**République Algérienne Démocratique Et Populaire**

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**Université Docteur Yahia Fares Médéa**

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**

**Mémoire de Fin d'étude**

**En vue de l'obtention du diplôme de Master II en sciences biologiques**
**Spécialité : Microbiologie Appliquée**

**Thème**

# Développement d'une biocrème à potentiel antifongique à base de molécules bioactive


**Présenté par :**

**M**me **CHABA Salat** **M**me **SOUICI Ahlam**


Soutenue le 25/06/2024 **Devant le jury composé de :**

**Président du jury Mme HAMZA. I, MCB (UNIV MÉDÉA)**

**Examinateur : Mme Dif. S, MAA (UNIV MÉDÉA)**

**Promotrice : Mme ZERGOUG. A, MCA (UNIV MÉDÉA)**

**Co.promotrice : Mme BOUHERAMA. A, MCB (UNIV USTHB)**

**Année Universitaire : 2023/2024**

# Remerciements

*Je remercie avant tout Dieu (Allah) le tout puissant de m'avoir accordé force et volonté pour terminer ce travail. Je suis très reconnaissant envers Dieu pour la force et la détermination nécessaires pour surmonter les défis et réaliser ce travail.*

*Madame* **Zergoug Amina** *et Madame* **Bouherama Amina,** *qui m'ont fait l'honneur de superviser ces travaux, je les remercie sincèrement pour leur aide, leurs orientations et leurs précieux conseils qui ont été d'une grande valeur.*

*Je tiens à remercier les membres du jury qui ont accepté de présider ce comité pour leur générosité et leur disponibilité à étudier ce travail.*

*Un grand et remerciement à* **Mme HAMZA. I** *d'avoir accepté de présider le jury de notre mémoire.*

*Un grand remerciement également à* **Mme Dif. S, MAA** *d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail.*

*Nous exprimons nos remerciements et notre appréciation à notre collèguee* **Bachene Amira.** *Nous exprimons nos sincères remerciements pour votre précieuse contribution et pour votre aide dans certains besoins difficiles. Merci beaucoup.*

*Enfin nous remercions tous les enseignants de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre de l'université doctor yahia fares , ainsi que tous nos anciens professeurs pour leur aide pendant notre formation d'étude.*

# Dédicaces

- À ma chère mère, **CHABA Fatma**

*Peu importe ce que vous faites ou dites, je ne pourrai jamais vous remercier correctement. Ta tendresse me couvre, ta bienveillance me guide, ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force face aux différents obstacles, tu es la source de lumière qui illumine ma vie, ton amour inconditionnel a été mon refuge, et ton la force et la persévérance sont une source d'inspiration inépuisable. C'est vous qui avez nourri mes rêves et m'avez encouragé à suivre ma passion. Je t'aime,*

- A mon cher père ,**CHABA ALI**

*Vous avez toujours été là pour me soutenir et m'encourager. Tu es mon héros et mon soutien à chaque étape de ma vie. Vous avez été pour moi un modèle de force, d'intégrité et de sagesse. Merci du fond du cœur pour votre amour, vos sacrifices et tout ce que vous avez fait pour moi et notre famille, je vous aime.*

- À mon cher **Ilyes** *Merci beaucoup.*
- *À mes chers proches qui m'ont tant apporté au cours de ma vie, qu'ils trouvent ici l'expression de mes sentiments les plus profonds pour leur soutien, leurs conseils et leur assistance durant mes études.Votre amour at votre soutien inconditionnels illuminant ma vie. Chaque souvenir partagé, chaque rire partagé sont des trésors inestimables*
  - *À mes chers frères Samira, Hizia, Labana et Briza*
  - *A ma chère tante Fatma.*
  - *A mon cher grand-père Benaouda*
  - *À ma chère grand-mère, Yamina.*
  - *À Samir Hassan.*
  - *Pour tous les membres de la familiale* **chaba** *et A tous mes amis sans exceptio*

- *À ma partenaire* **Ahlam** *: À mon incroyable binome, merci pour votre incroyable coopération et votre soutien.*

SALAT

# *Dédicaces*

**الحمد لله وآخر دعواهم أن الْحَمْدُ للهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ**

*Je vois que mon parcours université est déjà terminé, après des années de fatigue et d'épreuves pour le bien de l'éducation et de l'apprentissage. et me voici aujourd'hui sur le seuil de mon diplôme.*

