

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°: 2022/19

# THÈSE

*Présentée en vue de l'obtention du*

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

*Par*

**KOFFI N'GUESSAN LAURELLE-MARINA**

***Activités anticandidosiques de quelques  
imidazopyridinyl-arylacrylonitriles***

Soutenue publiquement le 15 Juillet 2019

## COMPOSITION DU JURY

Président	: Monsieur GBASSI KOMENAN GILDAS, Professeur Titulaire
Directeur	: Monsieur OUATTARA MAHAMA, Maître de Conférences Agrégé
Assesseurs	: Monsieur KASSI K. FULGENCE, 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

Mmes AKE Michèle

Chimie Analytique, Bromatologie

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
MM.	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie Analytique
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
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	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.	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
Mme	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
MM.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
	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
Mme	VANGA-BOSSON Henriette	Parasitologie-Mycologie

### **4- ASSISTANTS**

MM.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE-TAHOU Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé Publique
MM.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique

	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique et thérapeutique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, Chimie 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
	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
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
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
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	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
	ZINZENDORF Nanga Yessé	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	Assistant
KABLAN-KASSI Hermance	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	Maître de Conférences Agrégé
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

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

Assistant

KACOU Alain

Assistant

KOUAHO Avi Kadio Tanguy

Assistant

N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul

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

TANOI-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	Maître de Conférences Agrégé 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 Diénéba	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

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
	TIADÉ-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 soit rendus maintenant et pour des siècles et des siècles.*

## ***A MON PERE : KOFFI KONAN HENRI***

*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. Je voudrais te dédier tout particulièrement ce travail.*

*Reçois-le en reconnaissance de tous les sacrifices que tu as effectués pour moi et pour tout l'amour que tu me portes.*

*Que le DIEU TOUT PUISSANT t'accorde santé et longévité.*

*Je t'aime, Papa*

## **A MA MAMAN CHERIE : KOUMOUIN AHOU AMBROISINE**

*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 ATTE YAVO MAX QUENTIN MON TRESOR**

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

## **A MA PRINCESSE : EUNICE PRUNELLE ELISHEVA**

*Pour ton innocence et tes sourires d'enfant. Ta naissance a été pour moi le déclic qui 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 : MATHIEU, EVELYNE, WILFRID, AURELIE, GRACES ET NICOLE.**

*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.*

# **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 accueilli, aidé et guidé 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.*

*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*

**A Monsieur le Directeur et tout le Personnel du Centre de Diagnostic et de  
Recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses**

*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 et votre personnel 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.*

*Merci particulièrement au professeur Kassi Fulgence qui nous a accueillis et aidés tout au long de ces travaux. 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*
- *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

### **Monsieur le Professeur KASSI KONDO FULGENCE**

- *Maître de conférences agrégé de Parasitologie et Mycologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan*
- *Responsable de l'unité de Parasitologie et Mycologie au Centre de Diagnostic et de Recherches sur le Sida et les autres maladies opportunistes (CeDReS, CHU de Treichville);*
- *Docteur ès Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Montpellier ;*
- *Docteur en pharmacie diplômé de l'université FHB;*
- *Biologiste des hôpitaux (CES de Parasitologie-Mycologie, de Bactériologie et d'Hématologie-biologie) ;*
- *Titulaire d'un DEA (Diplôme d'étude Approfondie) de Biologie Humaine et Tropicale, option Parasitologie ;*
- *Ancien interne des hôpitaux de Côte d'Ivoire (Concours d'Internat 2004) ;*
- *Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire ;*
- *Membre de la Société Ivoirienne de Parasitologie (SIPAM) ;*
- *Membre de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP).*

### **Cher Maître,**

*Vous représentez pour nous, par vos qualités et votre compétence un maître admirable et honorable. Vous avez accepté de juger ce travail, que vous avez Codirigé, nous vous remercions pour votre disponibilité. Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos qualités d'enseignant et de chercheur au cours 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 confirmer 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**

	<b>Pages</b>
LISTE DES FIGURES.....	XXVIII
LISTE DES TABLEAUX .....	XXIX
LISTE DES ABREVIATIONS .....	XXX
INTRODUCTION .....	1
PREMIERE PARTIE -REVUE DE LITTERATURE .....	5
I.GENERALITES SUR LE GENRE <i>CANDIDA</i> .....	6
I.1- Espèces impliquées dans les maladies .....	7
I.2- Problématique liée aux candidoses .....	9
II-CIBLES BIOLOGIQUES ET ANTIFONGIQUES .....	12
II.1-Cible biologique des antifongiques actuels.....	12
II.1.1-Médicaments agissant sur la paroi fongique .....	12
II.1.2-Médicaments agissant sur la membrane fongique .....	14
II.1.2.1-Azolés antifongiques .....	15
II.1.2.2-Polyènes .....	17
II.1.3- Médicaments agissant au niveau des acides nucléiques .....	18
III-NOUVELLES CIBLES BIOLOGIQUES ET ANTIFONGIQUES en developpement.....	20
III.1-Homosérine transacétylase (HTA).....	21
III.2-Paroi cellulaire mannane .....	22
III.3-Biosynthèse de l'ancre glycosylphosphatidylinositols (GPI) .....	22
III.4- Biosynthèse de la chitine.....	24
III.5- Désaturase d'acide gras D9 .....	25
III.6- Biosynthèse des Sphingolipides .....	26
III.7- Histones désacétylases.....	27
IV- Conceptualisation des imidazopyridinyl-arylacrylonitriles .....	28
DEUXIEME PARTIE-ETUDE EXPERIMENTALE .....	32
I.    MATERIEL ET METHODES .....	33
I.1-MATERIEL .....	33
I.1.1-Type d'étude et cadre de travail .....	33
I.1.2. Matériel et réactifs de laboratoire .....	33
I.1.3-Matériels chimique :Molécules à tester .....	34
I.1.3.1-Molécules de synthèse.....	34
I.1.3.2. Substance de référence.....	34
I.1.4. Matériel microbiologique.....	35
I.2- Méthode biologique : Evaluation des activités antifongiques .....	35
I.2.1Criblage antifongiques par la technique de bioautographie.....	36

I.2.1.1 Principe de la technique de bioautographie « agar overlay ».....	36
I.2.1.2. Préparation de l'inoculum .....	36
I.2.1.3. Mode opératoire .....	37
I.2.2. Concentrations Minimales Inhibitrices des imidazopyridinyl-arylacrylonitriles .....	37
I.2.2.1 Principe .....	38
I.2.2.2 Préparation de l'inoculum .....	39
I.2.2.3 Détection des activités .....	39
II- RESULTATS ET DISCUSSION .....	41
II.1-RESULTATS .....	41
II.1.1-Résultats de l'antifongigramme.....	41
II.1.2- Résultats de l'évaluation des activités antifongiques .....	42
II.1.2.1 Détermination du statut actif ou non des produits .....	42
II.1.2.2- Concentrations Minimales Inhibitrices des imidazopyridinyl-arylacrylonitriles .....	43
II.2-Discussion de type relation structure-activité .....	46
II.2.1-Efficacité comparée des modulateurs sur <i>Candida albicans</i> .....	47
II.2.2-Efficacité comparée des modulations sur <i>Candida tropicalis</i> .....	49
II.2.3-Efficacité comparée des modulations sur <i>Candida glabrata</i> .....	51
CONCLUSION - PERSPECTIVES .....	53
BIBLIOGRAPHIES.....	56

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Phylogénie des principales espèces pathogènes du genre <i>Candida</i> <i>sp</i> .....	7
Figure 2 : Structure chimique de la Micafungine .....	14
Figure 3 : Structure chimique de quelques azolés antifongiques .....	16
Figure 4 : structures chimiques de la Nystatine et de l'Amphotéricine B ....	18
Figure 5: Structure chimique de la 5-fluorocytosine .....	20
Figure 6: Structure chimique du composé RI-331 .....	21
Figure 7: Structure chimique de la Pramidine et de la Benanomycine A	22
Figure 8: Structure chimique des composés M740, M720 et E1210.....	23
Figure 9: Structure chimique de la Polyoxine B, de la nikkomycine Z et du composé 7t .....	25
Figure 10: Structure chimique de l' EV-086.....	26
Figure 11: Structure chimique de l' Auréobasidine A.....	27
Figure 12: Structure chimique de la Trichostatine A.....	27
Figure 13: Bioisostérie des cycles benzimidazole et imidazo[1,2-a]pyridine	29
Figure 14: Bioisostérie de groupements fonctionnels de composés insaturés $\alpha,\beta$ -éthyléniques .....	30
Figure 15: Structure de Ravuconazole et Luliconazole.....	30
Figure 16: Conception des imidazo[1,2-a]pyridinyl-2-acrylonitriles à visée antifongique .....	31
Figure 17 : Schéma du protocole expérimental utilisé pour la détermination des CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ) .....	40

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : Gamme de dilution et de concentration .....	38
<b>Tableau II</b> : Antifongigramme de trois espèces de <i>Candida</i> vis-à-vis de deux azolés antifongiques .....	41
<b>Tableau III</b> : Statut antifongique actif ou non des composés 1 à 6, du Kétoconazole vis-à-vis des souches de <i>Candida</i> .....	42
<b>Tableau IV</b> : Activités antifongiques <i>in vitro</i> des imidazopyridinyl-arylacrylonitriles vis à vis des trois souches cliniques de <i>Candida</i> .....	44

# LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADN</b>	: acide desoxyribonucleique
<b>ADNmt</b>	: acide desoxyribonucleique mitochondrial
<b>ATP</b>	: Adenosine triphosphate
<b>BTS</b>	: bouillon trypton soja
<b>CCM</b>	: chromatographie sur couche mince
<b>CMI</b>	: concentration minimale inhibitrice
<b>CTG</b>	: Cytosine Tyrosine Guanine
<b>DMSO</b>	: Dimethylsulfoxyde
<b>ESI</b>	: electrospray
<b>FT-IR</b>	: spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
<b>GwtI</b>	: Glycosylphosphatidylinositol-anchored wall transfer protein I
<b>Hwp I</b>	: hyphal wall protein 1
<b>IPC</b>	: Inositol phosphomylceramide
<b>MTT</b>	: Méthyl Thiazolyl Tétrazolium
<b>QMI</b>	: quantité minimale inhibitrice
<b>RMN</b>	: resonance magnetique nucléaire
<b>SIDA</b>	: Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
<b>sp</b>	: Espèce non identifiée
<b>VIH</b>	: Virus de l'Immunodeficiency Humaine

# **INTRODUCTION**



Les candidoses sont des affections fongiques dues aux champignons levuriformes du genre *Candida* dont l'espèce la plus redoutable est *Candida albicans* [1,2]. Les champignons du genre *Candida* sont des agents pathogènes opportunistes, c'est-à-dire qu'ils font partie de la flore habituelle de l'homme vivent à l'état naturel dans les muqueuses de l'être humain et peuvent devenir pathogène en présence de certains facteurs favorisant. Le passage de l'état saprophyte à l'état pathogène survient généralement dans certaines situations favorables telles que les déficits immunitaires, les thérapies immunosuppressives (corticoïdes), l'humidité etc. [3,4].

