



N°1879/17

Année : 2016 – 2017

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

DIA JEAN EMERSON

**CRIBLAGE ANTICANDIDOSIQUE : IMPACT DE
L'HALOGENATION DU NOYAU BENZENIQUE DE
QUELQUES IMIDAZOPYRIDINYL-CHALCONES VIS-A-VIS
DE *CANDIDA FAMATA***

Soutenue publiquement le 28 Novembre 2017

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur **MENAN EBY HERVE**, Professeur Titulaire
Directeur de thèse : Monsieur **OUATTARA MAHAMA**, Maître de Conférences Agrégé
Asseseurs : Monsieur **SISSOUMA DRISSA**, Professeur Titulaire
Monsieur **CABLAN MIAN N'DEDEY ARSHER**, Maître-Assistant

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

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires : Professeur RAMBAUD André
Professeur FOURASTE Isabelle
Professeur BAMBA Moriféré
Professeur YAPO Abbé †
Professeur MALAN Kla Anglade
Professeur KONE Moussa †
Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur KONE-BAMBA Diénéba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur 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

1. PROFESSEURS TITULAIRES

M.	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
Mmes	AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
	ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M.	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
M.	MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M.	YAVO William	Parasitologie - Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique

	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
Mme	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
M.	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
M.	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
Mmes	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
M.	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3. MAITRES ASSISTANTS

M.	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
	AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
	ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Santé Publique
M	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mmes	AYE-YAYO Mireille	Hématologie
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
M.	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mmes	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mme	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mmes	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
M.	MANDA Pierre	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M.	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

4. ASSISTANTS

M.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé publique

	BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.	Hématologie
M.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, chimie thérapeutique
M.	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mmes	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
M.	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KOUAME Jérôme	Santé publique
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
M.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie organique, chimie thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN-AMONKOU Anne Cynthia	Législation
	ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie organique, chimie thérapeutique
	TANO-H-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M.	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mme	TUO Awa	Pharmacie Galénique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme	YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie

5. CHARGEES DE RECHERCHE

Mme	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Santé publique

6. ATTACHE DE RECHERCHE

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

7. IN MEMORIUM

Feu	KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu	YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire

Feu 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

1. PROFESSEURS

M.	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2. MAITRES DE CONFERENCES

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

3. MAITRE-ASSISTANT

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

4. NON UNIVERSITAIRES

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

COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE
L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

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

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

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

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

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

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

Professeur	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle AMIN N'Cho Christophe BONY Nicaise François GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BROU Amani Germain KPAIBE Sawa Andre Philippe TRE Eric Serge	Assistant Assistant Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

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

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

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

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE,

COSMETOLOGIE , GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

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

TUO Awa

Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGAMIE,

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

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

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

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Maître-Assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

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



DEDICACES



 *Je dédie cette thèse à...* 

L'Eternel DIEU

*Eternel des armées que la sagesse, la gloire, l'honneur, et la magnificence te
revienne pour des siècles et des siècles.*

Car tu es l'artisan de ma réussite.

*Tu es Celui qui cerne les cœurs et qui dispense la Sagesse et l'intelligence,
puisque Tu en es le détenteur !*

je Te dois Tout !

Merci Seigneur...

A mon défunt père Bleli Bi Dia Pierre

*Dieu seul sait à quel point j'aurais aimé que tu sois présent en ce jour. Tu m'as
aidé à découvrir le savoir, le trésor inépuisable.*

*Tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie et
m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.*

*Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma
considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.*

*Ce travail est le fruit de tes sacrifices consentis pour mon éducation et ma
formation.*

*J'espère de tout mon cœur que de la ou tu es, cette thèse contribuera en partie à
te rendre tout l'amour et la dévotion que tu m'a offerts,
tu me manque papa*

Ma très chère mère Kouadio Aya Thérèse Epse Dia

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

*Tes prière et tes bénédictions m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes
études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites
pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance,
durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.
Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

Mes très chers frères, Appolin, Fabien, Eben Ezer, Eric et thierry
*Mes chers frères, mes idoles, vous êtes ma fierté
Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous et vos familles.
Merci de m'avoir soutenu durant toute ma vie universitaire sans vous, je n'aurais jamais pu atteindre le bout du tunnel*

A mes adorables petites sœurs ; Prisca, Patricia, Annick, Sonia et Michelle

*Oh ! Quelle immense joie et quel grand bonheur d'avoir des sœurs aussi bonne et attentionnée que vous.
Vous avez toujours été disponible pour moi et avez su traduire votre amour pour moi.
Je vous en serai à tout jamais redevable.*

Mes grandes sœurs ; Célestine, Aimé, Adèle, Hortense, Fabienne, Amélie, Anderson, Irène, Jeanne et Silvie

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse à votre endroit.
Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais
Je vous souhaite la réussite dans votre vie avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.
Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail*

A feu Géneviève et Urbaine

J'ai du trempé ma plume dans mes larmes pour vous témoigné a travers ces quelques lignes toute mon affection et ma reconnaissance, je continu de vous pleurer mes grandes sœurs. Puisse Dieu vous ouvrir les portes de son royaume

Mes amis, Désiré, Cyril, Ashil, Renaud, Dorgeles...

Plus qu'une amitié, ce qui nous lie est sans aucun doute encore plus fort. merci encore a vous mes frères pour tout le soutien que vous m'avez apporté je suis tellement heureux de vous avoir a mes côtés que Dieu dans son immense gloire vous assiste et vous bénisse

La 31eme promotion Gertruide, Binjamine, Doh ,Couma...

Une famille nous l'avons été, et nous le demeurons.

Tous ces moments passés avec vous dans les cours, la bosse, resterons à jamais pour moi des souvenirs inoubliables.



REMERCIEMENT



Au Professeur OUATTARA MAHAMA

Cher maître, je voudrais vous exprimer mes remerciements les plus sincères.

Vous m'avez accepté dans le cadre de ce travail et vous m'avez appris plein de valeurs.

Rigoureux et attentif au moindre détail, vous n'avez fait que confirmer l'estime que j'avais pour vous.

Merci pour les directives et les conseils pendant les travaux

Merci d'avoir dirigé ces travaux.

J'espère avoir répandu à vos attentes.

Au Professeur MENAN HERVE

Merci de nous avoir permis d'évaluer les activités anticandidosiques de nos molécules.

Le CeDReS reste un cadre idéal pour tout scientifique en soif d'apprentissage ou de réalisation.

Au Docteur BARRO Kiki Pulchérie

Jusqu'à la fin de mes jours je me souviendrais du rôle que vous avez joué dans le fait que je sois devenu ce que je suis, seul Dieu vous récompensera pour ce que vous avez fait pour moi

Aux Docteurs COULIBALY SONGUIGAMA et NGUESSAN JEAN PAUL

Je tiens à vous remercier particulièrement et témoigner toute ma reconnaissance.

Merci pour votre disponibilité et pour vos connaissances, votre sympathie tout au long de cette thèse.

Que la grâce de Dieu vous comble tout au long de votre vie, et que le Tout-puissant vous accorde une très belle carrière universitaire.

Tous les membres du département de Chimie organique et Chimie thérapeutique

Je vous remercie pour la sympathie et l'aide que vous m'avez apporté durant mes travaux de thèse.

A nos maîtres et juges

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur MENAN EBY HERVE

- ✓ *Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ;*
- ✓ *Chef du département de Parasitologie – Mycologie – Zoologie – Biologie Animale de l'UFR SPB ;*
- ✓ *Docteur ès sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université de Montpellier I (Thèse unique, PhD) ;*
- ✓ *Directeur du Centre de Diagnostic et de recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS) ;*
- ✓ *Directeur Général de CESAM, laboratoire du Fonds de Prévoyance Militaire ;*
- ✓ *Officier supérieur (Colonel) du Service de Santé des Armées de la RCI ;*
- ✓ *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan (Lauréat du concours 1993) ;*
- ✓ *Lauréat du prix PASRES-CSRS des 3 meilleurs chercheurs ivoiriens en 2011 ;*
- ✓ *Membre du Conseil Scientifique de l'Université FHB ;*
- ✓ *Membre du Comité National des Experts Indépendants pour la vaccination et les vaccins de Côte d'Ivoire ;*
- ✓ *Vice-Président du Groupe scientifique d'Appui au PNLP ;*
- ✓ *Ex- Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie (SIPAM) ;*
- ✓ *Vice-Président de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP) ;*
- ✓ *Membre de la Société Française de Parasitologie ; Membre de la Société Française de Mycologie médicale ;*

Cher Maître,

Malgré vos charges, vous avez accepté spontanément de présider notre jury de thèse. Vous êtes d'une simplicité et d'une humilité qui étonnent, mais qu'on ne peut qu'admirer. Nous avons eu la chance et le plaisir de profiter de vos enseignements limpides. Nous en sommes à la fois honorés et reconnaissants. Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici notre vive gratitude et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur OUATTARA Mahama

- ✓ *Professeur Agrégé de Chimie Médicinale*
- ✓ *Docteur es 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 UEMOA et OMS des Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution des Médicaments,*
- ✓ *Expert UEMOA du Médicament Vétérinaire*
- ✓ *Secrétaire Général du Réseau de Recherche Santé du CAMES*
- ✓ *Responsable CAMES de l'axe de recherche « Développement des nouveaux outils de diagnostic » du réseau de Recherche Santé ».*
- ✓ *Président de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*
- ✓ *Lauréat du prix de Recherche Santé 2003 du Ministère de la Recherche Scientifique de la République de Côte d'Ivoire*
- ✓ *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 en Côte-d'Ivoire de 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)*

Cher Maître,

Malgré vos nombreuses obligations, vous nous avez fait le grand honneur d'accepter sans aucune hésitation de conduire ce travail. L'encadrement de tout instant dont nous avons bénéficié de votre part nous a permis de mener ce travail à terme. Votre rigueur scientifique et votre amour pour le travail bien fait font de vous un homme de qualité. Nous vous prions, cher Maître, de recevoir nos sentiments de gratitude, de profond respect et d'admiration.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur SISSOUMA DRISSA

- ✓ *Professeur titulaire de Chimie organique UFR des Sciences des Structures de la Matière et de Technologie (SSMT) ;*
- ✓ *Docteur d'Etat es-Sciences Physiques de l'Université de Cocody-Abidjan : option Chimie Organique ;*
- ✓ *Doctorat de 3ème cycle es-Sciences de l'Université de Cocody-Abidjan : option Chimie Organique ;*
- ✓ *Ancien Directeur du Laboratoire de Chimie Organique Structurale ;*
- ✓ *Membre du conseil scientifique de l'UFR SSMT ;*
- ✓ *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM) ;*
- ✓ *Membre du Réseau des Substances Bioactives Ouest Africain (ReSBOA) ;*
- ✓ *Membre du Réseau de recherche sur la sécurité alimentaire du CAMES ;*
- ✓ *Lauréat du Prix de la Recherche 2000.*

