

REPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE

Union – Discipline - Travail

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2013-2014

N : 1567/13

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Madame N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul

*Profil anthelminthique de quelques dérivés de
l'imidazopyridinyl-arylpropénone vis-à-vis de
Haemonchus contortus*

Soutenue publiquement le : 31 Juillet 2013

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame AKE Michèle , Professeur Titulaire

Directeur de thèse : Monsieur OUATTARA Mahama, Maître de Conférences Agrégé

Assesseurs : Monsieur ABROGOUA Danho Pascal, Maître de Conférences Agrégé

: Monsieur AHIBOH Hugues Franck Thierno, Maître de Conférences Agrégé

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

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :

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

II. ADMINISTRATION

Directeur
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie
Sous-Directeur Chargé de la Recherche
Secrétaire Principal
Secrétaire Principal Adjoint
Documentaliste
Intendant
Responsable de la Scolarité

Professeur ATINDEHOU Eugène
Professeur Ag INWOLEY Kokou André
Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Monsieur BLAY Koffi
Madame AKE Kouadio Api Eugénie
Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Monsieur GAHE Alphonse
Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ET ENSEIGNANTS PERMANENTS

1. PROFESSEURS TITULAIRES

Mme	AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
M.	ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme	ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M.	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
	MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, Contrôle de Qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacologie
	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
	KABLAN Brou Jérôme	Pharmacologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU SIRANSY N.	Pharmacologie
M.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie

	OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
	OUATTARA Mahama	Chimie organique, chimie thérapeutique
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M.	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
	YAVO William	Parasitologie - Mycologie
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3. MAITRES DE CONFERENCES (CAMES)

M.	YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale
----	--------------------	-----------------

4. MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M.	DIAFOUKA François	Biochimie et Biologie de la Reproduction
----	-------------------	--

5. MAITRES ASSISTANTS

M.	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie Minérale, Chimie Générale
Mme	BARRO KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
M.	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
.	DEMBELE Bamory	Immunologie
	SANGARE Mahawa	Biologie Générale
Mlle	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
	EZOULIN Miezan Jean-Marc	Toxicologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Minérale
Mmes	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître Assistante
	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
M.	MANDA Pierre	Toxicologie
M.	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
Mme	SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
M.	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie Moléculaire

6. ASSISTANTS

M.	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
Mmes	AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Immunologie
M.	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie

Mme	AYE YAYO Mireille	Hématologie
M.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	CABLAN Mian N'Dedey Asher	Bactériologie-Virologie
	DALLY Laba	Galénique
M.	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mlle	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mlle	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
Mme	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Santé Publique
M.	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KACOU Alain	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mlle	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M.	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
Mme	LEKADOU KORE Sylvie	Santé Publique
	N'GUESSAN Alain	Galénique
Mmes	N'GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca J.	Hématologie
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
	POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques biophysique
M.	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

7. IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOÉ Léopold	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

M.	DIAINE Charles	Biophysique
M.	ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
M.	KOFFI Kouamé Michel	Santé Publique

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
MM	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
	YAO N'Dri	Pathologie Médicale
	ZOUZOU Michel	Cryptogamie

3. NON UNIVERSITAIRES

M.	AHOUSI Daniel Ferdinand	Sécourisme
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	N'GOZAN Marc	Sécourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
	OKPEKON Aboua Timothée	Chimie Analytique, Chimie Générale.
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

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

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de département
Professeur	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître Assistante
	OUASSA Timothée	Maître Assistant
	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant

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

Professeurs	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
Professeurs	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégée
	AKE EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégée
	DIAFOUKA François	Maître de Conférences
Docteurs	YAYO Sagou Eric	Maître Assistant
	KONAN Konan Jean Louis	Assistant
	KONE Fatoumata	Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	DEMBELE Bamory	Maître-assistant
	SANGARE Mahawa	Maître Assistante
	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Assistante
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Assistant
	AYE YAYO Mireille	Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
	N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S.	Assistante
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

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

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	MALAN Kla Anglade AKE Michèle YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire Professeur Titulaire Professeur Titulaire
Docteurs	AMIN N'cho Christophe BONY Nicaise François GBASSI K. Gildas BROU Amani Germain KPAIBE Sawa Andre Philippe TRE Eric Serge	Maître Assistant Maître Assistant Maître Assistant Assistant Assistant Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	KACOU Alain	Assistant

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ETZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie DJOHAN Vincent ANGORA Kpongbo Etienne KASSI Kondo Fulgence KONATE Abibatou VANGA ABO Henriette	Maître Assistante Maître Assistant Assistant Assistant Assistante Assistante

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

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteurs	AMARI Antoine Serge G. AKA-ANY Grah Armelle A.S. DALLY Laba Ismaël N'GUESSAN Alain	Maître Assistant Assistante Assistant Assistant

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTO GAMIE

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold FOFIE N'Guessan Bra Yvette OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Assistant Assistante Assistante

VIII. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE, ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeurs	KABLAN Brou Jérôme	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
	ABROGOUA Danho Pascal	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître Assistante
	AMICHIA Attoumou M	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant

IX. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département par intérim
Docteur	POLNEAU VALLEE Sandrine	Assistante

X. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien	Maître de Conférences Agrégé
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître Assistante
	DIAKITE Aissata	Maître Assistante
	EZOULIN Miézan Jean Marc	Maître Assistant
	MANDA Pierre	Maître Assistant
	SACKOU KOUAKOU J.	Maître Assistante
	SANGARE TIGORI B.	Maître Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
	LEKADOU KORE Sylvie	Assistante
	YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante

DEDICACES

A l'Eternel mon Dieu Tout-Puissant

L'Eternel est mon berger, je ne manquerai de rien. *Psaume 23V1*

Seigneur tu me connais et ta sainte présence m'environne.

Tu marches devant moi ; tu gardes mes pas ; ta main me soutient.

Si je t'oubliais et si tout s'effondrait devant mes yeux ; je sais Seigneur que tu resterais là car je sais que tu m'aimes.

Merci pour ton amour à mon égard. Merci d'avoir tout accompli pour moi et d'avoir tracé un chemin pour moi.

MERCI POUR TOUT ET GLOIRE TE SOIT RENDUE.

A mon père N'GUESSAN Konan

Papa, tu as toujours veillé sur mes frères et moi et nous as toujours soutenus tout au long de nos parcours scolaires. Tu consacrais du temps à nous encadrer, nous conseillais sur la manière d'étudier et la nécessité de se reposer. Tu nous encourageais quand le découragement commençait à nous gagner et nous gratifiais de cadeaux quand les résultats étaient bons.

Aujourd'hui, je suis heureux de te présenter le fruit de tous tes conseils.

Merci papa pour tes sacrifices, ton soutien et tes efforts déployés pour mettre à notre disposition tous les outils nécessaires à notre réussite. J'espère toujours mériter ta confiance et être une fierté pour toi.

Que Dieu tout puissant te donne la santé, une longue vie et te bénisse.

A ma mère AYA Christine

Maman, j'ai le sourire aux lèvres pendant que je t'écris ces mots, parce que tu es une mère formidable. Seul Dieu sait combien de fois tu as souffert et tu t'es sacrifiée pour nous tes enfants et seul Dieu pourra te récompenser pour ces efforts.

Merci pour toutes les prières adressées pour moi afin que j'arrive jusque-là.

Dieu te bénisse abondamment maman ; qu'il te donne une santé de fer et une longue vie. Merci pour tout, maman chérie. Saches que je t'aime.

A mes frères et à ma sœur

N'GUESSAN Charles, N'GUESSAN Ange-Martial, N'GUESSAN Gbayoro Erick et N'GUESSAN Natoh Anne-Dominique Leticia.

Merci pour vos prières et pour vos soutiens à mon égard. Que le seigneur vous aide dans vos différents projets.

Que Dieu vous bénisse et vous aide dans toutes vos entreprises.

A mon ami Gnan-Kouassi Pacôme et aux amis du Centre Culturel Comoé(CCC)

Pacôme, je tiens particulièrement à te dire un grand merci, tu es un frère pour moi. Tu m'as montré le vrai sens de l'amitié car tu es capable de déployer toute ton énergie pour me venir en aide. De plus tu m'as aidé à prendre conscience qu'un homme complet est quelqu'un qui développe aussi une grande amitié avec Dieu et donne de l'importance aux biens impérissables. Merci pour ton grand cœur.

Aux amis du CCC, vous avez été d'un grand apport pour moi et vous êtes pour moi une seconde famille. Je suis fier et heureux d'avoir partagé tant de moments avec vous.

Que le Seigneur vous bénisse au-delà de vos espérances.

A mon Ami Soro Fougnygué

Je rends grâce à Dieu de t'avoir connu. Tu m'as encouragé et m'a soutenu tout au long de mon cursus sur la faculté de pharmacie. Que le Tout Puissant étende sa main sur nos vies et nous aide à réaliser nos projets.

Sois abondamment béni.

A mon ami Coulibaly Songuigama

Nous avons évolué presque ensemble sur la faculté sans vraiment nous connaître. Ce n'est qu'après l'internat que je t'ai connu. Depuis tu es un appui et un soutien indéfectible pour moi. Merci d'avoir contribué à ce que ce travail de thèse puisse être ce qu'il est aujourd'hui.

Que la grâce de Dieu soit sur toi.

Aux grandes familles N'guessan, Kazilé, Gnango, Akpoué, Kodjo et Gourenne.

Mes oncles, mes tantes, mes cousines, mes cousins

Je suis heureux d'appartenir à ces familles. C'est grâce à vous que j'ai voulu avancer dans la vie car vous m'avez appris l'honnêteté et la solidarité.

Je prie Dieu pour que ces familles soient et restent unies afin de nous aider à traverser les épreuves en nous tenant toujours main dans la main.

Dieu vous bénisse.

A mes collègues internes des hôpitaux et à tous les villageois de l'internat de Treichville et de Cocody

Je suis très attaché à vous et je vous remercie de m'avoir accueilli dans cette grande famille qu'est l'internat. Je prie le bon Dieu afin que nous soyons toujours très unis et solidaires.

Que la grâce de Dieu soit sur vous.

A MES AMI(E)S *Kouamé Yao, Yao Thodekhes, Doffou Elisée, Koffi Kausta, Legré Dacoury, Anian Emmanuel, Dibi Carine, Anoh Rose, Brou Ella, Coulibaly Massita, Coulibaly Myriam, Adouko Eunice, Seka Gertrude, Tanauh Olivia etc.*

Je suis très heureux et fier de vous avoir connu car vous avez énormément influencé mon parcours scolaire grâce à vos encouragements, votre solidarité.

Merci pour ces moments partagés pendant les périodes scolaires et extrascolaires.

Comme le dicton le dit, 'amis un jour ; amis toujours'.

Dieu soit avec vous et vous bénisse.

Aux étudiants de la Communauté Catholique des Etudiants en Pharmacie (CCEP)

Mes frères en Christ, je ne saurais vous oublier car vous m'avez beaucoup encouragé et soutenu. Merci infiniment.

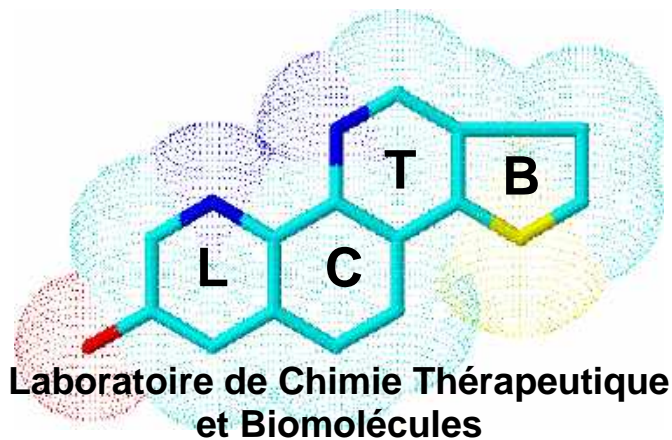
Que la Vierge Marie vous garde toujours unis.

Aux étudiants de la 29^{ième} promotion

Je garde de très bons souvenirs de vous. Merci pour votre soutien. Je remercie particulièrement Dr *Brou Ella Christelle* pour son aide et sa disponibilité et le président de la promotion ainsi que son bureau.

Que DIEU ait sa main sur la carrière de chacun de nous.

REMERCIEMENTS



AU PROFESSEUR OUATTARA MAHAMA

Je vous suis particulièrement reconnaissant pour m'avoir accueilli au Laboratoire de Chimie Thérapeutique et Biomolécules.

Votre humilité, votre rigueur dans le travail et votre soin à ne négliger aucun détail m'a beaucoup impressionné. De plus, je retiens de vous que vous êtes un travailleur infatigable et qu'un travail n'a de valeur que lorsqu'il est paufiné.

Je tiens à vous assurer, Monsieur le Professeur, de ma profonde admiration et de mon attachement à suivre vos conseils et votre exemple.

AU PROFESSEUR YAPI DESIRE

Merci pour la formation rigoureuse reçue de votre part.

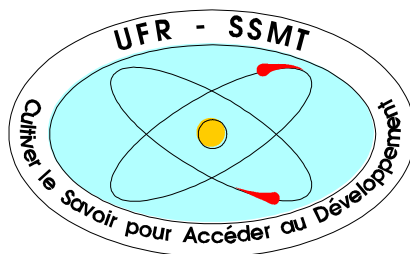
Veuillez trouver ici cher maître, l'expression de toute ma reconnaissance et de l'infini respect que nous vous témoignons.

Au Dr KACOU ALAIN

et à toute l'équipe du laboratoire.

Merci pour votre soutien et votre collaboration.

Que le Seigneur vous bénisse.



**LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE
STRUCTURALE**

AU PROFESSEUR DRISSA SISSOUMA

Vous m'avez beaucoup impressionné par votre compréhension, votre courtoisie et votre disponibilité envers vos étudiants.

Auprès de vous, apprendra beaucoup celui qui le voudra.

Merci cher maître pour tout ce que vous avez fait et continuerez de faire pour nous.

Nous vous prions, cher maître, de recevoir nos sentiments de gratitude et de profond respect.

A MONSIEUR KONE ABOUDRAMANE

Merci pour l'aide et le soutien permanent dont j'ai bénéficié de ta part dès le début de mes travaux de thèse.

Tu m'as aidé à mener à bien ce travail et je considère qu'il est aussi le tien. Tu es pour moi plus qu'un ami, merci.

Que la grâce de Dieu vous soutienne.



***A MONSIEUR LE DIRECTEUR
DU CENTRE SUISSE DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE EN COTE
D'IVOIRE (CSRS).***

Vous avez très gentiment accepté de nous ouvrir les portes de l'institution que vous dirigez pour la réalisation de nos travaux.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde admiration et de nos remerciements les plus sincères.

AU PROFESSEUR KONE W. MAMIDOU

Cher maître, nous avons été honorés de travailler dans votre unité et à la lumière de vos connaissances.

Merci pour le temps que vous avez consenti à nous consacrer.

Que ce travail soit le témoignage de notre infinie reconnaissance.

Que le Seigneur vous bénisse.

***AU PERSONNEL
DU CENTRE SUISSE DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE EN COTE
D'IVOIRE (CSRS).***

Nous remercions également tout le personnel du CSRS pour avoir contribué à l'évaluation de l'activité anthelminthique de nos molécules.

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY,

Madame le Professeur AKE Michèle

- Docteur en Pharmacie
- DESS en Nutrition, Diététique et Contrôle des Aliments, Université Paris XI
- DEA de l'université de Montpellier I, option Sciences des aliments
- Doctorat de l'Université de Montpellier I, option Sciences des Aliments
- Professeur Titulaire en chimie analytique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan
- Pharmacien chef de la pharmacie et du laboratoire de nutrition de l'INSP d'Abidjan
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)
- Membre de l'Association of Official Analytical Chemists (AOAC)
- Membre de la Société des Experts Chimistes de France

Cher Maître,

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail ne nous surprend pas ; vous vous êtes montré toujours disponible.

Vos solides connaissances, votre simplicité, votre humilité et surtout votre indéfectible sens de la perfection font de vous un enseignant admirable.

Soyez assuré de notre profonde gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE,

Monsieur le Professeur OUATTARA Mahama

- Docteur es Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Montpellier I
- Professeur Agrégé de Pharmacie Chimique
- Pharmacien
- Sous Directeur de la Direction de la Pharmacie et du Médicament de Côte d'Ivoire (DPM-CI), Chargé de la Promotion de l'Industrie Pharmaceutique
- Expert des référentiels de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et de Distribution (BPD) des médicaments (UEMOA, l'OMS)
- Inspecteur des Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution des Médicaments (UEMOA, OMS)
- Lauréat du prix de Recherche Santé 2003 du Ministère de la Recherche Scientifique de la République de Côte d'Ivoire
- Thématique de recherche lauréate du Prix Scientifique KOUAME Egnankou 2013 des UFR Sciences de la Santé
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)
- Membre du Réseau de Substances Bioactives Ouest Africain (ReSBOA)
- Membre de la Société de Chimie Thérapeutique de France (SCt France)

Cher Maître,

Merci pour la confiance que vous nous avez fait en nous associant à ce travail.

