

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE
Union – Discipline - Travail



Année : 2015-2016



N° :1793/16

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mlle YAGBA YAKA MARIE

**Activités antifongiques de cinq
imidazopyridinyl-chalcones vis-à-vis
de *Candida famata* et *Candida tropicalis***

Soutenue publiquement le : **02 Décembre 2016**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur DANO Djédjé Sébastien, Professeur Titulaire
Directeur de thèse : Monsieur OUATTARA Mahama, Maître de Conférences Agrégé
Asseseurs : Monsieur GBASSI Komenan Gildas, Maître de Conférences Agrégé
Madame KONATE Abibatou Maître-assistant

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

I. HONORARIAT

| | |
|--------------------------------|------------------------------|
| Directeurs/Doyens Honoraires : | Professeur RAMBAUD André |
| | Professeur FOURASTE Isabelle |
| | Professeur BAMBA Moriféré |
| | Professeur YAPO Abbé † |
| | Professeur MALAN KlaAnglade |
| | Professeur KONE Moussa † |

II. ADMINISTRATION

| | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Directeur | Professeur ATINDEHOU Eugène |
| Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie | Professeur Ag INWOLEY Kokou André |
| Sous-Directeur Chargé de la Recherche | Professeur Ag OGA Agbaya Serge |
| Secrétaire Principal | Madame NADO-AKPRO Marie Josette |
| Documentaliste | Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert |
| Intendant | Monsieur GAHE Alphonse |
| Responsable de la Scolarité | Madame DJEDJE Yolande |

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

III.1. PROFESSEURS TITULAIRES

| | |
|----------------------------|--|
| Mme AKE Michèle | Chimie Analytique, Bromatologie |
| M ATINDEHOU Eugène | Chimie Analytique, Bromatologie |
| Mme ATTOUNGBRE HAUHOUOT M. | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| M DANO Djédjé Sébastien | Toxicologie |
| Mme KONE BAMBA Diéneba | Pharmacognosie |
| MM KOUADIO Kouakou Luc | Hydrologie, Santé Publique |
| MALAN KlaAnglade | Chimie Analytique, contrôle de qualité |
| MENAN Eby Ignace | Parasitologie - Mycologie |
| MONNET Dagui | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| Mme SAWADOGO Duni | Hématologie |
| M YOLOU Séri Fernand | Chimie Générale |

III.2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

| | |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| MM ABROGOUA Danho Pascal | Pharmacie Clinique |
| AHIBOH Hugues | Biochimie et Biologie moléculaire |
| Mme AKE EDJEME N'guessan Angèle | Biochimie et Biologie moléculaire |
| MM AMARI Antoine Serge G. | Législation |
| AMIN N'Cho Christophe | Chimie analytique |
| DEMBELE Bamory | Immunologie |

| | | |
|-----|------------------------|--|
| | GBASSI K. Gildas | Chimie Physique Générale |
| | INWOLEY Kokou André | Immunologie |
| | KOFFI Angely Armand | Pharmacie Galénique |
| Mme | KOUAKOU-SIRANSY Gisèle | Pharmacologie |
| MM | KOUASSI Dinard | Hématologie |
| | LOUKOU Yao Guillaume | Bactériologie-Virologie |
| | OGA Agbaya Stéphane | Santé publique et Economie de la santé |
| | OUASSA Timothée | Bactériologie-Virologie |
| | OUATTARA Mahama | Chimie organique, Chimie thérapeutique |
| | YAPI Ange Désiré | Chimie organique, chimie thérapeutique |
| | YAVO William | Parasitologie - Mycologie |
| | ZINZENDORF NangaYessé | Bactériologie-Virologie |

III.3. MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la
Reproduction

III.4. MAITRES ASSISTANTS

| | | |
|------|-------------------------------|-----------------------------------|
| M | ADJAMBRI AdiaEusebé | Hématologie |
| Mmes | AFFI-ABOLI Mihessé Roseline | Immunologie |
| | AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S. | Pharmacie Galénique |
| M | ANGORA Kpongbo Etienne | Parasitologie - Mycologie |
| Mme | BARRO KIKI Pulchérie | Parasitologie - Mycologie |
| MM | BONY François Nicaise | Chimie Analytique |
| | CLAON Jean Stéphane | Santé Publique |
| | DALLY Laba | Pharmacie Galénique |
| | DJOHAN Vincent | Parasitologie -Mycologie |
| Mme | FOFIE N'Guessan Bra Yvette | Pharmacognosie |
| Mme | IRIE N'GUESSAN Amenan | Pharmacologie |
| M | KASSI Kondo Fulgence | Parasitologie-Mycologie |
| Mmes | KONATE Abibatou | Parasitologie-Mycologie |
| | KOUASSI AGBESSI Thérèse | Bactériologie-Virologie |
| M | MANDA Pierre | Toxicologie |
| Mmes | POLNEAU VALLEE Sandrine | Mathématiques-Statistiques |
| | SACKOU KOUAKOU Julie | Santé Publique |
| | SANGARE Mahawa | Biologie Générale |
| | SANGARE TIGORI Béatrice | Toxicologie |
| | VANGA ABO Henriette | Parasitologie-Mycologie |
| M | YAYO Sagou Eric | Biochimie et Biologie moléculaire |

III.5. ASSISTANTS

| | | |
|------|-------------------------------------|-------------------------|
| MM. | ADIKO Assi Aimé Cézaire | Immunologie |
| | ADJOUNGOUA Attoli Léopold | Pharmacognosie |
| | AMICHIA Attoumou Magloire | Pharmacologie |
| Mmes | ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille | Législation |
| | APETE Sandrine | Bactériologie-Virologie |
| | AYE YAYO Mireille | Hématologie |
| Mme | BEDIAKON NEE GOKPEYA Kemontingni M. | Santé Publique |
| MM | BROU Amani Germain | Chimie Analytique |
| | BROU N'Guessan Aimé | Pharmacie clinique |
| | CABLAN Mian N'DedeyAsher | Bactériologie-Virologie |
| | COULIBALY Songuigama | Chimie Thérapeutique |
| Mme | DIAKITE Aïssata | Toxicologie |
| M | DJADJI Ayoman Thierry Lenoir | Pharmacologie |
| M | DJATCHI Richmond Anderson | Bactériologie-Virologie |
| Mmes | DONOU NEE N'DRAMAN Aha Emma | Hématologie |
| | DOTIA Tiepordan Agathe | Bactériologie-Virologie |
| M | EFFO Kouakou Etienne | Pharmacologie |
| Mme | HOUNSA Annita Emeline Epse Alla | Santé Publique |

| | | |
|------|------------------------------------|-----------------------------------|
| MM | KABRAN Tano Kouadio Mathieu | Immunologie |
| | KACOU Alain | Chimie Thérapeutique |
| | KAMENAN Boua Alexis Thierry | Pharmacologie |
| | KOFFI Kouamé | Santé publique |
| | KONAN Konan Jean Louis | Biochimie et Biologie moléculaire |
| Mme | KONE Fatoumata | Biochimie et Biologie moléculaire |
| MM | KOUAKOU Sylvain Landry | Pharmacologie |
| | KOUAME Denis Rodrigue | Immunologie |
| | KOUAME Jérôme | Economie de la Santé |
| | KPAIBE Sawa Andre Philippe | Chimie Analytique |
| Mme | KRIZO Gouhonnon Anne-Aymone | Bactériologie-Virologie |
| | LATHRO Joseph Serge | Bactériologie-Virologie |
| | N'GBE Jean Verdier | Toxicologie |
| | N'GUESSAN Alain | Pharmacie Galénique |
| Mmes | N'GUESSAN NEE AMONKOU Anne Cinthia | Législation |
| | N'GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca J. | Hématologie |
| M | N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul | Chimie Thérapeutique |
| Mme | N'GUESSAN Kakwokpo Clémence | Pharmacie Galénique |
| Mmes | OUAYOGODE-AKOUBET Aminata | Pharmacognosie |
| | SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle | Biochimie et Biologie moléculaire |
| | SICA NEE DIAKITE Amelanh | Chimie Organique/ Thérapeutique |
| Mme | TANO H NEE BEDIA Akoua Valérie | Parasitologie-Mycologie |
| M | TRE Eric Serge | Chimie Analytique |
| Mmes | TUO Awa | Pharmacie Galénique |
| | YAO ATTIA Akissi Régine | Santé publique |
| M | YAPO Assi Vincent De Paul | Biologie Générale |
| Mme | YAPO NEE YAO Carine Mireille | Biochimie |

III.6. ATTACHES DE RECHERCHE

| | | |
|-----|-------------------------|---------------------|
| Mme | ADIKO N'dri Marcelline | Pharmacognosie |
| M | LIA Gnahoré José Arthur | Pharmacie Galénique |

III.7. IN MEMORIUM

| | | |
|-----|---------------------|------------------------------|
| Feu | KONE Moussa | Professeur Titulaire |
| Feu | YAPO Abbé Etienne | Professeur Titulaire |
| Feu | COMOE 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

IV.1. PROFESSEURS

| | | |
|----|----------------------|-----------------|
| MM | ASSAMOI Assamoi Paul | Biophysique |
| | DAINE Charles | Biophysique |
| | OYETOLA Samuel | Chimie Minérale |
| | ZOUZOU Michel | Cryptogamie |

IV.2. MAITRES DE CONFERENCES

| | | |
|-----|-------------------------|----------------------------------|
| MM | KOUAKOU Tanoh Hilaire | Botanique et Cryptogamie |
| | SAKO Aboubakar | Physique (Mécanique des fluides) |
| Mme | TURQUIN née DIAN Louise | Biologie Végétale |
| M | YAO N'Dri Athanase | Pathologie Médicale |

IV.3. MAITRE-ASSISTANT

| | | |
|---|---------------------|------------------------|
| M | KONKON N'dri Gilles | Botanique, Cryptogamie |
|---|---------------------|------------------------|

IV.4. NON UNIVERSITAIRES

| | | |
|-----|-------------------------|------------------------|
| MM. | AHOUSI Daniel Ferdinand | Secourisme |
| | DEMPAH Anoh Joseph | Zoologie |
| | GOUEPO Evariste | Techniques officinales |
| Mme | KEI-BOGUINARD Isabelle | Gestion |
| MM | KOFFI ALEXIS | Anglais |
| | KOUA Amian | Hygiène |
| | KOUASSI Ambroise | Management |
| | N'GOZAN Marc | Secourisme |
| | KONAN Kouacou | Diététique |
| Mme | PAYNE Marie | Santé Publique |

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

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

| | | |
|-------------|---|--|
| Professeur | LOUKOU Yao Guillaume | Maître de Conférences Agrégé Chef du département |
| Professeurs | ZINZENDORF Nanga Yessé OUASSA Timothée | Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé |
| Docteurs | KOUASSI AGBESSI Thérèse CABLAN Mian N'Dédey Asher DOTIA Tiepordan Agathe LATHRO Joseph Serge | Maître- assistante Assistant Assistante Assistant |
| | APETE Yah Sandrine épouse TAHOU | Assistante |
| | KRIZO Gouhonnon Anne-Aymone | Assistante |
| | DJATCHI Richmond Anderson | Assistant |

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

| | | |
|-------------|---|---|
| Professeur | MONNET Dagui | Professeur Titulaire Chef du Département |
| Professeurs | HAUHOUOT épouse ATTOUNGBRE M. L. AHIBOH Hugues AKE EDJEME N'Guessan Angèle DIAFOUKA François | Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences |
| Docteurs | YAYO Sagou Eric KONAN Konan Jean Louis KONE Fatoumata KOFFI Akissi Joelle épouse SIBLI YAPO NEE YAO Carine Mireille | Maître-assistant Assistant Assistante Assistante Assistante |

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

| | | |
|-------------|--|--|
| Professeur | SAWADOGO Duni | Professeur Titulaire Chef du Département |
| Professeurs | INWOLEY Kokou André KOUASSI Dinard DEMBELE Bamory | Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé |
| Docteurs | SANGARE Mahawa AFFI-ABOLI Mihessé Roseline ADJAMBRI Adia Eusebé AYE YAYO Mireille KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue N'GUESSAN-BLAO R. S. YAPO Assi Vincent De Paul ADIKO Assi Aimé Cézaire DONOU NEE N'DRAMAN Aha Emma | Maître-assistante Maître-Assistante Maître-Assistant Assistante Assistant Assistant Assistante Assistant Assistant Assistante |

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

| | | |
|-------------|---|--|
| Professeur | ATINDEHOU Eugène | Professeur Titulaire Chef du Département |
| Professeurs | MALAN KlaAnglade AKE Michèle Dominique YOLOU Séri Fernand | Professeur Titulaire Professeur Titulaire Professeur Titulaire |
| Professeurs | AMIN N'Cho Christophe GBASSI K. Gildas | Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé |
| Docteurs | BONY Nicaise François BROU Amani Germain KPAIBE Sawa André Philippe TRE Eric Serge | Maître-assistant Assistant Assistant Assistant |

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

| | | |
|------------|--|---|
| Professeur | YAPI Ange Désiré | Maître de Conférences Agrégé Chef du Département |
| Professeur | OUATTARA Mahama | Maître de Conférences Agrégé |
| Docteur | KACOU Alain N'GUESSAN DétoUrsul Jean-Paul COULIBALY Songuigama SICA NEE DIAKITE Amelanh | Assistant Assistant Assistant Assistante |

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

| | | |
|------------|---|---|
| Professeur | MENAN Eby Ignace H. | Professeur Titulaire Chef du Département |
| Professeur | YAVO William | Maître de Conférences Agrégé |
| Docteurs | BARRO KIKI Pulchérie DJOHAN Vincent KASSI Kondo Fulgence VANGA ABO Henriette ANGORA Kpongbo Etienne KONATE Abibatou TANOH NEE BEDIA Akoua Valérie | Maître-assistante Maître-assistant Maître-assistant Maître-assistante Maître-assistant Maître-assistante Assistante |

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

| | | |
|------------|------------------------------------|---|
| Professeur | KOFFI Armand A. | Maître de Conférences Agrégé Chef du Département |
| Professeur | AMARI Antoine Serge G. | Maître de Conférences Agrégé |
| Docteurs | DALLY Laba Ismaël | Maître-assistant |
| | AKA-ANY GrahArmelle A.S. | Assistante |
| | N'GUESSAN Alain | Assistant |
| | BOKA Paule Mireille épouse A. | Assistante |
| | N'GUESSAN Kakwopko C. | Assistante |
| | TUO AwaNakognon | Assistante |
| | N'GUESSAN NEE AMONKOU Anne Cinthia | Assistante |

**VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE,
CRYPTOGAMIE**

| | | |
|------------|----------------------------|---|
| Professeur | KONE BAMBA Diénéba | Professeur Titulaire Chef du Département |
| Docteurs | ADJOUNGOUA Attoli Léopold | Assistant |
| | FOFIE N'Guessan Bra Yvette | Maître-Assistante |
| | OUAYOGODE-AKOUBET Aminata | Assistante |

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

| | | |
|-------------|------------------------------|---|
| Professeurs | KABLAN Brou Jérôme | Maître de Conférences Agrégé Chef du 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 |
| | BROU N'GUESSAN Aime | Assistant |

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

| | | |
|------------|-------------------------|---|
| Professeur | ATINDEHOU Eugène | Professeur Titulaire Chef de Département |
| Docteur | POLNEAU VALLEE Sandrine | Maître-assistante |

XI. SANTÉ PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

| | | |
|------------|---|---|
| Professeur | KOUADIO Kouakou Luc | Professeur Titulaire Chef du département |
| | DANO Djédjé Sébastien | Professeur Titulaire |
| | OGA Agbaya Stéphane | Maître de Conférences Agrégé |
| Docteurs | CLAON Jean Stéphane | Maître-assistant |
| | MANDA Pierre | Maître-assistant |
| | SANGARE TIGORI B. | Maître-assistante |
| | SACKOU KOUAKOU J. | Maître-assistante |
| | DIAKITE Aissata | Assistante |
| | HOUNSA-ALLA Annita Emeline | Assistante |
| | YAO ATTIA Akissi Régine | Assistante |
| | N'GBE Jean Verdier | Assistant |
| | KOFFI Kouamé | Assistant |
| | BEDIAKON NEE GOKPEYA Kemontingni Mariette | Assistante |
| | KOUAME Jérôme | Assistant |

A nos maîtres et juges

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur DANO DJEDJE SEBASTIEN

- Professeur titulaire de toxicologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Félix Houphouët Boigny,
- Chef du Laboratoire de toxicologie et d'hygiène agro-industrielle de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,
- Président de l'Association des Toxicologues Africains (ATA)
- Président fondateur de la Société Ivoirienne de Toxicologie (SITOX-CI)
- Membre de la Société Française de Toxicologie (SFT)
- Membre de la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA)
- Membre de l'Association pour la Recherche en Toxicologie (ARET)
- Expert Toxicologue auprès de la cour d'Appel d'Abidjan,
- Commandeur dans l'ordre du mérite national de Côte d'Ivoire,
- Commandeur dans l'ordre du mérite agricole,
- Commandeur dans l'ordre du mérite de l'éducation nationale et de la recherche scientifique,
- Commandeur dans l'ordre du mérite de la solidarité

Cher Maître,

Nous sommes fiers de vous voir rehausser par votre présence notre jury de thèse. Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos nombreuses occupations.