Cher Maître,

Vous représentez pour nous, par vos qualités et vos compétences un Maître admirable et honorable. Vous avez spontanément accepté de juger ce travail, nous vous remercions pour votre disponibilité. Nous vous prions de bien vouloir accepter l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Docteur CABLAN MIAN N'DEDEY ARSHER

- ✓ *Maître-Assistant, chef Bioclinique au département de Bactériologie-Virologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- ✓ *Chef des unités d'Hématologie, Immunologie et de Microbiologie Industrielle au Laboratoire National de la Santé Publique*
- ✓ *Pharmacien-biologiste*
- ✓ *Ancien Interne des hôpitaux.*

Cher Maître,

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

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

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	: Multiple Drug 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
5-FC	: 5-Fluoro-cytosine

LISTE DES TABLEAUX

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

Tableau II : Activités antifongiques *in vitro* des hybrides de phenylpropenone à support imidazopyridine vis-à-vis de *Candida*..... **52**

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Colonies de <i>C.famata</i> sur milieu Sabouraud agar 37 °C.....	14
Figure 2 : Structure chimique des polyènes antifongiques.....	16
Figure 3 : Structure chimique de la 5-fluoro-cytosine.....	18
Figure 4 : Structure de la Caspofungine.....	20
Figure 5 : Structure de la Terbinafine.....	21
Figure 6 : Structure de l' Amorolfine.....	23
Figure 7 : Structure du Ciclopirox et de la ciclopiroxolamine.....	24
Figure 8 : Structure générale des Azolés antifongiques.....	26
Figure 9 : Structure du Bifonazole.....	28
Figure 10 : Structure de quelques β -arylalkyloxy β -dichlorophényléthylimidazolé	28
Figure 11 : Structures de quelques triazolés antifongiques.....	29
Figure 12 : Structure de la Griséofulvine.....	31
Figure 13 :Structure du Tolnaftate.....	32
Figure 14 : Entités chimiques du profil des imidazopyridinyl-chalcones.....	49
Figure 15 : Photographie présentant des zones d'inhibition de croissance des dérivés d'imidazopyridinyl-chalcones vis-à-vis de <i>Candida</i> sp.....	51

SOMMAIRE

LISTE DES ABBREVIATIONS.....	xxvi
LISTE DES TABLEAUX.....	xxvii
LISTES DES FIGURES.....	xxviii
INTRODUCTION.....	1
I. GENERALITES SUR LES CANDIDOSES.....	5
I.1. Définition.....	6
I.2. Différents types de candidoses.....	6
I.2.1. Candidoses superficielles.....	6
I.2.2. Candidoses profondes ou systémiques.....	10
II. EPIDEMIOLOGIE ET IMPACT DES CANDIDOSES SUR LA SANTE PUBLIQUE.....	11
II.1. Incidence des Candidoses sur la santé publique.....	11
II.2. Distribution des espèces de <i>Candida</i>	12
III. GENERALITES SUR <i>CANDIDA FAMATA</i>	13
III.1. Morphologie, Organisation cellulaire et moléculaire.....	13
III.2. Mécanisme de pathogénicité et facteurs de virulence.....	14
IV. CHIMIOOTHERAPIE ANTI-CANDIDA.....	15
IV.1. Médicaments anti-candida.....	15
IV.1.1. Macrocycles polyèniques.....	15
IV.1.2. Les Fluoropyrimidines.....	18
IV.1.3. Echinocandines.....	19
IV.1.4. Allylamines.....	21
IV.1.5. Les morpholines.....	23
IV.1.6. Ciclopirox.....	24
IV.1.7. Les Azolés.....	25
IV.2. Autres classes chimiques d'antifongiques.....	31
IV.2.1. Benzofuranes.....	31
IV.2.2. Thiocarbamates.....	32
V. RESISTANCES AUX ANTICANDIDOSIQUES.....	33

V.1. Définition.....	34
V.2. Epidémiologie et facteurs de résistance	34
V.3. Mécanismes de résistance	38
V.3.1. Classe des Polyènes.....	38
V.3.2. Classes des Fluoropyrimidines.....	39
V.3.3. Classes des Echinocandines	39
V.3.4. Classe des Azolés	39
CHAPITRE 1 : MATERIELS ET METHODES.....	44
I. MATERIELS	44
I.1. Type d'étude et cadre de travail.....	44
I.2. Appareils	44
I.3. Réactifs de laboratoire	45
I.4. Petits matériels	45
I.5. Produits de synthèse totale et substance médicamenteuse à évaluer.....	45
I.6. Matériels microbiologiques	46
II. Méthodes.....	47
II.1. Méthodes chimiques : conceptualisation des Imidazopyridinyl-chalcones à visée antifongique.....	47
II.2. Méthode biologique : Evaluation des activités antifongiques.....	49
II.2.1. Principe de la technique de bioautographie (Agar overlay)	49
II.2.2. Préparation de l'inoculum	50
II.2.3. Détection des activités antifongiques	50
II.2.4. Mesure des diamètres d'inhibition	51
CHAPITRE 2 : RESULTATS ET DISCUSSION.....	51
I. Résultats de l'évaluation des activités antifongiques.....	51
II. Discussion de type relation structure-activité	53
III. Efficacité comparée des modulations sur <i>Candida famata</i>	53
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	56

INTRODUCTION

Les candidoses sont des infections fongiques causées par des levures ubiquitaires du genre *Candida*. Présentes dans toutes les régions du globe, 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 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 des mycoses invasives très élevé variant selon les études de 40 à 60% [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, a conduit à un accroissement très net de la prescription des antifongiques; entraînant le risque d'émergence de souches de sensibilités diminuées 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 du 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 :

- L'application de mesures d'hygiène appropriées ;
- L'usage rationnel des antifongiques actuellement disponibles ;

- La synthèse et les différentes évaluations en vue de la mise au point de nouveaux antifongiques plus efficaces et capables de contourner la chimiorésistance induite par les espèces de *Candida*

Cette dernière stratégie constitue l'objet du présent travail de thèse, qui 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-phénylpropénone) vis-à-vis de *Candida albicans* [25, 26]. C'est pourquoi face à l'émergence de nouvelles espèces pathogènes de *Candida* non *albicans* propre à l'environnement de notre pays, il nous a semblé logique d'étendre l'évaluation desdites activités à ces souches.

Dès lors, nous nous sommes fixés comme objectif général de mettre au point de nouvelles molécules médicamenteuses à propriétés anticandidosiques performantes.

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

- ✓ Déterminer l'activité antifongique de ces molécules à travers la mesure des diamètres d'Inhibitions (DI) des imidazopyridinyl-phénylpropénone vis à vis de *Candida famata*
- ✓ établir une corrélation entre le profil chimique de ces dérivés imidazopyridinyl-phénylpropénone et les activités obtenues, afin de sélectionner de futurs candidat-médicaments anticandidosiques.

Pour ce faire, notre travail se décline en deux parties:

- la première partie est relative à la revue de littérature sur les candidoses et leur épidémiologie. Cette même partie abordera également les classes chimiques médicamenteuses des Macrocycles Polyéniques, des Fluoropyrimidines, des Echinocandines, des Allylamines, des Morpholines, des Cyclopirox, des Azolés antifongiques et d'autres classes chimiques d'antifongiques, la pharmacorésistance à ces médicaments ainsi que leurs utilisations dans la prise en charge thérapeutique des candidoses ;

- la seconde partie, de type expérimentale, abordera successivement :
 - la description de la méthodologie de conceptualisation et d'évaluation des activités anticandidosiques des imidazopyridinyl phénylpropénones ;
 - 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 l'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. Elles sont le plus souvent chroniques 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 mycose insidieuse qui se traduit 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 candidose 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 vivants 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 uni 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 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 volontiers 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**

Elle est parfois compliquée par une urétrite ou une cystite. Le début se fait 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 (rein 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. Elle concerne des patients hospitalisés le plus souvent sondés et est alors liée à 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 par les levures du genre *Candida* tandis que, les candidoses invasives correspondent à l'atteinte d'un seul organe ne comportant pas habituellement de souche 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'année, 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 dans les études basées sur la population.

Des études de surveillance de la population déclarent en effet que, l'incidence des infections à *Candida* notamment des candidoses invasives est de huit pour 100 000 habitants (8 /100 000) par an [1] soit plus de 400 000 cas recensés chaque année [2]. En dépit des progrès pour le diagnostic et le 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 signalent des taux d'incidence plus élevés (entre 8 et 26 /100 000 habitants) [1, 37, 38] par rapport à ceux des pays européens dans lesquels l'incidence des candidoses invasives est généralement moins élevé (en France, en Espagne, en suède il est environ de 4 /100 000 habitants) [1, 6, 7, 10] sauf pour le Danemark (environ 9 /100 000 habitants) [1, 38] où le taux est en effet proche de celui des États-Unis. 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 préventif 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, tandis que celle des espèces autres que *Candida albicans* a augmentée. Jusqu'à récemment, *Candida albicans* était responsable de la majorité des infections. Cependant, les infections acquises dans les hôpitaux et dans la collectivité dues aux espèces non-*albicans* sont devenues plus fréquentes aujourd'hui. Les études mondiales font état d'une diminution de l'ordre d'environ 20% des cas de candidoses invasives causées par *Candida albicans*; entre la fin des années 1990 et 2010, 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].

Au vu 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 VIH

III. GENERALITES SUR *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 candidemie, en particulier lors de la pose 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 [40].

III.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. La différence se situe au niveau des pseudohyphes qui sont absent 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 chacun un centromère [41, 42].



Figure 1 : Colonies de *C.famata* sur milieu Sabouraud agar à 37 °C (48h) [43]

III.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 de l'hôte ;
- ✓ 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% -2% des isolats prélevés dans les surveillances antifongiques [44].

IV. CHIMIOThERAPIE ANTI-CANDIDA :

Les antifongiques utilisés actuellement ont de nombreuses cibles : la paroi

IV.1. Médicaments anti-*Candida*

Le traitement des candidoses fait appel à des médicaments antifongiques qui sont des substances d'origine naturelle, d'hémi synthèse ou de synthèse totale. Ces médicaments ont la propriété de s'opposer à la prolifération des levures du genre *Candida*.