L'augmentation de la fréquence des candidoses durant ces trois dernières décennies s'est également accompagnée de l'émergence de nouvelles espèces pathogènes non-*albicans* (*Candida glabrata*, *Candida tropicalis*) auparavant peu représentées et souvent réfractaire aux traitements classiques [5,6].

Si les candidoses superficielles sont des infections bénignes, les candidoses systémiques sont quant à elles, des infections graves mettant en jeu le pronostic vital des patients nécessitant une prise en charge médicamenteuse rapide et adapté. Toutefois, cette prise en charge médicamenteuse autrefois très efficace avec l'utilisation des antifongiques azolés, se heurte actuellement à une forte pharmacorésistance de certaines souches de *Candida* [7,8]. A titre d'exemple, dans une étude publiée en 2018, *Candida albicans* n'a montré aucune résistance à l'amphotéricine B et au voriconazole. Par contre, la sensibilité de *Candida glabrata* et *Candida tropicalis* vis-à-vis de l'itraconazole était respectivement de 50% et 93,3% [9].

Face à cette situation de pharmacorésistance aux antifongiques classiques, plusieurs solutions peuvent être envisagées à savoir:

- ✓ L'application de mesures hygiéno-diététiques appropriées
- ✓ L'utilisation rationnelle des médicaments antimycosiques encore efficaces au travers de bonnes pratiques de prescription.

- ✓ La mise au point de nouveaux antifongiques plus efficaces échappant aux phénomènes de pharmacorésistance induits par les espèces de *Candida*.

L'exploration de cette dernière solution pourrait constituer une voie prometteuse de développement de nouvelles sources médicamenteuses antifongiques efficaces.

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

L'objectif général assigné à ce travail était d'identifier un hit moléculaire susceptible d'être développé en tant que Candidat-médicaments anticandidosique à profil général de type imidazopyridinyl-arylacrylonitrile.

Quant aux objectifs spécifiques, il s'agissait pour nous de :

- ✓ déterminer les concentrations minimales inhibitrices des nouvelles molécules vis-à-vis de *Candida albicans*, *Candida glabrata* et *Candida tropicalis*
- ✓ établir les éléments structuraux favorables aux activités antifongiques attendues suite à une étude de relations structure-activité.

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, enfin l'origine conceptuelle des imidazopyridinyl-arylacrylonitriles.
- la seconde partie, de type expérimentale, abordera successivement :
  - la description de la méthodologie et des matériels;
  - l'analyse des résultats anticandidosiques obtenus suivie de discussions

de type relations structure-activité ;

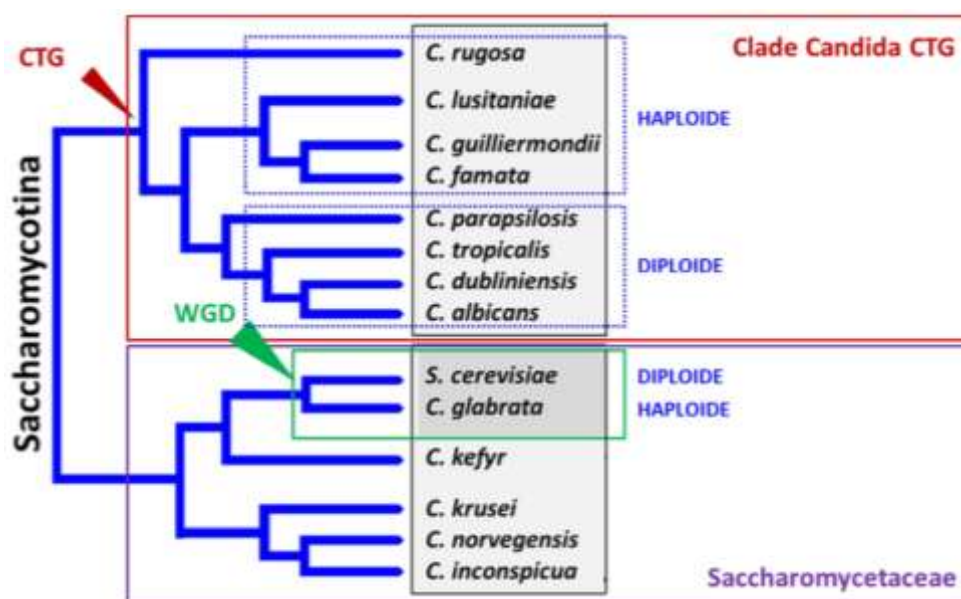
- la conclusion et les perspectives qui découlent du présent travail

**PREMIERE PARTIE :**  
**REVUE DE LITTERATURE**

## I.GENERALITES SUR LE GENRE *CANDIDA*

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. 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. Leur appareil végétatif ou thalle peut se présenter sous différentes formes (blastopores ovales de 2 à 5  $\mu\text{m}$ , 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) [10].

Les champignons du genre *Candida sp* 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 (**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 au *Saccharomycetaceae*, précisément au clade WGD (*Whole-Genome Duplication*). Elle est génétiquement plus proche de *Saccharomyces cerevisiae*, que des autres espèces du genre *Candida sp*. [11,12].



**Figure 1 : Phylogénie des principales espèces pathogènes du genre *Candida* sp (Adapté de Santos [12])**

### I.1- Espèces impliquées dans les maladies

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 SIDA (PVVIH) a été longtemps confondue avec *Candida. albicans*. Et plus récemment *Candida africana* nouvelle espèce isolée des prélèvements vaginaux, et très proche de *Candida albicans*[tiez].

#### ✓ *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 qui 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 muguets, candidémies, vulvo-vaginites, onyxis, perionyxis. 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 [13,14]. *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 [15] 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. [16] ont identifié une autre souche atypique de *Candida albicans* qui n'assimile pas le  $\alpha$ -méthyl-D-glucoside, le lactate et le xylose, bien qu'étant blastèse et chlamydospore positive. Elle a été nommée *Candida dubliniensis*. Tietz et al. [17] 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 Nacétylglucosamine 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 [18] 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 [19]. 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 [20,21].

### ✓ *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 [22].

### ✓ 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 [23,24].

## I.2- Problématique liée 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 [25,26]. 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 *Candida glabrata* (1,3%) [27]. Chez les personnes vivant avec le VIH, 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 [26].

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 ses infections candidosiques invasives [28]. Toutefois, ces dernières années, l'on assiste à l'augmentation de l'incidence de nouvelles d'espèces non *albicans* souvent pharmacorésistants aux traitements classiques [29]. 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 [28,29].

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* [30-32]. Ce changement dans l'épidémiologie a également été observé sur le continent américain [30-32]. 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 [33]. 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%) [34,35]. 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* [36].

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) [37- 39].

## II-CIBLES BIOLOGIQUES ET ANTIFONGIQUES

Le traitement actuel des candidoses reflète 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.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes proposé de faire un état des lieux des antifongiques actuels et de quelques nouvelles cibles biologiques.

### II.1-Cible biologique 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 des fongiques
- ✓ La membrane fongique
- ✓ Les acides nucléiques

#### II.1.1-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

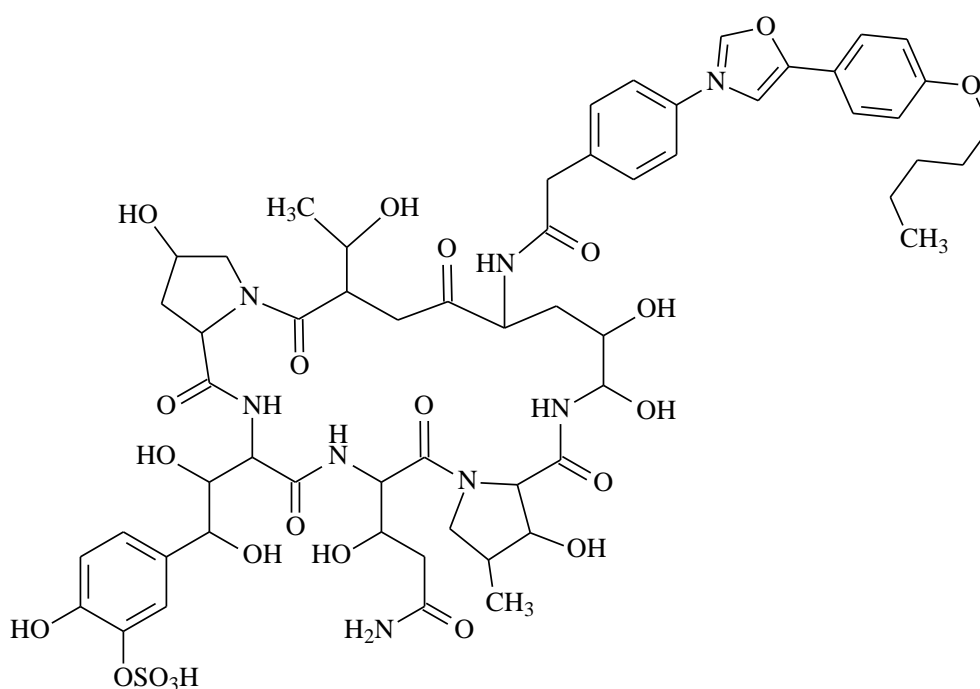
pression osmotique en maintenant la pression oncotique intracellulaire stable contre les agents chimiques (Eau de javel), contre les radiations solaires. Elle intervient dans les phénomènes d'adhérence (car contient des sucres qui confèrent ces propriétés). C'est également le siège de nombreuses enzymes 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* [40, 41].