Vos solides connaissances, votre ardeur ainsi que votre rigueur au travail sont pour nous objet de respect et d'admiration.

Recevez cher maître l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur OUATTARA MAHAMA

- Maître de conférences Agrégé de Chimie Médicinale
- Pharmacien, Docteur des Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Montpellier I
- Sous-Directeur de la Direction de la Pharmacie, Médicament et des Laboratoires de Côte d'Ivoire (DPML)
- Inspecteur des Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution des Médicaments
- Membre du Comité technique consultatif « inspection pharmaceutique » de la Cellule pour l'Harmonisation de la Règlementation et la Coopération Pharmaceutique (CHRCP) de l'UEMOA
- Expert UEMOA pour l'homologation des Médicaments Vétérinaires
- 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
- Thématique de recherche lauréate du Programme d'Appui Stratégique à la Recherche Scientifique de Côte d'Ivoire 2015 (PASRES)
- 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)
- Président de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)

Cher Maître,

Votre enseignement, mais également votre rigueur et votre ardeur au travail creusent un chemin qu'il est agréable à tout étudiant de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de suivre. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude, vous qui avez été, êtes et serez toujours notre maître.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur GBASSI KOMENAN GILDAS

- Maître de Conférences Agrégé de Chimie Physique Générale à L'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- Chef du service contrôle des aliments du laboratoire national de la santé publique
- Membre de la société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)
- Membre du Réseau des chercheurs en Génie des procédés appliqués à l'Agroalimentaire de l'Agence universitaire de la Francophonie (AUF)
- Membre du groupe de recherche sur la Bioencapsulation (BRG)

Cher Maître,

En acceptant spontanément de siéger au sein de ce jury, vous confirmez votre caractère d'humilité, de disponibilité et de simplicité.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre infini respect.

Je prie Dieu qu'il bénisse vous et votre famille au-delà de vos espérances

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Docteur KONATE ABIBATOU

- Maître-assistant à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, au Département de Parasitologie-Mycologie-Zoologie-Biologie animale
- Docteur en Pharmacie, diplômé de l'Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan
- Biologiste des hôpitaux (CES de Parasitologie-Mycologie, CES d'Immunologie, CES de Bactériologie-virologie, CES d'Hématologie Biologie, CES de Biochimie clinique, DEA Biologie Humaine et Tropicale option Parasitologie)
- Responsable de l'unité de Parasitologie du Laboratoire central du Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon
- Ancien Interne des hôpitaux d'Abidjan
- Membre de la Société Africaine de Parasitologie
- Membre de la Société Ivoirienne de Parasitologie et de Mycologie

Cher Maître,

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans le jury de cette thèse malgré vos nombreuses occupations nous a émus.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements pour votre contribution à la réussite de ce travail.

Que Dieu vous bénisse.

LISTE DES ABBREVIATIONS

| | |
|---------------|--|
| ADN | : Acide Désoxyribonucléique |
| ARN | : Acide Ribonucléique |
| CeDRoS | : Centre de Diagnostique et de Recherche sur le Sida et les autres maladies infectieuses |
| CLR | : Candida Drug Resistance |
| CLSI | : Clinical and Laboratory Standard Institute |
| CMI | : Concentration Minimale Inhibitrice |
| CSH | : Cellule Souche Hématopoïétique |
| DI | : Diamètre d'Inhibition |
| ERG | : Erythroblast transformation-specific Related Gene |
| EUCAST | : European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing |
| GCSH | : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques |
| HSCT | : Hematopoietic Stem Cell Transplantation |
| LMA | : Leucémie Myéloïde Aigüe |
| MDR | : Multidrug Resistance |
| MTT | : Methyl Thiazolyl Tetrazolium |
| SAC | : Sabouraud Actidione Chloramphénicol |
| SC | : Sabouraud Chloramphénicol |
| SIDA | : Syndrome d'Immunodéficience Acquise |
| UFR | : Unité de Formation et de Recherche |
| VIH | : Virus de l'Immunodéficience Humaine |

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Structures chimiques des cinq imidazopyridinyl-chalcones **46**

Tableau II : Activités antifongiques *in vitro* des hybrides de phenylpropenone à support imidazopyridine vis-à-vis de *Candida* **53**

LISTES DES FIGURES

| | |
|--|-----------|
| Figure 1 : Morphologie, organisation cellulaire et moléculaire de <i>C. albicans</i> | 18 |
| Figure 2 : Colonies de <i>C.tropicalis</i> sur milieu Sabouraud agar à 37 °C..... | 20 |
| Figure 3 : Colonies de <i>C.famata</i> sur milieu Sabouraud agar 37 °C..... | 22 |
| Figure 4 : Structure générale des azolés antifongiques..... | 28 |
| Figure 5 : Structure du Bifonazole | 30 |
| Figure 6 : Structure de quelques β -arylalkyloxy β -dichlorophényléthylimidazolé..... | 30 |
| Figure 7 : Structures de quelques triazolés antifongiques..... | 31 |
| Figure 8 : Entités chimiques du profil des imidazopyridinyl-chalcones..... | 49 |
| Figure 9 : Photographie présentant les des zones d'inhibition de croissance des dérivés d'imidazopyridinyl-phenylpropenone vis-à-vis de <i>Candida sp</i> | 53 |

INTRODUCTION

Les candidoses sont présentes dans toutes les régions du globe. Elles sont dues à des levures ubiquitaires appartenant au genre *Candida*. Ces levures peuvent provoquer des infections superficielles (touchant les muqueuses et la peau) et des infections viscérales. Les levures du genre *Candida* sont responsables de la majorité des infections fongiques graves disséminées et observées notamment chez les patients Immunodéprimés (en soins intensifs, sous chimiothérapie, en attente d'une transplantation, atteints de VIH/Sida...) [1-4]. Depuis une vingtaine d'années, l'incidence de ces candidoses n'a cessé d'augmenter avec un taux de mortalité due aux mycoses invasives très élevé variant de 40 à 60% selon des études [1, 5-10]. En effet, chaque année, plus de 400.000 cas sont recensés mondialement, provoquant ainsi environ 200.000 décès [4].

Cette incidence croissante des mycoses invasives et l'utilisation précoce des antifongiques, notamment chez les patients immunodéprimés et/ou de réanimation, ont conduit à un accroissement de la prescription des antifongiques; entraînant l'émergence de souches moins sensibles ou résistantes aux antifongiques traditionnels [10, 11]. La prise en charge médicamenteuse des candidoses, aujourd'hui centrée sur l'utilisation en première ligne des Azolés notamment le Fluconazole [12-17], se heurte à une forte chimiorésistance de certaines souches de *Candida* [18-24].

Si *Candida albicans* demeure l'espèce la plus présente dans les isolats, son impact épidémiologique a baissé au profit de nouvelles espèces émergentes de *Candida* telles que *Candida famata*, et *Candida tropicalis* [1].

Face à ces nouveaux enjeux thérapeutiques et afin d'éviter une propagation de la chimiorésistance à d'autres espèces de *Candida*, plusieurs stratégies peuvent être envisagées à savoir :

- l'application de mesures d'hygiène appropriées ;

- l'usage rationnel des antifongiques actuellement disponibles ;
- la mise au point de nouveaux antifongiques plus efficaces et capables de contourner la chimiorésistance induite par les espèces de *Candida*.

Cette dernière stratégie qui constitue l'objet du présent travail de thèse, fait suite à des travaux antérieurs du département de Chimie Organique et de Chimie Thérapeutique. En effet, les précédents travaux de pharmacochimie ont permis d'établir le potentiel antifongique des arylpropénones à support imidazopyridine (imidazopyridinyl-chalcones) vis-à-vis de *Candida albicans* [25,26]. C'est pourquoi, face à l'émergence de nouvelles espèces pathogènes de *Candida* non *albicans*, il nous a semblé important d'évaluer l'efficacité de cinq imidazopyridinyl-chalcones vis à vis desdits germes, afin d'identifier un hit moléculaire susceptible d'être développé en tant que candidat-médicament.

De façon spécifique, il s'agit pour nous de:

- ✓ de déterminer les Diamètres d'Inhibitions (DI) des imidazopyridinyl-chalcones vis à vis de *Candida famata*, et *Candida tropicalis*,
- ✓ d'établir une corrélation entre le profil chimique de cinq imidazopyridinyl-chalcones et les activités antifongiques obtenues.

Ainsi, notre travail se décline-t-il en deux parties:

- la première partie est relative à la revue de littérature sur les candidoses et leur épidémiologie.

Elle permettra d'aborder également la classe chimique médicamenteuse des Azolés antifongiques, la pharmacorésistance à ces médicaments ainsi que leur utilisation dans la prise en charge thérapeutique des candidoses.

- la seconde partie, de type expérimentale, abordera successivement de :
 - la description de la méthodologie, de la conceptualisation et de l'évaluation des activités anticandidosiques des imidazopyridinyl-chalcones,
 - l'analyse des résultats obtenus, suivie d'une discussion de type relation structure-activité.

Notre travail s'achèvera par une conclusion ainsi que les perspectives qui en découlent.

Première partie :
CANDIDOSES ET CHIMIOThERAPIE

I. GENERALITES SUR LES CANDIDOSES

I.1. Définition

Les candidoses sont des infections fongiques cosmopolites à localisation superficielle ou profonde, provoquées par des levures du genre *Candida*. L'espèce la plus fréquente à savoir *Candida albicans*, fait partie de la flore habituelle de l'oropharynx et du tube digestif. Elle peut aussi être présente en faible quantité dans la flore vaginale normale [27, 28].

I.2. Différents types de candidoses

Les candidoses sont le plus souvent classées en fonction de leur localisation. Ainsi, on distingue les candidoses superficielles et les candidoses profondes ou systémiques [27, 28].

I.2.1. Candidoses superficielles

Les candidoses superficielles sont localisées au niveau du revêtement cutané, des ongles et des muqueuses. Elles peuvent être chroniques ou aiguës.

I.2.1.1. Candidoses de la peau et des ongles

Ces candidoses se présentent sous plusieurs formes cliniques à savoir l'intertrigo à *Candida*, la folliculite à *Candida* et l'onychomycose.

✓ L'intertrigo à *Candida*

Ce type de mycose siège au niveau des grands plis cutanés (inter fessiers, inguinaux, sous-mammaires, axillaires...) ou des petits plis cutanés (interdigitaux des mains ou des pieds). Ce type d'intertrigo se manifeste par un érythème suintant, lisse, prurigineux et parfois douloureux. Il débute au fond du pli puis il s'étend. Les bords sont irréguliers avec des papules ou pustules satellites. Le fond du pli est parfois recouvert d'un enduit blanchâtre.

L'évolution est chronique et récidivante chez le sujet obèse, le diabétique et les individus en contact avec l'eau [27, 28].

✓ **Folliculites à *Candida***

Ces mycoses siègent à la barbe, au cuir chevelu ou dans les régions poilues fréquemment couvertes comme le thorax. Ce sont des lésions à types de papules folliculaires ou pustules touchant les zones séborrhéiques. Elles sont particulièrement associées à l'héroïnomanie [27, 28].

✓ **Onychomycose à *Candida***

Elle atteint préférentiellement les ongles des doigts mais ces atteintes sont rares aux orteils. Elle débute par un périonyxis et se traduit par une tuméfaction tendue, érythémateuse parfois douloureuse, entourant la tablette unguéale. La pression de l'œdème fait sourdre une sérosité, voire du pus. L'atteinte de l'ongle est secondaire; des dépressions transversales de son bord apparaissent au fur et à mesure des poussées évolutives. Un autre type d'atteinte est l'onycholyse dans laquelle la tablette de l'ongle n'adhère plus à son lit. Elle est le plus souvent chronique chez la femme ménagère ayant un contact prolongé avec l'eau [27, 28].

I.2.1.2.Candidoses des muqueuses

Ces candidoses se manifestent au niveau digestif, génital et urinaire.

✓ **Candidoses de l'appareil digestif**

Il s'agit de mycoses insidieuses qui se traduisent par un état érythémateux inflammatoire. Ces candidoses atteignent un ou plusieurs segments du tube digestif à savoir l'oropharynx, l'œsophage et la muqueuse gastro-intestinale [27, 28].

✓ **Candidoses oropharyngées**

Les manifestations les plus fréquentes de ce type de candidoses sont le « muguet » et la perlèche. En ce qui concerne le muguet, c'est une forme pseudomembraneuse localisée à la face interne des joues. Il peut intéresser toutes les muqueuses orales, et envahir le pharynx et l'œsophage chez l'immunodéprimé. Il débute par un érythème de la muqueuse, conduisant à des granulations blanchâtres qui vont confluer, pour donner des membranes blanc-jaunâtres d'où le nom de «muguet». Il est particulièrement fréquent chez le sujet infecté par le VIH où il est plus ou moins envahissant. Les signes fonctionnels sont une sécheresse, une sensation de goût métallique et de cuisson de la bouche. L'importance des signes fonctionnels chez les personnes vivant avec le VIH peut conduire à une réduction des apports nutritionnels liquides et solides majorant ainsi l'état de dénutrition. Quant à la perlèche ou chéilite angulaire, elle peut être unie ou bilatérale, il s'agit d'un intertrigo localisé au niveau de la commissure labiale. Elle correspond à une inflammation de la commissure labiale qui devient érythémateuse, fissurée, squameuse ou croûteuse pouvant s'étendre à la peau adjacente et au reste de la lèvre. Elle évolue souvent sous le mode subaigu ou chronique [27, 28].

✓ **Candidoses œsophagiennes**

Elles sont localisées au niveau de l'œsophage et surviennent généralement après une candidose oropharyngée surtout chez le sujet atteint du VIH/SIDA. Elles se présentent sous forme d'œsophagite avec dysphagie, brûlures rétrosternales, hoquet et anorexie. La candidose œsophagienne est l'une des infections opportunistes les plus fréquentes au cours de l'infection du SIDA [27, 28].

✓ **Candidoses gastro-intestinales**

Ce genre de mycose provoque des ulcérations au niveau des muqueuses gastriques et intestinales à l'origine de diarrhées fréquentes, inodores et liquides, pouvant entraîner des déshydratations notamment chez le nourrisson. Ce type de candidose est fréquente chez les sujets ayant reçu une antibiothérapie en particulier aux âges extrêmes de la vie [27, 28].

✓ **Candidose anale**

Cette infection mycosique se manifeste en particulier dans la zone péri anale et peut s'étendre aux fesses et aux plis inguinaux. Elle se traduit par un prurit intense avec une sensation de brûlure et un érythème suintant. Elle est fréquente chez les nourrissons où l'atteinte s'installe volontier sur une dermatite préexistante (dermatite fessière du nourrisson) [27, 28].

✓ **Candidoses génitales**

Ce type d'infection fongique est représenté essentiellement par les candidoses vulvo-vaginales chez la femme et par les balanites chez l'homme.

- **Vulvo-vaginites candidosiques**

Localisées au niveau vulvaire et au niveau de la muqueuse vaginale, ces mycoses sont caractérisées par un prurit et des brûlures associés à des leucorrhées d'abondance variable classiquement blanchâtres et « caillebotées ». Cependant, cet aspect n'est pas toujours retrouvé et les leucorrhées peuvent être absentes. Une dysurie et une dyspareunie sont souvent signalées. L'examen clinique peut retrouver un érythème et un œdème de la vulve, parfois des fissures ou des excoriations [27, 28].

- **Balanites candidosiques**

Elles sont parfois compliquées par une urétrite ou une cystite. Elle débute dans le sillon balano-préputial par un érythème qui va intéresser le gland et le prépuce. De petites vésicules sont présentes à leur surface, ainsi que des papules avec souvent des plaques blanchâtres. L'éruption peut s'étendre au pénis, au scrotum et à l'aîne chez l'obèse [27, 28].

✓ **Candidoses urinaires**

Les atteintes candidosiques de l'appareil urinaire se caractérisent par des infections urinaires hautes (reins et uretères) ou basses (vessie et urètre). Les localisations symptomatiques de l'appareil urinaire bas sont rares et se traduisent par des signes d'irritation vésicale avec dysurie, hématurie et douleurs sous-pubiennes. Les infections hautes, ascendantes, sont indiscernables des pyélonéphrites bactériennes; elles sont favorisées par une lithiase. La candidurie asymptomatique est le cas de figure prédominant. Elles concernent des patients hospitalisés le plus souvent sous sondes entraînant la colonisation de la sonde urinaire. La candidurie peut être le premier signe d'une colonisation profonde ou disséminée [27, 28].

I.2.2. Candidoses profondes ou systémiques

Les candidoses profondes sont des infections fongiques dues au passage de la levure du genre *Candida* dans le sang, point de départ de leur propagation à d'autres organes. Ainsi, on distingue trois types de candidoses systémiques à savoir: les candidémies, les candidoses invasives et les candidoses disséminées. Les candidémies sont des infections du sang dues à des levures du genre *Candida* tandis que, les candidoses invasives correspondent à l'atteinte d'un seul organe ne comportant pas habituellement de souches de *Candida*. Quant aux candidoses disséminées, elles sont caractérisées par l'atteinte d'au moins deux organes non contigus ne comportant pas de *Candida* normalement.