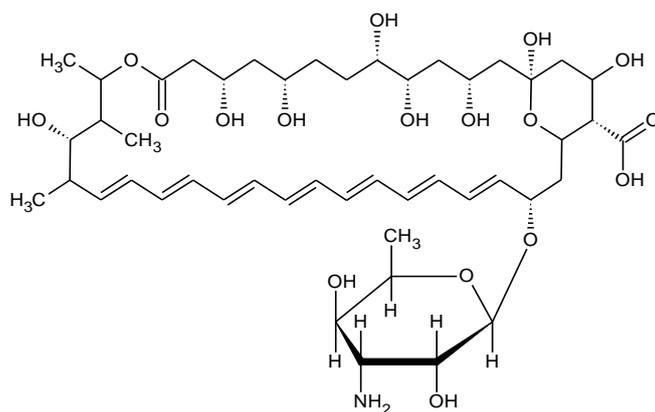
Plusieurs familles médicamenteuses sont utilisées dans la chimiothérapie des candidoses. Parmi celles-ci l'on dénombre les classes chimiques des Macrocyclus polyéniques, des Fluoropyrimidines, des Azolés, des Echinocandines, des Allylamines, des Ciclopirox et des Morpholines.

IV.1.1. Macrocyclus polyéniques

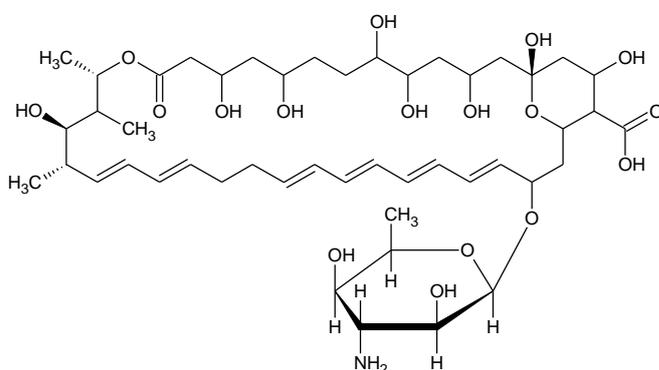
IV.1.1.1. Définition - Structure

Les macrocyclus polyéniques constituent une classe de médicaments antifongiques à pouvoir fongistatique et d'origine naturelle obtenue par fermentation des souches bactériennes du genre *Streptomyces*. Ce sont des hétérosides qui possèdent tous dans leurs molécules respectives un aglycone lactonique à 38 sommets. Cette partie non sucrée macrocyclique comporte plusieurs groupements fonctionnels dont des liaisons éthyléniques et des groupements hydroxyles. La partie sucrée de cet hétéroside est un aminosucre ou mycosamine relié à l'aglycone en sa position 19.

Cette classe d'antifongique comporte actuellement en thérapeutique deux représentants : l'Amphotéricine B et la Nystatine A (**Figure 2**). La Nystatine A diffère de l'Amphotéricine B par la position isomérique des fonctions hydroxyles et par l'absence d'une liaison éthylénique au niveau du carbone C₂₈ [28, 66].



AMPHOTERICINE B



NYSTATINE A

Figure 2: Structure chimique des Polyènes antifongiques.

IV.1.1.2. Mécanisme et spectre d'action

Les Polyènes antifongiques interagissent avec les stérols membranaires des cellules fongiques, en l'occurrence l'ergostérol en formant des complexes insolubles. La présence de ces complexes va engendrer la formation de pores transmembranaires aboutissant à l'origine des troubles de perméabilité cellulaire et de la diffusion hors du cytosol des composants essentiels à la vie du champignon. Cette perte de substance cytoplasmique conduit à la lyse de la cellule, partant à la mort du champignon microscopique.

Les Polyènes ont un spectre d'action antifongique très large. Ils sont actifs vis-à-vis des champignons pathogènes tels que le genre *Candida*, *Aspergillus*,

Cryptococcus. Ils sont fongistatiques aux doses thérapeutiques mais fongicides aux doses élevées[28, 66].

IV.1.1.3. Indications thérapeutiques

Les Polyènes antifongiques sont préconisés en thérapeutique dans le traitement des mycoses superficielles et disséminées en l'occurrence les candidoses buccales, digestives et vaginales. Ils sont également utilisés pour le traitement des mycoses profondes, viscérales et des septicémies à *Candida*, ainsi que dans le traitement des méningites à *Cryptococcus neoformans*. Par ailleurs ils peuvent être proposés pour la prévention des candidoses chez les sujets à risque tels que les immunodéprimés, les prématurés et la décontamination digestive en chirurgie digestive [28, 66].

IV.1.1.4. Contre-indications

Les Polyènes antifongiques sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à la molécule, d'insuffisance rénale. L'association avec les anti-arythmiques est déconseillée car elle aggrave les torsades de pointe [28, 66].

IV.1.1.5. Effets indésirables

Les Polyènes antifongiques présentent de nombreux inconvénients d'utilisation. Les plus caractéristiques sont les troubles neurologiques (céphalées, convulsions, fièvres), les troubles digestifs (gastro-entérites, hémorragies digestives), les troubles cardiaques (collapsus, choc anaphylactique) et une néphrotoxicité qui se manifeste au cours des traitements prolongés [28, 66].

IV.1.2. LES FLUOROPYRIMIDINES [28, 66]

IV.1.2.1. Définition - Structure

Les Fluoropyrimidines sont des antifongiques de synthèse totale à spectre étroit, ayant une activité inhibitrice sur de nombreuses espèces de levures. Ce sont des dérivés 5-fluorés de la pyrimidine. Le seul représentant en thérapeutique antifongique est la 5-Fluoro-cytosine (5-FC) qui est un analogue structural de la cytosine (**Figure 3**) [28, 66].

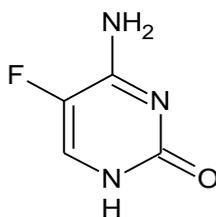


Figure 3 : Structure chimique de la 5-fluoro-cytosine

IV.1.2.2. Mécanisme et spectre d'action

La 5-FC agirait comme une prodrogue qui serait transportée dans la cellule fongique grâce à une cytosine perméase avant d'être transformée en 5-fluoro-uracile substance active, par une cytosine désaminase. La 5-fluoro-uracile obtenue se comporterait ensuite comme un faux substrat qui se substitue à l'uracile dans la biosynthèse des ARN fongiques. Ce processus aboutirait au blocage de la synthèse protéique et de la multiplication cellulaire d'où l'activité fongistatique observée. Une autre perturbation de la biosynthèse des acides nucléiques microbiens concerne le blocage de la réplication de leur ADN via l'inhibition de la thymidylate synthétase enzyme responsable de la réplication.

Le spectre d'activité antimycosique de la 5-FC est relativement étroit. Il est essentiellement orienté vers les genres *Candida*, *Cryptococcus* et *Aspergillus*. La 5-FC est fongistatique à dose thérapeutique et fongicide à dose élevée [28, 66].

IV.1.2.3. Indications thérapeutiques

La 5-FC est utilisée en thérapeutique pour le traitement des mycoses systémiques sévères telles que les candidoses septicémiques et diffuses (au niveau digestif, respiratoire, urinaire etc.), les cryptococcoses à localisation méningée ou encéphalique et certaines formes d'aspergilloses. La 5-FC présente une synergie d'action avec l'Amphotéricine B [28, 66].

IV.1.2.4. Contre-indications

La 5-FC est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité, chez la femme enceinte et la mère allaitante [28, 66].

IV. .1.2.5. Effets indésirables

La 5-FC présente de nombreux effets indésirables, dont les principaux sont les troubles digestifs (nausées, vomissements, etc.); les troubles hématologiques (leucopénie, thrombopénie, agranulocytose); les troubles hépatiques (cytolyse avec élévation des transaminases et la phosphatase alcaline); les troubles neurologiques (migraine, convulsions, hallucinations) et les manifestations allergiques parfois graves. L'association à l'Amphotéricine B est néphrotoxique et nécessite une surveillance de la fonction rénale [28, 66].

IV .1.3. ECHINOCANDINES

IV.1.3.1. Définition - Structure

Les échinocandines sont des lipopeptides d'origine naturelle et d'hémisynthèse à activité fongicide issues de la fermentation de plusieurs espèces de champignons dont *Aspergillus rugulovalvus* et *Zalerionar boricola*. Ce sont des hexapeptides cycliques possédant chacun une chaîne lipidique fixée sur le groupe α -aminé de l'ornithine. Ils possèdent un des acides aminés caractéristiques que sont

l'homotyrosine et une ornithine. Les molécules actuellement utilisées en thérapeutique se différencient par le nombre de groupement hydroxyle sur les acides aminés. Trois représentants de cette nouvelle classe sont actuellement utilisés en thérapeutique : Caspofungine (**Figure 4**), Micafungine et Anidulafungine [28, 66].

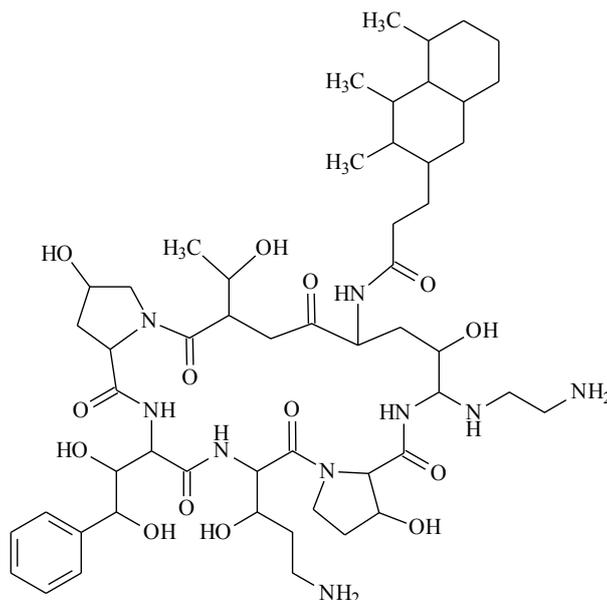


Figure 4: Structure de la Caspofungine

IV.1.3.2. Mécanisme et spectre d'action

Les échinocandines agiraient au niveau de la paroi fongique par inhibition de la synthèse du β -(1,3)-D-glycane, composant essentiel de la dite paroi qui assure le maintien de son intégrité et de sa rigidité. Ils se comporteraient comme des inhibiteurs non compétitifs de l'enzyme qui catalyse la polymérisation de l'uridinediphosphate-glucose en β -(1,3)-D-glycane. Le blocage de cette enzyme entraîne une fragilisation de la paroi qui se traduit par une fuite des composants intracellulaires, aboutissant à la lyse de la cellule fongique partant à la mort du champignon. Les échinocandines sont actifs sur des champignons d'intérêt clinique tels que *Candida sp* et *Aspergillus sp*. Ils sont en revanche peu actifs sur *Cryptococcus neoformans* [28, 66].