Du point de vue structural, les échinocandines sont des hexapeptides cycliques possédant une chaîne lipidique fixée sur le groupe  $\alpha$ -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 (**figure 2**); la Micafungine et l'Anidulafungine [42, 43].

Les échinocandines agiraient au niveau de la paroi fongique en inhibant la  $\beta$ -(1-3)-D-glucane synthase. Cette enzyme est impliquée dans la biosynthèse du  $\beta$ -(1-3)-D-glucane, composant essentiel de la paroi fongique qui assure son intégrité et sa rigidité. L'inhibition de la synthèse du  $\beta$ -(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 [41, 44-46].

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 [42, 43]. La Micafungine est utilisée dans certains cas, en prophylaxie des infections par *Candida* [45]. Elle est particulièrement indiquée pour la prophylaxie antifongique chez les patients greffés de moelle osseuse [41-47].



**Figure 2 : Structure chimique de la Micafungine**

### II.1.2-Médicaments agissant sur la membrane fongique

La membrane plasmique des champignons encore appelée plasmalemme, 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.1.2.1-Azolés antifongiques

Les azolés constituent une famille relativement homogène d'antifongique 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 [48].

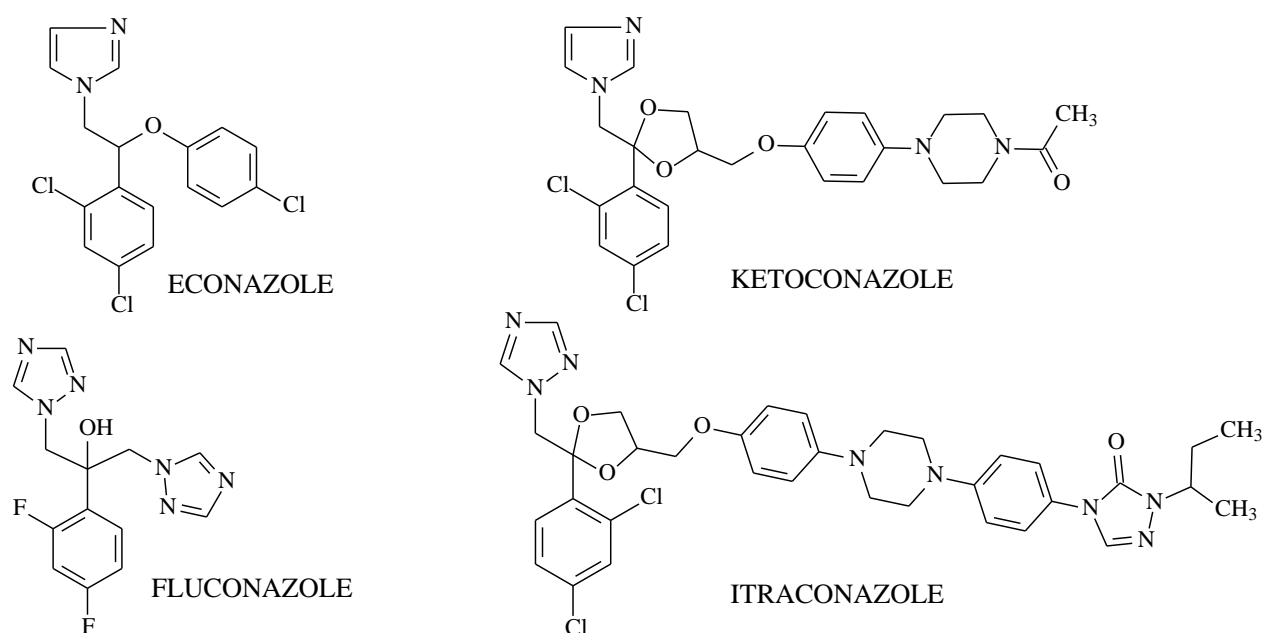
Du point de vue structural, ils sont répartis en deux familles, selon qu'ils possèdent deux ou trois molécules d'azotes dans leur cycle azoté (**figure 3**) :

- ✓ 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  $\beta$ -Arylalkoxy  $\beta$ -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 [49].

Les azolés antifongiques agiraient au niveau des stérols membranaires en bloquant la biosynthèse de l'ergostérol par suite de l'inhibition de la 14 $\alpha$ -stérol déméthylase enzyme à cytochrome P<sub>450</sub> à l'origine de la transformation du

lanostérol en ergostérol indispensable à l'édification de la membrane des champignons [50, 51]. 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<sub>450</sub>. 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 [50].

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 P<sub>450</sub> 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* [52].



**Figure 3 : Structure chimique de quelques azolés antifongiques**

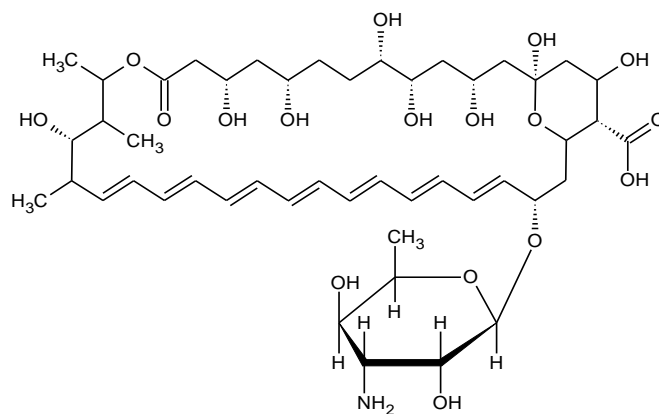
### II.1.2.2-Polyènes

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 [52]. 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) [41] leur confère un caractère amphotère. Les deux principaux polyènes utilisés sont l'Amphotéricine B et la Nystatine A (**figure 4**). Ces molécules sont amphiphiles mais volumineuses donc mal résorbées [54].

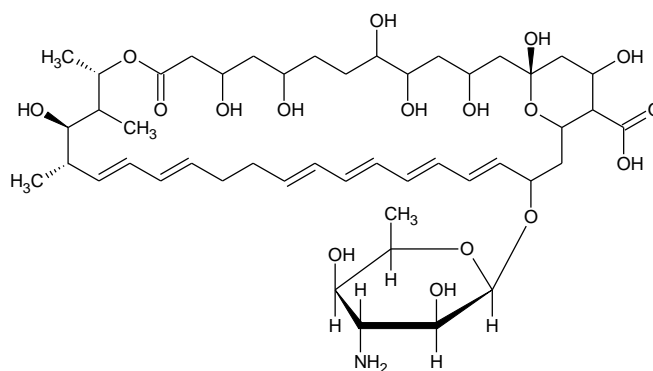
Les polyènes antifongiques agissent sur la membrane plasmique en se liant de manière irréversible à l'ergostérol. Ainsi grâce à son caractère amphotère qui lui permet de s'associer à la bicouche lipidique de la membrane fongique, les polyènes vont former des pores et des canaux qui permettent d'augmenter 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 [42, 43].





AMPHOTERICINE B



NYSTATINE A

**Figure 4 : Structures chimiques de la Nystatine et de l'Amphotéricine B**

### II.1.3- Médicaments agissant au niveau des acides nucléiques

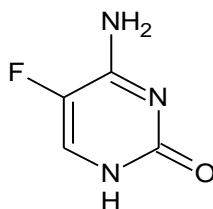
Les acides nucléiques sont présents à différents niveaux des cellules fongiques notamment dans le noyau et dans la mitochondrie. Les noyaux fongiques sont d'habitude petits (2 à 3  $\mu\text{m}$  de diamètre) comparés à ceux des animaux et des plantes et ils ont comparativement de petits chromosomes. 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 organismes 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 [44]. 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 [41].

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 [42, 43].



**Figure 5: Structure chimique de la 5-fluorocytosine**

### 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.

C'est pourquoi nous nous sommes assigné comme objectif dans cette partie de la thèse, de faire un état des lieux des nouvelles cibles biologiques et les profils chimiques en cours de développement afin de mieux appréhender les solutions thérapeutiques à venir.

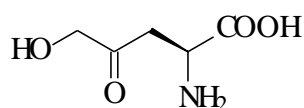
### III.1-Homosérine transacétylase (HTA)

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 [55]. 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, Yamaguchi et *al* [56] 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 6**) [56].

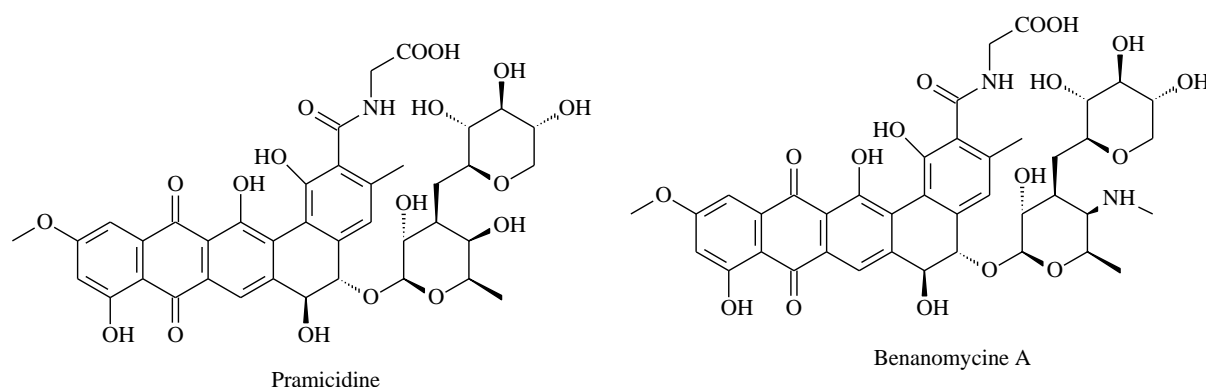


RI-331

**Figure 6: Structure chimique du composé RI-331[56]**

### III.2-Paroi cellulaire mannane

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 Pramidine et la Benanomycine (**figure 7**). 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 [57]. 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.