La symptomatologie des infections systémiques à *Candida* n'est pas spécifique. Ces infections fongiques systémiques se manifestent habituellement par une fièvre persistante et ne répondent pas à une antibiothérapie à large spectre.

A cela, il faut ajouter une dégradation de l'état général associée à des douleurs diffuses et une leucocytose. Cet état peut entraîner un choc septique conduisant à la mort du patient. Ces candidoses surviennent surtout chez des patients hospitalisés dans les unités de soins intensifs et spécialisés [27, 28].

II. EPIDEMIOLOGIE ET IMPACT DES CANDIDOSES SUR LA SANTE PUBLIQUE

L'épidémiologie des candidoses a considérablement évolué ces dernières années avec l'apparition d'infections invasives et de nouvelles espèces non-*albicans*, notamment, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* et *Candida famata* [29-31]. Certaines de ces espèces sont résistantes ou de sensibilité diminuée aux différentes classes d'antifongiques [18-23, 32-35]. Elles ont un impact majeur sur la mortalité et la morbidité, ainsi que sur la durée et le coût de l'hospitalisation des patients [10, 36]. De plus, l'augmentation des patients immunodéprimés et les transplantations d'organes, ont accentué l'incidence des candidoses [31].

II.1. Incidence des candidoses sur la santé publique

Depuis une vingtaine d'années, l'incidence des candidoses ne cesse d'augmenter. Cette augmentation est plus prononcée chez les groupes de patients spécifiques, en particulier ceux hospitalisés en réanimation.

Une augmentation similaire est également notée suite à des études basées sur la population.

En effet des études de surveillance de la population montrent que l'incidence des infections à *Candida* notamment des candidoses invasives est de

8 pour 100 000 habitants (8 /100 000) par an [1] soit plus de 400 000 cas recensés chaque année [2]. En dépit des progrès au niveau du diagnostic et du traitement des candidoses, ces infections possèdent encore un taux de mortalité élevé qui varie selon les études entre 40 et 60% [1, 5-10].

L'incidence de ces candidoses invasives varie d'un pays à l'autre. Pour l'illustrer, des études aux Etats-Unis montrent des taux d'incidence plus élevés (entre 8 et 26 /100 000 habitants) [1, 37,38] par rapport à ceux des pays européens. Dans ces pays, l'incidence des candidoses invasives est généralement moins élevée (en France, en Espagne, en suède elle est environ de 4 /100 000 habitants) [1, 10, 6, 7] sauf pour le Danemark (environ 9 /100 000 habitants) [1,38]. En plus de l'augmentation de la fréquence de ces infections, il y a également une modification de la répartition de l'incidence des agents pathogènes.

II.2. Distribution des espèces de *Candida*

Il a été déterminé que dans 95% des infections, les agents pathogènes en cause sont *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida famata* et *Candida krusei*. Parmi ces espèces, *Candida albicans* est encore l'agent pathogène le plus fréquent en dépit d'une diminution de son incidence [1, 5].

Récemment, de nouveaux agents antifongiques et de nouvelles stratégies de thérapie telles que la prophylaxie antifongique, le traitement préemptif et le traitement empirique ont commencé à être utilisés. Ces changements ont entraîné une modification des espèces de *Candida*, causant les infections invasives [1, 10]. L'incidence de *Candida albicans* a diminué dans de nombreux pays, en particulier chez les patients atteints de troubles immunosuppresseurs, tandis que celle des espèces autres que *Candida albicans* a augmenté. Jusqu'à une époque récente, *Candida albicans* était responsable de la majorité des infections ;cependant, les infections acquises dans les hôpitaux et dans les collectivités par des espèces non-*albicans* sont fréquentes aujourd'hui. Des

études montrent une diminution d'environ 20% des cas de candidoses invasives causées par *Candida albicans*. Entre la fin des années 1990 et 2010 le taux est en effet passé de 65% à 44%. On constate cependant, une augmentation de l'incidence de *Candida tropicalis* (de 7 à 11%) de *Candida parapsilosis* (de 6 à 17%) et de *Candida glabrata* (11 à 18%) est observée [1, 5].

II.2.1. Distribution géographique des espèces de *Candida*

Hormis *Candida albicans*, qui, malgré une baisse de sa fréquence reste l'espèce la plus présente dans les isolats de toutes les régions du globe, les résultats de quelques études relatives à la fréquence des candidoses montrent que l'incidence des *Candida* varie selon les régions géographiques. Par exemple, l'incidence de *Candida glabrata* est élevée en Amérique du nord (environ 29% des isolats) [1, 37,38], alors que les espèces couramment observées en Amérique latine et dans les pays d'Asie-Pacifique sont *Candida tropicalis* (entre 17 et 27% des isolats de ces régions) et *Candida parapsilosis* (16 à 24 % des isolats dans certains pays d'Asie pacifique et entre 14,1 et 38,5% en Amérique latine) [1, 39-41]. En l'Europe, *Candida glabrata* (avec des taux pouvant aller jusqu'à 25,8% en Angleterre) [1, 42] et *Candida parapsilosis* (jusqu'à 46,8% en Espagne) [1, 7] sont parmi les agents pathogènes les plus courants. L'incidence de *Candida parapsilosis* est aussi significativement plus élevée dans les pays méditerranéens [1, 6, 7].

II.2.2. Distribution des espèces dans les populations à risque

L'isolement et le taux de détection des espèces non-*albicans* varient selon les caractéristiques (l'âge, les maladies sous-jacentes, l'hospitalisation, etc.) de la population et des patients. Pour l'illustrer, *Candida parapsilosis* cause 30% des cas de candidémie chez les nouveau-nés, tandis que le taux est de 10 à 15% chez les adultes. *Candida glabrata* est l'un des agents infectieux communs aux patients âgés et néoplasiques. *Candida tropicalis* est plus communément observé

chez les patients atteints de leucémie et les patients neutropéniques. *Candidaparapsilosis* colonise la peau, et peut causer des infections liées au cathéter. *Candida krusei* est plus fréquent chez les patients bénéficiaires de souches hématopoïétiques cellulaires ou chez les patients atteints de leucémie neutropénique ayant reçu le Fluconazole en prophylaxie [1, 5, 43].

II.3. Facteurs de risque de survenue de quelques candidoses

II.3.1. Cas des candidoses profondes

Les facteurs favorisant la survenue des candidoses sont multiples. Les candidoses profondes sont favorisées par l'utilisation des cathéters centraux, la nutrition parentérale totale, les interventions chirurgicales notamment la chirurgie digestive, l'utilisation des traitements antibiotiques (pré-exposition aux anticandidosiques comme le fluconazole et certaines echinocandines par exemple) ou immunosuppresseurs (anticancéreux, corticothérapies) et les longs séjours en soins intensifs. De plus, les principaux facteurs liés à l'hôte ont des maladies sous-jacentes entraînant une immunodéficience (VIH/SIDA), la neutropénie, l'âge (vieillesse, prématurés) [1, 44].

II.3.2. Cas des candidoses oropharyngées

Elles sont favorisées par toutes altérations de la muqueuse buccale consécutive au port d'une prothèse, par la survenue d'un cancer et à une ulcération due à des cytotoxiques anticancéreux. D'autres facteurs notamment la corticothérapie, les antibiotiques à large spectre et les traitements immunosuppresseurs facilitent aussi la survenue de cette infection. Les candidoses oropharyngées sont les formes les plus courantes chez les personnes vivant avec le VIH. Ainsi environ 80% de ces patients développent une candidose orale à tous les stades de la maladie.

Le passage vers une candidose clinique est l'un des meilleurs marqueurs de l'évolution de la maladie. L'importance des signes fonctionnels chez les personnes vivant avec le VIH conduit à une réduction des apports liquides et solides majorant la dénutrition et peut être responsable d'une inobservance du traitement [27]. Une étude récente menée en Côte d'Ivoire chez 151 personnes vivant avec le VIH et porteuses de candidoses oropharyngées a montré la prédominance de l'espèce *Candida albicans* [45].

II.3.3. Cas des candidoses cutanées

Les candidoses cutanées sont des formes de mycoses communes favorisées par l'humidité et la macération. L'atteinte se fait préférentiellement au niveau des plis chez le sujet en surpoids [27]. Cette forme clinique peut résulter de l'extension d'une candidose digestive ou génitale avec des facteurs favorisant tels le jeune âge, la vieillesse, le diabète, la prise d'antibiotiques et de corticoïdes [27]. En outre, certaines professions et occupations favorisent la survenue d'un intertrigo à *Candida* localisé au niveau des mains, c'est le cas chez les cuisiniers, les aides ménagères et les blanchisseurs.

II.3.4. Cas des onychomycoses à *Candida*,

Dans les onychomycoses à *Candida* la prédominance féminine est nette. En effet, les femmes sont plus exposées aux principaux facteurs de risque locaux en raison des contacts prolongés, répétés avec l'eau et les produits d'entretien et de l'abus des soins de manucure. La contamination liée le plus souvent à l'espèce *Candida albicans*, résulte d'une auto-inoculation à partir d'un foyer digestif ou génital [27].

II.3.5. Cas des candidoses vulvo-vaginales

La candidose vulvo-vaginale est l'une des infections gynécologiques la plus fréquente chez la femme en période d'activité sexuelle. On estime qu'entre 40 % et 75% des femmes connaîtront au moins un à plusieurs épisodes de candidoses vaginales durant leur vie [46]. Rares avant la puberté, sa prévalence décroît après la ménopause, sauf chez les femmes sous traitement hormonale de substitution. De plus la candidose vaginale est suspectée de favoriser l'infection du VIH/SIDA chez les femmes à cause de la réaction inflammatoire au niveau de la muqueuse [47].

Au vue de ce qui précède nous pouvons affirmer que les infections candidosiques constituent un véritable problème de santé publique car elles touchent de nombreuses couches sociales professionnelles et affectent aussi bien les sujets immunocompétents que les sujets immunodéprimés. De plus, elles compliquent la prise en charge thérapeutique et nutritionnelle de personnes vivant avec le VIH/SIDA.

III. GENERALITES SUR TROIS ESPECES DU GENRE CANDIDA : *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida famata*.

Les espèces du genre *Candida* sont des levures asexuées classées parmi les fungi imperfecti [48]. Ce genre comporte environ 248 espèces et 8 biovars dont actuellement 23 espèces ont été reconnues pathogènes pour l'homme [49]. L'espèce prédominante à savoir *Candida albicans* est le plus souvent isolée au niveau des muqueuses vaginales et/ou oropharyngées. A côté de cette espèce, d'autres espèces émergentes telles que *C. tropicalis*, *C. famata*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. lusitanae*, ont vu leur prévalence se modifier au fil des années [49]. Même si *C. albicans* reste la levure généralement mise en cause, son statut est passé d'un quasi-monopole dans les années 1970 à une faible majorité dans les années 1990. L'ensemble des espèces non-*albicans* représente maintenant moins de 50 % des infections sévères. Ainsi, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, représentant chacun 10 à 20 % des espèces suivant les études [49].

III.1 *Candida albicans*

L'espèce *Candida albicans* est une levure cosmopolite, commensale des muqueuses oropharyngées, gastro-intestinales et génito-urinaires. Elle peut occasionnellement coloniser la peau [48].

III.1.1 Morphologie, Organisation cellulaire et moléculaire

C'est une levure non capsulée, non pigmentée, et aérobie. Cette levure diploïde, dont le matériel génétique se répartit en huit chromosomes, se reproduit de façon asexuée par bourgeonnements multilatéraux d'une cellule mère, formant ainsi des colonies blanches crémeuses. Au niveau morphologique (**Figure 1**), cette levure peut mesurer 3 à 15 μm , et est caractérisée par un polymorphisme qui lui permet de se soustraire aux défenses liées à l'immunité

cellulaire. En effet, certains paramètres tels que le pH, la température ou encore la richesse du milieu de culture influencent l'aspect morphologique que peut prendre *Candida albicans*[48-50]. Ainsi, trois aspects morphologiques peuvent être rencontrés : la forme blastospore, ronde ou ovale, la forme pseudomycélium et la forme mycélium vrai, champignon filamenteux, spécifique de l'espèce *C. albicans* ; cette forme favorise l'invasion des tissus et des organes de l'hôte [48-50]. *Candida albicans* possède tous les organites intracellulaires caractéristiques des eucaryotes à savoir, un noyau délimité par une double membrane nucléaire et renfermant huit chromosomes, un nucléole, un réticulum endoplasmique, un appareil de Golgi. La seule structure différenciant la levure d'une cellule eucaryote « classique » est la présence d'un système vaculo-vésiculaire. Ce système, évoluant en relation avec le cycle et la division cellulaire,est impliqué en majeure partie dans la synthèse de la paroi [48-50].

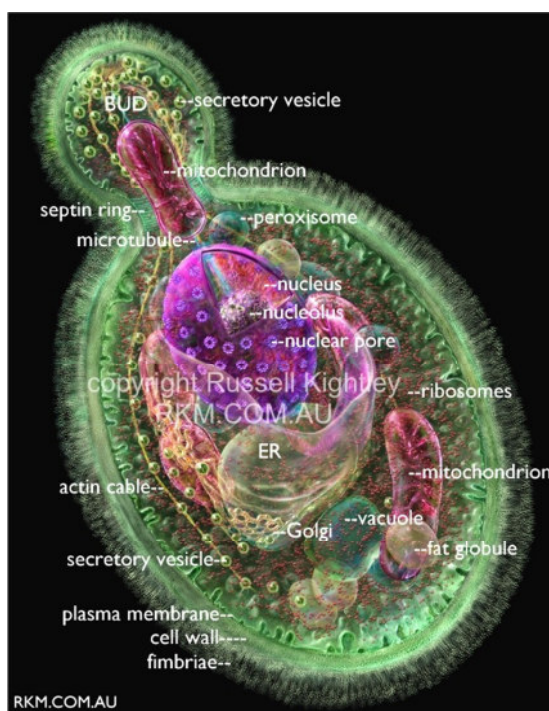


Figure1 : Morphologie, organisation cellulaire et moléculaire de *C. albicans* [51]

III.1.2 Mécanismes de pathogénicité et facteurs de virulence

De façon générale, le rôle infectieux de *C.albicans*, pathogène opportuniste, semble être favorisé par une combinaison de facteurs liés aux statuts immunologiques et physiologiques de l'hôte, ainsi qu'à des facteurs liés au microorganisme, plutôt qu'à un facteur de virulence unique. Les infections candidosiques sont ainsi probablement initiées par une diminution des défenses de l'hôte qui modifie l'équilibre de commensalisme au profit de la levure, et entraîne le basculement du stade de colonisation à celui de l'infection [50].

Les infections de la peau et des muqueuses telles que les candidoses vaginales par exemple, sont principalement dues à des modifications du pH et de l'environnement microbien, alors qu'une atteinte systémique est habituellement associée à une insuffisance des défenses de l'hôte, telle que celle présentée par les patients hospitalisés en cancérologie soumis à une chimiothérapie ou à une antibiothérapie à large spectre. La séquence des événements qui contribuent à l'installation de *Candida albicans* chez son hôte peut se résumer en trois étapes-clés à savoir l'adhérence et colonisation, l'invasion au niveau des tissus et enfin la multiplication et survie chez l'hôte [50]. Plusieurs facteurs peuvent expliquer la virulence de *Candida albicans* :

- ✓ l'adhérence aux surfaces ;
- ✓ la formation de mycéliums vrais et de pseudomycéliums ;
- ✓ l'interférence avec la phagocytose ;
- ✓ l'interférence avec le complément ;
- ✓ les enzymes.

III.2 *Candida tropicalis*

L'espèce *Candida tropicalis* est une levure apparentée aux ascomycètes, décrite pour la première fois en 1923 par Berkhout. Cette levure représente 25% des isolats de levures du genre *candida* en pathologie humaine. Il a été identifié comme l'espèce la plus répandue des *Candida non-albicans* [52].

III.2.1 Morphologie, Organisation cellulaire et moléculaire

Cette levure a une forme variable, ronde à allongée et ces colonies poussent rapidement. Elles sont crémeuses, blanches, lisses ou légèrement plissées (**Figure 2**). Le pseudomycélium peut être absent, rudimentaire ou abondant et il y a parfois présence de vrai mycélium. La reproduction se fait par bourgeonnement multilatéral. Un milieu chromogène (*Albicans ID*) permet de les identifier, les colonies sont de couleur rose. *Candida tropicalis* est isolé dans la nature, le sol, les végétaux et l'eau. Son pouvoir pathogène et son génome sont comparables à celui du *Candida albicans*. [4, 53]

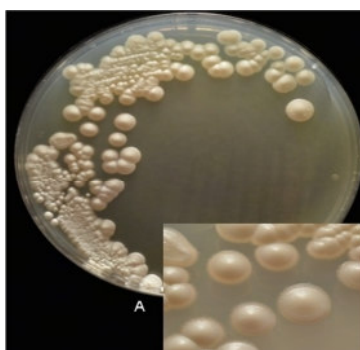


Figure 2 : Colonies de *C. tropicalis* sur milieu Sabouraud agar à 37 °C [54]

III.2.2-Mécanisme de pathogénicité et facteurs de virulence

Le rôle pathogène de *Candida tropicalis* est classiquement proche de celui de *Candida albicans*. Il s'agit d'un pathogène opportuniste, qui se développe en présence de certains facteurs favorisant propres à l'hôte et au champignon. La séquence des événements qui contribue à l'installation de *Candida tropicalis* chez son hôte peut se résumer en trois étapes clés, à savoir l'adhérence et colonisation, l'invasion au niveau des tissus et enfin la multiplication et survie chez l'hôte [52-53].