IV.1.3.3. Indications thérapeutiques

Cette nouvelle classe d'antifongiques est indiquée par voie parentérale pour le traitement des candidoses digestives (oropharyngées, œsophagiennes etc.) et des aspergilloses invasives réfractaires au traitement par l'Amphotéricine B ou à l'Itraconazole [28, 66].

IV.1.3.4. Contre-indication

Les échinocandines sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilité aux échinocandines [28, 66].

IV .1.3.5. Effets indésirables

Les effets secondaires les plus couramment rapportés avec les échinocandines se déclinent en une phlébite au site d'injection, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale), des céphalées, des éruptions cutanées [28, 66].

IV.1.4. ALLYLAMINES

IV.1.4.1. Définition - Structure

Les Allylamines sont des antifongiques de synthèse totale à effet fongistatique ayant dans leur structure une entité allylamine tertiaire liée à un support de type arylalkyle par l'intermédiaire d'un chaînon monocarboné. Le seul représentant actuellement utilisé en thérapeutique humaine est la Terbinafine (**Figure 5**) [28, 66].

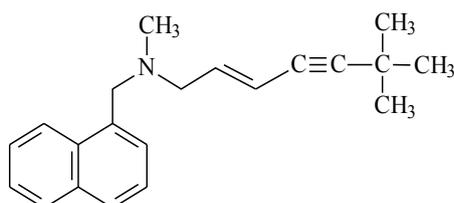


Figure 5: Structure de la Terbinafine

IV.1.4.2. Mécanisme et spectre d'action

Cette famille d'antimycosique agirait par inhibition réversible et compétitive de la squalène époxidase, enzyme responsable de la cyclisation du squalène en lanostérol. La déplétion en ergostérol qui en résulte et l'accumulation du squalène affecte la structure de la membrane fongique à l'origine de la mort du champignon. Les Allylamines ont un spectre d'action relativement étroit orienté vers les dermatophytes et *Candida albicans* [28, 66].

IV.1.4.3. Indications thérapeutiques

Ces antifongiques sont conseillés pour le traitement des mycoses cutanées à dermatophytes et *Candida albicans*, ainsi que pour le traitement des onychomycoses à *Candida albicans* [28, 66].

IV.1.4.4. Contre-indications

La Terbinafine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la molécule et en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale sévère [28, 66].

IV.1.4.5. Effets indésirables

Les effets secondaires les plus fréquents sont les maux de tête, les troubles gastro-intestinaux avec perte d'appétit, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, diarrhées. L'on signale également des éruptions cutanées et des troubles musculo-squelettiques à savoir les arthralgies, myalgies [28, 66].

IV.1.5. LES MORPHOLINES

IV.1.5.1. Définition - Structure

Les morpholines constituent une classe chimique d'antifongiques de synthèse totale à action fongistatique et fongicide ayant dans leur structure un motif de typediméthyl-morpholine. L'Amorolfine est actuellement le seul représentant utilisé en thérapeutique humaine (**Figure 6**) [28, 66].

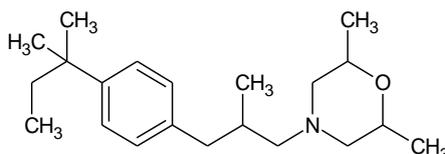


Figure 6:Structure de l'Amorolfine

IV.1.5.2. Mécanisme et spectre d'action

L'Amorolfine agirait par inhibition successive de la C14 stérol réductase et de la Δ^{7-8} isomérase deux enzymes impliquées dans la synthèse de l'ergostérol. Ce blocage entrainerait une accumulation de stérols anormaux (lanostérol, fécostérol) et une déplétion en ergostérol se traduisant par des modifications de la perméabilité et une augmentation de la fluidité de la membrane fongique aboutissant à la destruction du champignon. De plus l'accumulation de stérols anormaux semble inhiber également la chitine synthétase nécessaire à la synthèse de la chitine de la paroi fongique.

L'Amorolfine à un spectre d'action étroit essentiellement orienté vers les levures du genre *candida* excepté *candida glabrata* et les dermatophytes [28, 66].

IV.1.5.3. Indications thérapeutiques

L'Amorolfine est utilisée en thérapeutique pour le traitement des dermatophyties à germes sensibles et des onychomycoses à *Candida* [28, 66].

IV .1.5.4. Contre-indication

L'Amorolfine est contre-indiquée en cas d'allergie à la molécule [28, 66].

IV.1.5.5. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables imputés à cette molécule sont des réactions allergiques cutanées [28, 66].

IV.1.6. CICLOPIROX

IV.1.6. 1. Définition - Structure

Le Ciclopirox est un antifongique de synthèse totale à pouvoir fongicide possédant dans sa structure une entité de type 2-pyridinone. La ciclopiroxolamine est la forme d'utilisation la plus fréquente, il s'agit d'un sel du ciclopirox et du 2-aminoéthanol. Les seuls représentants en thérapie humaine sont le Ciclopirox et la Ciclopiroxolamine (**Figure 7**) [28, 66].

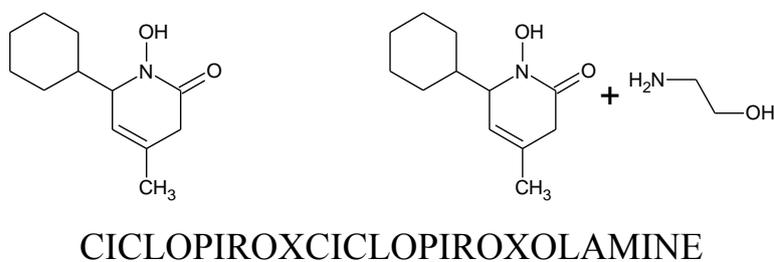


Figure 7: Structure du Ciclopirox et de la Ciclopiroxolamine

IV.1.6.2. Mécanisme et spectre d'action

Les Ciclopirox entraîneraient des désordres à plusieurs niveaux du métabolisme des champignons. En effet, elles perturberaient la respiration cellulaire, la synthèse de l'ATP et inhiberaient l'absorption cellulaire d'acides aminés (leucine, alanine, phénylalanine), des ions potassium et phosphate. Tout ceci aboutirait à

des modifications structurales des membranes fongiques à l'origine de la mort du champignon. Elles agiraient également par chélation des cations en particulier Fe^{3+} ou Al^{2+} éléments importants de nombreux systèmes enzymatiques fongiques. Les Ciclopirox ont un spectre d'action relativement étroit essentiellement orienté vers les levures du genre *Candida* excepté *Candida glabrata* et les dermatophytes [28, 66].

IV.1.6.3. Indications thérapeutiques

La Ciclopirox et la Ciclopiroxolamine sont indiquées en thérapeutique pour le traitement des dermatophyties à germe sensible, des candidoses cutanées et des onychomycoses à *Candida* [28, 66].

IV.1.6.4. Contre-indications

Les Ciclopirox sont contre indiqués en cas d'hypersensibilité. Il est déconseillé de les utiliser sur une grande surface [28, 66].

IV.1.6.5. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont des réactions allergiques cutanées et une coloration de la peau autour des ongles [28, 66].

IV.1.7. les Azolés

IV.1.7.1. 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 (imidazole) ou trois atomes d'azote (triazole) d'où leur nom d'Azolé [28, 60-61]. Cet hétérocycle azoté est le plus souvent relié à une chaîne latérale de type β -arylkalkoxy β -

dichlorophényléthyl au niveau de l'atome d'azote en position 1 (**Figure 8**).

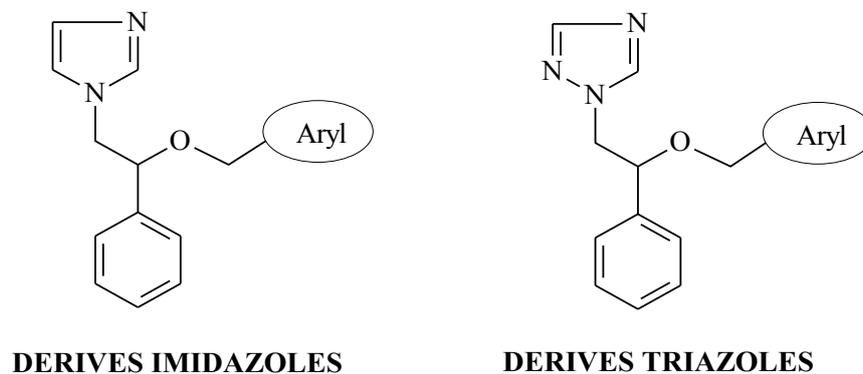


Figure 8 : Structure générale des Azolés antifongiques

IV.1.7.2. Origine et développement de série

L'histoire des antifongiques Azolés commence en 1944 avec la mise en évidence par Woolley [47] 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 stable à la métabolisation et actif dans les mycoses systémiques tant par voie orale que par voie parentérale à l'instar du Fluconazole.

IV.1.7.3. 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.1.7.3.1. Les imidazolés antifongiques et analogues structuraux.

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

✓ Aryl-phénylméthylimidazolés(Figure 9)

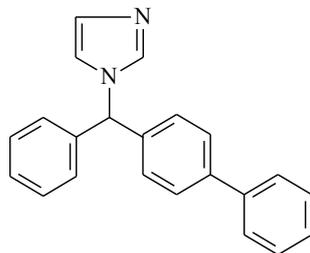
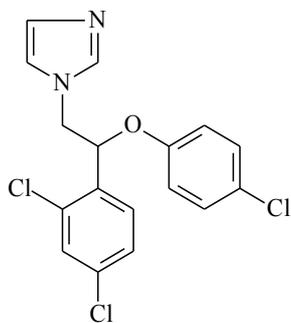
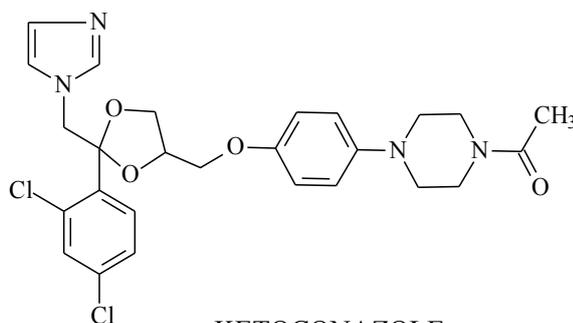


Figure 9 : Structure du Bifonazole

✓ β -arylalkyloxy β -dichlorophényléthylimidazolés (Figure10)



ECONAZOLE



KETOCONAZOLE

Figure 10: Structure de quelques β -arylalkyloxy β -dichlorophényléthylimidazolés

IV.1.7.3.2. Les triazolés antifongiques et leurs analogues structuraux (Figure 13).