Avec vous, nous avons appris à travailler avec diligence, la rigueur, patience et compétence. Vous ne remettez jamais à demain un travail qui peut être terminé aujourd'hui et vous mettez les moyens pour le parachever maintenant.

Merci infiniment pour votre la disponibilité.

Que DIEU vous comble de grâces.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur ABROGOUA Danho Pascal

- Maître de Conférences Agrégé de Pharmacie Clinique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'université Félix Houphouët-Boigny, Abidjan
- Docteur en pharmacie diplômé de l'Université de Cocody
- Docteur de l'Université de Lyon en Pharmacie Clinique (France)
- Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan
- Pharmacien des hôpitaux (service de Pharmacologie clinique du CHU de Cocody)
- Titulaire du Master en Pharmaco-économie de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon (France)
- Titulaire des DESS de Toxicologie et de Contrôle Qualité des médicaments
- Membre de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC).
- Membre de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT).
- Membre associé de l'Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique de France (ANEPC).
- Membre de la Société Ivoirienne de Toxicologie (SITOX).

Chère Maître,

Votre amabilité et votre rigueur dans le travail, nous ont toujours impressionnés.

Merci de l'honneur que vous nous faites de juger ce travail.

Veillez trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur AHIBOH Hugues Franck Thierno

- Maître de Conférences Agrégé de Biochimie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'université Félix Houphouët-Boigny, Abidjan
- Docteur *es* Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, option biochimie, option biochimie, Université Félix Houphouët-Boigny, Abidjan
- Docteur en Pharmacie, Université Cocody Abidjan
- Pharmacien-Biologiste, Responsable de l'unité de biochimie du Centre de Diagnostic et de Recherches sur le Sida et les maladies opportunistes (CeDReS)
- Membre de la Société Pharmaceutique de Cote d'Ivoire (SOPHACI)
- Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan

Cher Maître,

Vous avez accepté sans hésitation de juger ce travail.

Vos qualités de conseiller nous ont séduit au cours de notre apprentissage.

Nous sommes honorés que vous acceptiez de porter votre œil de spécialiste sur notre travail.

Nous vous prions de bien vouloir trouver à travers ces mots, l'expression de notre profond respect.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	XXX
LISTE DES TABLEAUX	XXXI
LISTE DES ANNEXES	XXXI
LISTE DES ABREVIATIONS	XXXII
INTRODUCTION	1
Première Partie : REVUE DE LA LITTERATURE	4
<u>Chapitre 1</u> : STRONGYLOSES VETERINAIRES	5
I- Définition	6
II- Agents pathogènes	6
II-1- Classification	6
II-2- Description des vers adultes des strongles	8
II-3- Description des larves des strongles	9
II-4- Description des œufs des strongles	10
III- Manifestations de la maladie	11
III-1- Evolution clinique	11
III-2- Evolution chronique subclinique	12
IV- Epidémiologie des strongyloses ovines et impact socio-économique	12
IV-1- Répartition géographique	12
IV-2- Pathogénie des strongyloses	14
IV-3- Impact socio-économique des strongyloses	14
<u>Chapitre 2</u> : CHIMIOTHERAPIE DES STRONGYLOSES VETERINAIRES ET RESISTANCES AUX ANTHELMINTHIQUES	18
I- Chimiothérapie des strongyloses ovines	19
I-1- Historique et Classification	19
I-2- Benzimidazolés et Probenzimidazolés	22

I-2-1-Définition – Structures	22
I-2-2- Mécanisme d'action	23
I-2-3- Spectre d'action et indications	23
I-3- Imidazothiazoles	24
I-3-1- Définition –Structure	24
I-3-2- Mécanisme d'action	24
I-3-3- Spectre d'action et indications	25
I-4- Lactones macrocycliques	25
I-4-1- Définition – Structure	25
I-4-2- Mécanisme d'action	26
I-4-3- Spectre d'action et indications	27
I-5- Salicylanilides	27
I-5-1- Définition – Structure	27
I-5-2- Mécanisme d'action	28
I-5-3- Spectre d'action et indications	28
I-6- Amino-Acétonitriles	28
I-6-1- Définition – Structure	28
I-6-2- Mécanisme d'action	29
I-6-3- Spectre d'action et indications	29
II- Résistances aux anthelminthiques	30
II-1- Définition de la résistance	30
II-2- Epidémiologie et facteurs de résistance	30
II-2-1- Situation de la résistance dans le monde	30
II-2-2- Facteurs favorisant l'apparition des résistances	32
II-3- Mécanismes des résistances	34
Deuxième Partie : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE	36

<u>Chapitre 1 : MATERIELS ET METHODES</u>	37
I- Matériels	38
I-1- Type d'étude et cadre de travail	38
I-2- Matériels et réactifs de laboratoire	38
I-2-1- Verrerie et accessoires de laboratoire	38
I-2-2- Réactifs et solutés de travail	39
I-2-3- Appareillage	40
I-3- Molécules à tester	40
I-3-1- Produits de synthèse : imidazopyridinyl-arylpropénones	41
I-3-2- Substances de référence	41
I-4- Matériel biologique : Animaux et souches d'expérimentation	41
I-4-1- Ovins	42
I-4-2- Souche helminthique	42
II- Méthodes	43
II-1- Conception des imidazopyridinyl-arylpropénones à visée anthelminthique	43
II-2- Evaluation des activités anthelminthiques	47
II-2-1- Principe de la technique de développement larvaire	47
II-2-2- Mode opératoire	48
<u>Chapitre 2 : RESULTATS ET DISCUSSION</u>	56
I- Résultats de l'évaluation des activités anthelminthiques	57
II- Discussions	60
II-1- Pertinence du concept pharmacochimique de juxtaposition de pharmacophores	60
	XXVIII

II-2- Eléments structuraux d'optimisation des activités anthelminthiques	63
II-2-1- En série des dérivés alkylés des imidazopyridinyl-arylpropénones	63
II-2-2- En série des dérivés hydroxylés, alcoylés et aminés	64
II-2-3- En série des dérivés halogénés	65
CONCLUSION	67
PERSPECTIVES	70
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	72
ANNEXES	81

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Profil chimique des imidazopyridinyl-arylpropénones à visée antifongique.....	3
Figure 2: Extrémité caudale des strongles.....	9
Figure 3: Vers adulte de <i>Haemonchus sp</i>	9
Figure 4: Œuf de strongle.....	11
Figure 5: Répartition géographique des strongyloses ovines.....	13
Figure 6: Structure et numérotation du noyau benzimidazole.....	22
Figure 7: Structures de quelques benzimidazolés et probenzimidazolés anthelminthiques.....	23
Figure 8: Structure du Lévamisolé	24
Figure 9: Structure de l'Ivermectine	26
Figure 10: Structure du Closantel.....	28
Figure 11: Structure du Monepantel.....	29
Figure 12: Entités chimiques des imidazopyridinyl-arylpropénones.....	44
Figure 13: Conceptualisation des imidazopyridinyl-arylpropénones à visée anthelminthiques	46
Figure 14: Modulations entreprises autour de la Chalcone de base.....	61
Figure 15: Modulations chimiques entreprises autour de l'imidazopyridinyl arylpropénone de base.....	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Principales espèces de Trichostrongles des petits ruminants.....	7
Tableau II : Récapitulatif de l'historique des anthelminthiques.....	21
Tableau III : Protocole de dilution des produits à tester.....	52
Tableau IV: Activités anthelminthiques <i>in vitro</i> des composés 1-12 et des substances de références vis à vis de <i>Haemonchus contortus</i>	59

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: Microplaques de titration de Nunch.....	82
Annexe 2: Fiche de lecture du test anthelminthique.....	83

LISTE DES ABREVIATIONS

AAD : Amino acétonitriles

AHs : Anthelminthiques

CEISAM : Chimie et interdisciplinarité : Synthèse, Analyse, Modélisation

CL₁₀₀ = Concentration larvicide 100%

CSRS CI : Centre Suisse de Recherche Scientifique en COTE D'IVOIRE

DMSO : Diméthylsulfoxyde

RSA : Relation Structure-Activité

UFR : Unité de Formation et de Recherche

INTRODUCTION

Avec un important cheptel de petits ruminants (ovins, caprins), le Sahel et l'Afrique de l'Ouest recèlent d'énormes potentiels en matière d'élevage [1]. Ce dernier constitue l'une des principales sources de revenus des ménages ruraux et un élément central de la sécurité alimentaire de nos populations [1]. Cependant, ce potentiel est menacé par les infections gastro-intestinales à *Haemonchus contortus*, principal parasite responsable des diarrhées saisonnières mortelles des petits ruminants [2 ; 3]. Les helminthoses vétérinaires constituent subséquemment un véritable problème socio-économique en particulier dans les régions tropicales et subtropicales [1].

La prise en charge médicamenteuse des helminthoses, autrefois très efficace avec l'utilisation des anthelminthiques, se heurte actuellement à une forte chimiorésistance des germes responsables de ces pathologies [4]. Ainsi, un nouveau problème de santé publique a émergé en parasitologie sans recours de thérapeutiques anthelminthiques efficaces.

Face à cette situation alarmante, plusieurs solutions peuvent être envisagées. L'une d'elles serait l'utilisation rationnelle des médicaments anthelminthiques encore efficaces au travers de bonnes pratiques de prescription, l'autre, du domaine de la pharmacochimie, serait la mise au point de nouveaux anthelminthiques plus efficaces et capables de contourner la chimiorésistance induite par les germes infectieux. C'est dans cette perspective que nous nous sommes proposé de conceptualiser puis d'établir, le profil anthelminthique d'une nouvelle série de dérivés arylpropénones à support imidazopyridine après leur édification.

L'objectif général assigné à ce travail est dès lors de sélectionner de futurs candidat-médicaments anthelminthiques à profil chimique imidazopyridinyl-arylpropénone (Figure 1).

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

- déterminer les concentrations larvicides des imidazopyridinyl-arylpropénones vis-à-vis de *Haemonchus contortus*,
- établir dans une étude de relations structure-activité en série des imidazopyridinyl-arylpropénones, les éléments structuraux favorables à l'apparition, au maintien voire à l'exaltation des activités anthelminthiques attendues.

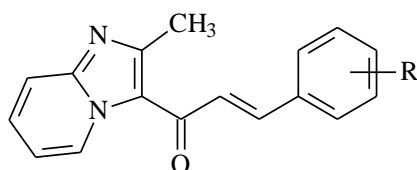


Figure 1 : Profil chimique des imidazopyridinyl-arylpropénones
à visée antifongique

Le présent travail se décline en deux parties :

- la première est relative à la revue de littérature sur les helminthoses vétérinaires suivie de celle sur leur chimiothérapie,
- la seconde, de type expérimental, abordera successivement :
 - ✓ la description de la méthodologie y compris la conceptualisation des imidazopyridinyl-arylpropénones,
 - ✓ l'analyse des résultats obtenus suivie de discussions de type relations structure-activité,
 - ✓ la conclusion ainsi que les perspectives qui découlent dudit travail.

Première Partie :
REVUE DE LA LITTÉRATURE

Chapitre 1:

STRONGYLOSES VETERINAIRES

I- DEFINITION

Les strongyloses vétérinaires sont des maladies parasitaires survenant au pâturage chez les ruminants (ovins, caprins, bovins, équidés ...), dues à des vers ronds (nématodes) ou strongles.

Ces parasitoses, causées par des nématodes comme l'ascaris, le trichocéphale, la trichine, l'anguillule, l'ankylostome sont encore appelés strongyloses gastro-intestinales car localisées principalement au niveau gastro-intestinal.

II- AGENTS PATHOGENES

II-1- Classification

Les nématodes appartiennent au phylum des némathelminthes. Ce sont des vers ronds, pseudo-coelomates, à corps non segmenté et à tube digestif complet. Les sexes mâle et femelle, sont séparés. Leur mode de vie est soit libre, soit parasite des végétaux ou d'animaux. Le cycle évolutif des nématodes est monoxène ou direct, c'est-à-dire qui n'implique qu'un seul hôte appelé hôte définitif (HD). Les nématodes se répartissent en deux classes (*ADENOPHOREA* et *SECERMENTEA*) et en six ordres. La classe des *ADENOPHOREA* comprend un seul ordre (*Trichocephalida*) et celle des *SECERMENTEA* est composée de cinq ordres (*Ascarida*, *Rhabditida*, *Strongylida*, *Spiruida* et *Camallaninida*).

Seul l'ordre des *Strongylida* (les « strongles au sens large ») sera étudié ici. L'appareil génital externe des mâles représentant cet ordre est constitué d'une bourse copulatrice soutenue par des côtes musculaires. Cette bourse est subdivisée en ailes caudales souvent très développées (**Figure 2**).

Les subdivisions au sein de l'ordre des *Strongylida* sont :

- la super-famille *Strongyloidea* : ce sont les strongles au sens strict tels que

les genres *Chabertia* ou *Oesophagostomum* ;

- la super-famille *Trichostrongyloidea* (famille des *Trichostrongylidae*) : cette catégorie regroupe les espèces les plus fréquentes et/ou les plus pathogènes [5] et comprend la majorité des strongles gastro-intestinaux des ruminants. La famille des *Trichostrongylidae* est subdivisée en quatre sous-familles (les *Haemonchinae*, les *Trichostrongylinae*, les *Ostertagiinae* et les *Cooperiinae*) comme indiqué dans le tableau suivant.

Tableau I: Principales espèces de Trichostrongles des petits ruminants

Sous-familles	Espèces
Haemonchinae	<i>Haemonchus placei</i> <i>Haemonchus similis</i> <i>Haemonchus longistipes</i> <i>Haemonchus contortus</i>
Trichostrongylinae	<i>Trichostrongylus colubriformis</i> <i>Trichostrongylus axei</i>
Ostertagiinae	<i>Teladorsagia circumcincta</i> <i>Ostertagia ostertagi</i>
Cooperiinae	<i>Cooperia curticei</i> <i>Cooperia oncophora</i>

Dans notre étude, nous nous intéresserons à la famille des *Trichostrongylidae* tout en mettant l'accent sur le genre *Haemonchus* du fait de sa représentativité et de sa fréquence parmi les strongles gastro-intestinaux chez les ovins en région tropicale [3].

II-2- Description des vers adultes des strongles

Les vers adultes mesurent de 12 à 30 mm de longueur selon l'espèce. Ils sont caractérisés par la présence d'une capsule buccale associée parfois à une vésicule céphalique. Les mâles possèdent une bourse copulatrice [6].

Haemonchus contortus en particulier, est un nématode de petite taille, possédant peu d'appendices cuticulaires, une capsule buccale bien développée chez le mâle, un guberculum et deux spicules qui sont utilisés pour l'identification. Les adultes sont faciles à reconnaître grâce à leur taille (20 à 30 mm) et à leur localisation. Chez la femelle, l'ovaire blanc semble s'enrouler autour du tube digestif rempli de sang ; cela donne un aspect caractéristique (ver mirliton) (**Figure 3**).

Au microscope, l'on peut observer une bourse caudale asymétrique et des spicules munis de petites dents à leur extrémité antérieure. En effet, juste avant leur dernière mue, ces parasites se dotent d'une dent vestigiale perforante dans leur capsule buccale qui leur permet d'atteindre la lumière des capillaires sanguins de la muqueuse [7].

Les vers femelles ont une fécondité très élevée par rapport aux autres espèces de strongles, avec en moyenne une production de 5000 à 7000 œufs par jour ; cette caractéristique permet de contrebalancer la mortalité des œufs excrétés dans les matières fécales, notamment lorsque les conditions climatiques ne sont pas favorables à leur développement [8].

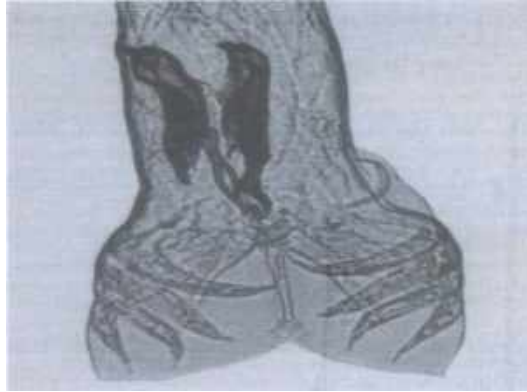


Figure 2: Extrémité caudale des strongles [7]



Figure 3: Vers adulte de *Haemonchus* sp [8]

II-3- Description des larves de strongles [7]

Après éclosion, la larve L1 se nourrit activement de microparticules et de microorganismes en suspension dans l'eau, grâce à un appareil valvulaire de type « rhabditoïde » situé sur son œsophage ; la larve L1 mue successivement en larve L2 où elle conserve le même mode d'alimentation et en larve L3 ou stade infestant. La larve L3, en revanche, présente un aspect et un comportement très différents :

son œsophage est de type strongyloïde, dépourvu d'appareil valvulaire. Elle est entourée d'une gaine protectrice correspondant à l'exuvie du stade larvaire précédent, qui lui confère une résistance plus ou moins élevée vis-à-vis des facteurs de dessiccation. Elle ne se nourrit pas, mais elle peut survivre plus ou moins longtemps grâce à ses réserves glycogéniques et lipidiques stockées dans ses cellules intestinales (la plupart meurt dans l'année, mais quelques unes peuvent survivre pendant 2 ans).