Plusieurs facteurs peuvent expliquer la virulence de *Candida tropicalis* comme de *Candida albicans* :

- ✓ l'adhérence aux surfaces ;

- ✓ la formation de mycéliums vrais et de pseudomycéliums ;
- ✓ l'interférence avec la phagocytose ;
- ✓ l'interférence avec le complément ;
- ✓ les enzymes.

III.3-*Candida famata*

Il s'agit d'une levure également appelé *Debaryomyces hansenii* pour la forme sexuée (ou téléomorphe). C'est une levure hémiascomycète fréquemment isolée de divers substrats naturels et divers fromages. Cette espèce est le plus souvent responsable de candidémie, en particulier sur cathéter et plus rarement d'autres infections profondes. Cette levure répandue dans le milieu extérieur est isolée principalement de la peau chez l'homme. Elle est relativement fréquente dans cette localisation où elle représente 6,3% des levures isolées [55].

III.3.1 Morphologie, Organisation cellulaire et moléculaire

Cette espèce se présente sous forme de levure et produit de petites blastospores ovoïdes de 2 à 5µm, en se multipliant par bourgeonnement. Le pseudomycélium est généralement absent ou rudimentaire. Les colonies de *Candida famata* ressemblent à celle de *Candida albicans* sur agar (**Figure 3**). La différence se situe au niveau des pseudohyphes qui sont absents chez *Candida famata*. Par ailleurs, sur milieu standard les colonies de *Candida famata* se présentent sous la forme de colonies glabres de couleur blanche ou beige. L'espèce *Candida famata* est organisée en 7 chromosomes nucléaires qui comportent tous un centromère [56-57].

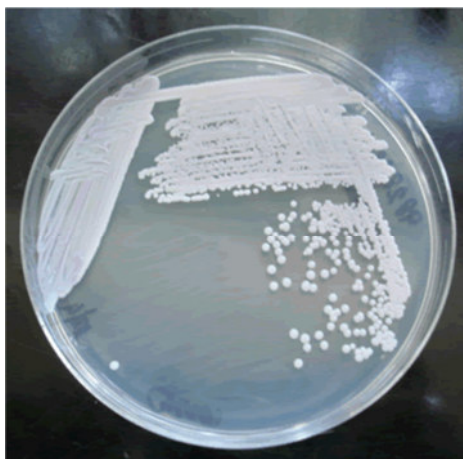


Figure 3 : Colonies de *C.famata* sur milieu Sabouraud agar 37 °C [58]

III.3.2-Mécanisme de pathogénicité et facteurs de virulence

Cette espèce longtemps considérée comme non pathogène, est de plus en plus impliquée dans les candidémies nosocomiales en particulier sur cathéter chez les immunodéprimés. En effet, l'absence de certains antigènes de surface dont le rôle dans la virulence a été démontré chez *C. albicans* ne laissait pas présager une virulence élevée chez *C. famata*. Plusieurs facteurs impliqués dans la virulence, chez les autres espèces de *Candida*, ont été également identifiés chez *C. famata*. Il s'agit entre autres de:

- ✓ la capacité d'adhérer aux cellules hôtes ;
- ✓ la sécrétion d'hydrolases qui déterminent ses capacités d'envahissement des tissus de l'hôte ;
- ✓ la production d'enzyme à activité hémolytique ;
- ✓ l'osmotolérance.

L'espèce *Candida famata* s'avère être un pathogène opportuniste, rarement responsable de candidose. Elle représente seulement 0,2% à 2% des isolats prélevés dans les surveillances antifongiques [59].

III.4- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES MYCOSES

Les symptômes cliniques suffisent souvent à diagnostiquer les candidoses cutanées, vaginales et oro-pharyngiennes.

En cas de doute, deux types d'analyses sont conduits :

- Le diagnostic mycologique;
- Le diagnostic immunologique.

III.4.1. Diagnostic mycologique

III.4.1.1. Prélèvement

Le prélèvement se fait après désinfection des lésions à l'éther. On prélève avec une lame de bistouri stérile des squames, des fragments de peau. Tous ces prélèvements se font avec du matériel stérile et sont recueillis dans des boîtes de pétri stériles.

Le prélèvement des lésions cutanées et des muqueuses se fait par écouvillonnage:

- Le prélèvement vaginal se fait après la pose d'un spéculum non lubrifié, au niveau du cul-de-sac postérieur du vagin par écouvillonnage;
- Lorsqu'il s'agit d'un onyxis, on fait un grattage à la périphérie des lésions pour avoir des poudres. S'il y a périonyxis, très souvent il y a du pus sur le pourtour de la lésion. Le pus est recueilli avec un écouvillon stérile;
- Pour les lésions buccales, on ne pourra utiliser que l'écouvillon. Il faudra s'assurer que le prélèvement est fait loin d'un repas ou d'une prise de boisson, éventuellement après un temps d'arrêt suffisant (au moins 2 semaines) d'un traitement antifongique comme tout prélèvement mycologique en général. Il faut écouvillonner pour récolter les squames humides ou l'enduit blanc des lésions buccales.

III.4.1.2. Examen direct

L'observation entre lame et lamelle du prélèvement dans une goutte de sérum physiologique stérile (ou après coloration au lugol pour les selles ou traitement par la potasse à 20 % pour les squames et les phanères) permet de mettre en évidence des levures bourgeonnantes avec ou sans pseudo filaments.

III.4.1.3. Culture et isolement des colonies

Pour l'isolement des levures la culture se fait sur différents milieux :

- Le milieu Sabouraud gélosé sans antibiotique.

C'est le milieu de référence des champignons pathogènes ou saprophytes. Mais, il n'est pas à l'abri de contaminants bactériens.

- Le milieu Sabouraud gélosé additionné d'antibiotique à large spectre (Chloramphénicol) ou milieu SC.

L'addition de chloramphénicol permet d'éliminer certaines bactéries associées.

- Le milieu Sabouraud gélosé avec antibiotique (Chloramphénicol) et antiseptique (Actidione[®]) ou milieu SAC.

Ce milieu permet déjà un début d'identification des levures car l'Actidione[®] inhibe la croissance de certaines espèces de *Candida*. Les produits pathologiques sontensemencés sur ces milieux, coulés en plan incliné ou sur une boîte de pétri par un ensemencement en strie ou en point. Puis, on incube à l'étuve entre 30°C et 37°C.

La lecture se fait au bout de 24 à 72 heures.

L'isolement d'une levure n'est pas toujours significatif de sa pathogénicité. Le résultat de la culture est à discuter en fonction des autres éléments du diagnostic.

III.4.1.4. Identification des levures

III.4.1.4.1. Examen macroscopique des colonies

Après 24 à 48 heures, on obtient des colonies crémeuses, luisantes ou mates, de couleur blanchâtre.

Une étape de confirmation consiste en un examen direct dans du bleu coton ou du sérum physiologique.

L'identification des levures se fait par des tests effectués dans un ordre précis.

III.4.1.4.2. Test de blastèse ou test de filamentation en sérum ou encore test de TASHDJIAN

Le but est d'obtenir des levures du genre *Candida*, des tubes germinatifs au bout de 3 heures à 37°C dans un sérum humain ou animal frais.

Une suspension homogène d'une à deux colonies de levures de primo isolement sur le milieu de Sabouraud est réalisée dans 0,5 à 1 ml de sérum humain ou animal frais.

Après 3 heures d'incubation à 37°C à l'étuve, on examine une à deux gouttes de suspension au microscope optique.

- S'il y a formation de tube germinatif de longueur (L) égale à au moins trois fois le diamètre de la forme levure ($L=3D$), il s'agit de *Candida albicans*;
- Si l'on observe des levures bourgeonnantes ou des tubes germinatifs courts ($L<3D$), on a alors des levures du genre *Candida*, mais pas l'espèce *albicans*;
- Si l'on note l'absence de bourgeonnement ($L=0$), la levure n'appartient pas au genre *Candida*.

En résumé, le test est considéré comme positif, si 70 % des levures présentent un tube de germination flexueux dont la longueur atteint au moins trois fois celle du diamètre de la levure [7].

III.4.1.4.3. Test de chlamydosporulation

Il se fait sur des milieux relativement pauvres en éléments nutritifs tels que : - Le milieu RAT (riz, agar-agar, tween 80);

- Le milieu PCB (pomme de terre, carotte, bile).

Le principe est basé sur la production de chlamydo-spores en milieu pauvre, créant ainsi des conditions difficiles (anaérobiose) de survie du champignon.

On obtient de grosses spores terminales ou intercalaires à paroi épaisse portées par des filaments. Ce sont des formes de résistance des levures.

En pratique, le milieu est coulé soit sur lame, soit dans des boîtes de Pétri de 55 mm de diamètre. On réalise une suspension d'une colonie de levures dans 1 ml d'eau distillée stérile.

Une goutte de cette suspension est déposée au centre de la boîte de pétri et est recouverte d'une lamelle stérile. La boîte est examinée par transparence après 24 à 48 heures d'incubation à 27°C.

Si l'observation au microscope montre :

- L'absence de pseudo mycéliums et de chlamydo-spores, la levure n'appartient pas au genre *Candida* ;
- La présence de pseudo mycéliums sans chlamydo-spores faisant environ 15 µm de diamètre et ayant une paroi épaisse réfringente, la levure correspond au genre *Candida* ;
- La présence de pseudomycéliums et de chlamydo-spores, la levure est identifiée comme étant *Candida albicans*.

III.4.1.4.4. Tests biochimiques

Ils permettent une identification plus spécifique des différentes espèces :

- L'auxanogramme ou test d'assimilation des sucres et des bases azotées ;
- Le zymogramme ou test de fermentation des sucres.

- La réduction des sels de tétrazolium sert à vérifier l'absence d'association de levure ou à confirmer un diagnostic. Cette réaction est utile pour identifier *Candida albicans* et *Candida tropicalis*.

En outre, on peut utiliser la sensibilité de la souche à l'actidione. Il existe sur le marché de très nombreux types de galeries proposant des clés d'identification informatisées (système API 32C[®], Fungiscreen[®], Auxacolor[®]) [7].

III.4.1.4.5. Sérotypage

Il existe chez l'espèce *Candida albicans* deux sérotypes : A et B, correspondant à des structures antigéniques de surfaces différentes [22].

Les sérotypes peuvent être identifiés par agglutination avec des sérums mono-spécifiques. L'intérêt est épidémiologique, biochimique et thérapeutique.

Un sérotype AB a cependant été observé par OUHON *et al.* dans une étude effectuée à Abidjan [52].

III.4.2. Diagnostic immunologique

Dans les atteintes viscérales, le diagnostic se fait :

- Soit par la recherche d'anticorps avec les méthodes d'électrosynérèse, d'immunodiffusion, d'électroimmunophorèse et d'immunofluorescence;
- Soit par la recherche d'antigènes circulants (chez les immunodéprimés).

IV. CHIMIOThERAPIE ANTI-CANDIDA : LES AZOLES ANTIFONGIQUES

IV.1 Définition - Structure

Les azolés constituent une famille relativement homogène d'antifongique de synthèse totale, possédant des activités thérapeutiques de nature fongistatique. Du point de vue de leur constitution chimique, ils possèdent tous dans leurs molécules respectives un hétérocycle pentagonale porteur de deux atomes d'azote (imidazole) ou trois atomes d'azote (triazole) d'où leur nom d'azolés[28, 60-61]. Cet hétérocycle azoté est le plus souvent relié à une chaîne latérale de type β -arylalkyloxy β -dichlorophényléthyl au niveau de l'atome d'azote en position 1 (**Figure 4**).

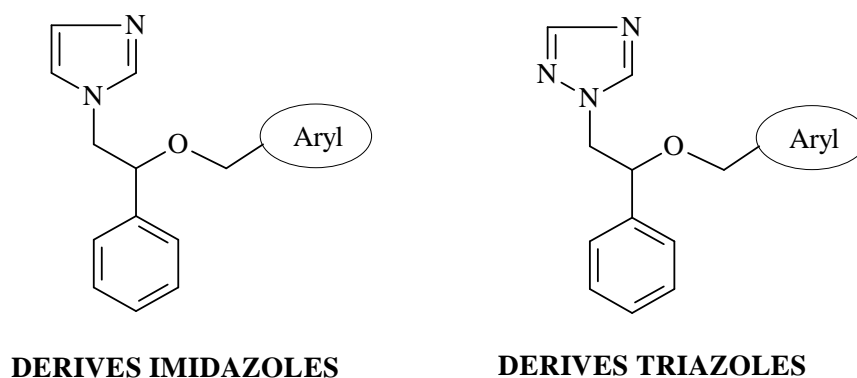


Figure 4 : Structure générale des azolés antifongiques

IV.2. Origine et développement de série

L'histoire des antifongiques azolés commence en 1944 avec la mise en évidence par Woolley [62] des activités antifongiques du 1-(4-chlorobenzyl)-2-méthyl benzimidazole ou Chlormidazole. Mais ce n'est qu'en 1958 que ce dernier sera utilisé en médecine humaine en tant que premier médicament

antifongique de synthèse totale. Très vite le Chlormidazole montra des limites d'utilisation notamment son activité uniquement par voie locale et non générale. Dès lors, d'intenses investigations pour la mise au point d'antifongiques plus efficaces conduiront à la suppression de l'homocycle benzénique du noyau benzimidazole et à l'avènement en 1967, des imidazolés antifongiques de première génération en thérapeutique. Ces derniers, bien qu'actifs par voie systémique, vont cependant présenter deux inconvénients majeurs à savoir :

- ✓ un puissant effet d'induction enzymatique à l'égard des autres médicaments ;
- ✓ un effet de premier passage hépatique non négligeable, de sorte qu'ils seront eux aussi utilisés préférentiellement par voie locale.

En 1977, d'autres pharmacomodulations aboutiront à la découverte des analogues structuraux des imidazolés de première génération. Ces molécules se sont révélées être de puissants antifongiques en raison de leur grande efficacité dans les mycoses systémiques par voie orale et parentérale. Toutefois, à l'instar des imidazolés de première génération, les analogues structuraux présentent des inconvénients, notamment une faible biodisponibilité et un faible taux plasmatique nécessitant des doses élevées et rapprochées. De sorte qu'en pratique, ceux-ci seront également réservés à l'usage local à l'exception du Kétoconazole.

Les nouvelles variations structurales entreprises en série des imidazolés antifongiques aboutiront en 1985, au remplacement du noyau imidazole par un isostère triazolique et à l'avènement des antifongiques triazolés, qui se révélèrent être plus stables à la métabolisation et actif dans les mycoses systémiques tant par voie orale que par voie parentérale à l'instar du Fluconazole.

IV.3. Classification - Produits utilisés

Les azolés antifongiques sont classés en fonction de la nature de leur hétérocycle azoté d'une part en dérivés imidazolés et leurs analogues structuraux et, d'autre part en dérivés triazolés et leurs analogues structuraux.

IV.3.1 Les imidazolés antifongiques et analogues structuraux.

Deux sous-classes sont identifiées : les aryl-phénylméthylimidazolés et les β -arylalkyloxy β -dichlorophényléthylimidazolés.

✓ Aryl-phénylméthylimidazolés(Figure 5)

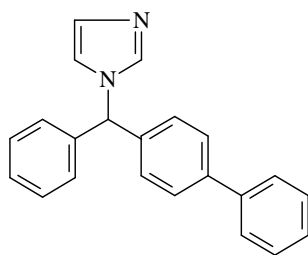


Figure 5 : Structure du Bifonazole

✓ β -arylalkyloxy β -dichlorophényléthylimidazolés(Figure 6)

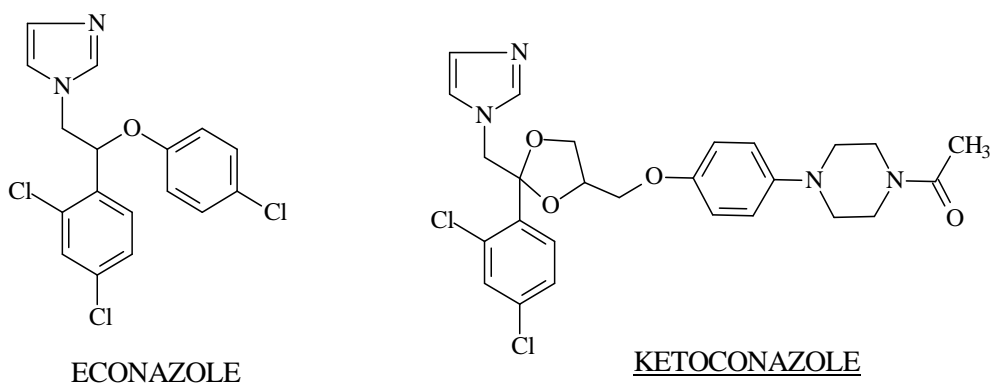


Figure 6: Structure de quelques β -arylalkyloxy β -dichlorophényléthylimidazolé

IV.3.2 Les triazolés antifongiques et leurs analogues structuraux (Figure 7).

