

Avis de Soutenance

Thibaut BOIBESSOT

CHIMIE

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Approche pluridisciplinaire de la problématique de la résistance bactérienne : conception, synthèse, évaluation de l'activité biologique et de la biodégradabilité de nouveaux agents antibactériens

dirigés par Monsieur Patrick MEFFRE et Madame Zohra BENFODDA

Soutenance prévue le **mardi 13 décembre 2016** à 14h00

Lieu : Université de Nîmes - Site des Carmes Place Gabriel Péri 30000 Nîmes
salle Amphi 1

Composition du jury proposé

Mme Valérie DECLERCK	Université Paris-Sud	Rapporteur
M. Jacques UZIEL	Université de Cergy-Pontoise	Rapporteur
Mme Valérie ROLLAND	Université de Montpellier	Examineur
M. Marc PUDLO	Université de Franche-Comté des Sciences médicales et pharmaceutiques	Examineur
M. Marcel HIBERT	Université de Strasbourg	Examineur
M. Benoit ROIG	Université de Nîmes	Examineur

Mots-clés : synthèse organique, chimie médicinale, évaluation biologique, antibactériens,

Résumé :

Depuis une vingtaine d'années, l'utilisation massive des antibiotiques a provoqué l'apparition de souches bactériennes résistantes contre la plupart des familles d'antibiotiques disponibles sur le marché pharmaceutique. L'apparition de souches multirésistantes voire totorésistantes notamment dans le milieu hospitalier, pose de manière croissante des difficultés thérapeutiques et constitue un grave problème de santé publique. Lors de mon doctorat, deux approches ont été abordées. La première approche consiste à inhiber les enzymes DapF et MurE impliquées dans la voie de biosynthèse du peptidoglycane, composant principal de la paroi des cellules bactériennes. Nous avons donc préparé des acides aminés comportant des groupes fonctionnels triazolyle ou alcynyle, analogues stériquement contraints de l'acide 2,6-diaminopimélique (méso-DAP). La deuxième approche développée au laboratoire repose sur le développement d'adjuvants d'antibiotiques, permettant de cibler spécifiquement les protéines responsables des mécanismes de résistances (Histidines kinases, HKs). Ce travail a permis l'obtention de trente-trois molécules dérivées du thiophène, dont huit présentent une activité biologique contre trois HKs différentes ($1,63 < CI_{50} (\mu M) < 243,9$). De plus, sur les huit molécules biologiquement actives, deux ont présenté une inhibition de la croissance bactérienne contre des bactéries à gram-positif et/ou à gram-négatif (*B. subtilis*, *S. aureus*, *B. anthracis*, *E. coli*...) et une restaure la sensibilité de souches bactériennes (*E. coli* productrice de β -lactamases à spectre large (BLSE) et *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM)) à l'antibiotique approprié (céfotaxime).