II-4- Description des œufs de strongles

Les œufs de strongles ont une taille moyenne de 85 µm sur leur grand axe (80-90 µm x 40-45µm). Ils ont une forme ellipsoïde et une couleur grisâtre ; leur coque est mince. L'œuf contient une morula plus ou moins segmentée qui ne remplit pas la totalité de l'œuf (**Figure 4**). Les œufs peuvent être parfois larvés : ils renferment alors la larve 1. Les œufs de strongles ont une morphologie assez caractéristique et sont facilement détectés dans les fèces, d'autant plus que les femelles adultes ont une prolificité importante [6].

Quant aux œufs de *Haemonchus*, ils sont de taille moyenne, de grand diamètre (65 à 90 µm) et de petit diamètre (36 à 45µm). Ils sont elliptiques, réguliers et larges avec des pôles larges et arrondis. La coque est mince. Les œufs sont de couleur jaune-claire avec une surface lisse tapissée à l'intérieur d'une fine membrane vitelline. L'œuf contient un grand nombre de blastomères peu distincts remplissant presque la totalité de l'œuf [7].

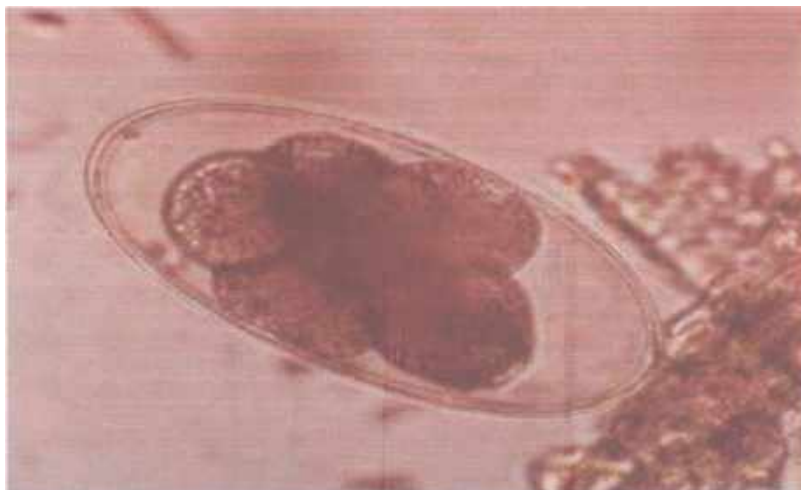


Figure 4: Œuf de strongle [7]

III- MANIFESTATIONS DE LA MALADIE

III-1- Evolution clinique [5]

Les helminthoses évoluent le plus souvent selon un mode chronique. Les formes aiguës restent rares mais sont parfois mortelles. Lors des strongyloses gastro-intestinales, les signes cliniques, lorsqu'ils existent, se classent selon deux grands syndromes: un syndrome dit digestif et un autre dit anémique [6].

- **le syndrome digestif.** Il est le plus fréquent et affecte simultanément plusieurs animaux âgés d'au moins deux ans. Il se traduit par une diarrhée profuse, très liquide, souillant la queue et le train postérieur de l'animal. L'appétit est irrégulier et si l'animal mange, il n'en "profite" pas. Cependant, l'anorexie est souvent la règle. Certains animaux présentent parfois du pica (ingestion de matières non alimentaires) et ont toujours soif.

- **le syndrome anémique.** Il est provoqué par les strongles hématophages. C'est le cas classique fréquent lors d'haemonchose en élevage ovin. Une haemonchose massive peut évoluer, particulièrement chez les jeunes, selon un mode suraigu. On ne peut alors que constater de nombreuses mortalités sans aucun symptôme. Lorsque les signes cliniques existent, ils se traduisent par un mauvais état général et une apathie. Les symptômes locaux évoquent, quant à eux, une anémie sévère: les muqueuses sont décolorées, qualifiées parfois de « porcelaines », et un œdème sous-glossien (signe d'une hypo protéinémie) se développe. L'animal perd peu à peu l'appétit et demeure prostré [9].

III-2- Evolution chronique subclinique

Elle concerne surtout les adultes et se traduit par un mauvais état général, une asthénie, un poil terne et piqué, ou un amaigrissement associé à une baisse de l'appétit. Certains animaux peuvent présenter des troubles de la fécondité, et parfois des entérites ou des anémies [10, 11].

IV- EPIDEMIOLOGIE DES HELMINTHOSES OVINES ET IMPACT SOCIO-ECONOMIQUE

IV-1- Répartition géographique

Les nématodes gastro-intestinaux ont une distribution mondiale avec des prédominances d'espèces variables selon les grandes zones climatiques (**Figure 5**). En zones tropicales et subtropicales, *Haemonchus contortus* est très largement réparti et très pathogène [12]. *H. contortus* est moins fréquent dans les élevages des zones tempérées [13].

En Côte d'Ivoire les espèces prédominantes chez les ovins, tant du point de vue de la fréquence que de l'intensité moyenne, sont *Trichostrongylus colubriformis* et *Haemonchus contortus* [14].

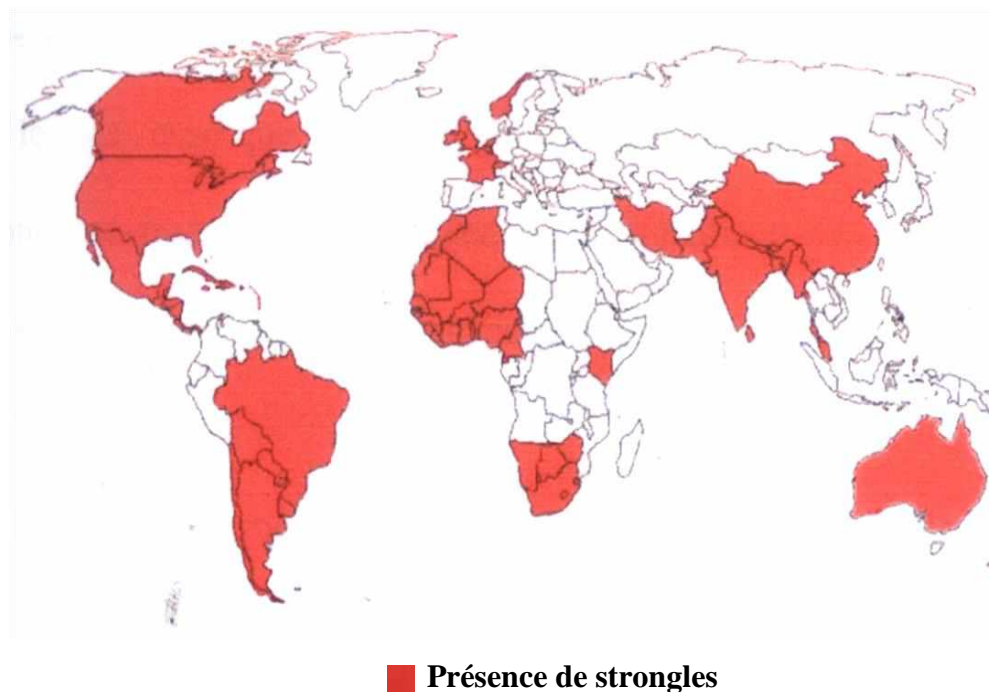


Figure 5: Répartition géographique des strongyloses ovines [7]

De manière synthétique, on peut différencier deux types de profils d'infestation par les strongles [8] :

- infestation mixte à prédominance de *Haemonchus contortus* : principalement dans les régions chaudes et suffisamment humides (Afrique du Sud, Australie, Tchad)
- infestation mixte à prédominance de *Teladorsagia circumcincta* et *Trichostrongylus colubriformis* : principalement dans les régions tempérées (Nouvelle Zélande, Europe, Asie).

IV-2- Pathogénie des strongyloses

Les conséquences des helminthoses gastro-intestinales dépendent, d'une part, de facteurs liés à l'hôte tels que l'espèce, l'âge ou la malnutrition, et d'autre part, de facteurs liés aux nématodes, tels que le nombre de vers, la nature ou le nombre d'espèces présentes dans les divers organes digestifs. Toutefois, le niveau d'infestation reste le facteur le plus important. En élevage, la présence des vers influence à la fois la quantité et la qualité des productions.

De multiples études ont montré que ce parasitisme est responsable de retard de croissance des jeunes animaux [7] que ce soit chez les agneaux ou les chevreaux qui se traduit par des réductions de poids de carcasse à l'abattage. De même, des modifications de la qualité des carcasses ou de la viande (taux de gras réduit; rétention d'eau) ont été décrites à la suite d'infestations par les nématodes [15].

Chez les femelles laitières, les infestations par les trichostrongles digestifs ont été régulièrement associées à des baisses de production de lait et, de manière plus rare, à des modifications de la composition du lait [16], observées principalement chez les plus fortes productrices.

IV-3- Impact socio-économique des strongyloses

Les ovins participent de façon importante à l'économie agricole mondiale. La Chine, l'Australie, l'Inde et l'Iran ont les plus importants troupeaux de moutons avec respectivement en millions de bêtes 157,9 ; 101,1 ; 62,5 et 54,0. Sur le continent africain, l'Afrique du sud, l'Algérie et le Maroc se démarquent en matière

de production ovine avec respectivement 25,3 ; 18,7 et 17,0 millions de bêtes en 2004. L'Afrique de l'ouest s'illustre comme une région d'élevage par excellence mais sous-exploitée avec néanmoins 620 millions de bétails dont 33% d'ovins. En effet, ces ovins sont utilisés dans plusieurs domaines notamment dans l'industrie agro-alimentaire [17].

Dans les pays ouest-africains l'élevage des ovins contribue à hauteur de 44% au PIB agricole [1]. De plus les revenus de cet élevage interviennent de façon importante dans de nombreuses économies locales. Les ovins sont mêmes utilisés comme monnaie d'échange dans une économie de troc [17].

Au plan industriel, particulièrement dans l'industrie du textile et du vêtement, les moutons fournissent une vaste gamme de matières premières. Ainsi, la laine a été l'un des premiers textiles largement répandu et les toisons sont utilisées comme matériau pour d'autres produits tels que la laine d'isolation. La peau de mouton est également utilisée pour la fabrication de vêtements, de chaussures, de tapis et d'autres produits.

Au niveau agro-alimentaire, la vente de la viande est la partie la plus rentable dans l'industrie du mouton. L'intestin de mouton peut être utilisé comme boyau de saucisse. Le lait par contre est utilisé pour la confection du fromage, du beurre et d'autres produits laitiers. Le mouton est utilisé dans d'autres domaines par exemple, les sous-produits de l'abattage des ovins ont également de la valeur : le suif peut être utilisé dans la fabrication de bougies et de savons. Les os de mouton servent à faire des objets d'art, des « osselets » pour les jeux et des boutons. Les os et les cartilages sont utilisés pour fabriquer de la colle et de la gélatine. L'intestin

d'agneau est transformé en fils de sutures chirurgicales, en cordes d'instruments de musique et en cordages de raquettes de tennis. Des crottes de moutons ont même été stérilisées et mélangées avec des matériaux traditionnels pour faire de la pâte à papier. De l'ensemble des sous-produits du mouton, le plus précieux est peut-être la lanoline : la matière grasse, imperméable à l'eau, retrouvée naturellement dans la laine est utilisée comme base pour d'innombrables produits cosmétiques [17].

Au niveau familial, dans les pays en voie de développement en particulier, les troupeaux peuvent faire partie de l'agriculture de subsistance plutôt que d'une agriculture commerciale [17]. En effet, l'élevage des moutons constitue une des principales activités économiques dont sont tributaires les populations les plus pauvres en tant que source d'aliments et de revenus monétaires. Il constitue aussi la principale assurance contre les risques pour des millions de populations pauvres dont les moyens d'existence reposent sur l'agriculture pluviale [18].

Au plan socio-religieux, les moutons jouent aussi un rôle très important lors des cérémonies religieuses (Noël, Pâques, nouvel an, Tabaski, Ramadan), des mariages, des rites funéraires et de dons. Par exemple, la fête de Tabaski (fête musulmane) concentre à elle, seule 65% des ventes de moutons en Afrique de l'Ouest [18].

Dans les pays de l'Afrique de l'ouest, l'économie de l'industrie agro-alimentaire des ovins étant soutenue en partie par l'élevage, ces strongyloses constituent un frein à la production ovine. En effet, au Nigeria et au Tchad, cette infestation entraîne une baisse de 11% de la productivité des troupeaux alors qu'au Sénégal, cette baisse est de 33% avec des répercussions non négligeables sur l'économie sous-régionale [19].

En Afrique du sud qui compte environ 29 millions de moutons et 6 millions de chèvres, l'effet de morbidité et les conséquences des pertes de production chez les petits ruminants dues à l'haemonchose sont considérables [20].

De plus, le domaine du textile n'est pas épargné par les effets néfastes que provoquent les strongyloses. En effet, de multiples exemples en Australie et en Nouvelle-Zélande ont illustré les baisses de production et les altérations de la qualité de la laine (plus fine et plus cassante) chez les animaux parasités [21, 22].

Par ailleurs, au niveau socio-culturel, cette baisse de production ovine pourrait avoir comme conséquences, des difficultés d'approvisionnement lors des cérémonies religieuses de grande importance (Tabaski).

A ces pertes économiques s'ajoute le coût des traitements. Ainsi, en Europe, notamment en France, les problèmes de santé en élevage ovin représentent 7 à 12% des coûts en élevage conventionnel et 5 à 30% en élevage biologique [23]. De même, une étude a estimé que le coût du traitement et les pertes économiques annuelles dues aux nématodoses s'élevaient environ à 222 millions de dollars australiens [20].

Chapitre 2 :
CHIMIOThERAPIE DES STRONGYLOSES
VETERINAIRES ET RESISTANCES AUX
ANTHELMINTHIQUES

I- CHIMIOThERAPIE DES STRONGYLOSES OVINES

I-1- HISTORIQUE ET CLASSIFICATION

L'importance économique de l'élevage a conduit à la mise au point, en 1939, du premier anthelminthique de synthèse, la phénothiazine. Les premiers résultats de son utilisation furent rapportés sur les parasites des ruminants et des chevaux [24]. Au vu de son spectre étroit, cette molécule fut remplacée par d'autres produits ayant un spectre d'action plus large, les benzimidazoles, actifs sur les nématodes gastro-intestinaux.

Le premier produit synthétisé et commercialisé de cette classe chimique fut le Thiabendazole en 1963[25] (**Tableau II**). Parallèlement aux benzimidazoles, plusieurs autres anthelminthiques ont été découverts et mis sur le marché dont les imidazothiazoles. Ces derniers, actifs dans les strongyloses gastro-intestinales des ruminants, du porc et du lapin sont représentés en thérapeutique par le Tétramisole synthétisé dans les années 60 et le Lévamisole bien après.

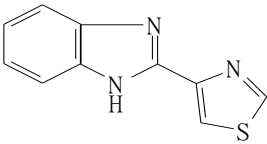
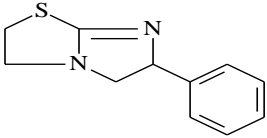
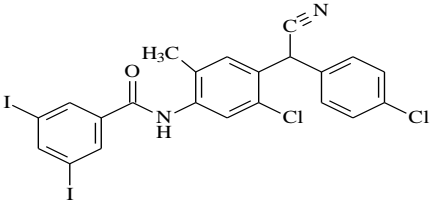
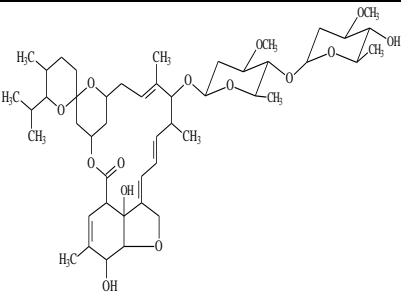
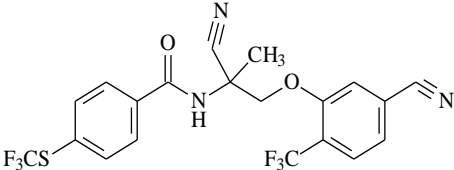
Onze ans après (1977), un nouvel anthelminthique de la classe des salicylanilides, a été découvert : le Closantel [26].