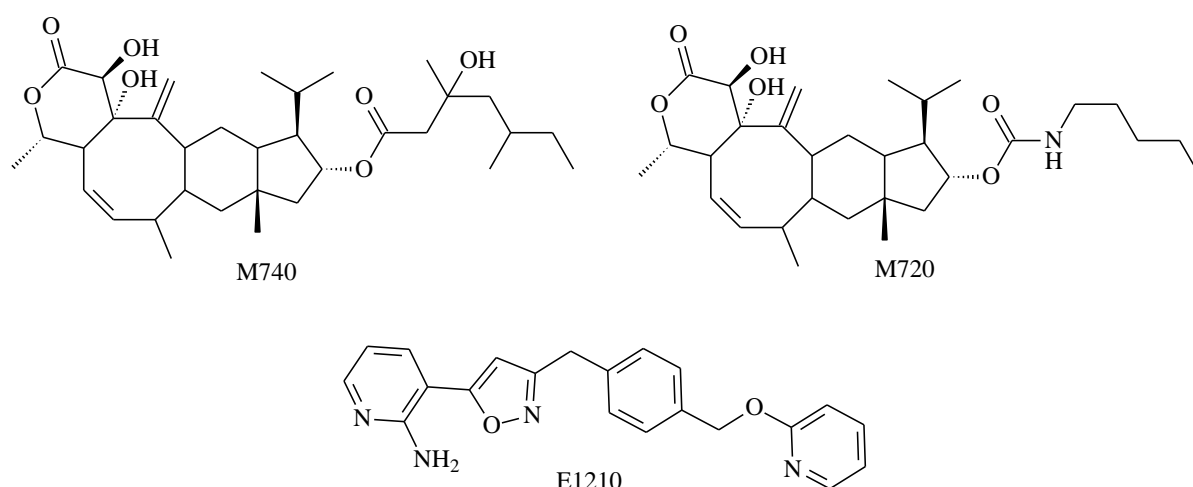


**Figure 7: Structure de la Pramidine et de la Benanomycine A [57]**

### 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

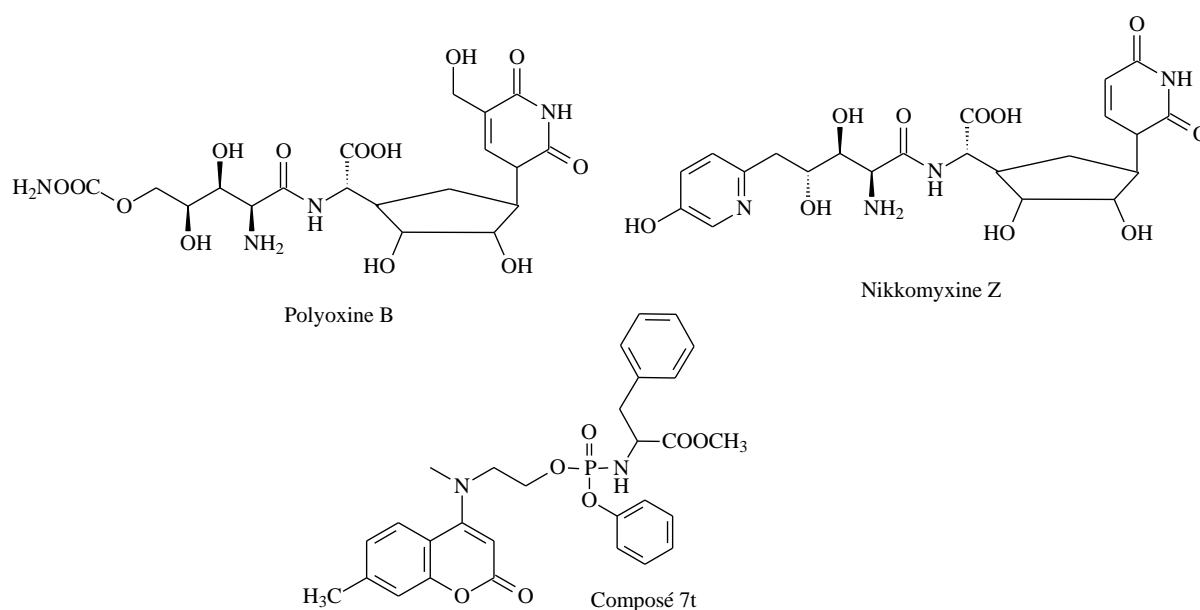
de sorte que différents enzymes catalysant la biosynthèse de l'ancre GPI ont été proposés comme cibles antifongiques potentielles. Ainsi, l'inositol acylase codé par le gène *GwtI* est l'une de ces cibles qui a été identifiée pour la première fois en 2003 [58]. La recherche d'inhibiteur de celle-ci a permis la découverte du composé E1210 (**figure 8**) doué de 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 ont présenté une meilleure affinité pour celle-ci comparativement à son analogue humain ce qui en fait une cible prometteuse [59].



**Figure 8: Structure chimique des composés M740, M720 et E1210 [58,59]**

### 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 ont été les plus étudiés. Les polyoxines et les 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 [60]. 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) s'est illustré par sa performance anticandidosique supérieure à celle de la polyoxine B ( $IC_{50}$ =0,16Mm) [61].



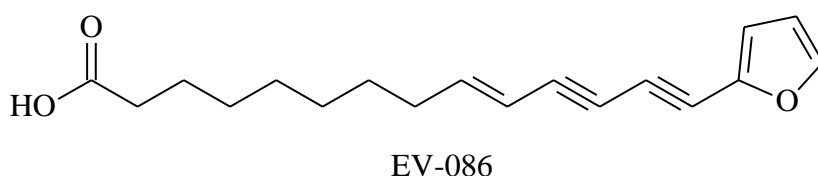
**Figure 9: Structure chimique de la Polyoxine B, de la Nikkomyxine Z et du composé 7t [60,61]**

### III.5- Désaturase d'acide gras D9

Les acides gras non saturés sont des composants essentiels des cellules fongiques. Chez *Saccharomyces cerevisiae*, le stearoyl-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 [62, 63]. 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 [64]. C'est ainsi que Philipp et al se sont intéressés à l'EV-086 (acide gras naturel de diène 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 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 [65].

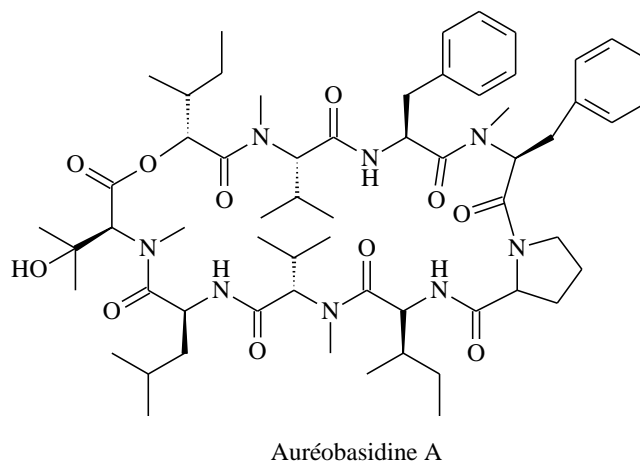


**Figure 10: Structure chimique de l' EV-086 [65]**

### 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 de 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 [66, 67]. L'Auréobasidine A 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

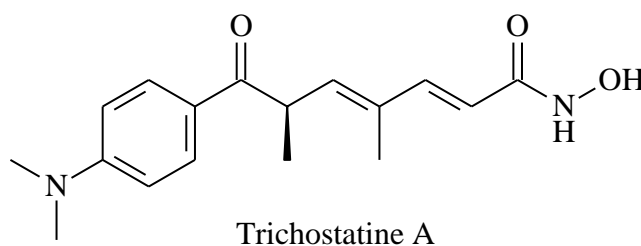
les mutants résistants s'avère létale pour la levure. De sorte que l'AUR1 peut représenter une nouvelle cible pour l'identification des composés inhibiteurs de l'IPC synthase [68].



**Figure 11: Structure chimique de l' Auréobasidine A [66]**

### 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 hidroxamique chiral naturel provenant de la souche de *Streptomyces hygroscopicus* [69].



**Figure 12: Structure chimique de la Trichostatine A [69]**

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* [70].

#### **IV- Conceptualisation des imidazopyridinyl-arylacrylonitriles**

Parmi les stratégies pharmacochimiques de mise au point de nouvelles molécules, le concept d'hybridation moléculaire constitue à l'heure actuelle une des stratégies en plein essor. Ce concept, qui consiste à associer deux ou plusieurs entités bioactives pour obtenir une nouvelle molécule plus active, a permis la mise au point de nombreux médicaments notamment les Trioxaquinés antimalariques, la Vancomycine (antibiotique) etc. Il s'agit d'une stratégie dite du « fusil à deux coups » qui a été développée dans l'optique de réduire l'apparition de souches pharmacorésistantes [71].

Dans le contexte de résistance des champignons à la plupart des antifongiques, le laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'UFR Sciences Pharmaceutiques d'Abidjan a initié et développé depuis quelques années, une thématique de recherche de nouvelles molécules anti-infectieuses basée sur le couplage direct d'entités bioactives. Dès lors, plusieurs séries chimiques de composés en l'occurrence des arylpropénones à support benzimidazolique et imidazo[1,2-*a*]pyridine ont été synthétisés puis évalués pour leurs activités antifongiques [72-74].

