

Avis de Soutenance

Madame Chaimae MAJDI

CHIMIE

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Lutte contre l'antibiorésistance : synthèse de dérivés de la tryptamine et de la juglone. Evaluation de leurs activités antibactériennes et d'adjuvants d'antibiotiques. Etudes de leur biodégradabilité.

dirigés par Madame Zohra BENFODDA

Soutenance prévue le **vendredi 01 mars 2024** à 9h00

Lieu : Université de Nîmes, site Hoche 3, 1 place du président Doumergue, 30000 Nîmes

Salle : Amphithéâtre B1

Composition du jury proposé

Mme Zohra BENFODDA	Université de Nîmes	Directrice de thèse
Mme Florence DJEDAÏNI-PILARD	Université de Picardie Jules Verne	Rapporteuse
M. Laurent GAVARA	Université de Montpellier	Rapporteur
Mme Hélène COUTHON	Université de Bretagne Occidentale	Examinatrice
M. HIBERT MARCEL	Université de Strasbourg	Examineur
M. Dessolin JEAN	Université de Bordeaux, CNRS UMR 5248	Examineur

Mots-clés : tryptamine, juglone, antibactérien, adjuvant d'antibiotique, résistance bactérienne, biodégradabilité

Résumé :

La résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale. L'organisation mondiale de la santé (OMS) a fait de la résistance bactérienne une de ces priorités au point qu'elle la qualifie aujourd'hui de « pandémie silencieuse ». Un plan mondial de lutte contre la résistance aux antibiotiques a été annoncé par l'OMS en 2015 avertissant que si aucune action n'est mise en place, en 2050 les maladies infectieuses seront la première cause de mortalité dans le monde. Douze familles de bactéries résistantes aux antibiotiques, représentent la plus grande menace pour la santé humaine, ont été classées comme organismes de priorité critique, élevée et moyenne, en fonction de leur résistance à des antimicrobiens donnés. Pour tenter de répondre à cette problématique, quatre études ont été réalisées au cours de ce projet de thèse. La première vise à explorer l'activité antibactérienne et adjuvante de cinq inhibiteurs de régulateurs de réponse bactériens (RR, protéine impliquée dans le mécanisme de résistance bactérien) contre des bactéries classées d'une priorité critique selon l'OMS. Parmi ces cinq composés, deux ont présentés une excellente activité

adjuvante en combinaison avec le céfotaxime avec une diminution de la concentration minimale inhibitrice du céfotaxime d'un ratio de 256 000 et un effet synergique remarquable contre la souche d'*Escherichia coli* clinique résistante au céfotaxime. La deuxième étude repose sur la conception et la synthèse de 64 dérivés de la tryptamine et le naphtol et leur investigation en tant qu'adjuvant d'antibiotique contre des souche bactériennes qui sont également d'une priorité critique. La meilleure activité observée est celle d'un dérivé de tryptamine de la famille des carboxamides, avec un effet adjuvant du céfotaxime (ratio de 267) et synergique contre la souche d'*Escherichia coli* clinique résistante au céfotaxime. La troisième étude vise à optimiser l'usage clinique de la colistine qui est l'unique traitement de dernier recours pour des infections potentiellement mortelles causées par des entérobactéries. Dans ce contexte, dix-neuf dérivés de tryptamine de la famille des urées ont été synthétisés et évalués en tant qu'agents antibactériens et adjuvants de la colistine contre des souches bactériennes cliniques résistantes à la colistine. Parmi ces différents dérivés, un composé a montré un fort potentiel en tant qu'agent adjuvant en présence de la colistine avec un ratio de 64 contre la souche clinique de *Klebsiella pneumoniae* résistante à la colistine. Enfin, la quatrième étude repose sur la synthèse régiosélective de seize dérivés d'aminojuglone dans des conditions écologiques en utilisant l'addition de Michael en présence de $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ et l'évaluation de leur activité biologique contre des souches bactériennes à Gram-positif d'une priorité élevée. Douze composés ont montré un potentiel adjuvant de la cloxacilline avec un ratio variable de 4 à 66 sur une souche clinique de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM). Parmi ces douze dérivés, un seul composé respecte le concept « adjuvant d'antibiotique », dépourvue d'activité antibactérienne tout en restaurant synergiquement l'activité de la cloxacilline (ratio de 66) contre le SARM. Les composés synthétisés dans ce travail possédant la meilleure activité adjuvante d'antibiotique sont dépourvus d'activité antibactérienne tout en restaurant synergiquement l'activité des antibiotiques contre des souches bactériennes résistantes, ce qui est en adéquation avec le concept d'adjuvant d'antibiotique. Mots clefs : TCS bactérien, régulateur de réponse, résistances aux antibiotiques, tryptamine, naphtol, aminojuglone, adjuvant d'antibiotique, effet synergique.