A partir de 1975, les recherches sur les antiparasitaires ont été orientées vers des substances d'origine naturelle, radicalement différentes de celles qui étaient alors utilisées en thérapeutique vétérinaire. Ceci a abouti à la découverte de la classe chimique des lactones macrocycliques ayant un spectre d'action large et actifs dans les nématodoses gastro-intestinales, respiratoires et rénales chez les ruminants, les équidés, les porcins et les

animaux de compagnie [25]. Le représentant de cette nouvelle classe de substances naturelles à structure macrolactonique est l'Ivermectine, mis sur le marché en 1981. Tout récemment (en 2008), une nouvelle molécule a été développée (le Monepantel) qui représente le précurseur d'une cinquième famille introduite sur le marché, celle des dérivés de l'amino-acétonitrile [27].

Au total, actuellement la chimiothérapie des infections à nématodes chez les ruminants repose principalement sur trois classes d'anthelminthiques à large spectre que sont : les benzimidazoles, les imidazothiazoles et les lactones macrocycliques. A cela, il convient d'ajouter les amino-acétonitriles et les salicylanilides qui renferment des molécules à spectre étroit [28].

Tableau II : Récapitulatif de l'historique des anthelminthiques.

Classes chimiques	Formules chimiques	Années d'apparition
Benzimidazoles et Pro-benzimidazoles	 <p>Thiabendazole</p>	1963
Imidazothiazoles	 <p>Tétramisole</p>	1966
Salicylanilides	 <p>Closantel</p>	1977
Lactones Macrocycliques	 <p>Ivermectine</p>	1981
Amino-acétonitriles	 <p>Monepantel</p>	2008

I-2- BENZIMIDAZOLES ET PROBENZIMIDAZOLES

I-2-1- Définition–Structures [29]

Les dérivés du benzimidazole ont la particularité d'être des anthelminthiques utilisés tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. Cette série chimique se caractérise par la présence d'un hétérocycle benzo-imidazolique condensé, le benzimidazole, diversement substitué. Elle comprend quatre catégories de composés (**Figure 6 et 7**):

- ✓ Les dérivés substitués en position 2 par un hétérocycle : un seul représentant est actuellement utilisé en médecine vétérinaire: le Thiabendazole,
- ✓ Les dérivés substitués en position 2 par un ester carbamique et en position 5 par un divers modulateur. Ce sont les plus nombreux et les plus importants tant en médecine humaine que vétérinaire : Albendazole, Oxfendazole, Fenbendazole etc ;
- ✓ Les dérivés substitués en position 2 par un hétérocycle et en position 5 par un ester carbamique. Le seul composé utilisé possédant cette structure est le Cambendazole réservé à l'usage vétérinaire;
- ✓ Un dérivé substitué en position 2 par une fonction thioéther, en position 5 par un halogène et en position 6 par un groupement phénoxy: le Triclabendazole;
- ✓ Pour améliorer la solubilité des benzimidazolés dans l'eau ainsi que leur absorption, différentes prodrogues ont été élaborées : ce sont les probenzimidazolés (Febantel).

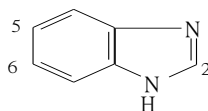


Figure 6: Structure et numérotation du noyau benzimidazole

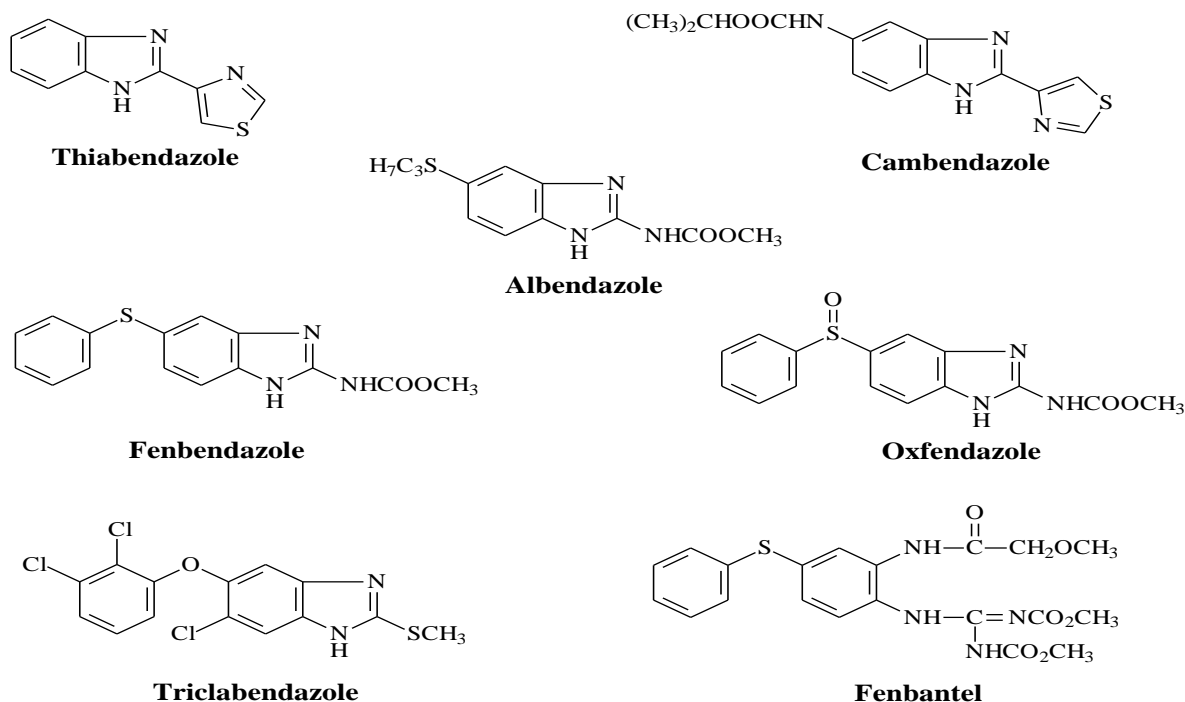


Figure 7: Structures de quelques benzimidazolés et probenzimidazolés anthelminthiques

I-2-2- Mécanisme d'action [29, 30]

Les benzimidazolés agissent directement sur les vers alors que les probenzimidazolés sont administrés à l'animal sous forme de prodrogues converties en molécules actives par des réactions enzymatiques, qui se déroulent en général dans le foie. Ils procèderaient tous par inhibition de la polymérisation de la tubuline en microtubules (cellules intestinales du parasite), conduisant à la désagrégation puis à la mort cellulaire des vers.

I-2-3- Spectre d'action et indications [29]

Les dérivés benzimidazoliques présentent une très bonne activité sur l'ensemble des nématodes. En effet, en médecine vétérinaire les dérivés benzimidazoliques sont utilisés dans le traitement des nématodoses respiratoires, plus spécialement des

bronchites vermineuses dues aux strongles, des ascaridioses, des trichostrongyloses et strongyloses de l'intestin grêle du gros intestin. Pour les strongyloses digestives, les dérivés benzimidazoliques sont non seulement actifs sur les formes adultes, mais aussi sur les formes immatures. De plus, les genres les plus sensibles sont *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Nematodorus*, *Chabertia* et *Oesophagostomum*.

I-3- IMIDAZOTHIAZOLES

I-3-1- Définition – Structure [29]

Les imidazothiazoles constituent une classe de composés anthelminthiques actifs contre les strongles digestifs des bovins et des porcs, qu'ils soient sous forme adulte ou larvaire. Ces principes actifs présentent dans leur structure un noyau imidazole associé à un noyau thiazole (imidazothiazole). A l'heure actuelle, deux composés sont utilisés en thérapeutique : le Tétramisole est le composé racémique alors que le Lévamisole (**Figure 8**) est l'isomère lévogyre, 10 fois plus actif.

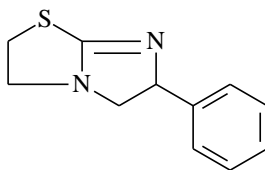


Figure 8 : Structure du Lévamisole

I-3-2- Mécanisme d'action [29, 30]

Ce sont des cholinomimétiques, capables de se fixer sur les récepteurs de l'acétylcholine au niveau des ganglions nerveux du nématode. Cette fixation

induirait un changement de la perméabilité membranaire post-synaptique provoquant une contraction musculaire, entraînant une paralysie puis la mort du parasite.

I-3-3- Spectre d'action et indications [29]

Ces composés sont utilisés comme nématocides actifs dans :

- ✓ les strongyloses gastro-intestinales des ruminants, du porc et du lapin. L'efficacité est très bonne sur *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Chabertia*, *Oesophagostomum* adultes et immatures ;
- ✓ les strongyloses respiratoires des ruminants, du porc, du veau et du chat ;
- ✓ l'ascaridiose du porc, du chien, du chat, du veau et des volailles ;
- ✓ l'ankylostomose du chien.

I-4- LACTONES MACROCYCLIQUES

I-4-1- Définition – Structure [29]

Les lactones macrocycliques représentent une famille homogène d'anthelminthiques d'origine naturelle. Ce sont des produits de fermentation d'actinomycètes du genre *Streptomyces*. Les espèces *Streptomyces avermitilis*, *Streptotmyces hygroscopicus* et *Streptomyces cyaneogrius* génèrent au cours de leur croissance de nombreux composés qui se répartissent en deux familles : les avermectines et les milbémycines. Du point de vue de leur constitution chimique, ces molécules possèdent toutes une structure complexe comprenant de nombreux hétérocycles lactones. Deux sous-familles existent: les avermectines (ex: l'abamectine, l'eprinomectine, la sélamectine, l'ivermectine (**Figure 9**) et la

doramectine) et les milbémycines (ex : moxidectine) Les milbémycines ont une structure très proche de celle des avermectines.

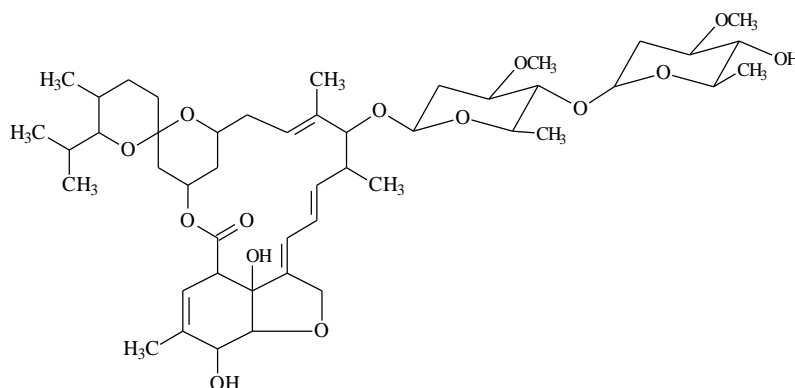


Figure 9 : Structure de l'Ivermectine

I-4-2- Mécanisme d'action [30, 31]

Les lactones macrocycliques se fixeraient aux canaux ioniques glutamate-dépendant (ex : GABA ou acide gamma-amino butyrique) de la membrane des cellules neuromusculaires des nématodes et des arthropodes. Cette fixation provoquerait l'ouverture de ces canaux et une augmentation de la perméabilité aux ions chlorure. Ceci entraînerait une hyperpolarisation des cellules nerveuses et musculaires, conduisant à une paralysie flasque puis à la mort du parasite.

I-4-3- Spectre d'action et indications [32]

Ils sont indiqués dans les nématodoses gastro-intestinales, respiratoires et rénales chez les ruminants, les équidés, les porcins et les animaux de compagnie. Les

parasites les plus sensibles sont les strongles (*Bunostomum*, *Charbertia*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia ostertagi*, *Trichostrongylus* adultes et immatures). D'autres nématodes sont également sensibles : les ascaris, oxyures, trichures et aussi les microfilaires, notamment chez les équidés. L'Ivermectine peut être également utilisé contre les insectes et les acariens piqueurs.

I-5- SALICYLANILIDES

I-5-1- Définition– Structure [29]

Les salicylanilides représentent une classe chimique homogène d'anthelminthiques, caractérisée par une fonction amide résultant formellement de la condensation entre dérivés de l'acide salicylique et l'aniline. Les substituants des groupements phényles sont le plus souvent des groupements reconnus pour contribuer aux activités antiseptiques ou antiparasitaires : halogéno (Cl, Br, I), nitro, p-chlorophenoxy. Le représentant le plus connu de cette classe chimique est le Closantel (Figure 10).

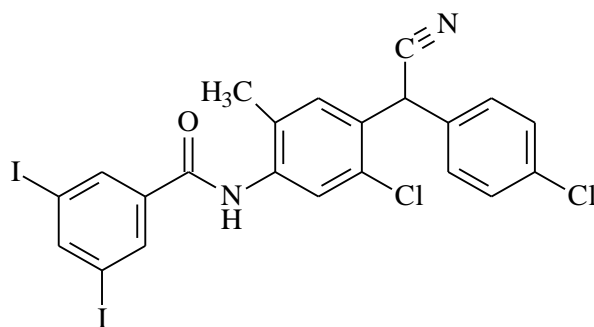


Figure 10 : Structure du Closantel

I-5-2- Mécanisme d'action [29, 30]

Aux doses thérapeutiques, le Closantel inhiberait la phosphorylation oxydative mitochondriale de l'ADP diminuant la synthèse de l'ATP. Le blocage du cycle de Krebs qui en résulte, aboutit à l'accumulation de l'acide lactique. Cette accumulation majeure gravement les perturbations du métabolisme du parasite qui devient alors sensible aux enzymes protéolytiques de l'hôte.

I-5-3- Spectre d'action et indications [29]

Ces composés sont essentiellement utilisés comme douvicides vis-à-vis de *Fasciola hepatica* ou *Fasciola gigantica*. Certains d'entre eux sont des nématocides utilisés dans les haemonchoses ou des cestodoses utilisés dans les moniézioses.

I-6- LES DERIVES DE L'AMINO-ACETONITRILE : AAD

I-6-1- Définition– Structure [33]

Les AAD forment une nouvelle classe d'anthelminthiques synthétiques. Parmi les nouveaux AAD testés à large spectre, seul le composé AAD 1566 a été retenu pour le développement d'un nouvel anthelminthique, en raison de sa faible toxicité et de son efficacité contre les souches multi-résistantes. Cette molécule fut nommée Monepantel dans Zolvix^R (**Figure 11**).

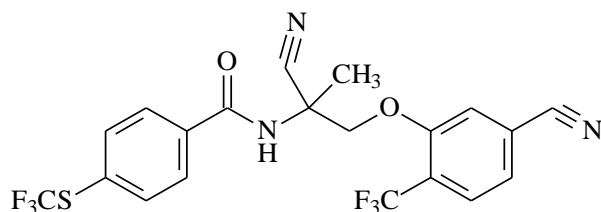


Figure 11 : Structure du Monepantel

I-6-2- Mécanisme d'action [33]

Le Monepantel agirait sur le récepteur nicotinique cholinergique spécifique des nématodes de la sous-famille DEg-3. La molécule provoque une hyper contraction des muscles corporels, qui conduit à des contractions spasmodiques de la portion antérieure du pharynx, à la paralysie puis à la mort du parasite.

I-6-3- Spectre d'action et indications [29]

On préconise d'utiliser le Monepantel pour le traitement et le contrôle des nématodoses gastro-intestinales chez les ovins notamment lors de résistances à l'une des trois classes d'anthelminthiques à large spectre. Le spectre d'activité inclut le quatrième stade larvaire et les formes adultes de nombreux nématodes des ruminants. De plus, le Monepantel s'est révélé efficace expérimentalement sur *Ascaris lumbricoides*, nématode commun chez l'homme dans certaines régions tropicales du monde.

II- RESISTANCES AUX ANTHELMINTHIQUES

II-1- DEFINITION DE LA RESISTANCE

D'après l'O.M.S, « une population de parasites chimiorésistants est une population de parasites ayant génétiquement acquis la capacité de résister à des concentrations d'antiparasitaires habituellement létales pour des individus de cette espèce » [34]. C'est une situation dans laquelle une dose normale d'une molécule ne permet plus une réduction conséquente des vers ou des œufs éliminés. Elle repose sur une mutation, c'est-à-dire une modification brutale du matériel génétique du parasite.

Plusieurs types de résistance ont été décrits selon les capacités des parasites à résister à une substance unique (résistance simple), à un groupe de substances ayant le même mode d'action (résistance de famille, la plus fréquente) ou à un ensemble de composés qui ont des modes d'action différents (résistance multiple) [35]. La pression environnementale (comme l'utilisation des anthelminthiques) sélectionne certaines mutations dans une population de parasites. Le succès reproductif de ces individus résistants est plus important que celui des individus sensibles. Comme le temps de génération est court chez les helminthes, la proportion d'individus résistants augmente rapidement dans la population. La résistance est donc une adaptation par mutation dont le déterminisme est génétique et la transmission héréditaire [10].

II-2- EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RESISTANCE

II-2-1- Situation de la résistance dans le monde

La résistance aux anthelminthiques est un phénomène d'ampleur mondiale, en augmentation constante tant sur le plan géographique, qu'au niveau des espèces de

parasites affectées et du spectre des molécules impliquées [35]. Ces résistances sont décrites chez la majorité des espèces de ruminants, mais sont plus sévères chez les ovins et les caprins que chez les bovins.