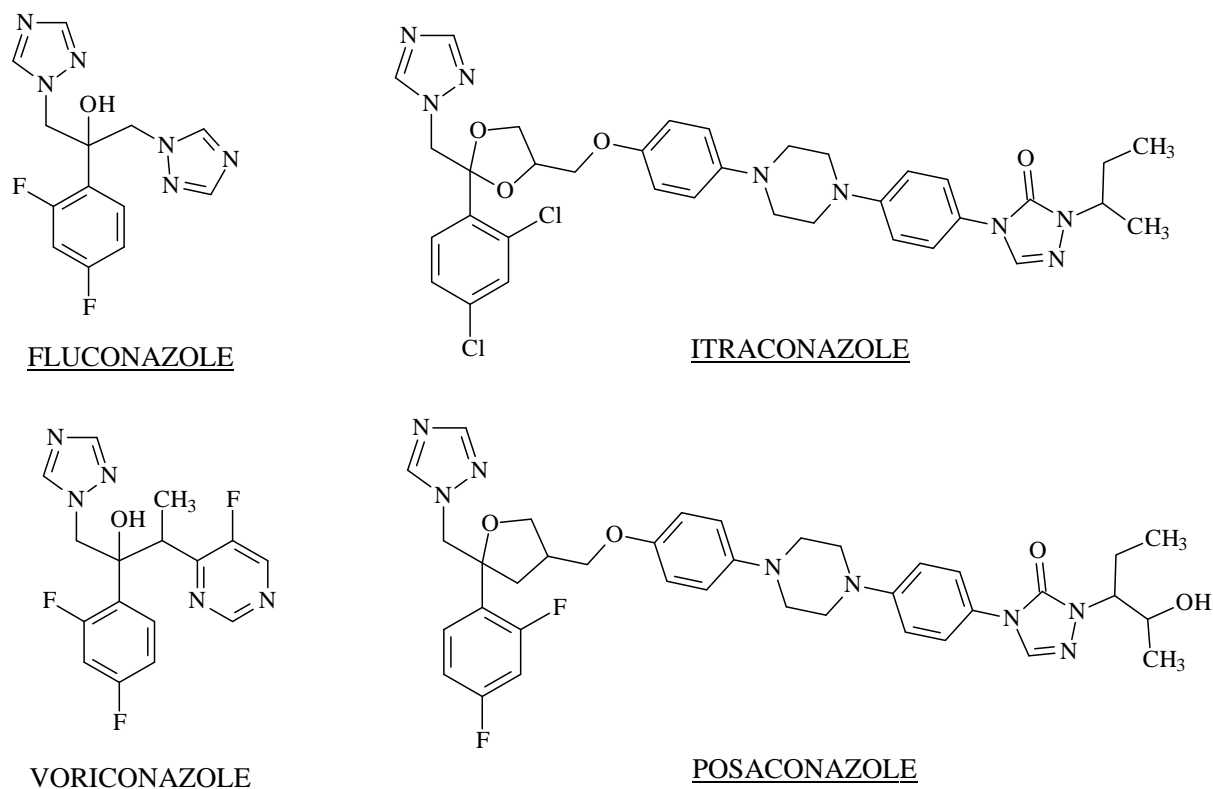


Figure 7: Structures de quelques triazolés antifongiques

Une classification pharmacothérapeutique des azolés antifongiques permet de distinguer ceux qui sont utilisés pour les traitements mycosiques locaux et ceux à usage systémique :

- azolés antifongiques à effet locale : ils regroupent généralement les dérivés imidazolés, excepté le Kétoconazole,
- azolés antifongiques à effet systémique : ce sont tous les dérivés triazolés antifongiques.

IV.4 Mécanisme et spectre d'action

Les azolés antifongiques agiraient au niveau des stérols membranaires en bloquant la biosynthèse de l'ergostérol par suite de l'inhibition de 14 α -stérol déméthylase enzyme à cytochrome P-450, à l'origine de la transformation du lanostérol en ergostérol, indispensable à l'édification de la membrane des champignons.

La réaction de nature oxydative se déroulerait par suite de l'interaction entre les azolés au niveau de leur atome d'azote pyridinique en position 3 ou 4 et le fer hémique du cytochrome P-450. Ce complexe ainsi formé serait à l'origine du blocage du site d'occupation de l'oxygène, d'où l'action oxydative. Cette dernière se traduirait par une déplétion en ergostérol et une accumulation du lanostérol et d'autres stérols méthylés en position 14.

Ces changements rendent la membrane plus fragile et altèrent l'activité de plusieurs enzymes liées à la membrane à l'origine des activités fongostatiques des azolés.

Ce mécanisme d'interaction des azolés avec le cytochrome P-450 tant chez les microorganismes que chez les mammifères serait responsable des effets indésirables et de l'hépatotoxicité imputés à certains azolés (Kétoconazole).

Les antifongiques azolés présentent un spectre d'action large incluant les levures du genre *Candida* sauf *Candida krusei*, les champignons dimorphes, *Cryptococcus neoformans*, les dermatophytes et le genre *Aspergillus* dont la sensibilité est inconstante d'une molécule à une autre.

IV.5. Contre-indications des azolés antifongiques

Les azolés antifongiques seront contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, d'allergie à ces médicaments, chez la femme enceinte et la femme en période d'allaitement.

IV.6. Effets indésirables des azolés antifongiques

Les antifongiques azolés présentent de nombreux effets indésirables : une hépatotoxicité au long court, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des troubles neurologiques et des troubles cutanéomuqueux à type d'allergies.

V. PLACE DES TRIAZOLES ANTIFONGIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES CANDIDOSES.

Les agents antifongiques systémiques qui ont montré leur efficacité pour le traitement de la candidose comprennent quatre grandes catégories: les polyènes (amphotéricine B, nystatine), les triazolés (le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole), les échinocandines (la caspofungin, l'anidulafungine et la micafungine) et la flucytosine[12].

De par leur large spectre et leur activité fongicide, les antifongiques triazolés sont fréquemment recommandés et prescrits dans le cadre de la prise en charge des infections fongiques invasives. Ils sont indiqués en première ligne dans les traitements préventifs et/ou curatifs de ces infections (en particulier les candidoses et aspergilloses) [12-17].

V.1. Thérapie prophylactique

V.1.1. Le Fluconazole

Le Fluconazole occupe le premier rang des triazolés et des antifongiques les plus utilisés dans la prophylaxie contre les candidoses invasives et les candidoses des muqueuses [12-16] notamment :

- chez les patients adultes à haut risque hospitalisés en soins intensifs à la posologie de 400 mg (6 mg/kg) par jour [12, 15] ;
- chez les patients atteints par le VIH et exposés à une candidose oropharyngée et œsophagienne [16] ;
- en post-opératoire pour les receveurs de greffe de foie, de pancréas, et les patients ayant subi une greffe à haut risque de l'intestin grêle à la posologie de 200-400 mg (3-6 mg /kg) par jour pendant 7 à 14 jours [12, 14] ;
- en post-opératoire abdominale et pour des perforations gastro-intestinales récurrentes ou des fuites anastomotiques intestinales à la posologie de 400 mg (6 mg/kg) par jour [13] ;
- chez les patients neutropéniques notamment ceux dont la neutropénie a été induite par la chimiothérapie à la posologie de 400 mg (6 mg/kg) par jour [12]. Le traitement prophylactique avec le Fluconazole doit débuter à temps, avant l'apparition de la neutropénie attendue ;
- pour les receveurs de greffe de cellules souches présentant un risque de neutropénie à la posologie de 400 mg (6 mg /kg) par jour [12, 14] ;
- en néonatal pour les nouveau-nés dont le poids est inférieur à 1000g présentant de hauts risques de candidoses invasives, à la posologie de 6 mg/kg, 2 fois par semaine, en intraveineuse ou par voie orale et chez l'enfant sous chimiothérapie allogénique HSCT [12, 15].

V.1.2. Le Posaconazole

Le Posaconazole, disponible uniquement sous forme de suspension buvable, est majoritairement prescrit dans la prophylaxie des infections fongiques invasives notamment [12, 14, 17] :

- chez les patients recevant une chimiothérapie d'induction de la rémission pour une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD), connus pour induire une neutropénie prolongée et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives, à la posologie de 200 mg, 3 fois par jour [12] ;
- chez les receveurs (enfants ou adultes) de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur à forte dose pour la maladie du greffon contre l'hôte et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives, à la posologie de 200 mg, 3 fois par jour [14, 15].

V.1.3. Le Voriconazole

Le Voriconazole est recommandé chez les receveurs de greffe (enfants ou adultes) de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) pendant la phase neutropénique et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives, à la posologie de 200 mg 3 fois par jour [14, 15].

Le Voriconazole et le Posaconazole sont souvent utilisés comme alternatives au Fluconazole ou en deuxième intention en cas notamment de résistance au Fluconazole de certaines souches de *Candida* (*Candida krusei*, *Candida glabrata*) [12, 13, 17].

V.1.4. L'Itraconazole

L'Itraconazole est une molécule de synthèse qui a démontré son efficacité en particulier chez l'immunodéprimé [17]. En effet, même si elle est moins bien tolérée, elle peut être recommandée comme une alternative intéressante au Fluconazole et au Posaconazole pour la prophylaxie des infections mycosiques chez les patients immunodéprimés, ou recevant une chimiothérapie, ou une greffe (CSH) qui induit une neutropénie. La posologie est de 200 mg, 2 fois par jour [12, 14, 15].

V.2. Thérapie curative

Les azolés ne doivent pas être utilisés pour le traitement empirique chez les patients qui ont reçu un azolé en prophylaxie. Le traitement antifongique empirique doit être envisagé pour les patients malades présentant des facteurs de risque de candidose invasive et dont la cause de la fièvre n'est pas connue; et il devrait être fondé sur une évaluation clinique des facteurs de risque [12].

V.2.1. Le Fluconazole

Le fluconazole est l'antifongique le plus recommandé en première intention:

- dans le traitement des candidoses oropharyngées à la posologie de 100 mg par jour pendant 7 à 14 jours [14, 16] ;
- dans les candidoses œsophagiennes par voie orale à la posologie de 200 mg par jour pendant 14 à 21 jours [14, 16] ;
- à forte dose dans la prise en charge des candidoses oropharyngées et œsophagiennes réfractaires [14, 16] ;
- dans la prévention des candidoses oropharyngées et œsophagiennes réfractaires si la souche de *Candida y* est sensible à la dose de 100 à 200 mg, 3 fois par semaine ou 50 à 100 mg par jour [16] ;

- dans le traitement de la candidose invasive chez les patients adultes non neutropéniques, à la posologie de 800 mg (12 mg/kg) dose de charge, ensuite 400 mg (6 mg/kg) par jour [12, 13] et chez les enfants à la posologie de 12 mg / kg par jour, avec une dose de charge de 25 mg / kg [12, 15] ;
- dans le traitement empirique de la candidose invasive présumée chez les patients adultes non neutropéniques, dose de charge de 800mg (12 mg /kg), puis 400mg (12 mg /kg) par jour [12, 13] ;
- dans la candidurie, notamment chez les patients immunodéprimés lorsque l'espèce de *Candida* est identifiée comme sensible [12, 16].

Le Fluconazole est également souvent recommandé comme alternative dans la prise en charge ou le traitement empirique de la candidose invasive chez les patients neutropéniques n'ayant pas eu d'exposition récente aux azolés, à la dose de charge de 800mg (12 mg /kg), puis 400mg(6 mg /kg) par jour [12].

V.2.2. Le Voriconazole

Le Voriconazole est après le Fluconazole, le triazolé le plus recommandé en première intention notamment [12-14] :

- dans le traitement des candidoses invasives résistantes au Fluconazole (candidoses à *Candida krusei*, ou *Candida glabrata*) à la posologie de 400 mg (6 mg/kg), 2 fois par jour pour deux doses et ensuite 200 mg (3mg/kg) par jour,
- dans le traitement empirique de la candidose invasive présumée chez les patients neutropéniques, à la posologie de 400 mg (6 mg/kg) deux fois par jour pour deux doses, ensuite 200 mg (3 mg/kg) par jour, administration par voie intraveineuse.

V.2.3. Le Posaconazole

Le Posaconazole est recommandé dans la candidose oropharyngée et œsophagienne en traitement de première intention chez les patients avec une pathologie sévère ou chez les patients immunodéprimés chez qui une réponse faible à un traitement local est attendue [12, 17]. Le caractère réfractaire est défini par la progression de l'infection ou l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours de traitement par un antifongique efficace aux doses thérapeutiques (Ex : Fluconazole ou Nystatine) [12].

V.2.4. L'Itraconazole

L'Itraconazole est utilisé en deuxième intention dans le traitement empirique de la candidose invasive présumée chez les patients neutropéniques, à la posologie de 200 mg (3 mg/kg), deux fois par jour [12]; et en première ligne dans le traitement des candidoses oropharyngées et œsophagiennes réfractaires, à la dose minimale de 600 mg par jour [12, 16].

VI. RESISTANCES AUX AZOLES ANTIFONGIQUES

Presque toutes les classes d'agents antifongiques systémiques actifs disponibles à ce jour, comme les polyènes (amphotéricine B), les azolés, les flucytosines, et les plus récents les échinocandines contribuent à réduire des infections fongiques invasives. Néanmoins, le taux d'échec d'antifongiques est élevé et l'émergence de souches fongiques résistantes est une préoccupation majeure en particulier pour les souches capables de présenter une résistance aux antifongiques les plus recommandés et les plus couramment prescrits [63].

En effet, la large utilisation des triazolés recommandés dans le traitement primaire (Fluconazole et Voriconazole) et le traitement prophylactique (Fluconazole et Posaconazole) des infections invasives causées par les espèces du genre *Candida* [12-17] a conduit à l'émergence d'une résistance *in vitro* de

Candida et d'autres isolats fongiques au Fluconazole [21, 24] et dans une moindre mesure aux plus récents des triazolés, le Voriconazole et le Posaconazole [20, 23].

Des mécanismes moléculaires différents sont associés à la résistance in vitro à des triazolés parmi les espèces du genre *Candida* ; par exemple des modifications dans la qualité ou la quantité de l'enzyme cible, réduit l'accès du médicament à la cible, des mutations dans les gènes **ERG** participant à la biosynthèse d'ergostérol ou une combinaison de ces mécanismes et l'activation des transporteurs d'efflux multi-résistants codées par des gènes **MDR** et **CDR** [23].

La maîtrise des mécanismes physiologiques déterminant la résistance des champignons aux antifongiques permet de mieux cerner l'épidémiologie de ces microorganismes, d'identifier des cibles pour les nouvelles molécules mais aussi d'anticiper les nouvelles résistances. Ainsi, nous exposerons les facteurs et mécanismes de résistance mis en jeu dans la classe des azolés antifongiques.

VI.1. Définition

La résistance aux antifongiques se définit comme étant l'insensibilité d'une souche fongique à un ou plusieurs antifongiques. La souche fongique résistante, est capable alors de supporter des concentrations d'antifongique supérieure à celle qui inhibe le développement de la majorité des souches de la même espèce. Cette résistance peut être primaire (intrinsèque) ou secondaire (acquise) [64].

La résistance primaire est celle que développe une souche fongique à l'égard d'un antifongique sans jamais avoir été en contact avec celui-ci. Autrement dit, il s'agit d'une insensibilité existante naturellement chez tous les champignons d'un même genre ou d'une même espèce. Elle fait partie généralement du patrimoine génétique normal du champignon. C'est par exemple le cas de la résistance de *Candida krusei* au Fluconazole et celle du *Cryptococcus neoformans* aux échinocandines.

La résistance secondaire est développée par une souche de champignon à l'égard d'un antifongique auquel elle était auparavant sensible. Cette résistance ne touche que certaines souches au sein d'une espèce et peut être due à une mutation ou à l'altération d'un gène. La résistance des espèces de *Candida albicans* et de *Cryptococcus neoformans* au Fluconazole illustre bien ce type de résistance [65].

VI.2 Épidémiologie et facteurs de résistance

L'épidémiologie des levures du genre *Candida* s'est considérablement modifiée ces dernières années avec l'apparition d'espèces résistantes à un ou plusieurs antifongiques. Plusieurs facteurs peuvent expliquer la survenue de ces résistances aux antifongiques [66].