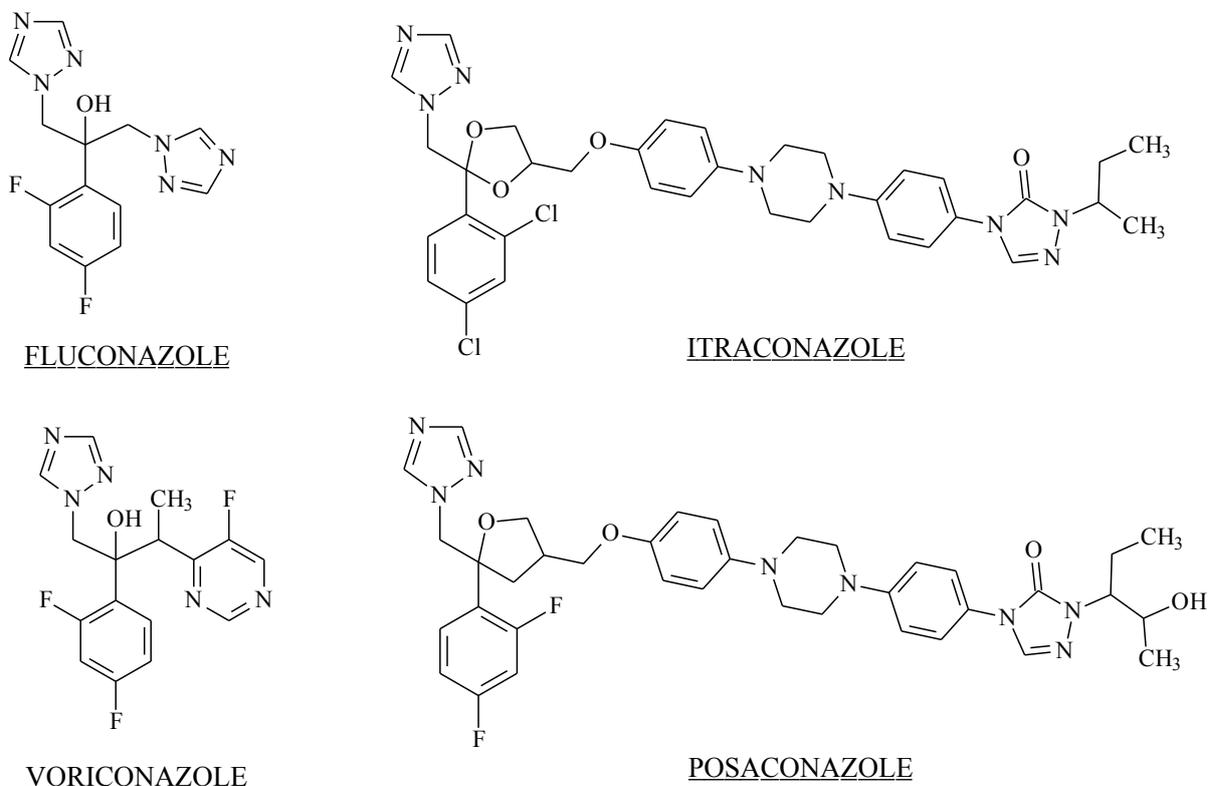


Figure 11: Structures de quelques triazolés antifongiques

Une classification pharmaco-thérapeutique 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.1.7.4. 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 fongistatiques 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.1.7.5. 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.1.7.6. Effets indésirables des Azolés antifongiques

Les antifongiques Azolés présentent de nombreux effets indésirables : une hépatotoxicité au long court, des troubles digestifs (nausées, vomissement,

diarrhée), des troubles neurologiques et des troubles cutanéomuqueux à type d'allergies.

IV.2. AUTRES CLASSES CHIMIQUES D'ANTIFONGIQUES

IV.2.1. BENZOFURANES

IV.2.1.1. Définition - Structure

Le représentant en thérapeutique antifongique de cette classe est la Griséofulvine. Il s'agit d'un fongistatique d'origine naturelle et obtenue par fermentation de diverses souches de *Penicillium* dont *Penicillium griseofulvum*. Du point de vue chimique il s'agit d'un dérivé benzofurane diversement substitué (**Figure 12**). Le seul représentant en thérapie humaine est la Griséofulvine [28, 66].

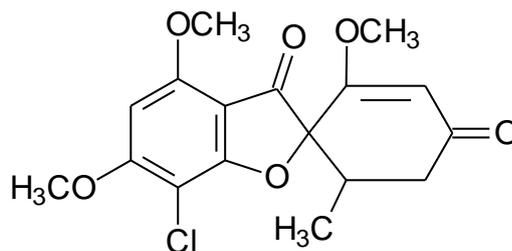


Figure 12: Structure de la Griséofulvine

IV.2.1.2. Mécanisme et spectre d'action

La Griséofulvine procéderait par inhibition de la mitose cellulaire au niveau microtubules. Elle induirait également une altération de la paroi fongique s'accompagnant d'anomalies de développement des hyphes terminaux à l'origine de son activité fongistatique. Elle possède un spectre d'action étroit orienté essentiellement vers les dermatophytes : *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton interdigitale* [28, 66].

IV.2.1.3. Indications thérapeutiques

Ce médicament est utilisé en thérapeutique pour le traitement des dermatophytoses cutanées et unguéales par voie orale et /ou locale [28, 66].

IV.2.2. THIOCARBAMATES

IV.2.2. 1. Définition - Structure

Cette famille d'antifongiques constitue une classe chimique de synthèse totale possédant dans leur molécule respective une entité thiocarbamate reliée à deux groupes aryles de nature aromatique ou hétéroaromatique par l'intermédiaire d'un atome d'azote et d'oxygène. Le seul représentant utilisé actuellement en thérapie humaine est le Tolnaftate (**Figure 13**) [28, 66].

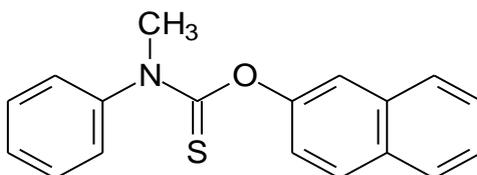


Figure 13: Structure du Tolnaftate

IV.2.2. 2. Mécanisme et spectre d'action

Les Thiocarbamates agiraient comme les Allylamines par inhibition réversible et compétitive de la squalèneépoxydase, enzyme responsable de la cyclisation du squalène en lanostérol. La déplétion en ergostérol qui en résulte et l'accumulation du squalène affecte la structure de la membrane fongique à l'origine de la mort du champignon.

Le Tolnaftate à un spectre d'action étroit orienté essentiellement vers les dermatophytes : *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton violaceum* et une activité antifongique inconstante à l'égard des champignons filamenteux [28, 66].

IV.2.2.3. Indications thérapeutiques

Le Tolnaftate est indiqué pour le traitement local des dermatophytoses cutanées [28, 66].

IV. RESISTANCES AUX ANTICANDIDOSIQUES

Presque toutes les classes d'agents antifongiques systémiques actifs disponibles à ce jour, comme les Polyènes (amphotéricine B), les Azoles, les flucytosines, et les plus récents les échinocandines contribuent à améliorer la gestion des infections fongiques invasives. Néanmoins, le taux d'échecs antifongiques est élevé et l'émergence de souches fongiques résistantes est une préoccupation croissante, en particulier pour les souches capables de présenter une résistance aux antifongiques les plus recommandés et les plus couramment prescrits [48].

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 triazoles 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 déterminants 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 les antifongiques.

V.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) [49].

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 [50].

V.2. Epidémiologie 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 [51].

V.2.1. Classe des Polyènes

La résistance aux Polyènes reste un fait relativement rare chez les isolats cliniques de champignons pathogènes, bien qu'elle soit de plus en plus rapportée [48]. Si la plupart des espèces fongiques sont considérées comme sensibles aux antifongiques polyéniques, il semble que certaines espèces leur soient naturellement peu sensibles, comme *C. glabrata* chez les levures [2]. Ainsi, les résistances primaires à l'Amphotéricine B sont bien connues pour les souches de *Candida lusitaniae* et *Candida guilliermondii* [49]. Des résistances secondaires à Amphotéricine B ont également été décrites pour des souches de *Candida krusei* et *Candida glabrata* [51]. Chez les champignons filamenteux des résistances à l'Amphotéricine B ont été notifiées chez les espèces du genre *Fusarium*, *Scedosporium prolificans* et *Aspergillus terreus* [67]. Les facteurs de risque pouvant expliquer cette résistance sont :

- ✓ L'exposition préalable aux Azolés. la résistance secondaire des souches de *Candida sp* et de *Cryptococcus neoformans* à l'Amphotéricine B se développerait chez les patients préalablement exposés à des antifongiques Azolés. Ceci serait dû à une altération des composants de la membrane cellulaire créée par l'usage préalable d'Azolés [19, 68] ;
- ✓ L'état de déficience immunitaire : la déficience immunitaire est un facteur contribuant à la résistance secondaire à l'Amphotéricine B. Des résistances secondaires à l'Amphotéricine B de certaines levures ont été documentées chez des patients soumis à une chimiothérapie anticancéreuse et chez des patients transplantés [19, 68].

V.2.2. Classe des Fluoropyrimidines

La résistance à la 5-FC est un phénomène relativement fréquent. Cette résistance peut être primaire comme chez *Candida tropicalis*, ou secondaire par sélection de mutants résistants après exposition à l'antifongique [50]. En effet 10 % des souches de *candida* présentent une résistance primaire (*C. albicans* stéréotype B, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*) à la 5-FC [51, 67]. Quant à la résistance secondaire elle est observée, pour *C. albicans* chez 30 % des patients recevant une monothérapie à la 5-FC [51]. Il est indiqué que la gravité de l'immunodépression et la monothérapie sont des facteurs de risque importants dans l'apparition des résistances à la 5-FC [69].

V.2.3. Classes des échinocandines

La résistance aux échinocandines est relativement rare [66]. On estime à plus de 99% le taux d'isolats sensibles aux échinocandines chez les espèces du genre *Candida* [51]. Toutefois, des résistances primaires aux échinocandines chez *Cryptococcus neoformans* ont été décrites. La résistance de *Cryptococcus neoformans* aux Echinocandines, semble liée à la composition de sa paroi en polysaccharides qui diffère de celle des autres champignons [70]. De même des résistances secondaires ont été décrites chez certaines espèces de levures (*C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. glabrata*) capables de croître en présence de fortes concentrations en échinocandines, bien supérieures à la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) [71]. L'exposition répétée de la levure aux échinocandines est un facteur déterminant dans l'apparition de cette résistance secondaire. En effet, la résistance secondaire serait due à une adaptation physiologique du champignon en réponse au blocage de la synthèse des β (1-3)-glucanes et à la modification de la structure de la paroi qui en résulte [72].

