycle de type pyrrolique (**composé 6**) a donné une efficacité superposable au composé 1 avec une CMI égale à 50 µg/ml.

Au final, il ressort que l'amélioration des activités anti-*tropicalis* en série des imidazopyridinyl arylpropénones ne nécessite pas la modulation de l'homocycle benzénique ni son remplacement par un hétérocycle de type pyridinique ou pyrrolique.

II.2.3-Efficacité comparée des modulations sur *Candida glabrata*

L'analyse des résultats a permis d'établir que:

- ✓ Le **composé 1** précédemment très actifs sur *Candida tropicalis* s'est avéré efficace également sur la souche *Candida glabrata* avec des CMI de 50 µg/ml. Cependant, la performance dudit composé sur *Candida glabrata* est moindre par rapport à celle induite sur *Candida tropicalis* (CMI= 12,5 µg/ml).
- ✓ La présence d'un groupement hydroxyle fortement électrodonneur sur l'homocycle benzénique (**composé 2**) permet une légère amélioration des activités anticandidosiques recherchées. En effet, le composé 2 s'est révélé deux fois plus actif que le composé 1 avec une CMI de 25 µg/ml.
- ✓ Le remplacement de cet hydroxyle par un groupement moyennement électrodonneur de type méthoxyle (**composé 3**) conduit à un maintien des activités anticandidosique avec une CMI de 50 µg/ml, superposable à celle du composé 1.
- ✓ La présence simultanée des groupements hydroxyle et méthoxyle (**Composé 4**) sur l'homocycle benzénique conduit à une augmentation remarquable des activités anti-*glabrata* du dérivé disubstitué. Ce dernier avec une CMI de 3,1 µg/ml s'est révélé 4 fois plus performant que Fluconazole (CMI=12,5 µg/ml).
- ✓ Le remplacement de l'homocycle benzénique par un hétérocycle pyridinique (**composé 5**) pour apporter un degré de basicité supplémentaire a conduit à exaltation des activités antifongiques. Le dérivé pyridinique a présenté la meilleure performance anti-*glabrata* avec une CMI à 0,1, soit une efficacité 125 fois supérieure à celle du Fluconazole (CMI=12,5 µg/ml).

- ✓ Par contre, le remplacement de la pyridine par un autre hétérocycle azoté de type pyrrolique (**composé 6**) conduit au maintien de l'efficacité antifongique du composé 1. Le dérivé pyrrolique avec une CMI de 50 µg/ml a présenté une performance antifongique superposable à celle du composé 1.

Au final, il ressort que l'amélioration des activités anti-*glabrata* en série des imidazopyridinyl arylpropénones nécessite le remplacement de l'homocycle benzénique par un hétérocycle pyridinique et à un moindre degré la présence simultanée d'un groupement hydroxyle et méthoxyle sur l'homocycle benzenique de la propénone.

Au terme de cette discussion, il faut retenir que :

- Sur *Candida albicans*, le **composé 3** ou dérivé 3-méthoxylé a induit la meilleure efficacité avec une CMI de 0,1 µg/ml.
- Sur *Candida tropicalis*, le **composé 1** ou dérivé non substitué a induit la meilleure performance anticandidosique avec une CMI de 12,5 µg/ml.
- Sur *Candida glabrata*, le **composé 5** ou dérivé pyridinique a induit la meilleure efficacité anticandidosique avec une CMI de 0,1 µg/ml.

CONCLUSION - PERSPECTIVES

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre de la mise au point de nouveaux candidat-médicaments pour contribuer à la recherche pharmacochimique dans la lutte contre les maladies mycosiques.

L'évaluation des activités anticandidosiques des imidazopyridinyl arylpropénones vis-à-vis de trois souches de *Candida* (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*) a montré que :

- ✓ La meilleure performance sur *Candida albicans*, est obtenue avec le dérivé méthoxylé en position 3 de l'homocycle benzénique (**composé 3**) avec une CMI de 0,1 µg/ml.
- ✓ Le **composé 1** ou dérivé non substitué la plus active sur *Candida tropicalis* avec une CMI de 12,5 µg/ml.
- ✓ Sur *candida glabrata*, avec une CMI de 0,1 µg/ml, le **composé 5** ou dérivé pyridinique a montré la meilleure performance.
- ✓ Sur les trois souches cliniques de *Candida*, les meilleurs profils antimycosiques sont obtenus avec les **composés 5 et 3** avec des CMI variant entre 100 et 0,1 µg/ml.