C'est ainsi que Ouattara. *et al* [75], accédant aux imidazo[1,2-*a*]pyridinyl-phénylpropénones, rapportèrent par exemple en 2014 que ces dérivés sont des composés à forte potentialité antifongique avec des Quantités Minimales Inhibitrices (QMI) comprise entre 5 et 0,31 µg [75].

Plus récemment en 2017 Ouattara et al ont conçu et synthétisé des phénylacrylonitriles à support imidazo[1,2-*a*] pyridine à visée anthelminthique.

Cette conception a été faite suivant deux concepts pharmacochimiques à savoir la bioisostérie et l'hybridation d'entités bioactives [71].

Pour le premier concept à savoir la bioisostérie, notre choix s'est porté sur l'imidazo[1,2-*a*]pyridine d'une part, parce que celui-ci est un isostère du benzimidazole, support hétérocyclique de base du Chlormidazole (premier antifongique de synthèse totale) , par suite de l'internalisation de l'azote pyrrolique de ce dernier en azote pyridinique (**figure 13**) [42].

### **Figure 13: Bioisostérie des cycles benzimidazole et imidazo[1,2-*a*]pyridine**

D'autre part, l'imidazopyridine est avant tout un noyau azoté résultant de l'accolement de la pyridine et de l'imidazole. Cet hétérocycle pourrait donc posséder lui aussi des propriétés antifongiques à l'instar des imidazolés antifongiques [42].

Le choix de l'entité acrylonitrile est basé sur le fait que nous avons procédé au remplacement du groupement carbonyle, de l'arylpropénone en série des composés insaturés  $\alpha$ ,  $\beta$  éthyléniques, par le groupement nitrile (Figure 13). L'objectif visé étant l'obtention d'une nouvelle structure privilégiée à potentialité antifongique à l'instar des arylpropénones des chalcones [76].

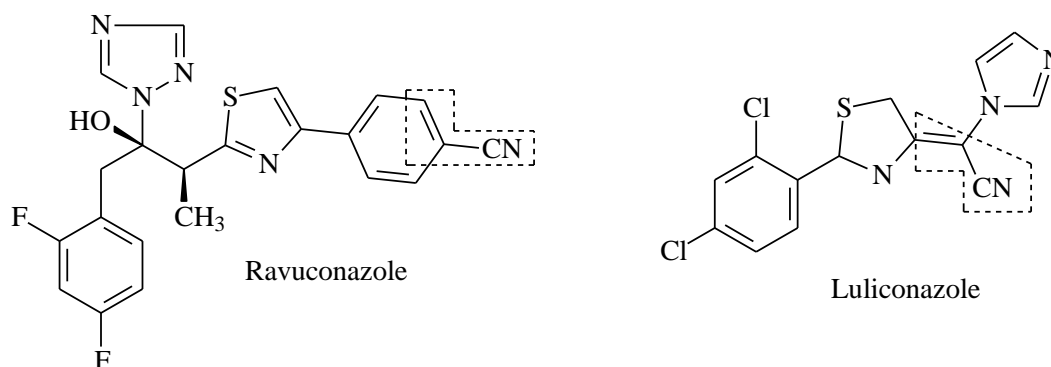
Quant à l'enchaînement fonctionnel arylacrylonitrile, il est actuellement utilisé dans l'élaboration de nombreux candidats-médicaments. Le regain d'intérêt vis-à-vis de cette entité chimique, est qu'il peut être utilisé en tant que modulateur voire inducteur d'activités pharmacologiques notamment anticancéreuses et anti-infectieuses à savoir antituberculeuse, antibactérienne, antifongique et antivirale. [77-81]

(Carbonyle  $\alpha,\beta$  éthylénique)

(Nitrile  $\alpha,\beta$  éthylénique)

**Figure 14: Bioisostérie de groupements fonctionnels de composés insaturés  $\alpha,\beta$ -éthyléniques**

Cet enchaînement acrylonitrile est également présent dans la structure des nouveaux azolés antifongiques récemment mis sur le marché à savoir le Luliconazole, le Ravuconazole (**Figure 15**) [82;83].



**Figure 15: Structure de Ravuconazole et Luliconazole**

Pour le second concept à savoir l'hybridation moléculaire d'entités bioactives, il a consisté à accoler en position 2 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine, l'enchaînement fonctionnel arylacrylonitrile pour obtenir le profil chimique des imidazo[1,2-*a*]pyridinyl- arylacrylonitriles (**Figure 16**).

**Figure 16: Conception des imidazo[1,2-*a*]pyridinyl-2-acrylonitriles à visée antifongique**

Après l'évaluation des activités anthelminthiques desdites molécules [84], il nous a semblé logique d'évaluer leurs activités antifongiques vis-à-vis de trois souches cliniques de *Candida*.

## **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 : <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ; ESI Masse ; FT-IR) à l'Université de Tours en France.
- ✓ Quant à l'évaluation des activités antifongiques de ses imidazopyridinyl-arylacrylonitriles, elle a été réalisée durant deux mois (du 1<sup>er</sup> mars au 30 avril 2019) au Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS) en 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**
  - Plaques de silicagel 60 F254 sur verre (Merck)
  - Bain-marie (Fisher scientific)
  - Balance de précision 10 (OHAUS)



- Agitateur (MAGNETIC STIRRER SH-2)
- Vortex (IKA VORTEX2)
- Transmetteur de lumière ultra violette (BIOCOMdirect )
- Incubateur (ESCO GLOBAL)
- 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, éthanol, méthanol, DMSO, eau distillée)

## I.1.3-Matériels chimique :Molécules à tester

### I.1.3.1-Molécules de synthèse

Les hybrides d'imidazopyridinyl-arylacrylonitriles, soumis à l'évaluation anti-*Candida*, étaient sous forme de poudre pure.

### I.1.3.2. Substance de référence

Pour mettre en évidence l'efficacité antifongique de nos imidazopyridin-arylacrylonitriles, nous avons utilisé une substance médicamenteuse de référence à savoir le Kétoconazole (SIGMA Chimical Co, USA) en raison de son indication thérapeutique dans les infections fongiques à *Candida*.

NB : Les solutions mères de tous les produits ont été obtenues en dissolvant 1 mg de produit dans 1 ml de méthanol ou 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), *Candida glabrata* (souche 1903956) provenant du CeDRES.

#### **I.2- Méthode biologique : Evaluation des activités antifongiques**

Pour mettre en évidence les activités antifongiques de nos imidazopyridinyl-arylacrylonitriles, un screening a été réalisé grâce à la technique de bioautographie « agar overlay » [85]. Ce screening sommaire avait pour objectif de sélectionner les produits actifs sur chaque souche de *Candida* à la Quantité Minimale Inhibitrice (QMI) seuil de 10 µg. Par la suite nous avons déterminé en milieu liquide les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) des imidazopyridinyl-arylacrylonitriles sélectionnées comme étant actives.

## **I.2.1 Criblage antifongiques par la technique de bioautographie.**

### **I.2.1.1 Principe de la technique de bioautographie « agar overlay ».**

C'est une méthode qui consiste à mettre en contact un inoculum avec une plaque de silice en verre préalablement imprégnée des substances à tester. Il s'agit d'un test simple utilisant *Candida sp* comme organisme indicateur pour la détection d'activités de composés antifongiques par chromatographie sur couche mince (CCM). L'inhibition de la croissance fongique a été évaluée par la détection coloration violette observée. Cette coloration violette est due à l'activité déshydrogénasique des mitochondries des cellules vivantes.

La bioautographie a l'avantage de permettre le criblage de plusieurs produits à la fois (20 produits par plaque) et la détermination des QMI. Celles-ci sont définies comme étant les plus petites quantités de produits capables de s'opposer à la prolifération des souches de *Candida sp* [85]

### **I.2.1.2. Préparation de l'inoculum**

Une culture de *Candida sp* a été sur de la gélose de Sabouraud glucosée (Sabouraud 4% glucose agar, Fluka) en boîte de Pétri et incubée à 30°C pendant 48 heures. une à Trois colonies ont étéensemencées dans 50 ml de bouillon de Tryptone Soja[ (OXOID) ; BTS 1 ], puis laissées sous agitation pendant une nuit à température ambiante. 1 ml du bouillon contenant le champignon est transféré dans 50 ml de bouillon stérile BTS2. Ce BTS 2 laissé sous agitation pendant 6 heures (temps nécessaire pour atteindre une croissance exponentielle de *Candida sp*). Au moment du test, 5 ml du bouillon BTS2 d'environ 6 heures sont ajoutés dans 50 ml d'agar à l'extrait de malt (Sabouraud agar maltose, OXOID), maintenu fondu au bain-marie à 45°C pour obtenir un inoculum contenant environ  $10^5$  cellules /ml [85].

### **I.2.1.3. Mode opératoire**

Des solutions méthanoliques de nos imidazopyridinyl-arylacrylonitriles ainsi que du Kétoconazole (substance médicamenteuse de référence) ont été préparées à la concentration de 1mg/ml. Par la suite, 10 µL de chaque solution, soit 10 µg de produit, sont déposés sur les plaques de verre en silicagel 60 F254. Ces plaques ont été ensuite séchées à température ambiante environ une heure.

Sur chaque plaque ont été étalé rapidement l'inoculum à raison de 10 ml par portion de plaque de silicagel (10 cm x 10 cm).Après la solidification de l'agar les plaques ont été incubées à 30°C dans des bacs de polyéthylène pendant une nuit, en atmosphère humide. Pour la révélation, les plaques ainsi préparées ont été imprégnées de solution aqueuse de Chlorure de MTT à la concentration de 2,5 mg/ml. A la suite d'une nouvelle incubation de 2 à 4 heures environ, des zones d'inhibition de croissance sont apparus sous forme de taches blanches sur un fond violet. Avant la lecture à la lumière ultraviolette, les plaques ont été giclées avec de l'éthanol par mesure de sécurité, afin de tuer les souches de levures non inhibées [85].