La résistance des souches du genre *Candida* aux antifongiques azolés est fréquemment rapportée, en raison de la sélection d'espèces résistantes due à l'utilisation croissante des antifongiques azolés. En effet, l'utilisation des antifongiques n'est pas restreinte au traitement curatif des infections fongiques. La mortalité due à ces infections, augmente significativement en cas de retard de mise en route d'un traitement antifongique adapté chez les patients immunodéprimés et/ou de réanimation. L'incidence croissante des mycoses systémiques chez certains patients (hémopathies malignes, transplantation), a conduit à un usage plus précoce des antifongiques. Le traitement peut ainsi être instauré avant même le développement de l'infection (traitement prophylactique, basé uniquement sur des facteurs de risques) ou le plus précocement possible (traitement préemptif, traitement empirique) [10], c'est notamment le cas du Fluconazole fortement recommandé en prophylaxie [10, 12-17]. Quelques résistances secondaires ont été décrites chez des patients sous prophylaxie au Fluconazole, notamment chez les patients vivant avec le VIH ayant une candidose oropharyngée [67] et les patients ayant subi une greffe de la moelle [65].

Aussi, on constate actuellement, que ce n'est plus seulement la pré-exposition aux azolés (fluconazole, itraconazole...) qui impacte l'épidémiologie des infections fongiques invasives en hématologie mais aussi l'exposition récente aux échinocandines (capsosungine, anidulafungine...) a fait ressortir plus de *Candida parapsilosis* lors d'événements invasifs ultérieurs. En outre, il a été observé que des espèces normalement sensibles ont acquis des mutations de résistance aux échinocandines comme *Candida albicans*, *Candida glabrata* et *Candida krusei*. [68]. Toutefois, la prévalence des résistances primaires aux triazolés de première génération chez les souches du genre *Candida* est faible [67, 69]. Elle a été décrite dans moins de 2,5 % des cas pour le Fluconazole et dans moins de 9 % des cas pour l'Itraconazole [65]. Les souches *Candida albicans* sont le plus souvent sensibles, *Candida glabrata* est souvent «sensible-dose dépendant», *Candida krusei* est le plus souvent résistant [65].

Par ailleurs, des résistances croisées entre différents azolés ont également été décrites [70, 22, 23]. En fait, plusieurs facteurs contribueraient à la résistance clinique aux antifongiques azolés. Des études ont mis en cause la pression de l'environnement imposée par l'exposition au Fluconazole [71]. D'autres facteurs, tels que l'exposition à des agents antibactériens, à des traitements immunosuppresseurs et la condition médicale sous-jacente de l'hôte, pourraient se révéler être de meilleurs facteurs prédictifs de la distribution des espèces de *Candida* que de l'utilisation du Fluconazole [72, 73].

VI.3 Mécanismes de résistance

Plusieurs mécanismes de résistance des levures aux dérivés azolés ont été décrits, incluant la diminution de l'accumulation intracellulaire des dérivés azolés, l'altération de la composition en stérols de la membrane et la surproduction ou la mutation des cibles enzymatiques des dérivés azolés [64].

VI.3.1 Diminution de l'accumulation intracellulaire des dérivés azolés

L'accumulation intracellulaire des dérivés azolés peut être réduite par un manque de pénétration, à cause d'un faible taux d'ergostérol dans la membrane. Une possible diminution du ratio entre la phosphatidylcholine et la phosphatidyléthanolamine dans le plasma peut changer les fonctions barrières de la membrane. De plus, une importante cause de la réduction de l'accumulation des drogues est la présence d'un système actif d'efflux sortant qui tente de refouler ces azolés hors de la cellule. Pour les souches résistantes, ce système d'efflux est très développé. Ceci est dû à la surexpression des gènes codant pour ces systèmes d'efflux [69, 30].

VI.3.2 Altération de la composition en stérols de la membrane

Les levures résistantes sont capables de modifier la voie de biosynthèse de l'ergostérol, qui de ce fait supprime l'effet délétère des azolés, en évitant ainsi la formation par ces derniers de métabolites toxiques à partir de stérols méthylés en position 14- α . Chez *Candida albicans*, le 14 α -méthyl fécostérol peut être métabolisé par l'enzyme α -5,6-désaturase(codé par le gène *ERG3*) en un produit toxique. Cette étude a montré que les souches résistantes aux dérivés azolés avaient une mutation dans le gène *ERG3* [69, 35].

VI.3.3 Altération ou surproduction de la cible enzymatique des azolés

Certaines mutations du gène *ERG 11* ont été révélées dans plusieurs études comme étant la cause de la diminution d'affinité entre les dérivés azolés et les enzymes (14 α -déméthylase) ou une surexpression du gène *ERG11* [69, 35]. Plusieurs nouvelles mutations ont été découvertes ces dernières années, parmi elles une nouvelle mutation L321F a été identifiée chez *Candida albicans* résistantes au Fluconazole [21], ainsi qu'une autre (A395T) chez *Candida tropicalis* lui conférant également une résistance au Fluconazole [24].

Deuxième partie :
ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 1 : MATERIEL ET METHODES

I. MATERIELS

I.1-Type d'étude et cadre de travail

Ce travail de type expérimental initié par le département de Chimie Organique et Chimie Thérapeutique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques d'Abidjan, s'inscrit dans sa thématique générale de recherche de nouveaux anti-infectieux de synthèse totale. Il s'agit d'une suite des travaux de recherche de nouveaux antifongiques en série des imidazopyridinyl-chalcones. Ces dérivés chalconiques, conçus, synthétisés et caractérisés par l'équipe de recherche dudit département ont été évalués dans un travail précédent sur une souche clinique de *Candida albicans* [25].

Pour notre part, nous nous sommes focalisés sur l'évaluation des activités antifongiques de cinq (05) de ces dérivés. Cette évaluation a été réalisée durant un mois (du 20 Juin au 23 Juillet 2016) au Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le Sida et les autres maladies opportunistes (CeDReS) d'Abidjan, sise au sein du CHU de Treichville.

I.2-Appareils

Pour la réalisation de ce travail, nous avons utilisé les appareils suivants :

- Bain-marie de marque SALVIS ;
- Plaque chauffante BEKO ;
- Balance de précision AG 204 DELTA RANGE ;
- Agitateur de marque STUART SCIENTIFIC ;
- Incubateur de marque LABCON.
- Densimat de marque BIOMERUX

I.3-Réactifs de laboratoire

Comme réactifs de laboratoire, nous avons utilisé :

- Milieux de cultures
 - Sabouraud 4% glucose Agar (Fluka) ,
 - Sabouraud agar maltose (OXOID) ,
 - Sabouraud Chloramphenicol (SC),
 - Bouillon SABOURAUD ,

- Solvants (hexane, acétate d'éthyle, méthanol, eau distillée)
- Chlorure de MethylThiazolylTetrazolium (MTT)

I.4-Petits matériels

Les petits matériels qui ont servi à la réalisation de ce travail sont :

- Flacon de culture en verre ;
- Pipettes graduées (10 ml) ;
- Micropipettes ;
- Embouts ;
- Boîtes de Pétri ;;
- Plaques de Silicagel 60 F₂₅₄ sur verre(Merck) ;
- Anse de platine ;
- Bacs en polyéthylène ;
- Règle graduée.

I.5-Produits de synthèse totale et substance médicamenteuse à évaluer

Les Cinq (05) hybrides imidazopyridinyl-chalcones (**Tableau I**) soumis à l'évaluation anticandidosique ont été fournis par le Laboratoire de Chimie Thérapeutique et Biomolécules de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan sous forme de poudre pure.

Ces dérivés chalconiques issus de l'accolement de la phénylpropénone et de l'hétérocycle imidazopyridine sont porteurs (**composé 2-5**) ou non (**composé 1**) de divers modulateurs sur l'homocycle benzénique.

Ainsi, on distingue le:

- ✓ **Composé 1** ou imidazopyridinyl-chalcone non substitué ;
- ✓ **Composé 2** ou dérivé 4-méthylé imidazopyridinyl-chalcone ;
- ✓ **Composé 3** ou dérivé 2-hydroxylé imidazopyridinyl-chalcone ;
- ✓ **Composé 4** ou dérivé 4-méthoxylé imidazopyridinyl-chalcone ;
- ✓ **Composé 5** ou dérivé 4-nitré imidazopyridinyl-chalcone.

Le Kétoconazole utilisé comme substance médicamenteuse de référence, provient de chez Sigma Chemical Co (USA).

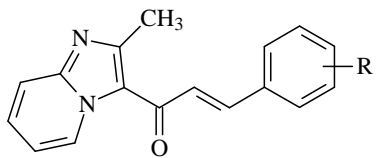
| Imidazopyridinyl-chalcones | | |
|---|-----------------------------|--------------------|
| Structure générale | Composés | R |
|  | 1 (Dérivé non substitué) | H |
| | 2 (Dérivé méthylé) | 4-CH ₃ |
| | 3 (Dérivé hydroxylé) | 2-OH |
| | 4 (Dérivé méthoxylé) | 4-OCH ₃ |
| | 5 (Dérivé nitré) | 4-NO ₂ |

Tableau I : Structures chimiques des cinq imidazopyridinyl-chalcones

I.6-Matériels microbiologiques

Pour évaluer l'activité antifongique des produits nous avons utilisé deux espèces cliniques, à savoir *Candida tropicalis* (Souche 06833 du 24/02/2016 prélevée sur une langue) et *Candida famata* (Souche 1408004 du 10/02/2016 prélevée dans les selles). Ces souches ont été identifiées, caractérisées et fournies par le Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le Sida et les autres maladies opportunistes (CeDReS) d'Abidjan, Côte d'Ivoire. Ces souches cliniques hospitalières provenaient du service des maladies infectieuses et tropicales du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Treichville ont été conservées au réfrigérateur à + 4°C en boîte de pétri.

Ces souches ont subi des repiquages successifs sur un milieu Sabouraud Chloramphenicol (SC) afin d'obtenir des souches plus jeunes exempts de toute contamination.

II-Méthodes

II.1-Méthodes chimiques : conceptualisation des Imidazopyridinyl-chalcones à visée antifongique.

Dans le cadre de la recherche de nouveaux antifongiques dans la lutte contre les maladies fongiques, le département de Chimie Organique et Chimie Thérapeutique s'intéresse au noyau imidazopyridine porteur de l'enchaînement fonctionnel arylpropénone des chalcones. Cet intérêt pour ces chalcones se justifie par le fait que celles-ci sont connues pour leurs multiples activités biologiques en particulier anti-infectieuses (antifongique, antibactérienne, antimalarique, antivirale) [74,75]. En effet, leur aptitude à fixer grâce à leur enchaînement fonctionnel arylpropénone certaines enzymes infectieuses à fonction thiol (glutathion *S*-transférase, cystéine, kératine etc.) [76,77] serait

actuellement à l'origine de leur importance pour la mise au point de nouveaux médicaments anti-infectieux.

Quant à l'hétérocycle imidazopyridine, il s'agit avant tout d'un noyau azoté résultant de l'accolement de la pyridine et de l'imidazole. Par ailleurs, l'imidazopyridine est un isostère du benzimidazole par suite de l'internalisation de l'azote pyrrolique de ce dernier en azote pyridinique (**Figure 8**) [62, 78].

Cet hétérocycle pourrait posséder lui aussi, des propriétés anti-infectieuses en particulier antifongiques à l'instar de l'imidazole, support hétéroaryle d'un grand nombre de médicaments de la classe chimique des azolés antifongiques [28,60]. En vue d'améliorer les propriétés anti-infectieuses de ces molécules, divers groupements capables de moduler des activités biologiques ont été introduits sur l'homocycle benzénique de la propénone à l'instar des chalcones. En effet, en série des chalcones il a été démontré que la présence de différents modulateurs chimiques sur l'homocycle benzénique permet de modifier l'activité biologique globale de la molécule [74]. C'est ainsi, nous sommes intéressés à des modulateurs chimiques de nature électrodonneurs (méthyle, hydroxyle, méthoxyle) et électroattracteur (nitro). Le choix desdits modulateurs se justifie par leur capacité à établir des liaisons hydrogènes aussi bien en milieu aqueux qu'en milieu biologique, ce qui pourrait également influencer les activités biologiques desdites molécules.

C'est pourquoi dans un précédent travail, ces nouvelles chalcones à support imidazopyridine ont été conceptualisées, synthétisées puis caractérisées au département de Chimie Thérapeutique [25, 26,78]. En effet, ces hybrides de chalcones ont présenté des activités anticandidosiques non négligeable vis-à-vis d'une souche clinique de *Candida albicans* [25].

Aussi, face à l'émergence de nouvelles espèces pathogènes de *Candida non-albicans*, il nous a semblé logique d'étendre l'évaluation desdites activités à ces souches. En effet, bien que *Candida albicans* soit l'espèce la plus répandue dans les isolats pathogènes, son impact épidémiologique en infectiologie humaine a

baissé au profit de nouvelles espèces émergentes infectieuses telles que *Candida tropicalis* et *Candida famata* [49]. Dès lors, l'on comprend aisément pourquoi, nous nous intéressons aux imidazopyridinyl-chalcones et aux souches *Candida tropicalis* et *Candida famata*.

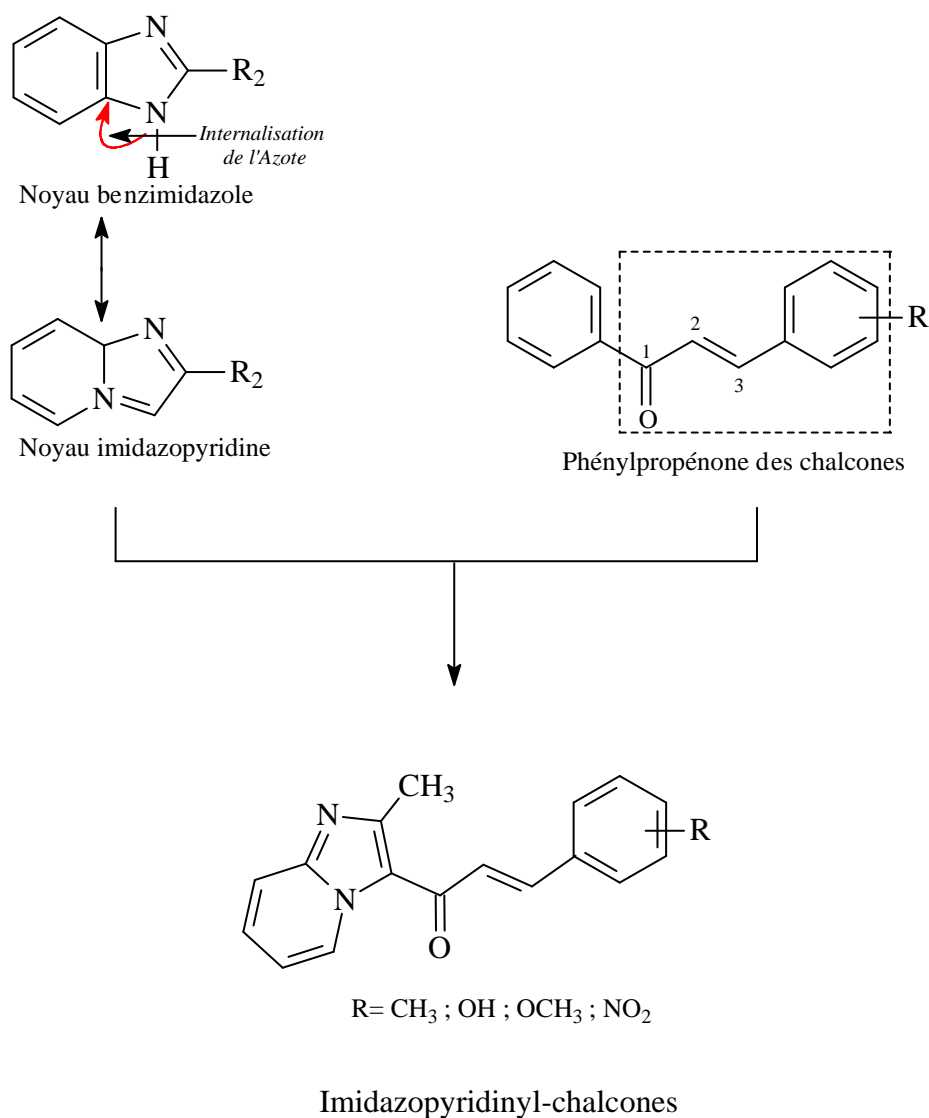


Figure 8: Entités chimiques du profil des imidazopyridinyl-chalcones

II.2. Méthode biologique : Evaluation des activités antifongiques

Pour la détermination *in vitro* de l'activité anticandidosique des produits à tester, nous avons utilisé la technique de bioautographie «agar overlay» mise au

point par Rahalison [79,80]. L'activité de chaque produit à la quantité seuil de 10 µg, a été déterminée par la mesure du diamètre d'inhibition (DI).

II.2.1-Principe de la technique de bioautographie (Agar overlay)

C'est une méthode qui consiste à mettre en contact un inoculum avec un chromatogramme sur couche mince (CCM), préalablement développée à partir des produits à tester. Elle a l'avantage de permettre le criblage antifongique de plusieurs produits à la fois (10 produits par plaque).