Par ailleurs, les modulations chimiques entreprises montrent que :

- ✓ l'amélioration des activités anticandidosiques vis-à-vis de *Candida albicans* en série des imidazopyridinyl arylpropénones passe par l'introduction de modulateur de type méthoxyle en position 3 de l'homocycle benzénique.

- ✓ l'amélioration des activités anti-*tropicalis* en série des imidazopyridinyl arylpropénones ne nécessite pas la modulation de l'homocycle benzénique, ni son remplacement par un hétérocycle de type pyridinique ou pyrrolique.
- ✓ l'amélioration des activités anti-*glabrata* en série des imidazopyridinyl arylpropénones nécessite le remplacement de l'homocycle benzénique par un hétérocycle pyridinique et à un moindre degré la présence simultanée d'un groupement hydroxyle et méthoxyle sur l'homocycle benzenique de la propénone.

Ces résultats nous permettent de valider le profil chimique imidazopyridinyl arylpropénones comme nouveau pharmacophore antimycosique potentiel. Il nous apparaît donc nécessaire de poursuivre ces travaux de pharmacochimie:

- ✓ - par le blocage des sites de métabolisations potentiels du noyau benzénique avec divers autres modulateurs
- ✓ - par le remplacement de l'homocycle benzénique par des hétérocycles hexagonaux à un ou deux atomes d'azote.

D'un point de vue fondamental, il serait aussi intéressant d'élucider le mode d'action de ces nouvelles imidazopyridinyl arylpropénones sur le genre *Candida*.

Les molécules obtenues dans ce travail de thèse constituent des fondations solides, sous réserve des études de toxicologie et de pharmacologie pour la mise au point d'une nouvelle classe chimique d'antifongique de synthèse totale.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Richard A. et Cornelius J.** *Candida* and candidiasis. *American Society for Microbiology Press*, 2012; 544p.
2. **Develoux M. et Bretagne S.** Candidoses et levuloses diverses *Cookies Elsevier Masson- Maladies Infectieuses*, 2005; Vol 2 (3): 119–139.
3. **Yapar N.** Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Therapeutics and clinical risk management*, 2014; Vol 10: 95-105.
4. **Cassone A., Cauda R.** *Candida* and candidiasis in HIV-infected patients: where commensalism, opportunistic behavior and frank pathogenicity lose their borders. *Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2012; Vol 26 (12):1457-1472.
5. **Whaley G., Berkow L., Jeffrey R. et al.** Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-*albicans Candida* species. *Frontiers in microbiology*, 2017; Vol 7: 2173.
6. **Enwuru C., Ogunledun A., Idika N. et al.** Fluconazole resistant opportunistic oro-pharyngeal *candida* and non-*candida* yeast-like isolates from HIV infected patients attending ARV clinics in Lagos, Nigeria *African health sciences*, 2008; Vol 8 (3): 142-148.
7. **Berkow L., Lockhart R.** Fluconazole resistance in *Candida* species: a current perspective. *Infection and drug resistance*, 2017; Vol 10: 237.

8-Kamiar Z., Mohammad J., Kayvan P., Marjan M., Moosa R. et Hasanein R. Determination of antifungal susceptibility Patterns among the clinical isolates of *Candida sp.* *Journal of global infectious diseases*, 2011; Vol 3 (4):357-360.

9- Sudbery P., Gow N., Berman J. The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. *Trends in microbiology*, 2004; Vol 12:317–324.

10- Defosse T., Govic Y., Courdavault V. et al. Les levures du clade CTG (clade *Candida*): biologie incidence en santé humaine et applications en biotechnologie. *Journal de Mycologie Médicale*, 2018; Vol 28 (2): 257-268.

11- Santos M., Gomes A., Santos C., Carreto L., Moura G. The genetic code of the fungal CTG clade. *Comptes rendus biologies*, 2011; Vol 334 (8-9): 607–611.