Toutes les espèces de strongles ainsi que les trois familles d'anthelminthiques à large spectre sont concernées [4]. Les études les plus importantes se rapportent aux ovins avec comme principales molécules incriminées les benzimidazolés, à cause probablement du fait qu'ils soient les premiers anthelminthiques à large spectre d'action, utilisés contre les strongles digestifs et les moins chers [36].

Le premier cas de résistance a été enregistré vis-à-vis de la phénothiazine chez les ruminants et chez les chevaux en Ukraine et aux USA [37]. L'hémisphère sud (Australie, Nouvelle-Zélande, Afrique du Sud) est la première zone concernée par ce phénomène [38]. Les conditions climatiques et le mode intensif de l'élevage y favorisent la résistance de genres *Haemonchus* et *Trichostrongylus* [39].

Dans les parties sud et nord du continent américain, le phénomène est quasi-similaire : un fort degré de résistance aux benzimidazolés a été mis en évidence [36]. Les situations sont considérées critiques dans certains pays comme l'Argentine car la résistance touche jusqu'à 32% des troupeaux [40].

Le continent européen n'est pas épargné même si l'on considère que la résistance y est moindre. En Norvège, cette résistance est toutefois bien réelle, tant dans des élevages ovins que caprins [39].

En Afrique du Sud, le développement des résistances de *Haemonchus contortus* à tous les anthelminthiques disponibles, laisse peu d'espoir aux éleveurs. Plus de 90 % des élevages ovins sont confrontés au problème et certains ont même dû être éliminés pour des raisons économiques [41]. En Afrique de l'ouest, une étude [42]

a permis la découverte de cas de résistance aux benzimidazolés dans des troupeaux ovins en Gambie et au Sénégal jusqu'alors épargnés.

II-2-2- Facteurs favorisant l'apparition des résistances

L'apparition, le développement et la diffusion des résistances sont liés à la pression de sélection associée à l'emploi répété d'anthelminthiques de la même famille [31, 34]. En effet, lorsque le déterminisme est d'origine monogénique ou oligogénique comme pour les benzimidazolés après traitement, les nématodes gastro-intestinaux porteurs d'allèles « résistants » et les homozygotes survivent contrairement à leurs congénères, sensibles. En conséquence, la proportion de vers porteurs d'allèles « résistants » augmente dans la population. L'avantage reproductif conféré ainsi à ces vers résistants va ensuite contribuer à propager les allèles de résistance dans la population de nématodes de l'élevage en question. Plusieurs facteurs intrinsèques (dépendants des nématodes) ou extrinsèques (liés à des facteurs anthropiques d'application des traitements) ont été identifiés comme favorisant la propagation des allèles de résistance dans une population de trichostrongles.

✓ Facteurs intrinsèques

Certains éléments de la biologie des nématodes, expliquant la dynamique des populations, favorisent la diffusion accélérée des résistances aux anthelminthiques. La prolificité des vers et la durée du cycle biologique, c'est-à-dire le temps séparant deux générations, sont des facteurs importants. Plus l'espèce est prolifique, plus la diffusion de la résistance va être amplifiée. De même, plus la durée du cycle est courte, plus la propagation du caractère résistant sera rapide [34, 38]. Ces phénomènes expliquent notamment l'importance des cas de résistance signalés chez *Haemonchus contortus*.

✓ Facteurs extrinsèques

Plusieurs facteurs opérationnels dépendent des décisions de l'éleveur. Ils sont également impliqués dans le développement plus ou moins rapide des résistances aux anthelminthiques [34, 37] :

- Le sous-dosage : L'exposition des vers à des doses non-létales conduit à une sélection élevée des individus résistants par l'élimination des vers les plus sensibles tout en conservant les vers résistants [43]. En conséquence, la fréquence des vers résistants dans la population de nématodes s'est encore accrue.
- Une fréquence élevée des traitements et l'usage répété de la même classe d'anthelminthique [41]. L'usage alterné d'anthelminthiques de différents groupes ralentit le développement de résistance. Cette alternance pourrait cependant, à long terme, entraîner une résistance multiple.
- L'absence d'une population refuge [35]. La notion de refuge est déterminée par la proportion de nématodes demeurant sensibles aux anthelminthiques dans une population totale. Si un parasite possède plusieurs hôtes possibles, par exemple des hôtes domestiques et sauvages, la pression de sélection ne concerne que les parasites présents chez les hôtes domestiques. Dans ce cas, la faune sauvage constitue une zone refuge pour les parasites sensibles et permet de ralentir la diffusion des gènes de résistance en autorisant les recombinaisons entre parasites sensibles et parasites résistants. En fait, la faune sauvage peut être considérée comme un réservoir de gènes sensibles qui permet la dilution du caractère résistant des souches sélectionnées

II-3- MECANISMES DES RESISTANCES

Trois phénomènes généraux peuvent expliquer le développement de résistances à tout xénobiotique, ce qui inclut les anthelminthiques [38]:

- Une modification quantitative ou qualitative des récepteurs aux antiparasitaires,
- Une augmentation des capacités de détoxification et d'élimination qui induiraient l'inactivation ou l'élimination accélérée des molécules anthelminthiques ;
- Une amplification du nombre des cibles pour diluer l'activité des molécules anthelminthiques dans l'organisme du vers.

Chez les nématodes, les mécanismes de résistance font surtout appel à la détoxification et à la modification des récepteurs. Les mécanismes de résistance semblent être spécifiques à chaque famille de molécules anthelminthiques [44].

Le mécanisme de résistance aux benzimidazolés a été le plus largement étudié. Il serait dû à une mutation du gène codant la μ -tubuline chez les nématodes. On a également découvert des mécanismes analogues concernant la résistance à l'Ivermectine.

Pour le Lévamisolé, la résistance serait associée à une modification des récepteurs nicotiniques qui répondent à l'acétylcholine [44].

Pour les lactones macrocycliques, la résistance serait un phénomène plus complexe car reposant sur des mécanismes de mutation des gènes impliqués dans la réponse cellulaire au GABA ou de surexpression de la glycoprotéine P impliquée dans la

détoxification cellulaire. Ce dernier mécanisme est aussi suggéré pour expliquer les cas de résistances multiples [44].

Les mutations génétiques n'expliquent pas à elles seules l'acquisition de résistances aux anthelminthiques dans un élevage. Un mécanisme de pression sélective doit en plus s'exercer.

En raison de cette forte inefficacité des anthelminthiques, il paraît impératif de mettre au point de nouvelles biomolécules plus efficaces, mieux tolérées et à spectre d'action plus large.

Deuxième Partie :

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Chapitre 1 :

MATERIEL ET METHODES

I- MATERIELS

I-1-TYPE D'ETUDE ET CADRE DE TRAVAIL

Ce travail de type expérimental a eu lieu en ce qui concerne la synthèse chimique totale chimique au Laboratoire de Chimie Thérapeutique et Biomolécules de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques d'Abidjan. Au total, ce sont 12 nouveaux dérivés d'arylpropénones à support imidazopyridine qui ont été conceptualisés puis édifiés et leur structure respective a été confirmée par les méthodes spectrales habituelles (RMN : ^1H , ^{13}C ; Masse : ES ; IR) au laboratoire CEISAM de Nantes.

Quant à l'évaluation des activités anthelminthiques des imidazopyridinyl-arylpropénones, elle a été réalisée au Laboratoire de Parasitologie et Mycologie du Centre Suisse de Recherches Scientifiques (CSRS) en Côte d'Ivoire.

I-2-MATERIEL ET REACTIFS DE LABORATOIRE

Pour la réalisation de ce travail nous avons utilisé le matériel et les réactifs de laboratoire suivant :

I-2-1- Verrerie et accessoires de laboratoire

- Une éprouvette 1l et des béchers 250 ml, 500 ml, 1l ;
- Une microplaque de titration Nunch 96 puits à fond plat ;
- Une micropipette de type Ependorff et une pipette pasteur ;
- Un thermomètre ;
- Un seau ;
- Une cupule ;
- Des tamis de taille 32 et 50 μm ;

- Une toile de compresse de gaze (60 cm²) ;
- Une spatule ;
- Une cellule de Mac Master ;
- Une passoire à thé ;
- Des sachets ;
- Des tubes à centrifuger.

I-2-2- Réactifs et solutés de travail

- Solution de Diméthylsulfoxyde (DMSO) ;
- Solution saturée de NaCl (400 g de sel de cuisine pour 1 l d'eau distillée) ;
- Solution saturée de sucre (saccharose) (1kg de sucre pour 960 ml d'eau) ;
- Solution physiologique (S1)
- Solution Earle'S (S2)
- Amphotéricine B (Fungizone[®]) à 250 µg/ml ;
- Solution Agar- agar 2%.

L'agar 2% est obtenu à partir de 4 g d'agar dans 200 ml d'eau distillée et le tout est stérilisé à 121°C pendant 20 minutes.

La composition de la solution physiologique (S1) est la suivante:

- 810 mg de NaCl dissous dans 90 ml d'eau distillée,
- 0,5 mg d'extrait de levure
- 0,5 mg de protéose-peptone

La solution Earle'S ou Washing (S2) est préparée à partir de :

- 1,02 g de NaCl
- 0,06 g de KCl
- 0,03 g de CaCl₂. 2H₂O

- 0,039 g de $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
- 0,021 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
- 13,83 ml d'eau distillée

I-2-3- Appareillage

- Un bac à ultrason (Branson[®] 1210) ;
- Un agitateur vibrant type vortex (Heidoph[®]) ;
- Une balance de précision (DeltaRange[®]) ;
- Une balance (Mettler[®]) ;
- Un stomacher 400 (Colworth[®] 400) ;
- Une centrifugeuse (MSE[®]) ;
- Un autoclave (Hiclave[®] HV 50) ;
- Un microscope optique (Leitz[®]) ;
- Un réfrigérateur (Westinghouse[®]) ;
- Une étuve (Salvis[®]).

I-3- MOLECULES A TESTER

Les solutions mères de tous les produits évalués ont été obtenues à partir de 7,5 mg de produits dissout dans 1 ml de DMSO. Par ailleurs, les substances médicamenteuses utilisées comme référence d'activité anthelminthique dans cette étude, proviennent de chez SIGMA Chimical Co. (USA).

I-3-1- Molécules de synthèse : imidazopyridinyl-arylpropénones

Les imidazopyridinyl-arylpropénones, soumis à l'évaluation nématocide, sont au nombre de 12 et sous forme de poudre pure (**tableau I**). C'est-à-dire 1 g de poudre correspond à 1 g de produit.

I-3-2- Substances de référence

Pour mettre en évidence l'efficacité anthelminthique de nos nouveaux imidazopyridinyl-arylpropénones nous avons utilisé deux types de substances de référence :

- ✓ une substance médicamenteuse à savoir le Fenbendazole, en raison de son efficacité liée à son spectre d'action large vis-à-vis des nématodes,
- ✓ un modèle moléculaire de synthèse, en l'occurrence la 1,3-diphénylpropénone ou Chalcone de base afin d'impacter la pertinence de sa pharmacomodulation.

I-4- MATERIEL BIOLOGIQUE: ANIMAUX ET SOUCHES D'EXPERIMENTATION

Pour cette étude, nous avons utilisé des animaux d'expérimentation en l'occurrence des ovins pour réaliser l'infestation helminthique avec une souche de *Haemonchus contortus*.

I-4-1- Ovins

Les ovins choisis dans notre étude appartenaient à la race sahélienne (fulani) qui est largement retrouvée en Afrique de l'ouest et particulièrement en Côte d'Ivoire. Ce sont des moutons de grande taille et aux longues oreilles.

Certains critères ont guidé le choix de nos moutons.

•Critères de sélection

- âge : jeunes moutons (pelage laineux) entre 5-9 mois ;
- sexe : femelle (plus sensible aux strongles et plus docile) [45] ;
- aspect général : des moutons apparemment sains ayant un bon aspect général.

•Critères de non sélection

- être en gestation

Pour cette étude, nous avons acheté deux jeunes moutons femelles de race sahélienne âgés d'environ six (6) mois au marché de bétail de Port-Bouët (Abidjan). Ils ont été amenés au CSRS et mis dans une bergerie.

Ces brebis ont été identifiées selon leur pelage en:

- Brebis B1 au pelage noir et blanc
- Brebis B2 au pelage roux et blanc

I-4-2- Souche helminthique

La souche helminthique, en l'occurrence un nématode vétérinaire des petits ruminants, utilisée comme support biologique pour l'évaluation des activités

anthelminthiques des produits à tester, provient du Laboratoire de parasitologie et mycologie du Centre Suisse de Recherches Scientifiques en Côte d'Ivoire. Il s'agit de larves de *Haemonchus contortus*.

II-METHODES

II-1- CONCEPTION DES IMIDAZOPYRIDINYL-ARYLPROPENONES A VISEE ANTHELMINTHIQUE

Dans le contexte de résistance des helminthes à la plupart des anthelminthiques médicamenteux, l'élaboration de nouvelles molécules susceptibles d'être plus efficaces reste une arme essentielle. Aussi, nous sommes-nous intéressés à la série chimique des imidazopyridinyl-arylpropénones dans le cadre de nos activités de recherche pour la mise au point de nouvelles biomolécules à visée anthelminthique.

Le profil chimique imidazopyridinyl-arylpropénone (**Figure 12**) a été conceptualisé selon les méthodologies pharmacochimiques de modélisation et de juxtaposition d'entités à potentialité anthelminthique. Dans ce profil, un diaza-hétéroaryle de nature imidazopyridine (**Figure 12**) est porteur d'un enchaînement fonctionnel arylprop-2-énone ou groupement carbonyle α,β éthylénique, accepteur chimique de Michaël (**Figure 12**).

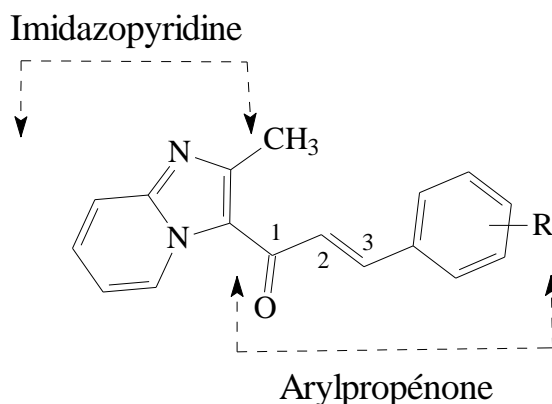


Figure 12 : Entités chimiques des imidazopyridinyl-arylpropénones

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

Ainsi, l'imidazopyridine est un hétérocycle diazoté qui constitue le support aromatique de nombreuses molécules actives en infectiologie. En effet, outre ses propriétés antiprotozoaires [46, 47], antivirales [48], antibactériennes [49] et antifongiques [50], cet hétérocycle est également le support aromatique de nombreuses biomolécules à visée anthelminthiques [50-52].

Par ailleurs, l'imidazopyridine est un isostère du benzimidazole par suite de l'internalisation de l'azote pyrrolique de ce dernier en azote pyridinique. Ce diaza-aryle pourrait présenter lui-aussi, des propriétés anthelminthiques intéressantes à l'instar de celles des anthelminthiques benzimidazolés utilisés en thérapeutique humaine et vétérinaire.