### **I.2.2. Concentrations Minimales Inhibitrices des imidazopyridinyl-arylacrylonitriles**

Pour tous les produits qui ont induits une zone d'inhibition (au moins 6 mm de diamètre), donc actifs au moins sur une des espèces de *Candida*, les CMI de ces derniers ont été déterminées suivant d'une gamme de dilution donnant leurs CMI (**Tableau I**).

**Tableau I :** Gamme de dilution et de concentration

GAMME DE DILUTION	CONCENTRATION EN (µg/ml)
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

### I.2.2.1 Principe

La méthode de microdilution est utilisée pour évaluer la CMI des différents extraits. C'est une méthode qui consiste à mettre en contact un inoculum de *Candida* avec une dilution croissante d'antifongique dans des microplaques de 96 puits (12 rangés de 8 puits). L'inhibition de la croissance fongique a été évaluée par la détection coloration violette observée. Cette coloration violette est due à l'activité déshydrogénasique des mitochondries des cellules vivantes.

La CMI est donnée par la plus faible concentration n'entraînant pas de changement de couleur du MTT

### I.2.2.2 Préparation de l'inoculum

La préparation de l'inoculum s'est faite selon le principe de la technique de bioautographie « agar overlay ». On a préparé les cultures de *Candida* sur de la gélose de Sabouraud glucosée (Sabouraud 4% glucose agar, Fluka) en boîte de Pétri, incubée à 30°C pendant 48 heures. Une à trois colonies ont été ensemencées dans 50 ml de BTS stérile, puis laissées sous agitation pendant une nuit à température ambiante. On a prélevé ensuite 10 ml du bouillon que l'on a transféré dans un nouveau BTS et laissé sous agitation pendant 6 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.2.2.3 Détection des activités

Le test a été réalisé dans des microplaques de 96 puits. Les solutions mères des différents extraits 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 l'extrait a été mélangé à 9 volumes du BTS contenant la levure). 100 µL de cette dilution est déposé dans les puits de la première colonne. Ensuite 50 µL de bouillon BTS contenant la levure dans les puits suivants (puits 2 à 10). par la suite, 50 µl de la solution du premier puits sont utilisés pour obtenir la gamme de dilution du tableau II ci-dessus. Enfin 50 µl de l'inoculum ont été distribués dans les puits à l'exception du dernier puits. Le puits 11 contenait le Kétoconazole (la substance médicamenteuse de référence) à la concentration de 100µg/ml tandis que le puits 12 (contrôle de stérilité) ne contenait que de l'eau physiologique. Les plaques ont été incubées à 30°C pendant 48heures. 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. La lecture se fait à l'œil nu.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

Colonne 11 : Milieu contenant du Kétoconazole  
(contrôle de stérilité).

Colonne 12 : Milieu contenant de l'eau physiologique  
(contrôle de stérilité).

**Figure 17 : Schéma du protocole expérimental utilisé pour la détermination des CMI ( $\mu\text{g/ml}$ )**

La CMI a été définie comme la plus faible concentration pour laquelle aucun changement de couleur du MTT n'a été observé. Tous les échantillons ont été testés en double et les tests ont été répétés et améliorés à deux reprises.

## II- RESULTATS ET DISCUSSION

### II.1-RESULTATS

#### II.1.1- Résultat de l'antifongigramme

Par ailleurs, pour déterminer la sensibilité de ces trois espèces de *Candida* au Kétoconazole et au Miconazole (antifongiques azolés), un antifongigramme a été réalisé par la méthode de diffusion en milieu gélosé. Les résultats dudit test sont consignés dans le **tableau II**.

**Tableau II** : Antifongigramme de trois espèces de *Candida* vis-à-vis de deux azolés antifongiques

Azolés antifongiques	Souches cliniques de <i>Candida</i>		
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida tropicalis</i>
Kétoconazole	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>I</b>
Miconazole	<b>S</b>	<b>I</b>	<b>S</b>

**(R):** Résistant, **(S):** Sensible, **(I):** Intermédiaire

L'antifongigramme a montré que les souches cliniques de *Candida* présentent un certain degré de résistance vis-à-vis de ces azolés. En effet, le Kétoconazole a présenté une sensibilité intermédiaire à *Candida tropicalis* de même que le Miconazole qui a montré une sensibilité intermédiaire à *Candida glabrata*.

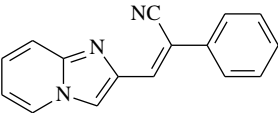
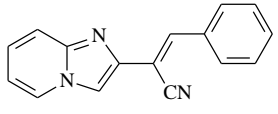
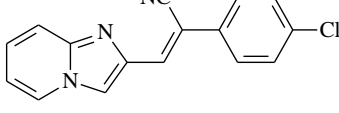
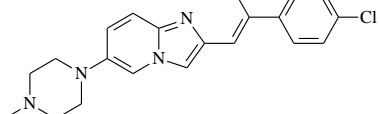
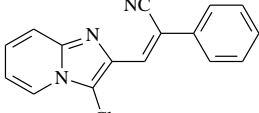
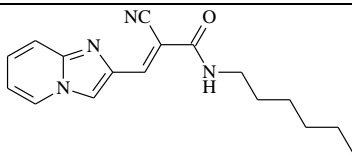


## II.1.2- Résultats de l'évaluation des activités antifongiques

### II.1.2.1 Détermination du statut actif ou non des produits

Les résultats obtenus lors du criblage antifongique des imidazopyridinyl-arylacrylonitriles et du Kétoconazole vis-à-vis des souches cliniques de *Candida albicans*, de *Candida glabrata* et de *Candida tropicalis* sont rassemblés dans le **tableau III**.

**Tableau III :** Statut antifongique actif ou non des **composés 1 à 6**, du Kétoconazole vis-à-vis des souches de *Candida*

Structure	Composés	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida glabrata</i>
	<b>1</b>	+	+	+
	<b>2</b>	+	+	+
	<b>3</b>	+	+	+
	<b>4</b>	+	+	+
	<b>5</b>	+	+	+
	<b>6</b>	+	+	-
<b>Kétoconazole</b>		+	-	+

(+) : Actif (QMI = 10µg) / (-) : Inactif (QMI >10µg)

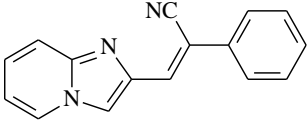
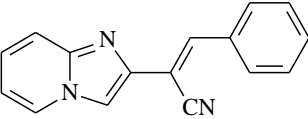
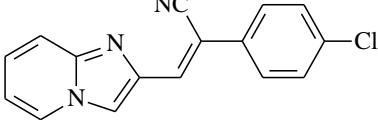
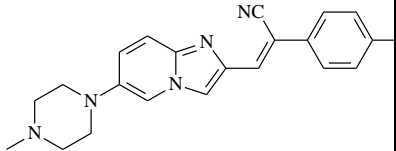
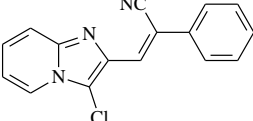
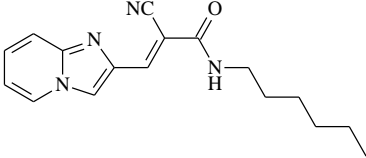
Ces résultats montrent qu'à la quantité seuil de 10 µg:

- ✓ Les trois souches cliniques de *Candida* présentent des sensibilités relatives aux différents produits testés.
- ✓ Le Kétoconazole, la substance médicamenteuse de référence a présenté une activité sur les trois souches cliniques de *Candida* à cette même quantité seuil.
- ✓ Cinq (05) de nos dérivés d'imidazopyridinyl-arylacrylonitriles se sont avérés actifs à la QMI de 10 µg sur les trois souches cliniques de *Candida*. Il s'agit des **composés 1, 2, 3, 4, 5**.
- ✓ Le **composé 6** a été actif sur deux souches cliniques de *Candida* (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*)

#### **II.1.2.2- Concentrations Minimales Inhibitrices des imidazopyridinyl-arylacrylonitriles**

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

**Tableau IV :** Activités antifongiques *in vitro* des imidazopyridinyl-arylacrylonitriles vis à vis des trois souches cliniques de *Candida*

Structure	Composés	CMI ( µg/ml)		
		<i>Candida albicans</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida glabrata</i>
	<b>1</b>	1,6	0,8	100
	<b>2</b>	100	0,8	100
	<b>3</b>	50	0,4	100
	<b>4</b>	25	0,2	100
	<b>5</b>	0,8	0,4	100
	<b>6</b>	1,6	0,4	-

(-) : non déterminé car n'ayant aucune activité antifongique à 10 µg

Ces résultats montrent que :

- ✓ Le **composé 1** ou l'imidazo [1,2-*a*]pyridinyl-2-acrylonitrile non substitué a induit une activité antifongique sur les trois souches de *Candida* avec des CMI allant de 0,8 à 100 µg/ml.
- ✓ Le **composé 2** l'imidazo [1,2-*a*]pyridinyl-1-acrylonitrile, l'isomère de position du composé 1 est a présenté également une activité antifongique sur les trois souches de *Candida* avec des CMI oscillante entre 0,8 et 100 µg/ml.
- ✓ Le **composés 3** ou le dérivé *para* chloré au niveau de l'homocycle benzénique a induit des activités antifongiques sur les trois souches de *Candida* avec des CMI variantes entre 0,4 et 100 µg/ml.
- ✓ Le **composé 4**, analogue 6-méthylpipérazinique du composé 3 a conservé son efficacité sur les trois souches avec des concentrations allant de 0,2 à 100 µg/ml.
- ✓ Le **composé 5** ou le dérivé 3-chloré au niveau de l'imidazopyridine a présenté une efficacité anticandidosique sur les trois souches avec des concentrations comprises entre 0,4 et 100 µg/ml.
- ✓ Le **composé 6** ou dérivé hexylamine a montré quant à lui une efficacité sur de souches à savoir *Candida albicans* et *Candida tropicalis* avec des CMI respectives de 1,6 et 0,4 µg/ml.