12- Wang B., Huang L., Zhao J., et al. ERG11 mutations associées à une résistance à l'azole *Candida albicans* isolats de patients vulvovaginales de candidose. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2015; Vol 5 (11): 909-914.

13- Mavor A., Thewes S. et Hube B. Systemic fungal infections caused by *Candida* species: epidemiology, infection process and virulence attributes. *Current drug targets*, 2005; Vol 6 (8): 863-874.

14- Jones C. et Martin D. Identification of yeastlike organisms isolated from the vaginal tracts of pregnant and nonpregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1938; Vol 35(1): 98-106.

- 15- Sullivan J., Westerneng J., Haynes K. et al.** *Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. *Microbiology*, 1995; Vol 141 (7): 1507-1521.
- 16- Tietz H., Hopp M., Schmalreck A. et al.** *Candida africana* sp. nov, un nouvel agent pathogène humain ou une variante de *Candida albicans*. *Mycoses*, 2001; Vol 44 (11-12): 437-445.
- 17- Romeo O. et Criseo G.** First molecular method for discriminating between *Candida africana*, *Candida albicans*, and *Candida dubliniensis* by using hwp1 gene. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 2008; Vol 62 (2): 230-233.
- 18- Warnock D.** Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*, 2007; Vol 48 (1): 1-12.
- 19- Silva S., Negri M., Henriques M., Oliveira R., Williams D. et Azeredo J.** *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 2012; Vol 36 (2): 288–30.
- 20- El-Kirat-Chatel S., Dementhon K., Noël T.** A two-step cloning-free PCR-based method for the deletion of genes in the opportunistic pathogenic yeast *Candida lusitaniae*. *Yeast*, 2011; Vol 28 (4): 321–330.
- 21- Ann C., Denning W., Peter w.** *Candida tropicalis* in human disease. *Critical reviews in microbiology*, 2010; Vol 36 (4): 282-298.

- 22- Richter S., Galask P., Messer A., Hollis R., Diekema D., Pfaller A.** Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *Journal of clinical microbiology*, 2005; Vol 43 (5): 2155-2162.
- 23- Almirante B, Rodriguez D., Cuenca-estrella M et al.** Epidemiology, risk factors, and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *Journal of clinical microbiology*, 2006; Vol 44 (5): 1681-1685.
- 24- Harriott M., Lilly E., Rodriguez T., Fidel P. et Noverr M.** *Candida albicans* forms biofilms on the vaginal mucosa. *Microbiology*, 2010; Vol 156, 3635–3644.
- 25- Fidel P.** *Candida*-host interactions in HIV disease: relationships in oropharyngeal candidiasis. *Advances in Dental Research*, 2006; Vol 19: 80–84.
- 26- Menan H., Messou E., Adoubryn K., et al.** Recherche de *Candida dubliniensis* chez des patients VIH à Abidjan (Côte d’Ivoire). *Journal de Mycologie Médicale*, 2008; Vol 18 (4): 228-233.
- 27- Lamoth F., Lockhart R., Elizabeth L., Thierry C.** Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2018; Vol 73 (1): 4-13.
- 28- Horn D., Neofytos D., Anaissie J., et al.** Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clinical Infectious Diseases*, 2009; Vol 48: 1695–1703.

29- Almirante. B., Rodriguez. D., Park B., et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *Journal of Clinical Microbiology*, 2005; Vol 43:1829–1835.

30- Lai C., Wang C., Liu W., Huang Y. et Hsueh P. Time to positivity of blood cultures of different *Candida* species causing fungaemia. *Journal of medical microbiology*, 2012; Vol 61: 701–704.

31- Tortorano A., Kibbler C., Peman J., Bernhardt H., Klingspor L. et Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *International journal of antimicrobial agents*, 2006; Vol 2: 359–366.

32- Cristina A., Aquevedo S., Ana D. et al. Perfil epidemiológico de la candidiasis invasora en unidades de pacientes críticos en un hospital universitario. *Revista chilena de infectología*, 2011; Vol 28 (2): 118-122.

33- Nucci M., Queiroz-telles F., Tobon A. et al Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clinical Infectious Diseases*, 2010; Vol 51 (5): 561-570.