V.2.4. Classes des Azolés antifongiques

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 forte mortalité de ces infections, significativement augmentée en cas de retard de mise en route d'un traitement antifongique adapté chez les patients immunodéprimés et/ou de réanimation, et l'incidence croissante des mycoses systémiques dans certains groupes de 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 dans l'histoire naturelle de l'infection (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 [52] et les patients greffés de la moelle [50]. Aussi ce qui est constaté actuellement, c'est que ce n'est plus seulement la pré-exposition aux Azolés (Fluconazole, Itraconazole...) qui impacte l'épidémiologie des infections fongiques invasives en hématologie. L'exposition récente aux échinocandines (capsosfungine, 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*. [53].

Toutefois, la prévalence des résistances primaires aux triazolés de première génération chez les souches du genre *Candida* est faible [52, 54]. Elle a été décrite dans moins de 2,5 % des cas pour le Fluconazole et dans moins de 9 % des cas pour l'Itraconazole [50]. Les souches *Candida albicans* sont le plus

souvent sensibles, *Candida glabrata* est souvent «sensible-dose dépendant», *Candida krusei* est le plus souvent résistant [50].

Par ailleurs, des résistances croisées entre différents Azolés ont également été décrites [22, 23,55].

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 [56]. 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 [57, 58].

V.3. Mécanismes de résistance

V.3.1. Classe des Polyènes

La résistance à l'Amphotéricine B peut être due à deux mécanismes: la disparition de la cible et la mutation d'un gène.

- ✓ **la disparition de la cible** : la voie de biosynthèse de l'ergostérol, dans un premier temps, serait bloquée afin de soustraire la cible à l'action de l'antifongique. Dans un deuxième temps, l'ergostérol serait remplacé dans les membranes par d'autres stérols viables [51]. Cependant, une mutation du gène *ERG3* (codant la Δ -5,6 désaturase) pourrait conférer à elle seule une résistance croisée à l'amphotéricine B et aux Azolés. Elle empêche la formation du 14-méthyl- 3,6- diol toxique et permet l'accumulation de 14-méthyl-fécostérol, un stérol méthylé qui pourrait suppléer l'ergostérol. Ce mécanisme a été évoqué chez *C. albicans* [51] ;

- ✓ **la mutation d'un gène** : il a été montré qu'un isolat clinique de *C. albicans* possédant une mutation dans les gènes *ERG11* et *ERG5* (C22 désaturase) avait une résistance croisée au Fluconazole et à l'Amphotéricine B [73].

V.3.2. Classe des Fluoropyrimidines

La résistance des souches de *Candida sp* peut être due à :

- ✓ un défaut de transport ou de pénétration de l'antifongique à l'intérieur de la cellule fongique lié à un déficit ou une altération de l'activité de la cytosine perméase codée par le gène *FCY* [74,75] ;
- ✓ un défaut de transformation de l'antifongique en forme active toxique, par mutation du gène *FUR1* codant une enzyme impliquée dans le métabolisme de la 5-FC [74,75] ;
- ✓ une surproduction des cibles cellulaires de l'antifongique par surexpression du gène *CDC21*, codant la thymidylate synthétase [74,75].

V.3.3. Classe des échinocandines

La résistance des souches de *Candida* aux échinocandines est due à :

- ✓ La mutation des gènes *FKS1* ou *FKS2*, indispensable à la synthèse de l'enzyme (1-3)- β -D-glucanes synthase [76] ;
- ✓ Une adaptation physiologique du champignon, par la voie de signalisation responsable du maintien de l'intégrité de la paroi, en réponse au blocage de la synthèse des β -(1-3)-glucanes [68].

V.3.4. Classe des Azolés

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 [49].

V.3.4.1. 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 [30, 54].

V.3.4.2. 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* [35, 54].

V.3.4.3. 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* [35, 54]. 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].

Au terme de cette revue de littérature relative aux candidoses et à leur chimiothérapie, nous pouvons relever que le traitement des candidoses à l'heure actuelle repose principalement sur l'utilisation de quatre principales classes chimiques d'antifongiques à savoir :

1. Les Polyènes, procèdent quant à eux, par complexation de l'ergostérol membranaire créant des pores à l'origine de la lyse du champignon ;
2. Les Fluoropyrimidines, analogues des bases pyrimidiques, inhibent la croissance fongique en perturbant la synthèse protéique et la réplication de l'ADN ;
- 3 Les antifongiques Azolés agissent par inhibition de la synthèse de l'ergostérol, principal composant de la membrane plasmique des champignons ;
- 4 Les échinocandines perturbent pour leur part, la synthèse de la paroi fongique en inhibant une enzyme responsable de la synthèse de certains polysaccharides pariétaux.

Malheureusement, dans leur utilisation pratique toutes ces familles ont montré des limites à savoir :

- ✓ Les phénomènes de résistance qui n'épargnent aucune de ces familles d'antifongiques ;
- ✓ Des effets secondaires plus ou moins graves selon les familles ;
- ✓ Un spectre plus ou moins étroit, car aucune famille d'antifongique n'est active sur tous les champignons pathogènes ;
- ✓ La voie d'administration.

Au vu de toutes ces limites, la recherche de nouvelles biomolécules antifongiques plus performantes et moins toxiques ayant des mécanismes et/ou des sites d'actions différents s'avère indispensable.

Deuxième partie :
ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 1 : MATERIEL ET METHODES

I. MATERIEL

I.1. Type d'étude et cadre de travail

Ce travail de type expérimental réalisé au département de Chimie Organique et Chimie Thérapeutique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny, s'inscrit dans le cadre générale de recherche de nouveaux anti-infectieux. Il fait suite aux travaux de recherche de nouveaux antifongiques en série des imidazopyridinyl-chalcones. Ces dérivés, conceptualisés, 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]

En ce qui nous concerne, nous nous sommes intéressés à l'évaluation des activités antifongiques de cinq dérivés imidazopyridinyl-chalcones. Ces tests biologiques ont été réalisés 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 Affections Opportunistes (CeDReS) d'Abidjan, sis au sein du CHU de Treichville.

I.2-Appareils

Pour la réalisation de ce travail, les appareils suivants ont été utilisés:

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

I.3. Réactifs de laboratoire

Comme réactifs de laboratoire, nous avons utilisé :

- Milieux de cultures ;
 - Sabouraud 4% glucose Agar (Fluka) ;
 - Sabouraud agar maltose (OXOID) ;
 - Bouillon SABOURAUD ;
 - Bouillon Tryptone Soja-Caséine (TCS).
- Solvants (hexane, acétate d'éthyle, éthanol, méthanol, eau distillée) ;
- Chlorure de MethylThiazolylTetrazolium (MTT).

I.4. Petits matériels

Les petits matériels utilisés pour 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 dérivés 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 entre l'enchaînement phénylpropénone et l'hétérocycle imidazopyridine sont porteurs

(composé 2 à 5) ou non (composé 1) de divers modulateurs sur l'homocycle benzénique.

- ✓ **Composé 1** ou imidazopyridinyl-chalcone non halogéné ;
- ✓ **Composé 2** ou dérivé 2-chloré imidazopyridinyl-chalcone ;
- ✓ **Composé 3** ou dérivé 4-chloré imidazopyridinyl-chalcone ;
- ✓ **Composé 4** ou dérivé 2,4-dichlorés imidazopyridinyl-chalcone ;
- ✓ **Composé 5** ou dérivé 4-fluoré imidazopyridinyl-chalcone.

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

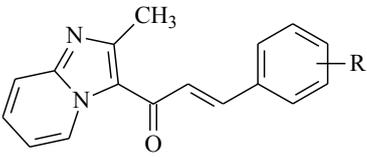
Imidazopyridinyl-chalcones		
Structure générale	composés	R
	1	H
	2	2-Cl
	3	4-Cl
	4	2,4-diCl
	5	4-F

Tableau I : Structures chimiques des cinq dérivés imidazopyridinyl-chalcones

I.6. Matériels microbiologiques

Pour évaluer l'activité antifongique des produits nous avons utilisé une souche clinique de *Candida famata*. Cette souche a été identifiée, caractérisée et fournie par le Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le Sida et les Affections Opportunistes (CeDReS) d'Abidjan. Cette souche clinique hospitalière provenaient du service des maladies infectieuses et

tropicales du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Treichville et a été conservé au réfrigérateur à + 4°C en boîte de pétri.

II. Méthodes

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

Afin de contribuer à la lutte contre les maladies fongiques, le département de Chimie Organique et Chimie Thérapeutique s'intéresse à l'enchaînement fonctionnel arylpropénone des chalcones porteur du noyau imidazopyrine.

Cet intérêt se justifie par le fait que les chalcones sont connues pour leurs multiples activités biologiques en particulier anti-infectieuses (antifongique, antibactérienne, antimalarique, antivirale) [59, 60]. L'aptitude des chalcones à fixer, grâce à leur enchaînement fonctionnel arylpropénone, certaines enzymes infectieuses à fonction thiol (glutathion *S*-transférase, cystéine, kératine etc.) [61, 62] Serait à l'origine de leur importance pour la mise au point de nouveaux médicaments anti-infectieux.

Quant à l'imidazopyridine, il s'agit d'un hétérocycle diazoté résultant de l'accolement entre l'imidazole et la pyridine. Aussi, l'imidazopyridine est un isostère du benzimidazole par suite de l'internalisation de l'azote pyrrolique de ce dernier en azote pyridinique (**Figure 14**) [47, 63]. L'imidazopyridine, pourrait lui aussi posséder 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, 45].

En série des chalcones il a été démontré que la présence de divers modulateurs chimiques sur l'homocycle benzénique permet d'améliorer l'activité biologique globale de la molécule [59].

Ainsi nous nous sommes intéressés à divers modulateurs chimiques de nature halogénée en vue d'améliorer les propriétés anti-infectieuses de nos dérivés

imidazopyridinyl-chalcones. 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, 27]. Dans ce précédent travail, ces hybrides de chalcones ont présentés des activités anticandidosiques non négligeables vis-à-vis d'une souche clinique de *Candida albicans* [25].

Aussi face à l'émergence de nouvelles espèces de pathogènes de *Candida non-albicans*, il nous a semblé opportun d'étendre l'évaluation desdites activités à cette souche non-*albicans*. 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 famata* [39]. L'on comprend dès lors, pourquoi nous nous sommes intéressés à l'évaluation antifongique des dérivés imidazopyridinyl-chalcones vis-à-vis de *Candida famata*.