## II.2-DISCUSSION DE TYPE RELATION STRUCTURE-ACTIVITE

Après l'évaluation des activités antifongiques de nos dérivés imidazopyridinyl-arylacrylonitrile 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-arilacrylonitrile qui avaient présenté antérieurement des activités anti-*haemonchus contortus* sont capables d'inhiber des souches de *Candida* en 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 d'acrylonitriles varie d'une espèce de *Candida* à une autre, en fonction de la nature du substituant présent sur l'homocycle benzénique et/ou sur l'hétérocycle imidazopyridine.

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 phénylacrylonitrile en position 2' conduit au **composé 1** possédant une activité anticandidosique sur *Candida albicans* avec une CMI de 1,6µg/ml.
- ✓ par contre, le déplacement de l'imidazopyridine de sa position 2' à la position 1' de l'enchaînement phénylacrylonitrile conduit à une baisse d'efficacité vis-à-vis de *candida albicans*. En effet, le composé 2 avec une CMI de 100 µg/ml, s'est avéré 7 fois moins actif que son analogue structurale (**composé 1**).

Un tel résultat révèle l'importance de la position isomérique de l'enchaînement phénylacrylonitrile dans l'induction des activités anticandidosiques.

- ✓ les tentatives d'amélioration des activités du **composé 1** par introduction de modulateur de type chloré sur l'homocycle benzénique n'ont pas permis d'obtenir une augmentation significative des performances anticandidosiques comparativement au composé de départ (**composé 1**). Toutefois, ce dérivé *para*-chlore (**composé 3**) avec une CMI à 50µg/ml s'est avéré deux fois plus efficace que le **composé 2**.
- ✓ Par ailleurs, l'introduction d'une méthylpipérazine sur l'imidazopyridine de ce **composé 3** pour obtenir le **composé 4** a permis une légère amélioration des activités anticandidosiques dudit composé. Cependant, les performances anticandidosiques de ce dérivé méthylpipérazinique (**composé 4**, CMI = 25 µg/ml) reste en deçà de celle du composé 1.

- ✓ L'introduction d'un atome de chlore en position 3 de l'imidazopyridine conduit à une amélioration de l'activité anticandidosique du **composé 5**. En effet, le dérivé 3-chloré avec sa CMI à 0,8 µg/ml a présenté la meilleure efficacité antifongique sur la souche de *Candida albicans*. Une telle performance 2 fois supérieure à celle du **composé 1** confirme l'importance de la présence d'un substituant en position 3 de l'imidazopyridine comme dans le cas du Zolpidem déjà utilisé en thérapeutique comme psychotrope.
  
- ✓ Le remplacement du phényle de l'acrylonitrile par une fonction amide conduit au **composé 6** présentant une efficacité antifongique superposable à celle du **composé 1**. En effet, le dérivé hexylamine (**composé 6**) avec une CMI de 1,6 µg/ml a présenté la même performance que le composé 1.

Au final, l'amélioration des activités anticandidosiques vis-à-vis de *Candida albicans* en série des imidazopyridinyl-arylacrylonitriles passe par l'introduction de modulateur de type chloré en position 3 de l'hétérocycle imidazopyridine.

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

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

- ✓ L'imidazopyridinyl-phénylacrylonitrile ou **composé 1** précédemment actif sur *Candida albicans* a également induit une activité sur *Candida tropicalis* avec une CMI plus basse de 0,8 µg/ml. L'élargissement du spectre antifongique du composé 1 vers *Candida tropicalis* confirme une fois encore la pertinence du concept pharmacochimique utilisé.
- ✓ paradoxalement le **composé 2** isomère de position du **composé 1** a présenté la même efficacité que ce dernier sur *candida tropicalis* avec une CMI à 0,8 µg/ml. Cette différence d'efficacité du composé 2 sur *Candida albicans* (CMI=100µg/ml) et *Candida tropicalis* (CMI=0,8 µg /ml) pourrait trouver un début d'explication au niveau de la différence de morphologie structurale qui existe entre les deux espèces de *Candida* évaluées.
- ✓ le **composé 3** obtenu par une *para*-chloration de l'homocycle benzénique du **composé 1** conduit à une amélioration significative des activités anticandidosiques sur *candida tropicalis* avec une CMI de 0,4 µg/ml. Ce dérivé para-chloré s'est avéré 2 fois plus performant que son analogue non chloré (composé 1), confirmant ainsi l'importance des atomes d'halogènes dans l'amélioration des activités antifongiques rapportées en série des azolés antifongiques.
- ✓ Par ailleurs, la double modulation à savoir la présence d'un atome de chlore en position 4 de l'homocycle benzénique et l'introduction d'une méthylpipérazine en position 6 de l'imidazopyridine (**composé 4**) conduit à une exaltation des activités anticandidosiques. En effet, le **composé 4** avec une CMI de 0,2 µg/ml a



présenté la meilleure performance anti-*tropicalis*. Cette efficacité anticandidosique induite par la présence de la méthylpipérazine pourrait être liée à une meilleure solubilité du composé 4, car le motif méthylpipérazine est responsable de l'augmentation de l'hydrosolubilité dans certaines séries chimiques comme les quinolones

- ✓ Les **composés 5** et **6** issus de la pharmacomodulation du **composé 1** par l'introduction d'un atome de chlore en position 3 de l'imidazopyridine (**composé 5**) ou par remplacement du phényle de l'acrylonitrile par une fonction amide (**composé 6**) ont donné la même efficacité anticandidosique sur *candida tropicalis*. Ainsi, les dérivés 3-chloré (**composé 5**) et hexylamine (**composé 6**) avec des CMI à 0,4 µg/ml se sont révélés 2 fois plus efficace que le composé de départ (**composé 1**).

Au final, il ressort que l'amélioration des activités anti-*tropicalis* en série des imidazopyridinyl-arylacrylonitriles passe par une double modulation à savoir la *para*-chloration du noyau benzénique et la présence d'une méthylpipérazine en position 6 de l'imidazopyridine.

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

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

- ✓ Les **composés 1** et **2** précédemment très actifs sur *Candida tropicalis* se sont avérés efficaces également sur la souche *Candida glabrata* avec des CMI de 100 µg/ml. Cependant, la performance desdits composés sur *Candida glabrata* est moindre par rapport à celle induite sur *Candida tropicalis*.
- ✓ les autres modulations entreprises autour de l'homocycle benzénique et/ou de l'imidazopyridine ( **composés 3, 4 et 5**) n'ont pas permis d'obtenir l'amélioration des activités anticandidosiques recherchée. En effet, ces composés ont présenté la même efficacité sur *Candida glabrata* avec une CMI de 100 µg/ml.
- ✓ De plus le remplacement du phényle de l'acrylonitrile du **composé 1** par une fonction amide (**composé 6**) conduit à une annihilation des activités anti-*glabrata*.

Au final, il ressort que l'amélioration des activités anti-*glabrata* en série des imidazopyridinyl-arylacrylonitriles ne nécessite pas la présence de modulateurs comme le chlore, la méthylpipérazine, hexylamine, sur l'homocycle benzénique et/ou sur l'imidazopyridine.

Au terme de cette discussion, il faut retenir que :

- le **composé 5** (dérivé 3-chloré sur l'imidazopyridine) a présenté la meilleure efficacité quelle que soit la souche *Candida* considérée;
- Sur *Candida albicans*, le **composé 5** (dérivé 3-chloré sur l'imidazopyridine) a également induit la meilleure efficacité.

- Sur *Candida tropicalis*, le composé 4 (dérivé *para*-chloré) a induit la meilleure performance anticandidosique.
- Sur *Candida glabrata*, les **composés 1, 2, 3, 4, 5** ont induit la même efficacité anticandidosique.

## **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-arylacrylonitrile vis-à-vis de trois souches de *Candida* (*C. albicans*, *candida glabrata*, *candida tropicalis*) a montré que :

- ✓ La meilleure performance sur *Candida albicans*, est obtenue avec les dérivés chlorés en position 3 de l'imidazopyridine (**composé 5**) avec une CMI de 0,8 µg/ml.
- ✓ Le **composé 4** doublement modulé reste avec le chlore en position 4 de l'homocycle benzénique et l'ajout du méthylpipérazine en position 6 reste la plus active sur *Candida tropicalis* avec une CMI de 0,2 µg/ml.
- ✓ Sur *candida glabrata*, avec des CMI uniformes de 100 µg/ml, les composés 1 à 5 ont montré les meilleures performances.
- ✓ Sur les trois souches cliniques de *Candida*, le meilleur profil antimycosique est obtenu avec le composé 5 (dérivé 3-chloré sur l'imidazopyridine) avec des CMI variant entre 100 et 0,4 µg/ml.

Par ailleurs, les modulations chimiques entreprises montrent que :

- ✓ le déplacement de l'imidazopyridine de sa position 2' à la position 1' de l'enchaînement phénylacrylonitrile n'entraîne aucune amélioration de l'activité antifongique sur les trois souches de *Candida*.
- ✓ l'amélioration des activités antifongiques est soumise à l'introduction d'un atome de chlore en position 3 de l'imidazopyridine.

- ✓ Le meilleur profil anti-*Candida* est obtenu avec la double modulation à savoir la présence d'un atome de chlore en position 4 de l'homocycle benzénique et l'introduction d'une méthylpipérazine en position 6 de l'imidazopyridine (**composé 4**).

Ces résultats nous permettent de valider le profil chimique imidazopyridinyl-arylacrylonitrile 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 imidazopyridine avec divers autres modulateurs
- ✓ - par le remplacement de l'homocycle benzénique par des hétérocycles pentagonaux à deux ou trois atomes d'azote à l'instar des imidazolés et triazolés antifongiques.