34- Colombo A. et Guimara T. Epidemiology of hematogenous infections due to *Candida* sp. *Trop.Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2003; Vol 36:599–607

- 35- Sullivan D., Moran G., Pinjon E. et al.** Comparison of the epidemiology, drug resistance mechanisms, and virulence of *Candida dubliniensis* and *Candida albicans*. *FEMS Yeast Research*, 2004; Vol 4 (4-5): 369–376.
- 36- Kreusch A., Karstaedt A.** Candidemia among adults in Soweto, South Africa, 1990-2007. *International Journal of Infectious Diseases*, 2013; Vol 17: 621–3.
- 37- Colombo A., Nucci M., Park B. et al.** Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *Journal of clinical microbiology*, 2006; Vol 44: 2816–23.
- 38- Doi A., Pignatari A., Edmond M., et al.** Epidemiology and microbiologic characterization of nosocomial candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. *PLoS One*, 2016; Vol 11 (1): e0146909.
- 39- Tayibi A.** Epidémiologie des candidoses superficielles à l'hôpital militaire avicenne-marrakech- expérience du service de parasitologie et mycologie médicale. *Thèse de pharmacie. Université Mohammed V-Rabat* ; 2015, 133p.
- 40- Chabasse D, Guiguen C, Contet-Audonneau N.** Mycologie médicale. *Paris : Masson* ; 1999. 324p.
- 41- Grillot R.** Les mycoses humaines: démarche diagnostique. *Paris : Elsevier* ; 1996. 400p.
- 42- Chabasse D, Robert R, Marot A, Pithet M.** Les *Candida* pathogènes. *Lavoisier Edition TEC et DOC* ; 2006. 196p.

43- Académie Montpellier. Les mycètes : levures et moisissures. [En ligne] <http://disciplines.ac-montpellier.fr/biotechnologies/media-gallery/>. Consulté le 04/08/2019

44- Kayser FH, Bottger EC, Zinkernagel RM, Haller O, Eckert J, Deplazes P. Manuel de poche de microbiologie médicale. *Paris : Flammarion Medecine-Sciences* ; 2008. 764p.

45- Nett. E. et Andes D. Antifungal agents: spectrum of activity, Pharmacology and clinical indications. Elsevier. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2016; Vol 30 (1):51-83.

46- Vandeputte P. Mécanismes moléculaires de la résistance aux antifongiques chez *Candida Glabrata* – *Thèse de doctorat : Biologie des organismes : Université d'Angers*, 2008.

47- André B. Antibiotiques: Agents antibactériens et antifongiques Edition ellipses Paris 1999; 1216p.

48- Jean Daniel Brion. Traité de chimie thérapeutique. Principaux antifongiques et antiparasitaires. *Antiparasitaires, Tec and Doc Lavoisier*, 1999; Vol 5 (1) :169p.

49- Granier F. Antifongiques : classes thérapeutiques, mécanismes d'action, problèmes de résistance. *Antibiotiques*, 2003; Vol 5: 39-48.

50- Herbrecht R., Nivoix Y., Fohrer C., Natarajan-Amé S, Lutscher-Bru F.: Management of systemic fungal infections : alternatives to itraconazole. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2005; Vol 56 : 39-48.

51- Granier F. : Les infections fongiques invasives. *La presse médicale*, 2000; 29 : 2051.

52- Bretagne S. Nouveaux antifongiques et nouvelles stratégies thérapeutiques dans les aspergilloses et candidoses invasives. *Antibiotiques*, 2005; Vol 7 (1): 5-15.

53- Ahmed-Yacine M. Traitement des infections fongiques dans le service d'oncohematologie pédiatrique du chu de Nancy : évaluation des pratiques sur une période de trois ans. *Thèse pour obtention du diplôme d'état en pharmacie. Université de lorraine*, 2014.

54- Saag M, Dismukes W. Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1988; Vol 32: 1–8.

55- Smagill S, Shields C., Sears C, Choti M., Merz W. Résistance croisée aux triazoles chez *candida sp*: observation, fréquence dans les isolats sanguins et implications pour les traitements antifongiques. *Journal de mycologie médicale*, 2007;Vol 17 (1):1-10.