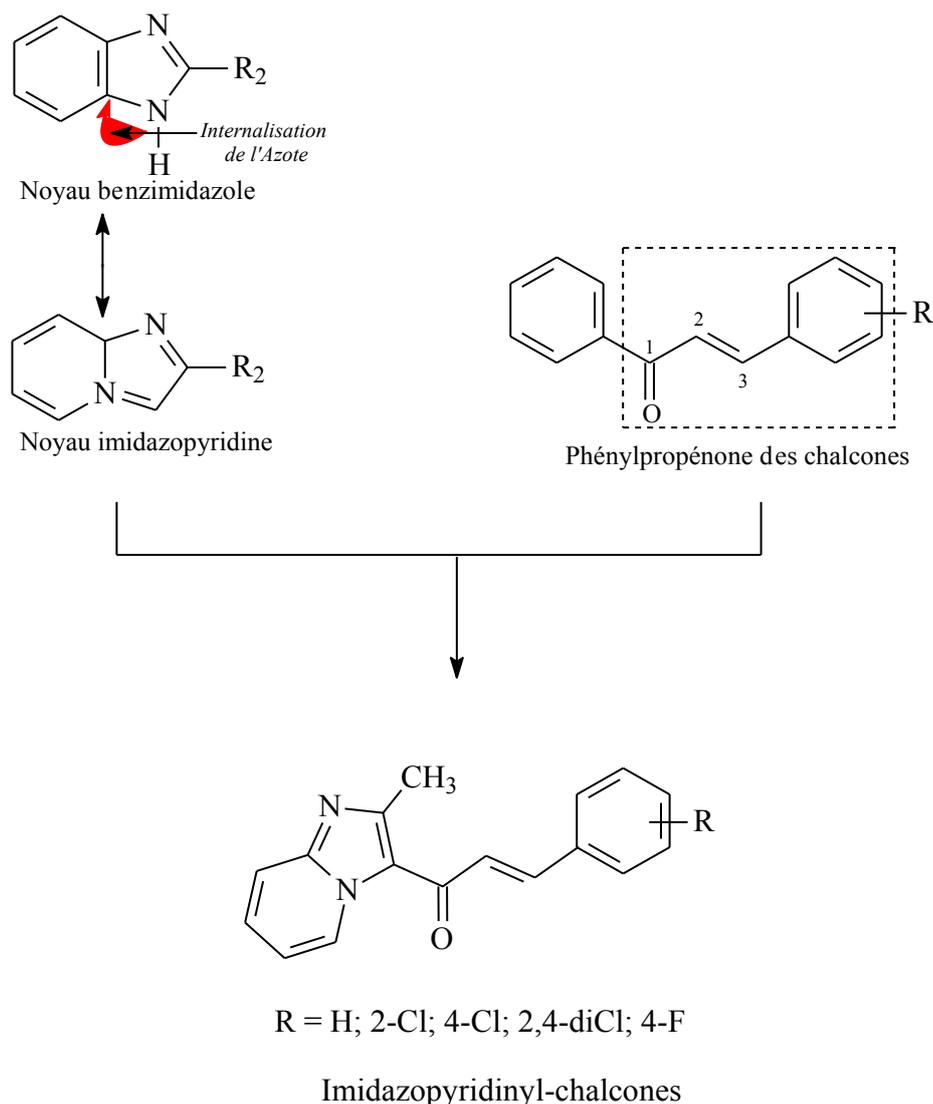


Figure 14: Entités chimiques du profil des imidazopyridinyl-chalcones

II.2. Méthode biologique : Evaluation des activités antifongiques

L'évaluation, *in vitro* de l'activité anticandidosique des produits a été fait selon la technique de bioautographie «agar overlay» mise au point par Rahalison [64, 65]. L'activité, à la quantité seuil de 10 µg de chaque produit 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 une chromatographie sur couche mince (CCM), préalablement développé 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 prépare une culture de *Candida famata* sur de la gélose de Sabouraud glucosée (Sabouraud 4% glucose agar, Fluka) en boîte de pétri, incubée à 30° C entre 24 et 48 heures. Une à trois colonies sont ensuiteensemencées dans 50 ml de Sabouraud liquide (**bouillon 1**), puis laissées sous agitation pendant une nuit à température ambiante.

On prélève ensuite 1 ml du **bouillon 1** que l'on transfère dans 50ml de Sabouraud liquide non contaminé (**bouillon 2**), qui est laissé sous agitation pendant 6 heures (temps nécessaire pour atteindre une croissance exponentielle des souches).

Au moment du test, on ajoute 5 ml du **bouillon 2** dans 50 ml d'agar à l'extrait de malt (Sabouraud agar maltose, OX OID) maintenu fondu au bain-marie à 45°C pour obtenir un inoculum contenant environ 10^5 cellules /ml.

II.2.3. Détection des activités antifongiques

Des solutions méthanoliques du composé à tester et du Kétoconazole (substance médicamenteuse de référence) sont préparées à 1 mg/ml. Puis des spots de 10 µl de ces solutions, soit 10 µg de produit à tester, sont déposés sur les plaques de CCM (silicagel 60 F254) sur verre. Les plaques de CCM sont ensuite séchées et maintenues entre 35 et 40°C sur une plaque chauffante. Sur chaque plaque, l'inoculum est étalé rapidement à raison de 10 µl par portion de plaque de silicagel (10 cm x 10 cm). Après séchage de l'agar, les plaques sont incubées à 30°C dans des bacs de polyéthylène pendant une nuit, en atmosphère humide. Après l'incubation, les plaques sont révélées à l'aide de solution aqueuse de Chlorure de MéthylThiazolylTétrazolium (MTT) à 2,5 mg/ml. Après une nouvelle incubation de 2 à 4 heures environs, des zones d'inhibition de croissance apparaissent sous formes de taches blanches sur un fond violet **Figure 13**

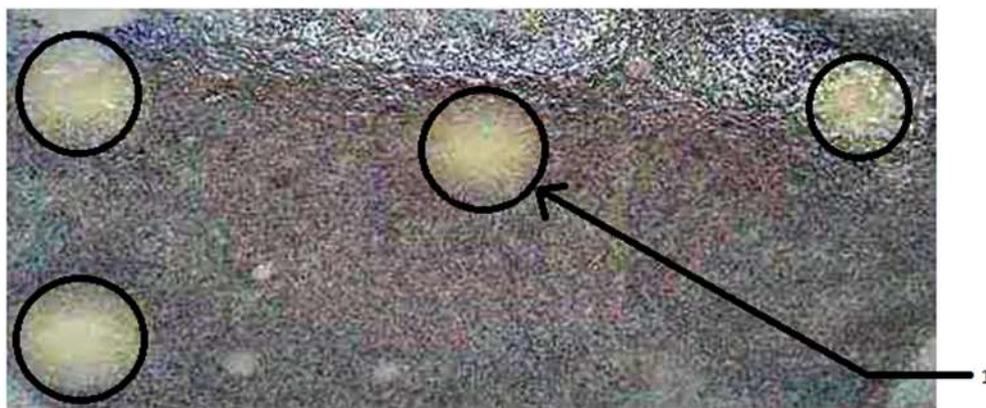


Figure 15 : Photographie présentant des zones d'inhibition de croissance des dérivés d'imidazopyridinyl-chalcones vis-à-vis de *Candida famata*

II.2.4. Mesure des diamètres d'inhibition

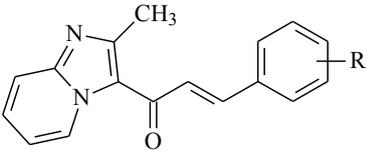
Les diamètres d'inhibition de croissance des molécules de synthèse et de la substance médicamenteuse de référence, à la quantité seuil de 10 μ g, ont été mesurés à l'aide d'une règle graduée.

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 de la souche *Candida famata* ont été rassemblés dans le tableau ci-dessous (**tableau II**). L'activité de chaque dérivé est donnée par son DI exprimé en mm.

Tableau II : Activités antifongiques *in vitro* d'hybrides de phenylpropenone à support imidazopyridine vis-à-vis de *Candida famata*

Imidazopyridinyl-chalcones			Diamètres d'inhibitions (mm)
Structure générale	composés	R	<i>Candida famata</i>
	1	H	15
	2	2-Cl	10
	3	4-Cl	11
	4	2,4diCl	9
	5	4-F	10
Kétoconazole			28

Ces résultats montrent que :

- Le **composé 1**, le dérivé non-halogéné a induit une activité sur la souche de *Candida famata* avec un DI de 15 mm, à la quantité seuil de 10 µg ;
- Le **composé 2** (dérivé 2-chloré) a présenté une activité sur la souche de *Candida famata* avec une DI de 10 mm, à la quantité seuil de 10 µg ;
- Le **composé 3** (dérivé 4-chloré) a induit une activité sur *Candida famata* avec un DI de 11 mm à la quantité seuil de 10 µg ;

- Le **composé 4** (dérivé 2,4-dichloré) induit une activité sur *Candida famata* où l'on note un DI de 9 mm, à la quantité seuil de 10 µg ;
- Le **composé 5** (dérivé 4-fluoré) a présenté une activité anticandidosique sur *Candida famata* avec un DI de 10 mm à la quantité seuil de 10µg ;
- Le **Kétoconazole**, substance médicamenteuse de référence, a présenté une activité sur *Candida famata* avec un DI de 28 mm, à la même quantité seuil de 10µg.

II. Discussion de type relation structure-activité

Après l'évaluation des activités antifongiques de nos dérivés imidazopyridinyl-chalcones vis-à-vis de *Candida famata*, nous entreprendrons une démarche visant à établir une corrélation entre les structures moléculaires et les activités antifongiques en vue de déterminer des éléments structuraux qui concourent à l'induction et/ou à l'exaltation des activités antifongiques attendues. Dans cette discussion, nous utiliserons le Diamètre d'Inhibition (DI) pour quantifier l'efficacité anticandidosique de chacun des composés à la quantité seuil de 10 µg.

Partant des résultats, il ressort que ces imidazopyridinyl-chalcones qui ont présentés antérieurement des activités sur *Candida albicans* [25], peuvent également inhiber d'autres espèces de *Candida* en occurrence *Candida famata*. Ce qui confirme, que les concepts pharmacochimiques utilisés pour la conception desdites chalcones reste pertinente pour la mise au point de nouvelles biomolécules.