*Je récolte les fruits de mon travail et je lève mon chapeau avec fierté. Ô Dieu, louange à Toi avant d'être satisfait, louange à Toi si tu es satisfait, et louange à Toi après que tu sois satisfait, car tu m'as aidé à terminer. ce succès et réaliser mon rêve.*

*Avec tout mon amour, je dédie les fruits de ma réussite et de mon diplôme*

*A celui qui a décoré mon nom des plus beaux titres, qui m'a soutenu sans limites et qui m'a donné gratuitement, à celui qui m'a appris que le monde est un combat et que son arme est le savoir et le savoir, mon premier soutien dans ma carrière , mon soutien, ma force et mon refuge après Dieu, ma fierté et mon orgueil, mon père ( Moustapha ) .*

*À qui Dieu a fait Le ciel est sous ses pieds,Et son cœur m'a embrassé Il lui a baisé les mains L'adversité était facile pour moi Par sa supplication : ma mère (Djamila ).*

*À ceux qui sont plus âgés qu'eux, et à ceux dont je dépends et de la présence desquels je puise force et amour illimité, et à ceux avec qui j'ai appris le sens de la vie, mes sœurs et frère Nadia, Iman, Youssef, Younis , Souhaïb.*

*A mes meilleures amies : Nour Hala Amina ….*

*A tous les membres de ma promotion microbiologie surtout mes binômes SALAT À celle qui s'est distinguée par sa loyauté et sa générosité, ma compagne de voyage .merci beaucoup.*

*A tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer Merci d'être toujours là pour moi.*

***AHLAM…***

## Liste des tableaux page

Tableau 01 : taxonomie de *candida albicans* ……..…….....04

Tableau 02 : Origine de prélèvement des sept souches de *Candida sp*…….. *22*

Tableau 03 : **R**endement calculé pour des quatre extraits de plantes utilisés……. 32

Tableau 04 : Criblage des traits phytochimiques de quatre extraits…… 33

Tableau 05 : Activité inhibitrice sous l'effet de pH et température…….. 38

Tableau 06 : Le taux de développement des isolés après…… …38
avoir été traité avec des extraits de plants et des bactériocines à différentes concentrations.

Tableau 07 : résultats de la concentration minimale inhibitrice des mélanges (cmi)……. 40

Tableau 08: résultats du traitement de mélange et le médiicamentdes infection fongique chez les sourice ……42

## Liste des figures


| N° | Titre | Page |
|---|---|---|
| 01 | Celles de *Candida albicans* analysées par microscopie à rayons X. | 04 |
| 02 | Candida albicans sur milieu schaedler agar. | 05 |
| 03 | la phylogénie de C albicans. | 06 |
| 04 | Morphologie microscopique candida albican. | 07 |
| 05 | Enduit blanchatre interdigital avec décollement épidermique | 10 |
| 06 | Cibles et mécanismes d'action des principaux antifongique . | 14 |
| 07 | Structure de l'amiphotéricineB. | 17 |
| 08 | Structure chimique de la natamycine (C 33 H 47 No 13). | 17 |
| 09 | Molecular structure of Nystatin | 18 |
| 10 | Structure de la griseofulvine | 19 |
| 11 | schéma d'installation des différents mélanges pour l étude de l'effet de synergie (mélange) | 27 |
| 12 | Aspect morphologique des cultures de 48 h des sept souches de *Candida albicans* sur gélose sabouraud | 31 |
| 13 | mise en évidence des saponosides test 1et 2 puis des composés réducteurs sur les 04 plants | 36 |
| 14 | résultats du traitement de mélange et le médiicamentdes infection fongique chez les souris. | 42 |

## Liste des Abréviations

ml : millilitre

g : grammes.

µl : micro litre.

% : Pourcentage.

h : heure

pH : Potentiel hydrogène

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

DO : Densité Optique

DMSO : Diméthysulfoxyde

HIV : Human Immunodeficiency Virus

SAB-CMP : Gélose Sabouraud6chloramphénicol

S : Taux de service du microorganisme.

di : la densité optique dans la solution phénolique ensemencée avant incubation.

df : la densité optique dans la solution phénolique ensemencée après incubation.