56- Éric D. Antifungal resistance in *Candida*: detection and mechanisms. *Revue francophone des laboratoires*, 2013; Vol 43 (450) :71-77.

57- Kumari S., Pramod K, Nitin K.: Imidazole and its biological activities: a review. *Der Chemica Sinica*, 2010; Vol 1: 36-47.

58- Lortholary O., Tod M., Dupont B.: Antifongiques. *EMC - Maladies infectieuses*, 1999: 1-21.

59- Van Bambeke F: Antifongiques. FARM2233 – 2011-2012.Consulté le 04/08/2019

60- Umbarger H. Amino acid biosynthesis and its regulation. *Annual review of biochemistry*, 1978; Vol 47:532-606.

61- Amaki H., Yamaguchi M., Nishimura T., et al. only mechanism of action of an antifungal antibiotic RI-331. *Drugs under experimental and clinical research*, 1988; Vol 14 (7): 467-472.

62- Igarashi Y. et Oki T. Mannose-binding quinone glycoside, MBQ: potential utility and action mechanism. *Advances in applied microbiology*, 2004; Vol 54: 147-166.

63- Hong Z., Ueguchi-Tanaka M., Umemura K., et al. A rice brassinosteroid-deficient mutant, ebisu dwarf (d2), is caused by a loss of function of a new member of cytochrome P450. *The Plant Cell*, 2003; Vol 15 (12): 2900-2910.

64- Mann P., Lellan C., Koseoglu S. et al Chemical genomics-based antifungal drug discovery: Targeting glycosylphosphatidylinositol (GPI) precursor biosynthesis. *ACS infectious diseases*, 2015; Vol 1:59–72.

65- Baele G, LI W, Drummond A., et al. Accurate model selection of relaxed molecular clocks in Bayesian phylogenetics. *Molecular biology and evolution*, 2012; Vol 30 (2): 239-243.

66- Qinggang J., Zhiqiang G., Zhixing G., et al. Synthesis and biological evaluation of novel phosphoramidate derivatives of coumarin as chitin synthase inhibitors and antifungal agents. *European journal of medicinal chemistry*, 2016; Vol 108: 166-176.

67- Schneiter R., Tatzer V., Gogg G., Leitner E., Kohlwein D. Elo1p-dependent carboxy-terminal elongation of C14:1 Δ (9) to C16: 1 Δ (11) fatty acids in *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Bacteriology*, 2000; Vol 182:3655-3660.

68- Schneiter R., et Daum G. Extraction of yeast lipids. *Yeast Protocol*, 2006; Vol 313:41–45.

69- Bandyopadhyay S., Zhan R., Wang Y. et al. Mechanism of apoptosis induced by the inhibition of fatty acid synthase in breast cancer cells. *Cancer research*, 2006; Vol 66:5934–5940.

70- Knechtle P., Diefenbacher M., Greve K. et al. The natural diyne-furan fatty acid EV-086 is an inhibitor of fungal delta-9 fatty acid desaturation with efficacy in a model of skin dermatophytosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2014; Vol 58 (1):455-466.

71- Sugimoto Y., Sakoh H., Yamada K. IPC synthase as a useful target for antifungal drugs. *Current Drug Targets-Infectious Disorder*, 2004; Vol 4:311–322.

72- SAeed P., Young C., Nagiec M., Elhammer A. Inhibition of inositol phosphorylceramide synthase by the cyclic peptide aureobasidin A. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2009; Vol 53:496– 504.

73- Yamaji-Hasegawa A., Takahashi A., Tetsuka Y. Senoh Y., Kobayashi T. Fungal metabolite sulfamisterin suppresses sphingolipid synthesis through inhibition of serine palmitoyltransferase. *Biochemistry*, 2005; Vol 44:268– 277.

74- Yoshida M., Horinouchi S., et Beppu T. Trichostatin A and trapoxin: novel chemical probes for the role of histone acetylation in chromatin structure and function. *Bioessays*, 1995; Vol 17 (5): 423-430.