II.2.2-Préparation de l'inoculum

On réalise une culture de chaque souche clinique de *Candida* (*C. tropicalis* et *C. famata*) sur de la gélose de Sabouraud glucosée (Sabouraud 4% glucose agar, Fluka) en boîte de pétri, incubée à 30°C pendant 24 à 48 heures. Pour chaque espèce, une à trois colonies estensemencée dans 50 ml de Sabouraud liquide (bouillon 1). Les suspensions obtenues sont maintenues sous agitation pendant une nuit à température ambiante. On prélève ensuite un (1) ml de ce bouillon (bouillon 1) que l'on transfère dans 50ml de Sabouraud liquide non contaminé (bouillon 2), laissé sous agitation pendant 6 heures (temps nécessaire pour atteindre une croissance exponentielle de *Candida*), à la température ambiante. On transfère ensuite 5ml du bouillon 2 dans 50ml d'Agar à l'extrait de malt (Sabouraud agar maltose, OX OI), maintenu fondu au bain-marie à 45°C pour obtenir un inoculum contenant environ 10^5 cellules /ml selon la méthode de Mc Farland.

II.2.3-Détection des activités antifongiques

Des solutions méthanoliques des produits de synthèse et la substance médicamenteuse de référence antifongique (Kétoconazole) à tester sont préparées à 1mg/ml. Avec des micropipettes, 10 µl de chaque solution ont été

déposées en spots sur des plaques de verre en silicagel 60 F₂₅₄. Les plaques ont été déposées dans des cuves chromatographiques préalablement saturées d'une phase mobile composée d'hexane-acétate d'éthyle (8 :2). Ces chromatogrammes sont ensuite séchés et maintenus entre 35-40° C environ, sur une plaque chauffante.

Sur chaque chromatogramme, on étale rapidement 10ml de l'inoculum. Après solidification de l'agar, les plaques sont incubées à 30°C dans des bacs de polyéthylène pendant une nuit, en atmosphère humide. Pour la révélation, les plaques ainsi préparées sont imprégnées d'une solution aqueuse de Chlorure de MéthylThiazolyl-Tétrazolium (MTT) à la concentration de 2,5 mg/ml.

A la suite d'une nouvelle incubation de 2 à 4 heures environ, des zones d'inhibition de croissance apparaissent sous formes de taches blanches sur un fond violet. (**Figure 9**). La lecture a été réalisée à la lumière ultraviolet à 254nm.

II.2.4-Mesure des diamètres d'inhibition

Les diamètres d'inhibition des produits de synthèse et de substances médicamenteuses de référence à la quantité seuil de 10µg ont été mesurés à l'aide d'une règle graduée.

CHAPITRE 2 : RESULTATS ET DISCUSSION

I-Résultats de l'évaluation des activités antifongiques

Les résultats de l'évaluation des activités anti-*Candida* des 5 hybrides d'imidazopyridinyl-chalcones (**composés 1 à 5**) vis-à-vis des souches *Candida tropicalis* et *Candida famata* ont été rassemblés dans le **tableau II**. L'activité de chaque dérivé est donnée par son DI exprimée en mm.

Ces résultats montrent que :

- Le **composé 1** ou l'imidazopyridinyl-chalcone non substitué a induit la même activité sur les deux souches de *Candida* avec un DI de 15mm à la quantité seuil de 10 µg ;
- Le **composé 2** ou le dérivé 4-méthylé a présenté une activité sur *Candida tropicalis* et *Candida famata* avec des DI respectifs de 07 mm et 10 mm à la quantité seuil de 10 µg ;
- Les **composés 3** ou le dérivé 2-hydroxylé n'a induit aucune zone d'inhibition sur *Candida tropicalis*, par contre sur *Candida famata*, on note une activité avec un DI de 9 mm à la quantité seuil de 10 µg ;
- Le **composé 4** ou le dérivé 4-méthoxylé a présenté une activité sur les deux souches de *Candida* avec des DI de 9 mm et 10 mm respectivement pour *Candida tropicalis* et *Candida famata* à la quantité seuil de 10 µg ;
- Le **composé 5** ou le dérivé 4-nitré n'a induit aucune activité quelle que soit la souche de *Candida* considérée à la quantité seuil de 10 µg ;
- A cette même quantité seuil 10 µg, le **Kétoconazole**, la substance de référence a présenté une activité sur les deux espèces de *Candida* avec des DI de 20 mm pour *Candida tropicalis* et 28 mm pour *Candida famata*.

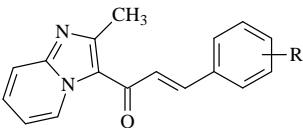
| Imidazopyridinyl-chalcones | | | Diamètres d'inhibitions (mm) | |
|---|-----------------------------|--------------------|------------------------------|---------------------------|
| Structure générale | Composés | R | <i>Candida famata</i> | <i>Candida tropicalis</i> |
|  | 1 (Dérivé non substitué) | H | 15 | 15 |
| | 2 (Dérivé méthylé) | 4-CH ₃ | 10 | 7 |
| | 3 (Dérivé hydroxylé) | 2-OH | 9 | 0 |
| | 4 (Dérivé méthoxylé) | 4-OCH ₃ | 10 | 9 |
| | 5 (Dérivé nitré) | 4-NO ₂ | 0 | 0 |
| Kétoconazole | | | 28 | 20 |

Tableau II : Activités antifongiques *in vitro* des hybrides de phenylpropenone à support imidazopyridine vis-à-vis de *Candida famata* et *Candida tropicalis*

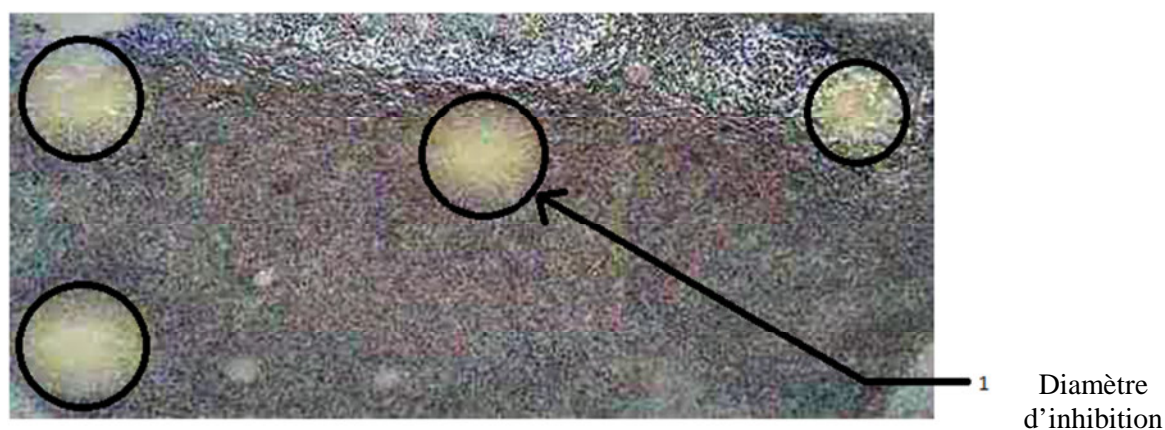


Figure 9 : Photographie présentant les zones d'inhibition de croissance des dérivés d'imidazopyridinyl-chalcones vis-à-vis de *Candida sp*

II-Discussion de type relation structure-activité

Après l'évaluation des activités antifongiques de nos dérivés imidazopyridinyl-chalcones vis-à-vis de *Candida famata* et *Candida tropicalis*, nous nous sommes limités dans cette autre partie de ce travail, à la seule discussion des résultats expérimentaux obtenus. Une telle discussion vise à établir une corrélation entre la structure et les activités antifongiques en vue de déterminer les éléments structuraux qui concourent à l'induction voire l'exaltation des activités antifongiques attendues. Dans cette discussion, nous utiliserons le Diamètre d'Inhibition (DI) pour quantifier l'efficacité anticandidosique de chaque composé à la quantité seuil de 10 µg.

Au vu des résultats, il ressort que ces imidazopyridinyl-chalcones qui avaient présenté antérieurement des activités sur *Candida albicans*, sont capables d'inhiber d'autres espèces de *Candida* en occurrence *Candida tropicalis* et *Candida famata*. De tels résultats confirment, une fois de plus que les concepts pharmacochimiques utilisés pour la conception desdites chalcones reste pertinente pour la mise au point de nouvelles biomolécules [25].

Par ailleurs, ces résultats révèlent que l'efficacité des dérivés d'imidazopyridinyl-chalcones varie d'une espèce de *Candida* à une autre, en fonction de la nature du substituant présent sur l'homocycle benzénique en position 3 de la propénone.

Aussi, notre discussion vise à comparer l'activité anticandidosique de ces dérivés en fonction des différentes souches de *Candida*. Cette approche vise à déterminer l'impact de ces substituants sur lesdites activités anticandidosiques.

II.1-Efficacité comparée des modulations sur *Candida famata*

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

- ✓ Le **composé 1** a présenté une activité anticandidosique avec un DI = 15mm . Cette efficacité est moindre que celle du kétoconazole (DI = 28 mm), la substance médicamenteuse de référence. Une telle performance, bien qu'inférieure à celle du Kétoconazole est un excellent résultat pour un début de recherche dans le domaine de la chimie médicinale. Ce résultat démontre surtout le potentiel antifongique des imidazopyridinyl-chalcones vis-à-vis de *Candida famata*, nouvelle espèce pathogène.

- ✓ Les **composés 2, 3 et 4** issus de la pharmacomodulation du **composé 1** par l'introduction de groupements électrodonneurs (CH₃, OH, OCH₃) sur l'homocycle benzénique ont donné presque la même efficacité anticandidosique. Ainsi, le dérivé 4-méthylé (**composé 2**) et le dérivé 4-méthoxylé (**composé 4**) ont présenté des DI de 10 mm, tandis que le dérivé 2-hydroxylé (**composé 3**) a induit un DI de 9 mm. Une telle performance moindre que celle du **composé 1** pourrait s'expliquer par le fait que lesdits groupements augmentent leur hydrosolubilité grâce aux liaisons hydrogènes qu'ils peuvent établir en solution. Sachant que l'hydrosolubilité et la lipophilie d'un composé évoluent en sens inverse, il est logique de penser que ces groupements induisent une perte de lipophilie susceptible de réduire la traversée de la membrane fongique qui est de nature lipidique.

- ✓ Le remplacement du groupement électrodonneur par un groupement électroattracteur de type nitro (**composé 5**) conduit à une

annihilation de l'activité anti-*famata* avec un DI de 0 mm. Un tel résultat est un véritable paradoxe, si l'on prend en compte la capacité du groupement nitro à induire des activités anti-infectieuses dans certaines séries chimiques médicamenteuses telles que les 5-nitroimidazolés, les 5-nitrofuranes, les 5-nitroquinolones. Un tel paradoxe confirme par contre notre hypothèse sur la l'hydrosolubilité. En effet, le groupement nitro par sa capacité à établir plusieurs liaisons hydrogènes conduit à des composés beaucoup plus hydrosolubles que les groupements électrodonneurs. Les groupements fortement électroattracteurs comme le nitro ne sont donc pas envisageables pour l'optimisation desdites activités en série des imidazopyridinyl-chalcones.

II.2-Efficacité comparée des modulations sur *Candida tropicalis*

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

- Le **composé 1** a présenté une efficacité anticandidosique sur la souche de *Candida tropicalis* avec un DI de 15 mm. Cette performance anticandidosique bien que significative demeure inférieure à celle du Kétoconazole (DI =20 mm), la substance médicamenteuse de référence.
- L'introduction d'un groupement faiblement électrodonneur tel que le méthyle (**composé 2**) induit une baisse de l'efficacité anticandidosique sur *Candida tropicalis* avec un DI de 7 mm. En effet, le **composé 2** a présenté une efficacité deux fois moindre que celle du **composé 1**. Les groupements faiblement électrodonneurs tels que le méthyle ne semblent pas être propice à l'amélioration des activités anti-*tropicalis* en série des imidazopyridinyl-chalcones.

- Le remplacement du méthyle par un groupement plus électrodonneur de type hydroxylé (**composé 3**) conduit à une annihilation de l'activité anticandidosique (DI= 0 mm) sur *Candida tropicalis*. La présence du groupement hydroxyle qui avait permis d'induire précédemment une activité anticandidosique sur *C. famata*, s'est révélée insuffisante cette fois-ci pour induire une activité sur *C. tropicalis*. Un tel résultat pourrait trouver un début d'explication au niveau de la différence de morphologie structurale qui existe entre les deux espèces de *Candida* évaluées.
- Le **composé 4** obtenu par *O*-méthylation de l'hydroxyle du **composé 2** conduit à une activité anticandidosique sur *C. tropicalis* avec un DI de 9 mm. La présence du groupement méthoxyle moins électrodonneur que le groupement hydroxyle s'avère plus pertinent pour l'induction des activités anti-*tropicalis*, même si celle-ci reste inférieure à celle du **composé 1**. Les groupements moyennement électrodonneurs comme le méthoxyle s'avèrent plus favorables que les groupements faiblement et fortement électrodonneurs pour l'optimisation des activités anti-*tropicalis*.
- L'introduction d'un groupement électroattracteur de type nitro(**composé 5**) entraîne comme dans le cas de *C. famata* une perte totale des activités anti-*tropicalis*.

De tels résultats confirment une fois de plus les hypothèses précédemment émises concernant l'impact des groupements électrodonneurs et électroattracteurs sur la lipophilie des dérivés évalués.

Au final, il ressort que :

- Le **composé 1** a présenté la meilleure efficacité anticandidosique quelle que soit la souche de *Candida* considérée ;
- Les **composés 2** et **4** ont induit une activité anticandidosique sur *Candida famata* et *Candida tropicalis*. Par contre le **composé 3** s'est avéré inactif uniquement sur *Candida tropicalis* ;
- Le dérivé nitré (**composé 5**) n'a induit aucune activité anticandidosique ;
- Les groupements électrodonneurs tels que le méthyle, l'hydroxyle et le méthoxyle conduisent de façon générale au maintien des activités anticandidosiques ;
- Le groupement nitro (électroattracteur) est défavorable pour les activités anticandidosiques.

Par ailleurs, le spectre antifongique de ces dérivés couvre les trois espèces pathogènes de *Candida* (*albicans*, *famata*, *tropicalis*), si l'on tient compte des travaux antérieurs qui avaient déjà démontré l'efficacité desdits dérivés sur *Candida albicans*.

CONCLUSION - PERSPECTIVES

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre de la recherche d'un nouveau profil anti-infectieux pour contribuer à la lutte contre les maladies fongiques.

Il s'agit d'une suite des travaux de recherche déjà réalisés au département, au cours desquels certains dérivés de l'imidazopyridinyl-chalcone avaient présenté des activités anti-*Candida albicans* non négligeables. Aussi, face à l'émergence de nouvelles espèces pathogènes couplée aux phénomènes de pharmacorésistance, il nous a semblé important de poursuivre ces travaux de recherche sur de nouvelles souches de champignons pathogènes à savoir *Candida tropicalis* et *Candida famata*.

C'est dans cette optique, que nous nous sommes proposés d'évaluer les activités anticandidosiques de ces imidazopyridinyl-chalcones vis-à-vis de souches cliniques de *Candida* suivant la méthode de bioautographie.

La discussion de type relations structure-activités entreprise à la suite des résultats biologiques obtenus a permis d'établir que :

- la meilleure performance sur les deux souches (*Candida tropicalis*, *Candida famata*) a été obtenue avec le **composé 1** (DI= 15mm) ;
- les **composés 2**, **3** et **4** ont induit une activité anticandidosique sur *Candida famata*. Ces composés ont également présenté des activités sur *Candida tropicalis* excepté le **composé 3** ;
- le dérivé nitré (**composé 5**) n'a induit aucune activité anticandidosique tant sur *Candida tropicalis* que sur *Candida famata*.

Par ailleurs, les groupements électrodonneurs tels que le méthyle, l'hydroxyle et le méthoxyle conduisent en général au maintien des activités anticandidosiques. Enfin, le groupement nitro (électroattracteur) est défavorable pour les activités anticandidosiques.

Ces résultats ont permis d'identifier le **composé 1** comme étant la « molécule hit » à partir de laquelle d'autres pharmacomodulations pourraient être

entreprises en vue d'obtenir un véritable candidat-médicament à visée anticandidosique.

Au vu de ces observations, deux types de perspectives se dégagent de ces travaux de recherche à savoir : des perspectives au plan pharmacochimique et au plan biologique.

- ✓ Au plan pharmacochimique, il s'agira pour nous :
 - de remplacer le noyau phényle de l'enchaînement propénone par un hétérocycle pentagonal à deux (imidazole) ou trois (1,2,4- triazole) atomes d'azote à l'instar des azolés antifongiques, en vue de potentialiser l'activité antifongique de ces molécules ;
 - d'introduire des atomes d'halogène sur l'homocycle benzénique en position 3 de la propénone ;
 - de voir l'impact de la cyclisation de la propénone en cyclohexénone pour mimer la structure chimique des flavonoïdes.

