

Monsieur Valentin DUVAUCHELLE

CHIMIE

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Lutte contre l'antibiorésistance : conception, synthèse, évaluations biologiques et études de l'impact environnemental de nouveaux agents antibactériens et adjuvants d'antibiotiques potentiels

dirigés par Madame Zohra BENFODDA

Soutenance prévue le **mardi 12 juillet 2022** à 13h30

Lieu : Université de Nîmes, Site des Carmes Place Gabriel Péri 30000 Nîmes

Salle : Amphi A2

Composition du jury proposé

Mme Zohra BENFODDA	Université de Nîmes	Directrice de thèse
Mme Magali SZLOSEK	Université de Bordeaux	Rapporteuse
Mme Muriel AMATORE	iSm2, Institut des Sciences Moléculaires de Marseille	Examinatrice
Mme Véronique MICHELET	Université de Nice	Examinatrice
M. Marc ROLLAND	Université de Montpellier	Examineur
M. Patrick MEFFRE	Université de Nîmes	Examineur
M. Marcel HIBERT	Université de Strasbourg	Rapporteur

Mots-clés : TCS bactériens, Histidine Kinase, antibactériens, synergie, adjuvants d'antibiotiques,

Résumé :

L'émergence et la propagation inquiétante de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques constituent l'un des enjeux majeurs du XXI^e siècle. L'utilisation inappropriée des antibiotiques, couplée aux mauvaises pratiques associées, accélère inexorablement le processus. Alors que l'urgence autour du développement d'antibiotiques avec de nouveaux mécanismes d'action ou de la proposition de nouvelles stratégies efficaces dans la lutte antimicrobienne se fait de plus en plus forte, il est primordial de répondre à cette attente. La première réponse est le développement de nouvelles molécules antibiotiques, afin de lutter efficacement contre les infections bactériennes, indépendamment de la résistance de la souche ciblée. Pour cela, une famille de 43 molécules dérivées de 1,4-naphtoquinones a été synthétisée, au sein de laquelle les meilleures molécules ont montré des valeurs de CMI sur des souches cliniques sensibles et résistantes de *Staphylococcus aureus* inférieures à 2 µg/mL. La seconde proposition de notre laboratoire consiste en la conception et la synthèse de nouveaux inhibiteurs d'histidine kinase à caractère d'adjuvants d'antibiotiques. Pour cela, deux séries de composés ont été envisagées, à savoir celle des 2-aminothiophènes et celle des dérivées d'angucyclines et d'angucyclinones. Parmi les sept différents 2-aminothiophènes imaginés en tant qu'inhibiteurs orthostériques d'histidine kinase de systèmes à deux composants

bactériens, trois ont montré de bonnes activités synergiques sans détenir d'activité antibactérienne intrinsèque sur une souche clinique de SARM. Un composé a montré une activité inhibitrice intéressante sur histidine kinase, et les évaluations des autres dérivés sur histidine kinase sont en cours par nos collaborateurs. Les travaux sur la synthèse des 2-aminothiophènes ont permis de mettre en évidence une réactivité originale qui a conduit à la synthèse de 12 dérivés par une réaction de trifluorométhyl hydroxyalkylation à partir du 5-phénylthiophène-2-amine et des trifluorométhyl cétones correspondantes. Par ailleurs, 19 dérivés d'angucyclines et d'angucyclinones ont été conçus en tant qu'inhibiteurs allostériques d'histidine kinase de systèmes à deux composants bactériens. Parmi ces différents dérivés, un composé a montré un fort potentiel en tant qu'agent antibactérien et trois en tant qu'adjuvants d'antibiotiques en présence de cloxacilline et de vancomycine sur une souche de SARM. Les évaluations en tant qu'inhibiteurs d'histidine kinase sont en cours de réalisation par nos collaborateurs.