Pour ce qui est du choix de l'enchaînement fonctionnel arylpropénone, celui-ci est actuellement utilisé dans l'élaboration de nombreux candidat-médicaments. Le regain d'intérêt vis-à-vis de cette entité chimique, est que le groupement fonctionnel de type propénone peut être utilisé en tant que modulateur voire

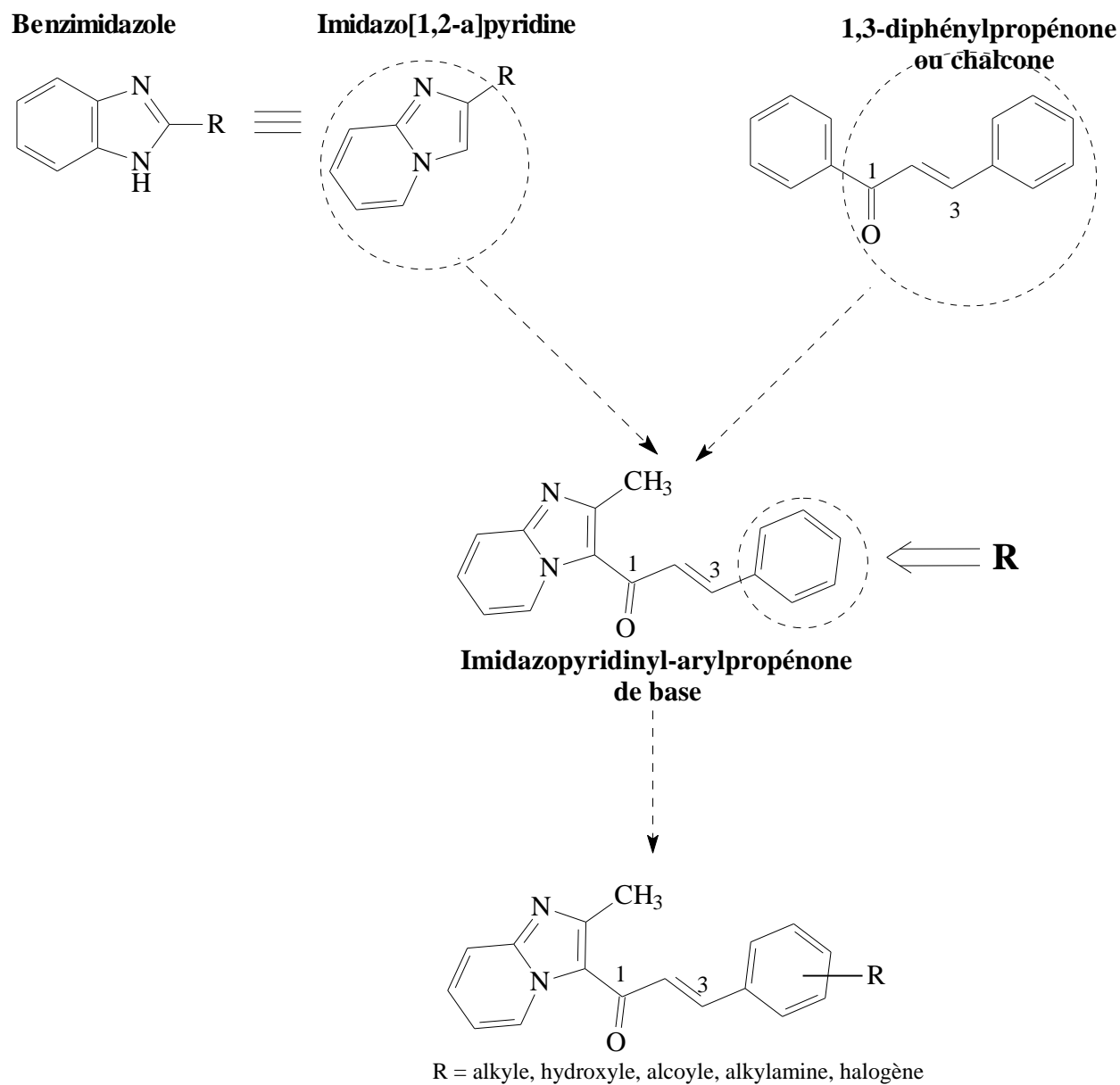
inducteur d'activités pharmacologiques en particulier anti-infectieuses (antiprotozoaire, antibactérienne, antifongique et antivirale) [53, 54] (**Figure 12**).

En effet, ce groupement carbonyle α,β -éthylénique, un accepteur de Michaël, serait à l'origine de l'inhibition de certaines cibles biologiques à fonction thiol expliquant ainsi ses propriétés biologiques [53, 54].

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

Aussi pour notre part, en appliquant le concept pharmacochimique de juxtaposition d'entités bioactives et de modélisation moléculaire, avons-nous conçu un nouveau profil chimique associant ces deux entités chimiques. Ces dérivés arylpropénones pourraient posséder eux-aussi des activités anthelminthiques, dès lors qu'ils sont fixés judicieusement sur le vecteur pharmacophore imidazopyridine.

Par ailleurs, en vue d'établir une étude de relations structure-activité en série des nouveaux arylpropénones à support imidazopyridine, nous avons entrepris une pharmacomodulation à partir de notre imidazopyridinyl-arylpropénone de base ou **composé 1**. Il s'agit d'une modulation autour de l'homocycle benzénique par introduction sur le noyau aryle de divers modulateurs de nature alkyle, hydroxyle, alcoyle, alkylamine, nitro ou halogène (**Figure 13**).



Profil chimique des imidazopyridinyl-arylpropénones

Figure 13: Conceptualisation des imidazopyridinyl-arylpropénones à visée anthelminthique

II-2- EVALUATION DES ACTIVITES ANTHELMINTHIQUES

Le travail expérimental réalisé au cours de la présente étude s'est déroulé en deux étapes : l'infestation parasitaire et l'évaluation de l'activité anthelminthique qui a fait appel à la technique des essais de développement larvaire. Ces deux principales étapes ont été précédées d'une phase de mise en condition des animaux d'expérimentation ; un examen hebdomadaire clinique de ceux-ci ayant permis de s'enquérir régulièrement de leur état de santé.

II-2-1- Principe de la technique de développement larvaire

La méthode anthelminthique utilisée dite « test de développement larvaire » est basée sur l'observation au microscope optique du développement larvaire, à partir d'œufs de strongles soumis en milieu gélosé à l'action de concentrations croissantes de produits à tester. Il s'agit d'une amélioration de la méthode décrite initialement par Diehl [55]. Ce test présente l'avantage d'être utilisable aussi bien pour les produits de synthèse que pour les produits naturels [12, 55, 56], quel que soit leur profil de solubilité dans l'eau ou les lipides, à la différence du test d'inhibition d'éclosion des œufs mis au point par Le Jambre [57] puis modifié par Beaumont-Schwartz [58]. De plus, ce test de réalisation relativement facile, présente l'avantage de permettre l'évaluation de l'activité anthelminthique ovicide et/ou larvicide des produits testés.

II-2-2- Mode opératoire

a) Mise en condition des animaux d'expérimentation

Les brebis achetées ont été amenées au CSRS et mis dans une bergerie. Pendant la semaine qui suit leur achat, aucun examen n'est effectué. Ce délai permet aux brebis de s'habituer à leur nouvel environnement afin d'éviter des biais d'appréciation qui pourraient être liés au stress généré par le changement d'espace de vie. Durant leur séjour, ils sont soumis à un régime alimentaire strict et à un examen clinique.

• Régime alimentaire

Les brebis sont nourries avec la graminée (*Panicum maximum* Jacq. Incl. Vars.) et avec de l'eau d'adduction courante. Un complément alimentaire constitué de sons de maïs, de toast de poisson, de remoulage de blé, de soja, de tourteaux de coton et surtout du PANTISOL[®], leur est également apporté. La composition du PANTISOL[®] est la suivante par gramme de poudre :

- 20,000 I.U. vitamine A ;
- 10 mg méthionine ;
- 5,000 I.U. vitamine D3 ;
- 5 mg lysine ;
- 10 mg vitamine E ;
- 50 mg sulfate de sodium ;
- 25 mg vitamine C ;
- 30 mg chlorure de potassium ;
- 2 mg vitamine B1 ;
- 15 mg sulfate de manganèse ;

- 4,8 mg vitamine B2 ;
- 15 mg sulfate de zinc ;
- 2,5 mg vitamine B6 ;
- 2 mg sulfate de cuivre ;
- 25 µg vitamine B12 ;
- 15 mg sulfate de fer ;
- 10 µg biotine ;
- 25 mg acide nicotinique ;
- 7,5 mg pantothénate de calcium ;
- 0,5 mg acide folique ;
- 3,5 mg vitamine K3.

• **Evaluation de l'état initial de parasitage**

Après une semaine de séjour, une évaluation de l'état initial de parasitage du tube digestif des brebis, par la technique de Mac Master modifiée par Raynaud [92 ; 98] est pratiquée.

La positivité des résultats de cette évaluation a dès lors conduit systématiquement à un déparasitage au moyen de Lévalisole (LEVALAP® sachet 100g) à la dose de 0,4g/Kg par voie orale. Le choix de cet anthelminthique se justifie par son large spectre d'action.

• **Examen clinique**

Après la première semaine, les moutons ont fait l'objet de leur premier examen clinique. Cet examen a permis d'évaluer les paramètres suivants:

- le poids ;
- la température ;
- l'aspect général ;

- la présence d'écoulements au niveau des oreilles et du nez ;
- la présence de diarrhée ;
- la présence de blessures et d'abcès ;
- la présence d'ectoparasites ;
- l'état des ganglions submandibulaires, préscapulaires et péripatellaires ;
- la coordination des membres.

b) Infestation parasitaire et suivi de son évolution

Quelques semaines après le déparasitage, les brebis ont été infestées artificiellement par un inoculum pur de *Haemonchus contortus* en raison de 3000 larves L₃ pour 30 kg de poids corporel par voie orale. Ces larves L₃ ont été obtenues en suivant la technique de coproculture. Après une période prépatente de 21 jours, les vers adultes pondent des œufs que l'on retrouve dans les fèces du mouton. La réalisation des analyses coprologiques, trois semaines après l'infestation artificielle, a permis de vérifier le taux d'infestation parasitaire.

L'évolution de l'infestation est suivie par l'excrétion fécale exprimée en nombre d'œufs par gramme de fèces (OPG). Ces OPG sont déterminés deux fois par semaine et le comptage se fait par la méthode de Mac Master. Les fèces sont recueillies par une récolte anale directement dans un sachet en plastique. Trois (3) grammes de crottes sont alors homogénéisées dans 42 ml d'eau de robinet et le tout est filtré à travers une passoire à thé afin d'éliminer les plus grosses particules. Le filtrat est recueilli et centrifugé à 2000 tours par minute pendant 10 minutes. Le surnageant est alors versé puis remplacé par la solution saturée de sel (NaCl) obtenue à partir de 400 g de NaCl et 1 l d'eau distillée (densité = 1,2) dans une

pissette. La suspension est prélevée à l'aide d'une pipette Pasteur et introduite dans une cellule de Mac Master.

Les œufs sont comptés au microscope optique ($G \times 100$) et seuls sont considérés les œufs se trouvant entre et sur les lignes du quadrillage marqué sur la cellule de Mac Master. Le nombre d'œufs par gramme de fèces (OPG) est obtenu en multipliant par 100 le nombre (X) d'œufs comptés dans une cavité de la cellule de Mac Master, soit :

$$\text{OPG} = X.100$$

c) Préparation de la gamme de dilution

Pour la préparation des solutions mères, l'on utilise 7,5 mg de chaque produit de synthèse dans 1 ml de DMSO. Le tout est homogénéisé dans des tubes Ependorff grâce à un bac à ultrason. A partir de ces solutions mères (S), une série de dilutions est réalisée en microplaques de titration de Nunch à fond plat. Cette microplaque comporte 8 (huit) colonnes de puits (numérotées de A à H) de 12 (douze) lignes de puits chacune (numérotées de 1 à 12) (**Annexe 1**).

La série de dilution s'effectue à l'aide de micropipettes du puits 1 vers le puits 12 pour les produits de synthèse et pour le produit de référence le Fenbendazole par épuisement successif avec des concentrations allant de 424 $\mu\text{g/ml}$ à 0.00001 $\mu\text{g/ml}$ selon le protocole de dilution décrit dans le **tableau III**.

Tableau III : Protocole de dilution des produits à tester

Dilution	Mode de préparation	Concentration correspondante
Dilution Préliminaire	Puits (P1') 15 µl de S + 250 µl H ₂ O	424 µg/ml
	Puits (P2') 50 µl de P1' + 50 µl H ₂ O	212 µg/ml
	Puits (P3') 50 µl de P2' + 160 µl H ₂ O	50,5 µg/ml
Dilution proprement dite	Puits (P1) 50 µl de P3' + 160 µl H ₂ O	12,03 µg/ml
	Puits (P2) 50 µl de P1+ 160 µl H ₂ O	2,86 µg/ml
	Puits (P3) 50 µl de P2 + 160 µl H ₂ O	0,68 µg/ml
	Puits (P4) 50 µl de P3 + 160 µl H ₂ O	0,16 µg/ml
	Puits (P5) 50 µl de P4+ 160 µl H ₂ O	0,038 µg/ml
	Puits (P6) 50 µl de P5+ 160 µl H ₂ O	0,009 µg/ml
	Puits (P7) 50 µl de P6 + 160 µl H ₂ O	0,002 µg/ml
	Puits (P8) 50 µl de P7 + 160 µl H ₂ O	0,0005 µg/ml
	Puits (P9) 50 µl de P8 + 160 µl H ₂ O	0,00012 µg/ml
	Puits (P10) 50 µl de P9+ 160 µl H ₂ O	0,00003 µg/ml
	Puits (P11) 50 µl de P10 + 160 µl H ₂ O	0,00001 µg/ml
	Puits (P12) H ₂ O, puits contrôle du développement des larves	

Par la suite, 20 µl de chacune de ces dilutions sont transférés dans les puits d'une nouvelle microplaque appelée microplaque-test, puis 140 µl d'agar 2% sont ajoutés dans chaque puits. Après un refroidissement entre 45 et 50°C, 2 ml d'Amphotéricine B à 250 µg/ml sont ajoutés afin d'empêcher la croissance des levures et autres champignons.

d) Extraction des œufs

Les crottes sont récoltées en grande quantité dans un délai de 14 à 15 heures après la mise en place du dispositif de récolte. Les crottes sont broyées au stomacher. Le broyat est filtré sous quatre couches de gaze de 60 cm² afin d'éliminer les grosses particules. On procède ensuite à un tamisage (maille 32 µm) sous une douche à grand débit d'eau de robinet de sorte à ne récupérer qu'une petite quantité de sédiments dans un bécher.

Au sédiment est ajoutée une solution saturée de sucre (1kg pour 960 ml d'eau distillée) puis le tout est centrifugé à 1500 tours par minute pendant 10 minutes afin d'éliminer la plupart des déchets restants. Le surnageant est filtré au travers des deux tamis superposés : celui du dessus (50 µm) est destiné à retenir les petites particules tandis que les œufs passent et restent sur celui du dessous (32 µm). Après un lavage à l'eau de robinet, les œufs sont récupérés sur le tamis de 32 µm dans de l'eau minérale. Le nombre d'œufs est ajusté par dilution à 70 à 80 œufs pour 20 µl de suspension qui sont déposés sur l'agar 2% dans chaque puits de la microplaque à l'aide d'une pipette Ependorff. Cette microplaque est alors conservée à l'étuve à 27°C pendant 6 jours.

e) Entretien des bactéries du tube digestif du mouton

Les larves du parasite, aux stades 1 et 2 (L₁ et L₂), se nourrissent des bactéries du tube digestif du mouton qui sont associées aux œufs. Pour permettre une bonne croissance de ces bactéries, 20 µl de la solution nutritive (S1) sont ajoutés 24 heures après le dépôt des œufs sur l'agar à l'aide d'une pipette Ependorff si le taux d'éclosion avoisine au moins 80%. Une fois que cette solution est ajoutée dans les

puits, les microplaques-tests sont remises à incuber à 27°C à l'étuve pendant 6 jours en atmosphère humide. La nourriture des bactéries est un mélange de 81 ml d'une solution physiologique (S1) et de 9 ml d'une solution Earle'S ou Washing salt (S2).

f) Lecture du test

Elle est faite au microscope optique 6 jours après l'addition de la nourriture. Le principe est de noter le nombre de larves vivantes, leur stade de développement (L_1 , L_2 , L_3) et leur mobilité (m = mobilité, pm = peu mobile, tpm = très peu mobile, + = mort) (**Annexe 2**) (**Voir figure 3 et figure 4**).

Le pourcentage de larves développées par rapport au puits contrôle est calculé de la manière suivante pour une plaque :

- Le nombre d'œufs déposé par puits : 70 à 80, soit une moyenne (P) ;
- Le taux d'éclosion déterminé après 24 heures d'incubation : 95 à 100%, soit une moyenne égale à 95% ;
- Le nombre potentiel de larves L_3 dans les puits contrôles est :
 $P \times 95\% = Y$;
- Le nombre réel de larves L_3 par puits contrôles dans la microplaque est :
 $A/8 = B$ (A = nombre total de larves L_3 comptées dans tous les puits contrôles de la microplaque après 7 jours d'incubation). Le pourcentage moyen de développement en larves L_3 est $B \times 100/Y$.

g) Interprétation des résultats

Les produits sont déclarés actifs à une concentration donnée lorsque la valeur du taux de développement qu'ils permettent est comprise entre 0 et 5%. En d'autres termes, ces produits déclarés actifs à une concentration donnée sont ceux qui permettent à cette concentration de tuer 95 à 100% des larves de *Haemonchus contortus*. Un produit a été déclaré inactif lorsque sa valeur de CL_{100} était supérieure à 12 μ g/ml. Les tests ont été répétés trois fois avec tous les produits qui ont présenté une activité.

Seules les concentrations d'un produit donné permettant l'inhibition du développement de 95 à 100% de larves au cours de trois tests ont été retenues pour déterminer l'activité anthelminthique. Cette activité correspond donc à la plus petite concentration du produit à tester qui induit la mort de 95 à 100% des larves de *Haemonchus contortus*.

Chapitre 2 :

RESULTATS ET DISCUSSION

,

I- RESULTATS DE L'EVALUATION DES ACTIVITES ANTHELMINTHIQUES

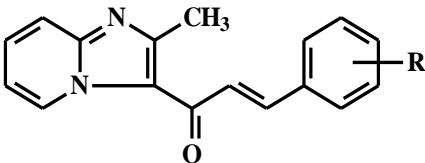
Les résultats obtenus lors de l'évaluation des activités anthelminthiques vis à vis de *Haemonchus contortus* des imidazopyridinyl-arylpropénones ainsi que des substances de référence sont rassemblés dans le **tableau IV**.