C° : Degré Celsius

NP :produit naturel

AmB : Amphotéricine B

VVC : La vulvovaginitis candidiásica

m1 : masse en gramme de l'extrait sec ;

m0 : masse en gramme de la matière végétale sèche ;

R : rendement

Min :

P :plants

B :bactériocine

# Résumé

Actuellement, les infections fongiques constituent un véritable problème de santé publique. Bien que des traitements soient disponibles, ils restent coûteux et sont souvent associés à l'émergence de souches résistantes à certains antifongiques.

Il est donc nécessaire de rechercher de nouvelles molécules actives. Afin de participer à la recherche de solutions thérapeutiques, nous l'effet antifongique de certaines plantes P1,P2,P3,P4 ainsi que des extraits d'origines microbienne a savoir les bacteriocines afin de une crème biologique efficace contre les infections fongiques, qui est à l'origine de nombreuses infections. Les extraits (P1 ,P2,P3,P4) ont été obtenus

Puis une étude phytochimique a été réalisée, démontrant la presence de composés réducteurs et des saponozides.Quant a l'évaluation de l'activité antifongique des extraits de plantes et des bactériocines indépendamment et en combinaison ainsi que la concentration minimale inhibitrice (CMI) ont démontrée une quantité importante de composés antifongiques biologiquement actifs.

Pour ce qui est de l'application du mélange sur les rats préalablement infectée par des souches fongiques, il a été constater qu'après des jours de traitement topique, l'infection avait guérissait et disparaissait ainsi. Preuvue que les extraits ont montré une excellente activité dans le traitemente de l'infection (efficacité du mélange de 100% ) pendant 06 jour.

**Mots clés :**Antifongique - extrait - plantes - bacteriocines - effet combinée

# Abstract

Currently, fungal infections are a real public health problem. Although treatments are available, they remain expensive and are often associated with the emergence of strains resistant to certain antifungals.

It is therefore necessary to search for new active molecules. In order to participate in the search for therapeutic solutions, we the antifungal effect of certain plants P1,P2,P3,P4,as well as extracts of microbial origin namely bacteriocins in order to an effective biological cream against fungal infections, which is at the origin of many infections. The extracts (P2,P3,P4) were obtained

Then a phytochemical study was carried out, demonstrating the presence of reducing compounds and saponozides.

As for the evaluation of the antifungal activity of plant extracts and bacteriocins independently and in combination as well as the minimum inhibitory concentration (MIC) demonstrated a significant amount of biologically active antifungal compounds.

As for the application of the mixture on mice previously infected with fungal strains, it was found that after days of topical treatment, the infection had healed and consequently disappeared. Proof that the extracts have shown excellent activity in the treatment of infection (effectiveness of the mixture of 100% ) for 06 days.

**Key words**:Antifungal - plant -extract - bacteriocins - combined effect

# الملخص


حاليا ، تعد الالتهابات الفطرية مشكلة صحية عامة حقيقية. على الرغم من توفر العلاجات ، إلا أنها تظل باهظة الثمن وغالبا ما ترتبط بظهور سلالات مقاومة لبعض مضادات الفطريات.

لذلك من الضروري البحث عن جزيئات نشطة جديدة. من أجل المشاركة في البحث عن حلول علاجية ، نحن تأثير مضاد للفطريات لبعض النباتات ن1.ن2..ن3.ن4. وكذلك مقتطفات من أصل جرثومي على وجه التحديد البكتيريا من أجل كريم بيولوجي فعال ضد الالتهابات الفطرية ، والتي هي في أصل العديد من الالتهابات. المستخلصات (ن2، ن3 ، ن4) تم الحصول عليها

ثم تم إجراء دراسة كيميائية نباتية ، مما يدل على وجود مركبات مختزلة وسابونوزيدات.

أما بالنسبة لتقييم النشاط المضاد للفطريات من المستخلصات النباتية والبكتريوسينات بشكل مستقل وفي تركيبة وكذلك الحد الأدنى من تركيز المثبطة (cmi) أظهرت كمية كبيرة من المركبات المضادة للفطريات النشطة بيولوجيا.