75- Pfaller M., Messer S., Georgopapadakou N., Martell L., Besterman J., Diekema D. Activity of MGCD290, a Hos2 histone deacetylase inhibitor, in combination with azole antifungals against opportunistic fungal pathogens. *Journal of clinical microbiology*, 2009; Vol 47(12):3797-3804.

76- Bochis R. J., Olen L. E., Waksmunski F. S., Mrozik H, Eskola P., Kulsa P. Substituted Imidazo[1,2-a]pyridine-2-carbamate Anthelmintics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1981; Vol 24 (12): 1518-1521.

77- Ertepinarl H, Gök Y, Geban Ö, Özden S. A QSAR study of the biological activities of some benzimidazoles and imidazopyridines against *Bacillus subtilis*, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, Vol 2 (30): 171-175.

78- Liang GB., Qian X., Feng D., Fische M., et al.. Synthesis and SAR Studies of Potent Imidazopyridine Anticoccidial Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007; Vol 17: 3558-3561

79- Gudmundsson K.S., Johns B. A., Imidazo[1,2-a]pyridines with potent activity against herpes viruses, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007;Vol 17: 2735- 2739.

80- Biftu T, Feng D, Fisher M, Liang G.B., Qian X, Scribner A. Synthesis and SAR studies of very potent imidazopyridine antiprotozoal agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006; Vol 16(1): 2479-2483

81- Ismail M. A., Brun R., Wenzler T., Tanous F.A., Wilson W., Boykin D.V., Novel dicationicimidazo[1,2-a]pyridine and 5,6,7,8- tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridine as antiprotozoal agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2004; Vol 47 (14): 3658-3664.

82- Woolley DW. Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines. *Journal of Biological Chemistry*, 1944; Vol 152: 225–32.

83- Sissouma D., Ouattara M., Koné W. M., MenanH. E., Adjou A. et Ouattara L. Synthesis and in vitro nematicidal activity of new chalcones vectorised by imidazopyridine, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2011; Vol 5 (18): 2086-2093

84- Nowakowska Z, A review of anti-infective and anti-inflammatorychalcones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, Vol 42: 125-137.

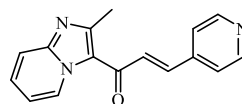
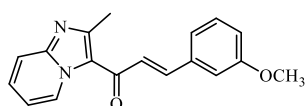
RESUME

Les candidoses constituent des infections mycosiques les plus répandues dans le monde. L'efficacité de la chimiothérapie antifongique est devenue un enjeu de santé publique à cause de l'émergence et de la prolifération de *Candida* chimiorésistantes. C'est dans ce contexte que nous nous sommes proposé d'évaluer les activités antifongiques d'une nouvelle série d'imidazopyridinyl arylpropénone, sur trois souches cliniques de *Candida* (*Candida albicans*, *Candida glabrata* et *Candida tropicalis*). L'objectif de ce travail est d'identifier un chef de file antifongique potentiel afin d'entreprendre son développement pharmacochimique.

Les imidazopyridinyl arylpropénones utilisés ont été conceptualisés selon les techniques de réunification pharmacochimique d'entités à propriétés biologiques potentielles. Quant aux activités antifongiques des produits, celles-ci ont été exprimées en Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) après leur détermination in vitro sur une souche clinique de *Candida albicans*, *Candida glabrata* et *Candida tropicalis* suivant la technique dilution en microplaque.

Les 06 composés évalués ont induit une activité antifongique sur les trois souches clinique de *Candida*. Par ailleurs, les composés 5 et 3 se sont particulièrement illustrés par leur efficacité anti-*Candida* sur les trois souches avec des CMI comprises entre 100 et 0,1 µg/ml.

Au final, les dérivés méthoxylé (composé 3) et pyridinique (composé 5) peuvent être retenus comme les « molécules hit » à partir desquelle d'autres pharmacomodulations pourront être entreprises en vue d'obtenir des candidat-médicaments pour le développement pharmacochimique d'une nouvelle classe d'antifongiques à profil de l'imidazopyridinyl arylpropénone.



Dérivés imidazopyridinyl arylpropénones

Mots Clés: imidazopyridinyl arylpropénone, *concentration minimale inhibitrice*, *Candida sp*