L'activité de chaque produit est donnée par sa concentration larvicide (CL_{100}) exprimée en micromolaire (μM) en sachant que la Concentration ($\mu g/ml$) \div Masse moléculaire (g/mol) = N ($\times 1000$) en μM . Les résultats rapportés font ressortir que :

- ✓ Les larves de *Haemonchus contortus* présentent une sensibilité relative aux différents produits testés à des concentrations différentes (**tableau IV**).
- ✓ Les substances de référence, Fenbendazole et Chalcone de base, ont présenté des activités nématocides respectives de $0,0017 \mu M$ et $57,7 \mu M$.
- ✓ L'imidazopyridinyl-arylpropénone de base (**composé 1**), avec une $CL_{100} = 1,62.10^3 \mu M$ présente des activités nématocides inférieures à celles des substances de référence (Fenbendazole, Chalcone de base).
- ✓ Les imidazopyridinyl-arylpropénones obtenus par variations chimiques du **composé 1**, peuvent être classés en 4 groupes en fonction de leurs concentrations larvicides vis-à-vis de *Haemonchus contortus* :

- Le groupe des composés dont les concentrations larvicides sont supérieures à celles de la Chalcone de base ($CL_{100} > 57,7 \mu M$) : **8 produits ; composés 1 à 6, composés 9 et 11.**
- Le groupe des composés dont les concentrations larvicides sont inférieures à celles de la Chalcone de base ($CL_{100} < 57,7 \mu M$) : **4 produits ; composés 7, 8, 10 et 12.**
- Le groupe des composés dont les concentrations larvicides sont comprises entre celles de la substance médicamenteuse de référence, le Fenbendazole ($CL_{100} = 0,0017 \mu M$) et celles de la Chalcone de base ($CL_{100} = 57,7 \mu M$): **2 produits ; composés 7 et 12.**
- Le groupe des composés dont les concentrations larvicides sont superposables à celles de la substance médicamenteuse de référence, le Fenbendazole ($CL_{100} = 0,0017 \mu M$) : **2 produits ; composés 8 et 10.**

Tableau IV : Activités anthelminthiques *in vitro* des composés 1-12 et des substances de références vis à vis de *Haemonchus contortus*.

Structure générale	Composés	R	CL ₁₀₀ (µM)
	1	H	1,62.10 ³
	2	2-CH ₃	1,54.10 ³
	3	3-CH ₃	0,77.10 ³
	4	4-CH ₃	1,54.10 ³
	5	4-CH(CH ₃) ₂	1,40.10 ³
	6	3-OH	1,52.10 ³
	7	3-OCH ₃	9,83
	8	4-N(CH ₃) ₂	0,0016
	9	4-Cl	0,17.10 ³
	10	2,4-diCl	0,0015
	11	4-Br	1,24.10 ³
	12	4-F	0,0071
CHALCONE DE BASE			57,7
FENBENDAZOLE			0,0017

II-DISCUSSION

A la suite du criblage anthelminthique des imidazopyridinyl-arylpropénones, nous nous sommes limités dans cette autre partie de notre travail, à la seule discussion des résultats expérimentaux obtenus.

Une telle discussion de type relations structure-activité vise deux objectifs :

- ✓ la pertinence du concept pharmacochimique de juxtaposition de potentiels pharmacophores comme méthode pratique d'élaboration de biomolécules d'intérêt thérapeutique,
- ✓ la détermination des éléments structuraux qui concourent à l'apparition voire à l'exaltation des activités anthelminthiques attendues.

II-1- PERTINENCE DU CONCEPT PHARMACOCHEMIQUE DE JUXTAPOSITION DE PHARMACOPHORES

La méthode pharmacochimique de conceptualisation de nouveaux candidat-médicaments par suite d'une réunification judicieuse de plusieurs entités pharmacophores permet d'établir que :

- ✓ le remplacement de l'homocycle benzénique en position 1 de l'enchaînement 1,3-diphénylpropénone ou Chalcone de base par l'hétérocycle imidazopyridine (**Figure 14**), s'est avéré insuffisante pour induire les activités anthelminthiques recherchées. En effet, le **composé 1** ou imidazopyridinyl-arylpropénone de base a présenté des activités nématocides

de l'ordre de 1000 μM ($\text{CL}_{100} = 1,62.10^3 \mu\text{M}$), largement inférieures à celles du modèle moléculaire ou Chalcone de base ($\text{CL}_{100} = 57,7 \mu\text{M}$).

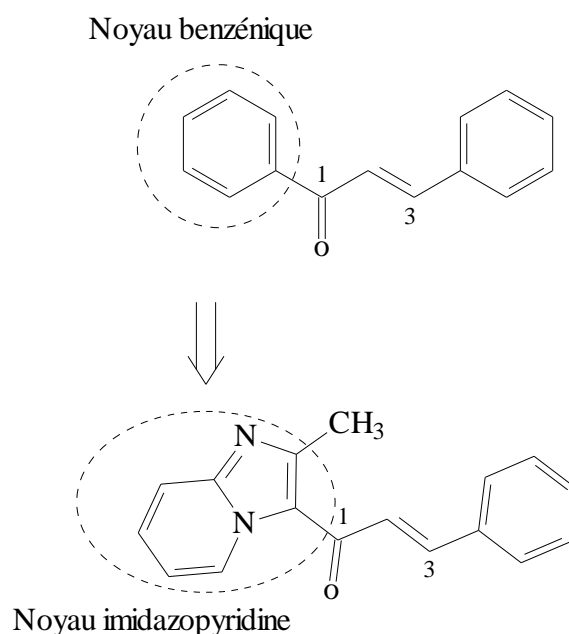


Figure 14 : Modulations entreprises autour de la Chalcone de base

- ✓ Le choix du diaza-hétéroaryle de nature imidazopyridine porteur en sa position 2 d'un accepteur de Michaël de type carbonyle α,β -aryléthylénique ou arylpropénone (**Figure 14**) s'avère infructueux pour l'apparition des activités anthelminthiques attendues.
- ✓ Le noyau imidazopyridine, s'il demeure isostère du benzimidazole (noyau à propriétés anthelminthiques potentielles), n'est cependant pas son bio-isostère, du moins dans la série des imidazopyridinyl-arylpropénones.

Au vu de ce résultat, il était intéressant d'appliquer d'autres concepts pharmacochimiques, cette fois dans le domaine de l'optimisation d'activités biologiques ; ce qui du coup, réactualise notre concept initial d'élaboration de nouvelles biomolécules potentielles par juxtaposition de pharmacophores, avéré infructueux jusqu'à présent en série des imidazopyridinyl-arylpropénones.

C'est ainsi que nous avons entrepris des variations structurales autour de l'imidazopyridinyl-arylpropénone de base ou **composé 1** dans le but d'une part, d'induire au préalable les activités anthelminthiques recherchées et d'autre part, de les améliorer voire, les exalter.

Ces variations ont consisté à introduire divers modulateurs de type alkyle, hydroxyle, alcoyle, alkylamine, ou halogène (**Figure 15**).

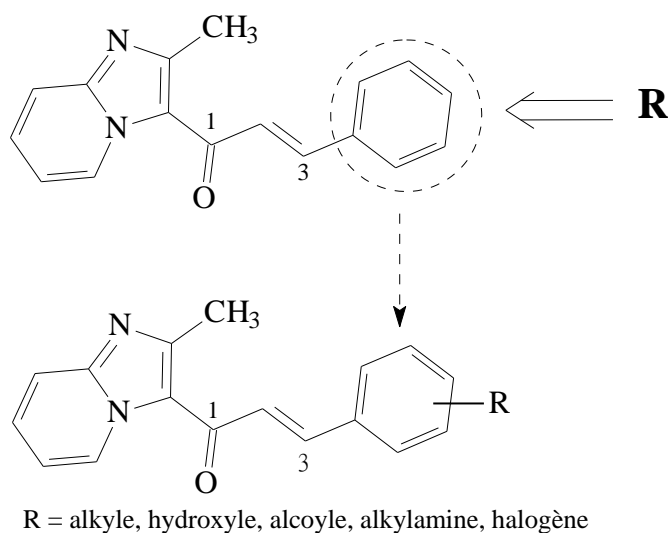


Figure 15 : Modulations chimiques entreprises autour de l'imidazopyridinyl-arylpropénone de base

II-2- Eléments structuraux d'optimisation des activités anthelminthiques

Les principales variations entreprises pour déterminer les éléments structuraux indispensables à l'apparition, au maintien voire à l'exaltation des activités anthelminthiques attendues, ont consisté à introduire divers modulateurs sur l'homocycle benzénique en position 3 de l'enchaînement propénone de l'imidazopyridinyl-arylpropénone de base ou **composé 1** (**Figure 15**). Ces variations permettent d'établir que :

II-2-1- En série des dérivés alkylés des imidazopyridinyl-arylpropénones : composés 2 à 5

- ✓ L'introduction d'un groupe alkyle de petite taille de type méthyle sur l'homocycle benzénique de l'enchaînement arylpropénone, conduit à des activités anthelminthiques ($CL_{100} = 1,54.10^3 - 0,77. 10^3 \mu M$) superposables à celles observées avec le composé de base ou **composé 1** et ce, quelle que soit la position isomérique ortho (**composé 2**), méta (**composé 3**), ou para (**composé 4**), de ce groupe sur l'homocycle benzénique.
- ✓ Ce même résultat est obtenu par suite du remplacement du méthyle par un homologue supérieur de type isopropyle en position 4 (**composé 5**, $CL_{100} = 1,52.10^3 \mu M$).

Les essais d'induction d'activités larvicides vis-à-vis de *Haemonchus contortus* par introduction de modulateurs alkyles sur l'imidazopyridinyl-arylpropénone de base (**composé 1**) s'avèrent là aussi, infructueux. En effet les activités anthelminthiques

obtenues de l'ordre de 1000 μM demeurent très largement insuffisantes comparativement à celles du modèle moléculaire de base. Une telle variation structurale par des alkyles n'est donc pas souhaitable. Par ailleurs, la position isomérique des modulateurs semble également n'avoir aucun impact sur les activités recherchées.

II-2-2-En série des dérivés hydroxylés, alcoylés et aminés : composés 6, 7 et 8

- ✓ L'introduction de groupement hydroxyle de nature électrodonneur sur ce même homocycle benzénique (**composés 6**, $\text{CL}_{100} = 1,52.10^3 \mu\text{M}$) conduit à son tour au même résultat que précédemment en série des alkyles : les concentrations larvicides obtenues à l'échelle de 1000 μM demeurent insuffisantes comparativement à celles du modèle moléculaire de base pour induire l'apparition des activités anthelminthiques attendues.
- ✓ Le remplacement de l'hydroxyle par un dérivé étheré de type méthoxyle, conduit cette fois à l'apparition d'activités anthelminthiques notables, puisque le **composé 7** avec une concentration larvicide de 9,83 μM est 6 fois plus efficace sur *Haemonchus contortus* que la Chalcone de base ($\text{CL}_{100} = 57,7 \mu\text{M}$).

Le modulateur alcoylé de type méthoxyle s'avère indispensable, non seulement pour l'induction, mais également pour l'amélioration des activités anthelminthiques recherchées. En effet, la seule présence de cet autre groupement électrodonneur sur l'homocycle benzénique de l'imidazopyridinyl-arylpropénone de base, a induit une efficacité anthelminthique largement meilleure que celle du groupement hydroxyle plus électrodonneur ou celle des groupements alkyles moins électrodonneurs.

Toutefois, cette performance reste de loin insuffisante au regard de celle du Fenbendazole ($CL_{100} = 0,0017\mu M$).

- ✓ Le remplacement du même groupe hydroxyle, cette fois par un autre groupement encore plus électrodonneur que lui, en l'occurrence une diméthylamine en position 4 (**composé 8**), entraîne paradoxalement une exaltation des activités larvicides vis-à-vis de *Haemonchus contortus*. Ce dérivé alkylamine possède effectivement une puissante activité anthelminthique ($CL_{100} = 0,0016 \mu M$), respectivement 36000 et 6000 fois plus performante vis-à-vis de *Haemonchus contortus* que la Chalcone de base ($CL_{100} = 57,7 \mu M$) et le composé méthoxylé. De plus, avec une telle concentration larvicide, ce dérivé alkylamine est superposable au Fenbendazole ($CL_{100} = 0,0017 \mu M$) en terme d'efficacité.

Les variations entreprises dans ces séries des dérivés hydroxylés, aminoalkylés et alcoylés, révèlent la pertinence d'un effet électrodonneur pour les activités anthelminthiques dont l'exaltation serait induite d'une part, avec des groupements moins électrodonneurs de type alcoyle et d'autre part, avec des groupements très fortement électrodonneurs de type alkylamine.

II-2-3- En série des dérivés halogénés : composés 9 à 12

L'introduction d'halogènes sur l'homocycle benzénique de l'enchaînement arylpropénone conduit en fonction de la nature de l'halogène, à différents résultats anthelminthiques. Il ressort effectivement d'une telle variation que :

- ✓ la présence d'un atome de chlore (**composé 9**) n'est pas favorable à l'apparition des activités larvicides vis-à-vis de *Haemonchus contortus*, puisqu'avec une concentration à l'échelle de 1000 μM , ce dérivé chloré est inefficace à l'instar des dérivés alkylés ;
- ✓ la duplication de l'atome de chlore, par contre, entraîne non seulement l'induction mais également l'exaltation desdites activités. Le composé dichloré (**composé 10**, $\text{CL}_{100} = 0,0015 \mu\text{M}$) est effectivement largement plus efficace que son dérivé monochloré et le modèle moléculaire. Il possède en outre une puissance anthelminthique superposable à celle du dérivé alkylamine (**composé 8**, $\text{CL}_{100} = 0,0016 \mu\text{M}$) et du Fenbendazole ($\text{CL}_{100} = 0,0017 \mu\text{M}$) ;
- ✓ le remplacement du même atome de chlore par un brome ou un fluor entraîne le maintien de l'activité larvicide à l'échelle de 1000 μM pour le premier (**composé 11**, $\text{CL}_{100} = 1,24.10^3 \mu\text{M}$) et une exaltation de ces mêmes activités pour le second (**composé 12**, $\text{CL}_{100} = 0,0071 \mu\text{M}$). Le dérivé fluoré (**composé 12**) est effectivement près de 8000 fois plus performant que la Chalcone de base, même s'il demeure 5 fois moins performant que le dérivé dichloré (**composé 10**) et le dérivé diméthylamine (**composé 8**).

La modulation des performances anthelminthiques par des atomes d'halogènes se révèle être plus judicieuse avec la duplication d'atomes de chlore et par la présence d'un l'atome de fluor sur l'homocycle benzénique de l'enchaînement arylpropénone. La présence d'un chlore ou d'un brome n'est pas favorable à l'induction des activités larvicides recherchées vis-à-vis de *Haemonchus contortus*.

CONCLUSION

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre de l'établissement d'un nouveau profil anthelminthique pour contribuer à la recherche pharmacochimique dans la lutte contre les helminthoses vétérinaire et humaine.

Le concept d'élaboration de nouvelles biomolécules potentielles, par juxtaposition de pharmacophores, nous a permis de conceptualiser et d'édifier une nouvelle molécule, à savoir l'imidazopyridinyl-arylpropénone, à partir de l'enchaînement arylpropénone et de l'hétérocycle imidazopyridine.

L'évaluation des activités anthelminthiques vis-à-vis de *Haemonchus contortus* a montré que l'imidazopyridinyl-arylpropénone de base (**composé 1**), avec une concentration larvicide à l'échelle de 1000 μM , n'induit pas l'apparition des activités anthelminthiques recherchées. De telles activités seraient induites, améliorées voire exaltées par suite de modulation de l'homocycle benzénique de l'enchaînement arylpropénone.

Ainsi, les différentes variations structurales entreprises à partir de l'imidazopyridinyl-arylpropénone de base (**composé 1**) ont permis d'établir que l'amélioration des activités anthelminthiques nécessite la présence sur l'homocycle benzénique de :

- ✓ groupements moins électrodonneurs de type alcoyle (**composé 7**) ;
- ✓ groupements fortement électrodonneurs de type alkylamine (**composé 8**) ;
- ✓ d'atome d'halogène de préférence le fluor (**composé 12**) ou la présence concomitante de deux atomes de chlore (**composé 10**).

En conséquence, les composés **7**, **8**, **10** et **12** avec des concentrations larvicides comprises entre 9,83 et 0,0015 μM , inhibent totalement le développement de

Haemonchus contortus. Ces composés pourraient constituer, sans aucune prétention quelconque, des chefs de file d'une nouvelle classe d'anthelminthiques de synthèse, dans les approches chimiothérapeutiques des helminthoses.