III. Efficacité des modulations sur *Candida famata*

L'analyse des résultats obtenus permet d'établir que :

- Le **composé 1** a présenté une activité anticandidosique avec un DI = 15 mm. Cette performance s'avère inférieure à l'efficacité du kétoconazole (DI = 28 mm). mais demeure un très bon résultat confirmant l'efficacité antifongique l'imidazopyridinyl-chalcone non halogéné vis-à-vis d'une nouvelle espèce pathogène, *Candida famata* :
- L'introduction d'un groupement halogéné de type chlore en position 2 (**composé 2**) induit une activité anticandidosique sur *Candida famata* avec un DI de 10 mm ;
- L'introduction de ce même groupement halogéné de type chlore en position 4 (**composé 3**) induit une activité anticandidosique sur *Candida famata* avec un DI de 10mm ;
- La présence concomitante du chlore en position 2 et 4 (**composé 4**) induit aussi une activité anticandidosique (DI= 9 mm) sur *Candida famata* ;
- La présence d'un atome d'hologène de type chlore, ne serait donc pas propice à l'exaltation de l'activité anti-*famata* en série des imidazopyridinyl-chalcones ;
- L'introduction d'un autre atome d'halogène de type fluor (**composé 5**) a présenté un DI = 10mm.

Tous ces **composés 2, 3, 4 et 5** issus de modulations du **composé 1** par l'introduction de groupements halogénés (2-Cl ,4-Cl, 2,4-diCl, 4-F) sur l'homocycle benzénique ont donné presque la même efficacité anti-*famata*. Ainsi, le dérivé 2-chloré (**composé 2**) et le dérivé 4-fluoré (**composé 5**) ont présenté des DI de 10 mm, tandis que le dérivé 4-chloré (**composé 3**) a induit un DI de 11 mm

le dérivé 2,4-dichlorés(**composé 4**) a donné un DI de 9mm. Cette duplication a présenté un DI légèrement plus faible que les autres composés ;

- La présence d'atome d'halogène sur l'homocycle benzénique de l'imidazopyridinyl-chalcones. Augmente la lipophilie générale de la molécule ce qui devrait permettre de faciliter la traversée transmembranaire des espèces de *Candida*. Cependant force est de constater que ces atomes d'halogènes induisent une diminution d'activité anti-*Candida* sur *Candida famata*.

Au final, il ressort que :

- Le dérivé non halogéné (**composé 1**) a présenté la meilleure efficacité anticandidosique sur la souche de *Candida famata* considérée ;
- Les composés 2-chloré (**composé 2**), 4-chloré(**composé 3**), 4-fluoré (**composé 5**) et 2,4-dichloré(**composé 4**) ont induit une activité anticandidosique sur *Candida famata*. Sauf que le 2,4-dichloré(**composé 4**) a eu la plus faible valeur de DI sur *Candida famata* ;
- Contrairement aux Azolés antifongiques qui possèdent tous des halogènes, l'introduction d'halogènes sur l'imidazopyridinyl chalcone (**composé 1**), n'a pas amélioré les activités antifongiques. On assiste à une diminution de cette activité quand l'halogène est dupliqué;

Par ailleurs , le spectre antifongique de ces dérivés couvre au moins deux espèces pathogènes de *Candida* (*albicans* et *famata*), si l'on tient compte des travaux antérieurs qui avaient déjà démontré l'efficacité desdits dérivés sur *Candida albicans* [25].

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 fait suite aux travaux de recherche déjà réalisés sur des dérivés imidazopyridinyl-chalcones qui avaient présenté d'excellentes activités anti-*Candida albicans*. Ainsi, face à l'émergence de nouvelles espèces pathogènes causée principalement par le phénomène de pharmacorésistance, il nous a semblé logique de poursuivre ces travaux de recherches sur ce nouveau germe pathogène à savoir *Candida famata*.

C'est dans cette optique que nous nous sommes proposés d'évaluer ces molécules vis-à-vis de la souche clinique de *Candida famata* suivant la méthode de bioautographie.

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

- La meilleure performance sur *Candida famata* a été obtenue avec le dérivé non halogéné (**composé 1**) avec un DI = 15 mm ;
- Les dérivés 2-chloré(**composé 2**), 4-chloré (**composé 3**) et 2,4-dichloré(**composé 5**) induisent une activité anticandidosique sur *Candida famata* ;
- Le dérivé dichloré (**composé 4**) a présenté une activité plus faible sur *Candida famata*.

Par ailleurs, les groupements halogénés tels que le chlore, et le fluor conduisent de façon générale au maintien des activités anticandidosiques. La duplication du chlore (groupement halogéné) en position 2 et 4 est défavorable pour les activités anticandidosiques sur *Candida famata*.

Ces résultats ont permis d'identifier le **composé 1** comme étant la « molécule hit » à partir de laquelle d'autres pharmacomodulations pourraient être entreprise 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 phényle de l'enchaînement propénone par un hétérocycle pentagonale à deux (imidazole) ou trois (1,2,4-triazole) atomes d'azote à l'instar des Azolés antifongiques ;
 - ✓ D'introduire d'autres atomes halogènes sur l'homocycle benzénique en position 3 de l'imidazopyridinyl-chalcone ;
 - ✓ D'introduire des halogènes sur le noyau imidazopyridine, en vue de potentialiser l'activité antifongique de ces molécules ;
 - ✓ 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 dérivés ;
 - ✓ D'étendre 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 vu fondamental, il serait aussi intéressant d'élucider le mode d'action de ces nouveaux dérivés sur le genre *Candida*.

Les molécules obtenues dans ce travail de thèse pourraient constituer des fondements solides sous réserves d'études de toxicologie et de pharmacologie. Ces molécules pourraient contribuer à la recherche de future nouveaux antifongiques de synthèse totale capables 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 sp.* *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 sp.* 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 Chemotherapy*. 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 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 (Côte 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-Centers for Disease Control and Prevention. Invasive Candidiasis Statistics. Accessible <https://www.cdc.gov/fungal/candidiasis/invasive/statistics.html>. [Consulté le 05 Octobre 2016].

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-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.

40-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.

41-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.

42-Desnos-Ollivier M, Ragon M, Robert V et al. *Debaryomyces hansenii* (*Candida famata*), a rare human fungal pathogen often misidentified as *Pichiaguilliermondii* (*Candida guilliermondii*). *Journal of clinical microbiology*. 2008,46(10) :3237-3242.

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

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

45-Yves M, Edouard B, Yves D. Antibiotiques, antiviraux, anti-infectieux. *Edition John Libbey Eurotext*. 2000, 288p.

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

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

48-Kanafani Z, Perfect J. Antimicrobial resistance: resistance to antifungal agents mechanisms and clinical impact. *Clinical Infectious Diseases* .2008, 46 : 120-128.

49-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.

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

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

52-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.

53-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.

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

55-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.

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

57-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.

58-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.

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

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

61-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.

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

63-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

64-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

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

66-Traité de chimie thérapeutique. Principaux antifongiques et antiparasitaires. Edition TEC &DOC 1999, Vol 5 (tome1) 169 p.

67- Sabatelli F, Patel R, Mann P A, Mendrick C A, Norris CC, Hare R. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006, Vol 50 (6) : 2009-2015.

68- Granier F. Antifongiques : classes thérapeutiques, mécanismes d'action, problèmes de résistance. EM-Antibiotiques 2003, Vol 5 (1): 39-48.

69-Edlind T D, Katiyar S K. Mutational analysis of flucytosine resistance in *Candida glabrata*. Antimicrobial agents and chemotherapy 2010, Vol54 (11): 4733-4738.

70- Maligie M A, Selitrennikoff C P. *Cryptococcus neoformans* resistance to echinocandins: (1,3) β -glucan synthase activity is sensitive to echinocandins. Antimicrob Agents Chemother 2005, Vol49 : 2851-2856

71-Perlin D S. Resistance to echinocandins class antifungal drugs. Drug Res. Updates 2007, Vol10:121-130.

72-Cota J M, Grabinski J L, Talbert R L, Burgess D S, Rogers P D, Edlind T D. Increases in SLT2 expression and chitin content are associated with incomplete killing of *Candida glabrata* by caspofungin. Antimicrob Agents Chemother. 2007, Vol52 : 1144-1146

73- Barker K S, Crisp S, Wiederhold N, Lewis R E, Bareither B, Eckstein J. Genome-wide expression profiling reveals genes associated with amphotericin B and fluconazole resistance in experimentally induced antifungal resistant isolates of *Candida albicans*. J Antimicrob Chemother 2004, Vol 54 (2) : 376-385

74- Hope W W, Taberner L, Denning D W, Anderson M J. Molecular mechanisms of primary resistance to flucytosine in *Candida albicans*. Antimicrob Agents Chemother 2004, Vol 48 (11) : 4377-4386

75- Patrick V, Laurent P, Gerald L, Thierry N, Daniel B, Dominique C et al.
Molecular Mechanisms of Resistance to 5-Fluoro-cytosine in Laboratory Mutants
of *Candida glabrata*. Mycopathologia 2011, Vol 171 : 11-21

76-Laverdiere M, Lalonde R G, Baril J G, Sheppard D C, Park S, Perlin D S.
Progressive loss of echinocandin activity following prolonged use for treatment
of *Candida albicans* oesophagitis. J Antimicrob Chemother. 2006, Vol 57 (4) :
705-708.

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 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 de bioautographie. Les activités anticandidosiques données par le Diamètre d'Inhibition (DI) et exprimées en millimètre (mm), ont été déterminées *in vitro* sur une souche de *Candida* (*C. famata*) comparativement au Kétoconazole pris comme substance médicamenteuse de référence.

Ces résultats obtenus montrent que tous les dérivés ont présenté des activités anticandidosiques sur la souche de *Candida famata*, avec des DI variant entre 9 mm et 15 mm. En effet, les dérivés non halogénés (**composé 1**), dérivé 2-chloré (**composé 2**), dérivé 4-chloré (**composé 3**), dérivé 2,4 dichloré (**composé 4**) et 4-fluoré (**composé 5**) ont tous induit une activité anticandidosique sur la souche de *Candida famata*. De plus, le composé **1** avec un DI de 15 mm a induit la meilleure efficacité anticandidosique sur la souche de *Candida famata*. En outre, les études de relations structure-activités entreprises ont permis d'établir que les halogènes tels que le chlore et le fluore conduisent de façon générale au maintien des activités anticandidosiques. Par contre, la duplication du chlore en position 2 et 4 est donnée une DI plus faible pour lesdites activités sur *Candida famata*.

Ce travail de pharmacochimie nous a permis de mettre en évidence les potentialités anticandidosiques de ces imidazopyridinyl-chalcones vis-à-vis d'une nouvelle souche émergente de *Candida non-albicans*. Les résultats obtenus ont permis d'identifier le dérivé non halogéné (**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*.