- ✓ Au plan biologique, nous pouvons envisager :
 - la détermination des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) de ses hybrides ;
 - l'évaluation à d'autres germes pathogènes tels que les bactéries, les parasites, les virus, etc... ;
 - l'évaluation de la cytotoxicité de ces imidazopyridinyl-chalcones.

D'un point de vue fondamental, il serait aussi bon d'élucider le mode d'action de ces nouveaux dérivés sur le genre *Candida*.

Les molécules obtenues dans ce travail de thèse constituent des fondements solides sous réserve des études de toxicologie et de pharmacologie pour la recherche de nouveaux antifongiques de synthèse totale afin de contourner les phénomènes de résistance des champignons opportunistes.

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

1-Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis, *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2014, 10:95–105.

2-Patrick V. Mécanismes moléculaires de la résistance aux antifongiques chez *Candida glabrata*. *Thèse de doctorat*. Angers 2008, N° 930 : 168p.

3-Konan K. Epidémiologie des mycoses profondes et génitales à l'unité de mycologie de l'institut Pasteur de Côte d'Ivoire de 1990 à 2009. *Thèse d'Etat de Docteur en Pharmacie*. Côte d'Ivoire 2013, N°1501 : 96p.

4-Lockhart S. Current epidemiology of *Candida* infection. *Clinical Microbiology Newsletter*. 2014, 36(17):131-136.

5-Michelle B, Karel O, Joan L et al. Invasive candidiasis in low birth weight preterm infants: risk factors, clinical course and outcome in a prospective multicenter study of cases and their matched controls. *Journal of Infectious Disease*. 2014: 14-327.

6-Montagna M, Caggiano G, Lovero G et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection*. 2013, 3(17):645–653.

7-Bassetti M, Merelli M, Righi E et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain; *Journal of Clinical Microbiology*. 2013, 12(18) : 4167–4172.

8-Iolanda J, Lluïsa H, Mónica B S et al. *C. albicans*, *C. parapsilosis* and *C. tropicalis* invasive infections in the PICU: clinical features, prognosis and mortality *Revista Española de Quimioterapia*. 2014, 27(1): 56-62.

9-Silva S, Negri M, Henriques M et al. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiology Reviews*. 2012, 36: 288-305.

10-Tortorano A, Kibbler C, Peman J et al. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *International journal of antimicrobial agents*. 2006, 27(5): 359-366.

11-Sanguinetti M, Posteraro B, Lass-Flörl C et al. Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses*. 2015, 58(S2): 2-13

12-Peter G, Carol A, David A et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Treatment guidelines for candidiasis. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 : 503–535.

13-Lortholary O, Petrikos G, Akova M et al. Guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012, 7: 19–37.

14-Ullmann A, Akova M, Herbrecht R et al. Guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clinical Microbiology and Infection*; 2012, 7: 53-67.

15-Hope W, Castagnola E, Groll A et al. Guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida spp.* *Clinical Microbiology and Infection*; 2012, 7 : 38-52.

16-Lortholary O, Petrikos G, Akova M et al. Guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: patients with HIV infection or AIDS. *Clinical Microbiology and Infection*; 2012, 7: 68-77.

17-Benjamin D, Hudak M, Duara S et al. Effet de la prophylaxie fluconazole sur: Candidose et de la mortalité chez les enfants prématurés. *Journal of the American Medical Association*. 2014, 311: 1742-1749.

18-Neeran O, Ali H, Rajaa A et al. Detection of ERG11-2 gene in *candida spp.* with resistant to some antifungal agents by Real Time PCR. *Journal of Natural Sciences Research*. 2014, 4(5): 77-84.

19-Éric D. Antifungal resistance in *Candida*: detection and mechanisms. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2013, 43(450): 71-77.

20-Oliveira C, Okay T, Melhem M et al. The new mutation L321F in *Candida albicans* ERG11 gene may be associated with fluconazole resistance. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2013, 30(3): 209-212.

21-Forastiero A, Mesa A, Alastruey A, Alcazar L et al. *Candida tropicalis* antifungal cross-resistance is related to different azole target (Erg11p) modifications. *Antimicrobial Agents and Chemotherap.* 2013, 57(10): 4769-4781.

22-Tan J, Zhang J, Chen W et al. The A395T Mutation in ERG11 Gene Confers Fluconazole Resistance in *Candida tropicalis* Causing Candidemia. *Mycopathologia.* 2014, 179 : 3-4.

23-Silva D, Rodrigues L, Almeida A et al. Novel point mutations in the ERG11 gene in clinical isolates of azole resistant *Candida* species. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2016, 111(3):192-199.

24-Mane A, Vidhate P, Kusro C et al. Molecular mechanisms associated with Fluconazole resistance in clinical *Candida albicans* isolates from India. *Mycoses.* 2016, 59(2):93-100.

25-Yannick B. Profil antifongique de nouvelles chalcones à vecteur imidazopyridine vis-à-vis de *Candida albicans*. *Thèse d'Etat de Docteur en Pharmacie.* Cote d'Ivoire 2013, N°1564 : 75p.

26-Coulibaly S, N'guessan J, Ouattara M et al. Activités anticandidosiques de nouvelles arylpropénones à support imidazopyridine. *Afrique Biomédicale.* 2014, 19(4) : 4-10.

27-Develoux M, Bretagne S. Candidoses et levures diverses. *EMC- Maladies Infectieuses.* 2005, 2 : 119–139.

28-André B, Antibiotiques : agent antibactériens et antifongiques. Edition ellipses Paris, 1999: 1216p.

29-Pfaller M, Diekema D, Gibbs D et al. Geographic and temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*: A global assessment from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program 2001 to 2005. *Journal of Clinical Microbiology*. 2008, 46: 842–849.

30-Talarmin J, Boutoile D, Tattevin P et al. Epidemiology of candidemia: A one-year prospective observational study in the west of France. *Médecine et maladies infectieuses*. 2009, 39: 877-885.

31-Warnock D. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Japanese Journal of Medical Mycology*. 2007, 48(1): 1-12.

32-Espinel I. Mechanisms of resistance to antifungal agents: Yeasts and filamentous fungi. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2008, 25(2): 101-106.

33-Smagill S, Shields C, Sears C et al. Résistance croisée aux triazoles chez *Candida sp*: observation, fréquence dans les isolats sanguins et implications pour les traitements antifongiques. *Journal de mycologie médicale*. 2007, 17(1): 1-10.

34-Vincent D, Angora K, Henriette V et al. Sensibilité in vitro des souches de *Candida albicans* d'origine vaginale aux antifongiques à Abidjan (Cote d'Ivoire). *Journal de Mycologie Médicale*. 2012, 22(2): 129-133.

35-Morace G, Perdoni F, Borghi E. Antifungal drug resistance in *Candida* species. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2014, 2(4):254-259.

36-Morgan J, Meltzer M, Plikaytis B et al. Excess mortality, hospital stay and cost due to candidemia: A casecontrol study using data from population-based candidemia surveillance. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2005, 26: 540-547.

37-LIM C, ROSLI R., SEOW H et al. Candida and invasive candidiasis: back to basics. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2012, 31(1): 21-31.

38-Lockhart S, Iqbal N, Cleveland A et al. Species identification and antifungal susceptibility testing of Candida bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two US cities from 2008 to 2011. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012, 50(11): 3435-3442.

39-Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T et al. Latin American Invasive Mycosis Network. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *Plos One*. 2013, 8(3) : e 59373.

40-Chine G, Yang Y, Kang Y et al. Invasive candidiasis in intensive care units in China: a multicentre prospective observational study. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*. 2013, 68(7):1660–1668.

41-Nagao M. A multicentre analysis of epidemiology of the nosocomial bloodstream infections in Japanese university hospitals. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013, 19(9): 852-858.

42-Oeser C, Lamagni T, Heath P et al. The epidemiology of neonatal and pediatric candidemia in England and Wales, 2000-2009. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013, 32(1) : 23-26.

43-Pappas P. Invasive candidiasis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2006, 20(3): 485-506.

44-Lagane C. Rôle de l'il-13 et des ligands de ppar- γ dans la réponse anti-infectieuse des macrophages murins et des monocytes humains vis-à-vis de *candida albicans*, implication de ppar- γ , *Thèse de doctorat université de Toulouse* ; 2007: 51p.

45-Herve M, Eric M, Adoubryn K et al. Recherche de *Candida dubliniensis* chez des patients VIH+ à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Journal de Mycologie Médicale*. 2008, 18 (4): 228-233.

46-Jindal N, Gill P, Aggarwal A. An epidemiological study of vulvovaginal candidiasis in women of childbearing age. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2007, 25(2): 175-176.

47-Kannel W, Levine B. *Candida* Infection as a Risk Factor for HIV Transmission. *Journal of Women's Health*. 2003, 12(5): 487-494.

48-Cristina I. Caractérisation génétique, phénotypique et formation de biofilm des souches de *Candida albicans* répondant ou non au farnésol. *Thèse de doctorat*. Montréal 2010, N°2758 : 132p.

49-Allatin N. Etude de la sensibilité in vitro aux antifongiques des souches de *candida albicans* isolées des prélèvements vaginaux à Abidjan à l'institut pasteur de Côte d'Ivoire. *Thèse d'Etat de Docteur en Pharmacie*. Côte d'Ivoire 2013, N°1509 : 118 p.

50-Rajendra P. *Candida albicans*: Cellular and Molecular Biology. Edition Springer Science & Business Media, 2012: 267 p.

51-Google image. Graphic of *Candida albicans*. Accessible à <http://www.rkm.com.au/FUNGI/Candida.html>. [Consulté le 06 octobre 2016].

52-Kothavade R, Kura M, Valand A et al. *Candida tropicalis*: its prevalence, pathogenicity and increasing resistance to fluconazole. *Journal of Medical Microbiology*. 2010, 59(8):873-880.

53-Deorukhkar S, Saini S, Mathew S. Virulence factors contributing to pathogenicity of *Candida tropicalis* and its antifungal susceptibility profile. *International journal of microbiology*. 2014, 2014(1) :1-6.

54-Google image. Accessible à <http://www.microbiologyinpictures.com/bacteria-photos/candida-albicans-photos/chromogenic-candida-agar-candida-tropicalis.html>. [Consulté le 06 octobre 2016].

55-Beyda N, Chuang S, Alam M et al. Treatment of *Candida famata* bloodstream infections: case series and review of the literature. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013, 68(2): 438.

56-Malm A, Chudzik B, Piersiak T et al. Glass surface as potential in vitro substratum for *Candida famata* biofilm. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2010,17(1): 115-118.

57-Desnos-Ollivier M, Ragon M, Robert V et al. *Debaryomyceshansenii* (*Candidafamata*), a rare human fungal pathogen often misidentified as *Pichiaguilliermondii* (*Candidaguilliermondii*). *Journal of clinical microbiology*. 2008,46(10) :3237-3242.

58-Google image. Accessible à <http://www.fba.org.ar/panel-gestion/InformeResultado/MI/mi29.htm>. [Consulté le 06 octobre 2016].

59-Turunç T, Demiroğlu Y, Alişkan H. Retrospective evaluation of the cases with *Candidafamata* fungemia in a burn unit. *Mikrobiyolojibulteni*. 2009, 43(1) :71-76.

60-Yves M, Edouard B, Yves D. Antibiotiques, antiviraux, anti-infectieux. *EditionJohnLibbeyEurotext*. 2000,288p.

61-El-garhy O. an overview of the azoles of interest. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2015, 7(1) :1-6.

62-Maertens J. History of the development of azole derivatives. *Clinical Microbiology and Infection*. 2004, 10: 1-10.

63-Kanafani Z, Perfect J. Antimicrobial resistance: resistance to antifungal agents mechanisms and clinical impact. *ClinicalInfectiousDiseases* .2008, 46 : 120-128.

64-Piens M, Monbrison F, Picot S et al. Etude de la sensibilité des levures aux antifongiques en pratique médicale. *La lettre de l'infectiologie*. 2003, 18 (6): 222-226.

65-James B. Evolution of antifungal-drug resistance: mechanisms and pathogen fitness. *Nature Reviews Microbiology*. 2005, 3: 547-556.

66-Pfaller M. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *The American journal of medicine*. 2012, 125 (1): S3-S13.

67-Andargachew M, Afework K, Belay A et al. Frequent detection of ‘azole’ resistant *Candida* species among late presenting AIDS patients in northwest Ethiopia. *BMC-Infectious Diseases*. 2013, 13: 82.

68-Magill S, Shields C, Sears C et al. Résistance croisée aux dérivés triazolés chez *Candida sp*: Observation, fréquence dans les isolats sanguins et implications pour les traitements antifongiques. *Journal de Mycologie Médicale*. 2007, 17: S1 -S10.

69-Patrick V, Selene F, Alix T. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. *International journal of microbiology*. 2012, 2012: 1-26.

70-Lin M, Carmeli Y, Zumsteg J. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital-acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: a case-case-control study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005, 49: 4555-4560.

71-Barker K, Rogers P. Recent insights into the mechanisms of antifungal resistance. *Current infectious disease reports*. 2006, 8(6): 449-456.

72-Ben-ami R, Olshtain-pops K, Krieger M et al. Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant *Candida* bloodstream infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012, 56(5): 2518-2523.

73-Garnacho-montero J, Díaz-martín A, García-cabrera E et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010, 54(8): 3149-3154.

74-Nowakowska Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *European Journal of Chemistry*. 2007, 42: 125-137.

75-Gupta D, Jain D, Trivedi P. Recent advances in chalcones as anti-infective agents. *International Journal of Chemical Sciences*. 2010, 8: 649-654.

76-Li R, Kenyon G, Cohen F et al. In vitro antimalarial activity of chalcones and their derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1995, 38(26): 5031-5037.

77-Awasthi S, Nidhi M, Sandeep K et al. Antifilarial activity of 1, 3-diarylpropen-1-one: effect on glutathione-S-transferase, a phase II detoxification enzyme. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2009, 80: 764-768.

78-Sissouma D, Ouattara M, Koné W et al. Synthesis and in vitro nematicidal activity of new chalcones vectorised by imidazopyridine. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011, 518: 2086-2093

79-Rahalison L, Hamburger M, Monod M et al. Antifungal tests in phytochemical investigations comparison of bioautographic methods using phytopathogenic and human pathogenic fungi. *Planta Medica*. 1994, 60: 41-44

80-Rahalison L, Hamburger M, Monod M et al. Abioautographic agar overlay method for the detection of antifungal compounds from higher plants. *PhytochemicalAnalysis*.1991, 2: 199-203.

RESUME

Les candidoses sont des infections fongiques cosmopolites causées par les levures appartenant aux genres *Candida*. Ces levures peuvent provoquer des infections superficielles et viscérales graves pouvant conduire à la mort du sujet infecté. Ainsi, les candidoses représentent actuellement un réel problème de santé publique du fait de l'émergence de germes pharmaco-résistants et de nouvelles espèces pathogènes de *Candida non-albicans* tels que *Candida tropicalis*, *Candida famata*, *Candida glabrata*, etc. Ces nouveaux défis imposent entre autres l'élaboration de nouvelles molécules plus performantes. C'est dans cette perspective que nous proposons l'évaluation des activités antifongiques de quelques imidazopyridinyl-chalcones, dans le but d'identifier une «molécule hit» active sur *Candida tropicalis* et *Candida famata* afin d'entreprendre son développement pharmaco-chimique.

Ces dérivés imidazopyridinyl-chalcones, préalablement édifiés par synthèse chimique totale et caractérisés, ont été évalués pour leurs activités antifongiques suivant la méthode debioautographie. Les activités anticandidosiques données par le Diamètre d'Inhibition (DI) et exprimées en millimètre (mm), ont été déterminées *in vitro* sur deux souches de *Candida* (*C. tropicalis*, *C. famata*) comparativement au Kétoconazole pris comme substance médicamenteuse de référence.

Ces résultats obtenus montrent qu'à l'exception du dérivé nitré, tous les autres dérivés ont présenté des activités anticandidosiques au moins sur l'une des souches de *candida*, avec des DI variant entre 7 mm et 15 mm. En effet, les composés **1**, **2** et **4** ont induit une activité anticandidosique sur les deux souches de *Candida*, tandis que le composé **3** a présenté uniquement une activité sur *Candida famata*. De plus, le composé **1** avec un DI de 15 mm a induit la meilleure efficacité anticandidosique quelle que soit la souche de *Candida* considérée. En outre, les études de relations structure-activités entreprises ont permis d'établir que les groupements électrodonneurs tels que le méthyle, l'hydroxyle et le méthoxyle conduisent de façon générale au maintien des activités anticandidosiques. Par contre, le groupement nitro (électroattracteur) est défavorable pour lesdites activités.

Ce travail de pharmacochimie nous a permis de mettre en évidence les potentialités anticandidosiques de ces imidazopyridinyl-chalcones vis-à-vis de nouvelles souches émergentes de *Candida non-albicans*. Les résultats obtenus ont permis d'identifier le **composé 1** comme étant la «molécule hit» à partir de laquelle d'autres pharmacomodulations pourraient être entreprises en vue d'obtenir un véritable candidat-médicament à visée anticandidosique.

Mots clés : Imidazopyridinyl-chalcones, Anticandidosique, *Candida famata*, *Candida tropicalis*