Par ailleurs, ces résultats nous permettent de valider l'enchaînement fonctionnel arylpropénone vectorisé par un support imidazopyridine comme nouveau pharmacophore d'activités anthelminthiques potentielles.

PERSPECTIVES

Au terme de cette étude, il nous paraît nécessaire de poursuivre ces travaux de pharmacochimie afin d'optimiser les activités anthelminthiques obtenues. Pour cela, diverses variations structurales à partir de l'imidazopyridinyl-arylpropénone de base seront envisagées ; par exemple, en remplaçant l'homocycle benzénique de l'enchaînement arylpropénone par des hétérocycles pentagonaux ou hexagonaux ou alors en introduisant, cette fois sur l'imidazopyridine, divers modulateurs.

D'un point de vue fondamental, il serait aussi intéressant, non seulement d'élucider le mode d'action de ces nouvelles arylpropénones sur *Haemonchus contortus*, mais aussi d'étendre l'évaluation anthelminthique à d'autres nématodes vétérinaires et humains qui développeraient également des résistances vis-à-vis des médicaments anthelminthiques classiques.

Les molécules obtenues dans ce travail de thèse constituent des fondements solides, sous réserve des études toxicologiques et pharmacocinétiques pour une alternance thérapeutique afin de contourner les phénomènes de résistance des helminthes aux anthelminthiques classiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kamuanga MJB, Somda J, Sanon Y, Kagoné H. CEDEAO, CSAO/OCDE. Élevage et marché régional au Sahel et en Afrique de l'Ouest : Potentialités et défis. 2008. <http://WWW.oecd.org/swac/publications/41848366.pdf>.
2. Etter E, Chartier C., Hoste H., Pors I. et al, Parasitisme par les nématodes du tube digestif et utilisation du pâturage: épidémiologie de l'infestation dans les troupeaux caprins en France. *Epidémiol. et Santé anim.* 2000, 37: 75-86.
3. Achi Y.L., Zinstag J., Yéo N. et al, Les nématodes gastro-intestinaux des bovins de la région des savanes de la Côte-d'Ivoire : enquête d'abattoir. *Revue Méd. Vét.* 2003, 154: 105-112.
4. Prichard R.K., Anthelmintic resistance in nematodes: extent, recent understanding and future directions for control and research. *Int J Parasitol.* 1990, 20: 515-523.
5. Gaillard L. Impact de la distribution de plantes riches en tanins condensés sur les strongyloses digestives et différents paramètres zootechniques chez les caprins. Thèse de doctorat vétérinaire. Université Claude- Bernard - Lyon I. 2004, 43: p 149.
6. Bussieras J., Chermette R. Parasitologie vétérinaire-Helminthologie. Fasc III. Service de parasitologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort. 2^e Ed. 1995, 299p.
7. Urquhart G.M., Armour J., Duncan J.L, Dunn A.M., Jennings F.W. *Veterinary Parasitology*. 2e Ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 1996, 307p.
8. Robert N., Evaluation de l'infestation par les parasites gastro-intestinaux

- dans un élevage d'ovin. Mem. Agronomie: Haute Ecole de la Province de Namur. 2006, 2701.
- 9.** Brard C., Chartier C. Quand suspecter une strongylose digestive chez les ovins et les caprins et conduite à tenir. Point vét. 28 Numéro spéciale : Parasitologie des Ruminants : 1997, 83-88.
- 10.** Fillet R. Strongyloses gastro-intestinales des caprins. Bull. GTV. 1981, 3: 55-57.
- 11.** Picquart H. Contribution à l'étude des relations entre l'infestation parasitaire, l'alimentation et la production de lait des caprins en région Rhône-Alpes. Thèse de doctorat vétérinaire: Université Claude-Bernard Lyon. 1997, 167p.
- 12.** Koné M., Kamanzi K., Traoré D., Betschart B. Anthelmintic activity of medicinal plants used in northern Côte d'Ivoire against intestinal helminthiasis. Pharmaceutical Biology. 2005, 43: 72-78.
- 13.** Koné M. W., Kamanzi A. K., Traoré D. Plantes et médecine traditionnelle dans la région de Ferkessedougou (Côte d'Ivoire). Annales de Botanique de l'Afrique de l'Ouest. 2002, 02: 13-23.
- 14.** Koné W. M., Vargas M., Keiser J. Anthelmintic activity of medicinal plants used in Côte d'Ivoire for treating parasitic diseases. Parasitol. Res. 2012, 110: 2351-2362.

- 15.** Sykes, A.R. et Coop, R. L. Intake and utilization of food by growing lambs with parasitic damage to the small intestine caused by daily dosing with *Trichostrongylus colubriformis* larvae. J. Agric. Sci. 1976, 86: 507-515.
- 16.** Veneziano V., Rinaldi L., Caputo A.R., Fedele V. et Gringoli G. Effects of gastrointestinal strongyle parasitism on milk quality. In: The quality of goat products. IGA-CRA, Ed. 2007, 142-145.
- 17.** F.A.O. Site de l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (04 février 2013). http://faostat3.fao.org/home/index_fr.html?locale=fr
- 18.** Toure G. Yo T., Tanoh K. G. et al. Commercialisation des moutons à Bouaké, Côte d'Ivoire : variations des prix sur le marché de petits ruminants. Rev. Elev. Méd. Vét. Pays trop. 2005, 58 (1-2) : 95-101.
- 19.** Aumont G., Pouillot R., Simon R. et al. Parasitisme digestif des petits ruminants dans les Antilles françaises. INRA Prod. Anim. 1997, 10: 79-89.
- 20.** McLeod. Cost of major parasites to the Australian livestock industries. Int. J. Parasitol. 1995, 14: 1363-1367.
- 21.** Brunet S. Analyse des mécanismes d'action antiparasitaire de plantes riches en substances. Thèse de doctorat vétérinaire ; Université de Toulouse 2008, 458p.
- 22.** Knox M.R., Torres-Acosta J.F. Aguilar-Caballero A.J. Exploiting the effect of dietary supplementation of small ruminants on resilience and resistance against gastrointestinal nematodes. Vet. Parasitol. 2006, 139 (4): 385-393.

23. Cabaret J. Parasitisme helminthique en élevage biologique ovin : réalités et moyens de contrôle. INRA Prod. Anim. 2004, 17 (2) : 145-154.
24. Roberson E., Ames. Antimetodal drugs. In: Veterinary pharmacology and therapeutics. Éd. Booth N. and M.C. Donald L. 1982, 5e Ed. 803-851.
25. Brown H. Matzuk A., Ilves I. et al. Antiparasitic drugs IV. 2-(4'-Thiazolyl)-benzimidazole a new anthelmintic. J. Am. Chem. Soc. 1961, 83:1764-1765.
26. Janssen (m.a.c.) Et sipido (v.k.) : antiparasitic salicylanilide derivatives. United States patent, 1977, no. 4,005, 218
27. Kaminsky R., Ducray. P., Jung M., Clover R., Rufener L., Bouvier J. et al. A new class of anthelmintics effective against drug-resistant nematodes. Nature, 2008, 452, 176-180.
28. Swan g. E. The pharmacology of halogenated salicylanilides and their anthelmintic use in animals. J. S. Afr. Vet. Assoc. 1999, 70: 61-70.
29. A.F.E.C.T., Traité de chimie thérapeutique : principaux antifongiques et antiparasitaires. Vol. V. Condé-sur-Noireau. Ed. TEC & DOC. 1998, 544p
30. Samsom-Himmelsjerna G.V. Mode of action of current anthelminthic drug classes. In: Anthelminthics and resistance: a review, NOVARTIS Ed., Switzerland. 2007, 23-27
31. Arena J. P. Liu K., Paress P.S. et al. The mechanism of action of avermectins in *Caenorhabditis elegans* : correlation between activation of sensitive chloride current, membrane binding, and biological activity. Parasitology. 1995, 81(2): 286-294.

- 32.**Rufener L., Mäser P., Roditi I., Kaminsky R. Haemonchus contortus acetylcholine receptors of the DEg-3 subfamily and their role in sensitivity to monepantel. PLoS Pathog. 2009, 5(4), e1000380
- 33.**Kaminsky R., Gauvry N., Schorderet Weber S., Skripsky T., Bouvier J., Wenger A. et al. Identification of the amino-acetonitrile derivative monepantel (AAD 1566) as a new anthelmintic drug development candidate. Parasitology Research. 2008, 103, 931-939.
- 34.**Prichard R. K., Hall C.A., Kelly J.D., Martin, I.C.A. et Donald, A.D. The problem of anthelmintic resistance in nematodes. Aust. Vet. J. 1980, 56: 239-251.
- 35.**Sangsters N. C., Gill J. Pharmacology of anthelmintic resistance. Parasitol. Today. 1999, 15 (4):141-146.
- 36.**Roos M. H., Boersema J.H., Borgsteede F.H., Cornelissen J., Taylor M.Ruitenber EJ Molecular analysis of selection for benzimidazole resistance in the sheep parasite Haemonchus contortus. Mol. Biochem. Parasitol. 1990, 43: 77-88.
- 37.**Drudge J. H., Elam G, Preliminary observations on the resistance of horse strongyles to phenothiazine. J. Parasitol. 1961, 47: 38-39.
- 38.**Louis C., Gasbarre A., Larry L. Smith B., J. Ralph L. C., Patricia A. The identification of cattle nematode parasites resistant to multiple classes of anthelmintics in a commercial cattle population in the US Veterinary Parasitology. 2009,166: 281–285

- 39.**Domke AVM, Chartier C, Gjerde B, Höglund J, Leine N, Vatn S, Stuenkel S: Prevalence of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of sheep and goats in Norway. *Parasite Res* 2012, 111:185-193.
- 40.**Suarez V. H., Cristel S. L. Anthelmintic resistance in cattle nematode in the western Pampeana Region of Argentina. *Veterinary Parasitology*. 2007, 144: 111-117.
- 41.**Sutherland I. A., Leathwick D. M. Anthelmintic resistance in nematode parasites of cattle: a global issue? *Trends Parasitol.* 2011, 27(4):176-181.
- 42.**BA H., GEERTS S. La résistance aux benzimidazoles des nématodes gastro-intestinaux des petits ruminants en Gambie et au Sénégal. *Revue Elevage et Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux*. 1998, 51(3), 207-210.
- 43.**Barnes E. H., Dobson R. J., Barger I.A. Worm control and anthelmintic resistance: adventures with a mode. *Parasitol. Today*. 1995, 11: 56-63.
- 44.** Samsom-Himmelsjerna G. V. Mechanisms of resistance to anthelmintics in nematodes. In: *Anthelmintics and resistance: a review*, NOVARTIS Ed., Switzerland. 2007, 28-33.
- 45.**Barger IA 1993 Influence of sex and reproductive status on susceptibility of ruminants to nematode parasitism. *International Journal for Parasitology* 23(4):463-9.

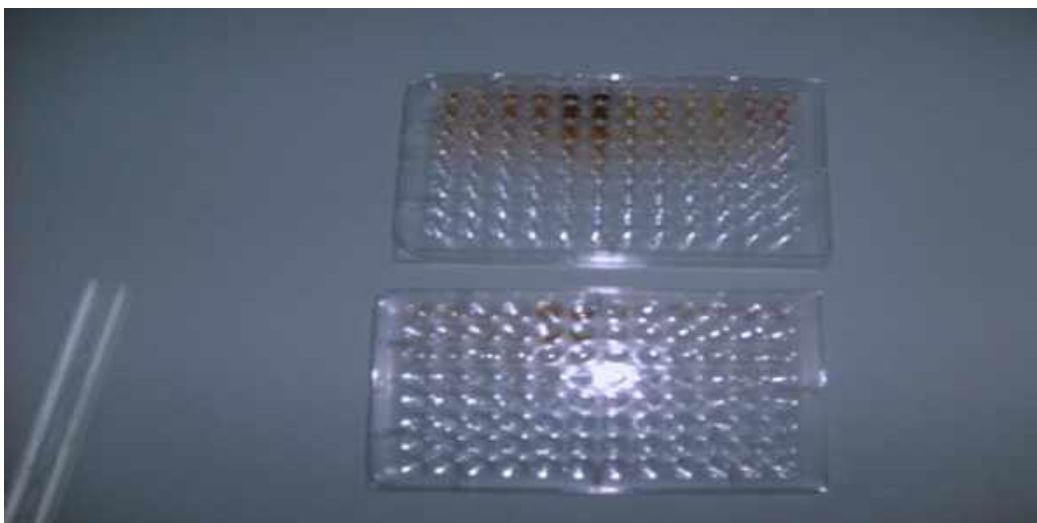
- 46.** Biftu T., Feng D., Fisher M., Liang G.-B., Qian X., Scribner A., Dennis R., Lee S., Liberator P.A., Brown C., Gurnett A., Leavitt P.S., Thompson D. Synthesis and SAR studies of very potent imidazopyridine antiprotozoal agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16: 2479-2483
- 47.** Feng D., Fisher M., Liang G.-B., Qian X., Brown C., Gurnett A., Leavitt P.S., Liberator P.A. Synthesis and SAR of 2-(4-fluorophenyl)-3-pyrimidin-4-ylimidazo[1,2-a]pyridine derivatives as anticoccidial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16: 5978-5981
- 48.** Kristjan SG, Brian AJ. Imidazo[1,2-a]pyridines with potent activity against herpes viruses. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17: 2735-2739.
- 49.** Al-tel taleb H.; Al-qawasmeh R. A.; Zaarour rania. Design, synthesis and in vitro antimicrobial evaluation of novel Imidazo[1,2-a] pyridine and imidazo[2,1-b][1,3]benzothiazole motifs. 2011, (46):5. 1874-1881.
- 50.** Michael H. F., Aino L. Imidazo[1,2-a]pyridine Anthelmintic and Antifungal Agents. *J. Med. Chem.* 1972, 15: 982-985.
- 51.** Novak M., Blackburn B J. Comparison of the effects of imidazo [1,2-a]pyridine-2-carbamates and benzimidazole-2-carbamates on the development of *Hymenolepis nana* in *Tribolium confusum*. *Experientia.* 1985, 41 (5):687-689.
- 52.** Richard J Bochis, Leonard E Olen, Frank S Waksmunski, Helmut M, Philip E, Peter K. Substituted Imidazo [1,2-a]pyridine-2-carbamate Anthelmintics. *J. Med. Chem.* 1981, 24: 1518-1521.

- 53.**Dimmock J.R., Elias D.W, Beazely M.A., Kandepu N.M. Bioactivities of chalcones. *Curr. Med.Chem.* 1999, 6:1125-1149
- 54.**Nowakowska Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones.*Eur J Med Chem.* 2007, 42(2):125-137.
- 55.**Diehl M. Activité anthelminthique des plantes médicinales présentes en Côte-d'Ivoire. Travail de diplôme. Institut de Zoologie, Faculté des Sciences, Université de Neuchâtel, Suisse.1998, 114p.
- 56.**Zouiten H. Résistance aux anthelminthiques des nématodes parasites du tube digestif chez les ovins et les équidés au Maroc .141 p. Thèse de doctorat de biologie, Rabbat, Université Mohamed V-Agdal. 2006, 2312p.
- 57.**Le Jambre L.F., Southcott W.H. & Dash K.M. Resistance of selected fines of *Haemonchus contortus* to thiabendazole, morantel tartrate and levamisole. *Int. J. Parasitol.* 1976, 6:217- 222.
- 58.**Beaumont-Schwartz C., Kerboeuf D., Hubert J. Méthodes de mise en évidence de souches de strongles gastro-intestinaux résistantes aux anthelminthiques. *Rec. Med. Vet.* 1987, 163: 683- 688.

ANNEXES

ANNEXE 1

Microplaques de titration de Nunch



ANNEXE 2 :

Fiche de lecture du test anthelminthique

Fiche de lecture test anthelminthique (concentration en µg/ml)

Date :

N° de la plaque :

Nombre d'œufs/puits :

Date de réalisation :

A	B	C	D	E	F	G	H
Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv
Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd
mbt	mbt	mbt	mbt	mbt	mbt	mbt	mbt
Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv
Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd
mbt	mbt	mbt	mbt	mbt	mbt	mbt	mbt
Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv
Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd
mbt	mbt	mbt	mbt	mbt	mbt	mbt	mbt
Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv
Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd
mbt	mbt	mbt	mbt	mbt	mbt	mbt	mbt
Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv
Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd
mbt	mbt	mbt	mbt	mbt	mbt	mbt	mbt
Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv
Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd
Mbt	Mbt	Mbt	Mbt	Mbt	Mbt	Mbt	Mbt
Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv
Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd
Mbt	Mbt	Mbt	Mbt	Mbt	Mbt	Mbt	Mbt
Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv
Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd
Mbt	Mbt	Mbt	Mbt	Mbt	Mbt	Mbt	Mbt
Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv
Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd
Mbt	Mbt	Mbt	Mbt	Mbt	Mbt	Mbt	Mbt
Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv	Nlv
Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd
mbt	mbt	mbt	mbt	mbt	mbt	mbt	mbt

Nlv : nombre de larves vivantes

Sd : stade larvaire

mbt : mobilité