D'un point de vue fondamental, il serait aussi intéressant d'élucider le mode d'action de ces nouvelles imidazopyridinyl-arylacrylonitriles 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.

## **BIBLIOGRAPHIES**

1. **Richard A. et Cornelius J.** *Candida* and candidiasis. *American Society for Microbiology Press*, 2012; 544p.
2. **Develoux M. et Bretagne S.** Candidoses et lévuloses 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. **-Djohan V, Angora E, Vanga-Bosson A,** Susceptibility of *Candida* species isolated from recurrent vulvovaginal candidiasis to antifungal agents among women at Institut Pasteur of Côte d'Ivoire. *Journal de Mycologie Médicale*, 2019; Vol 29(2):127-131.
10. **-Sudbery P., Gow N., Berman J.** The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. *Trends in microbiology*, 2004; Vol 12:317–24.
11. **-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.
12. **-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): 607–11.
13. **-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): 909-14.

- 14.-**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.
  
- 15.– **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.
  
- 16.-**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.
  
17. -**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.
  
18. -**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.
  
- 19.-**Warnock D.** Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*, 2007; Vol. 48 (1): 1-12.

- 20.-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.
- 21.-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 lusitanae*. *Yeast*, 2011; Vol 28 (4): 321–330.
- 22.- Ann C., Denning W., Peter w. *Candida tropicalis* in human disease. *Critical reviews in microbiology*, 2010; Vol 36 (4): 282-298.
- 23.- 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.
- 24.-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.
- 25.-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.

- 26.-**Fidel P.** *Candida*-host interactions in HIV disease: relationships in oropharyngeal candidiasis. *Advances in Dental Research*, 2006; Vol 19: 80–84.
- 27.-**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.
- 28.-**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.
- 29.-**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.
- 30.-**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.
- 31.-**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.

- 32.-**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.
- 33.-**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.
- 34.-**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.
- 35.-**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
- 36.-**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.
- 37.-**Kreusch A., Karstaedt A.** Candidemia among adults in Soweto, South Africa, 1990-2007. *International Journal of Infectious Diseases*, 2013; Vol 17: 621–3.

- 38.-**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.
- 39.-**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.
- 40.-**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.
- 41.-**Vandeputte P.** Mécanismes moléculaires de la résistance aux antifongiques chez *Candida Glabrata* – Thèse de doctorat : Biologie des organismes : Université d'Angers, 2008.
- 42.-**André B.** Antibiotiques: Agents antibactériens et antifongiques Edition ellipses Paris 1999; 1216p.
- 43.-Traité de chimie thérapeutique. Principaux antifongiques et antiparasitaires. *Antiparasitaires, Tec and Doc Lavoisier*, 1999; Vol 5 (1) :169p.

- 44.-**Granier F.** Antifongiques : classes thérapeutiques, mécanismes d'action, problèmes de résistance. *Antibiotiques*, 2003; Vol 5: 39-48.
- 45.-**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.
- 46.-**Granier F. :** Les infections fongiques invasives. *La presse médicale*, 2000; 29 : 2051.
- 47.-**Bretagne S.** Nouveaux antifongiques et nouvelles stratégies thérapeutiques dans les aspergilloses et candidoses invasives. *Antibiotiques*, 2005; Vol 7 (1): 5-15.
- 48.-**Ahmed-Yacine M.** Traitement des infections fongiques dans le service d'oncohématologie 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.
- 49.-**Saag M., Dismukes W.** Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1988; Vol 32: 1–8.

- 50.-**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.
- 51.-**Éric D.** Antifungal resistance in *Candida*: detection and mechanisms *Revue francophone des laboratoires*, 2013; Vol 43 (450) :71-77.
- 52.-**Kumari S., Pramod K, Nitin K.:** Imidazole and its biological activities: a review. *Der Chemica Sinica*, 2010; Vol 1: 36-47.
- 53.-**Lortholary O., Tod M., Dupont B.:** Antifongiques. *EMC - Maladies infectieuses*, 1999: 1-21.
- 54.-**Van Bambeke F:** Antifongiques. FARM2233 – 2011-2012.
- 55.-**Umbarger H.** Amino acid biosynthesis and its regulation. *Annual review of biochemistry*, 1978; Vol 47:532-606.
- 56.-**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.



- 57.-**Igarashi Y. et Oki T.** Mannose-binding quinone glycoside, MBQ: potential utility and action mechanism. *Advances in applied microbiology*, 2004; Vol 54: 147-166.
- 58.-**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.
- 59.-**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.
- 60.-**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.
- 61.-**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.
- 62.-**Schneider R., Tatzer V., Gogg G., Leitner E., Kohlwein D.** Elo1p-dependent carboxy-terminal elongation of C14:1 $\Delta$ (9) to C16:1 $\Delta$ (11) fatty acids in *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Bacteriology*, 2000; Vol 182:3655-3660.

- 63.-**Schneider R., et Daum G.** Extraction of yeast lipids. *Yeast Protocol*, 2006; Vol 313:41–45.
- 64.-**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.
- 65.-**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.
- 66.-**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.
- 67.-**Aeed 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.
- 68.-**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.

- 69.-**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.
- 70.-**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 47:3797-3804.
- 71.-**Meunier B.** Les molécules hybrides comme stratégie de création de nouveaux agents anti-infectieux. *Comptes Rendus Chimie*. 2011; Vol 14 (4):400-5.
- 72.-**Ouattara M., Sissouma D., Koné M., Menan H ., Touré S., Ouattara L.** Synthesis and anthelmintic activity of some hybrid Benzimidazolyl-chalcone derivatives *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2011; Vol 10 (6): 767-75.
- 73.-**Ouattara M., Sissouma D., Koné W., et al.** Composés á structure imidazopyridinyl-arylpropénone, nouveaux agents anti-infectieux potentiels. *Comptes Rendus Chimie*, 2016; Vol 19 (7) 850-856.

- 74.-**N'Guessan J. ,Ouattara M. Songuigama C., Mamidou W., Drissa S.**  
Antibacterial activity of imidazo[1,2-a]pyridinyl-chalcones derivatives against enterococcus faecalis. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 2018; Vol 07 (18): 21-33.
- 75.-**Coulibaly S., N'Guessan J, Kone M., Sissouma D., Ouattara M.**  
Activités anticandidosiques de nouvelles arylpropénones à support imidazopyridine. *Afrique Biomédicale*, 2014; Vol 19(3): 43-48.
- 76.-**Nowakowska Z.** A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *European journal of medicinal chemistry*, 2007; Vol 42(2): 125-37.
- 77.-**Carta A., Sanna P., Palomba M., Vargiu L., La Colla M., Loddo R.**  
Synthesis and antiproliferative activity of 3-aryl-2-(1H-benzotriazol-1-yl) acrylonitriles. Part III. *European journal of medicinal chemistry*, 2002; Vol 37 (11):891-900.
- 78.-**Sanna P., Carta A., Nikookar M.** Synthesis and antitubercular activity of 3-aryl substituted-2-[1H(2H)benzotriazol-1(2)-yl]acrylonitriles *European journal of medicinal chemistry*, 2000; Vol 35 (5):535-43.

- 79.-**Saczewski F., Stencel A., Bieńczak A., et al.** Structure-activity relationships of novel heteroaryl-acrylonitriles as cytotoxic and antibacterial agents. *European journal of medicinal chemistry*, 2008; Vol 43 (9):1847-57.
- 80.-**Madkour H., El-Shiekh Y., Ahmed A., Farag A.** Fungicidal efficacy of some new Azoles Towards *F.oxysporum*, *R. solani*, and *S. rolfsii*. *Middle-East. Journal of scientific Research*, 2011; Vol 9(4):520-6.
- 81.-**Mugnaini C., Rajamaki S., Tintori C. et al** Toward novel HIV-1 integrase binding inhibitors: Molecular modeling, synthesis, and biological studies. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2007; Vol 17 (19):5370-3.
- 82.-**Jaan P., Chien-Kuang C., Lori S., Albert J. et al** The Process Development of Ravuconazole: An Efficient Multikilogram Scale Preparation of an Antifungal Agent *Organic Process Research & Development*, 2009; Vol 13: 716-728.
- 83.-**Katsuhisa U., Yayoi N., Hideyo Y.** In vitro antifungal activity of luliconazole (NND-502), a novel imidazole antifungal agent. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2004; Vol 10 (4): 216-219

- 84.-**N'Guessan J., Pénichon M., Pierre O., et al.** Discovery of imidazo [1, 2-a] pyridine-based anthelmintic targeting cholinergic receptors of *Haemonchus contortus*. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2017; Vol 25(24): 6695-6706.
- 85.-**Rahalison L., Hamburger M., Monod M., Frenk E., Hostettmann K.** A bioautographic agar overlay method for the detection of antifungal compounds from higher plants. *Phytochemistry Analysis*, 1991. Vol 2:199-203.

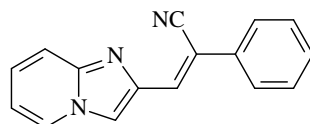
## RESUME

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-arylacrylonitriles, 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-arylacrylonitriles 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 possèdent tous dans leurs molécules respectives le noyau imidazopyridine. Les résultats montrent que les 06 composés évalués possèdent une activité antifongique sur au moins une des trois souches clinique de *Candida*. Par ailleurs, le dérivé 3-chloré au niveau du benzène, s'est particulièrement illustré par son efficacité anti-*Candida* sur les trois souches avec des CMI comprises entre 100 et 0,4 µg/ml.

Au final, le dérivé chloré en position 3 peut être retenu comme la « molécule hit » à partir de laquelle d'autres pharmacomodulations pourront être entreprises en vue d'obtenir un candidat-médicament pour le développement pharmacochimique d'une nouvelle classe d'antifongiques à profil de l'imidazopyridinyl-arylacrylonitriles.



Imidazopyridinyl-arylacrylonitrile

**Mots Clés:** imidazopyridinyl-arylacrylonitriles, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*.