أما بالنسبة لتطبيق الخليط على الفئران المصابة سابقا بسلالات فطرية ، فقد وجد أنه بعد أيام من العلاج الموضعي ، تلتئم العدوى وبالتالي تختفي. دليل على أن المستخلصات أظهرت نشاطا ممتازا في علاج العدوى (فعالية خليط 100٪) لمدة 06 يوما.



**الكلمات المفتاحية**: مضاد للفطريات-مستخلصات نباتية-جراثيم-تأثير مشترك

# Sommaire

**Liste des tableaux**

**Liste des figures**

**Liste des Abréviations**

**Résumé**

**Abstract**

**Sommaire**

**Introduction**

Chapitre 1 : Rappels Bibliographiques **pages**

1.les malades fongiques ……01

1.1.Définition ……02

1.2.symptomes ……02

1.3.Les espèces respensables les agents fongiques ……04

2.candida albicans ……04

2.1.Définition ……05

2.2.Hapitate ……05

2.3.Taxonomie ……...07

2.4.phylogènie ……07

2.5.les caractéristiques ……08

2.5.1.la morphologique ……...09

2.5.2.Biochimique ……...09

2.5.3.physiologique ……09

2.5.3.1.milieu de vie ……09

2.5.3.2.ph……..09

2.5.3.3.nutrition……09

2.6.candidose……10

2.7.symptomes et dégéts……..11

2.7.1. La vulvovaginitis candidiásica (VVC)…… ……..11

2.7.2.candidose buccale ……..11

2.8.Traitement……..12

3.les antifongiques ……..……12

3.1.les antifongiques classique ……12

3.1.1.Définition…….12

3.1.2.Catégorie……..15

3.1.3.Mécanisme d'action…….15

3.1.4.Les inconvénient ……15

3.2.Les antifongiques naturelle ……..…16

3.2.1.Définition……...…16

3.2.2.les polyènes……17

3.2.3. L'amphotéricine B ……17

3.2.4.Natamycin……..……18

3.2.5.la nystatine…….18

3.2.6. La griséofulvine ……..18

Chapitre 2 : Matériel et Méthode

1.Matériel ……21

1.Matériel non biologique ……..22

2.Matériel biologique ……..22

2.1.Plantes…….22

2.2.Métabolite bactérien…….22

2.3.Souches Candida SP……..……22

2.Méthodes……..22

1. Extraction et caractérisation des extraits de plantes ……..23

1.1.Extraction……23

1.2.Caractérisation……..23

1.2.1.Rendement……..……23

1.2.2.Ph……..24

1.2.3.Conductivité……..24

1.2.4.Dsages……24

2. Caractérisation des bactéricines…….24

2.1.Effet de ph……..25

2.2.Effet de température……25

3. Evaluation de l'activité antifongique ……...…26

3.1.Evaluation qualitative ……..…26

3.2.Evaluation quantitative (CMI)……26

4. Etude de l'activité antifongique du mélange……...…26

Chapitre 3 : Résultats et Discussion

1.confirmation de la pureté des souche fongique ……..31

2.Détermination du rendement des extraits……..32

3.caracterisastion des extraits …….33

4.screening phytochimique…….…..33

5.etude de la stabilité des bacteriocines ……37

5.1.Effet du ph 5-2-Effet de la température ……..37.

6.Evaluation quantitative de l'activité antifongique CMI ……..38

7.Etude de l'activité antifongique du mélange……..39

8.évaluation activité antifongique sur les rats…….……..41

**Conclusion**

**Références bibliographiques**

**Annexes**

# INTRODUCTION

# Introduction

L'essor de la résistance aux antimicrobiens constitue une menace grandissante pour la santé publique à l'échelle mondiale, sapant les fondements même de notre capacité à traiter les infections pathogènes efficacement. Parmi les nombreux agents pathogènes qui suscitent l'inquiétude, *Candida albicans*, un champignon opportuniste, se distingue par sa propension à causer des infections sévères, notamment chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli. Historiquement, *Candida albicans* était considéré comme un commensal inoffensif de la flore humaine, mais avec les avancées de la médecine moderne et l'augmentation des populations à risque, comme les patients sous chimiothérapie, les transplantés et les personnes vivant avec le VIH/SIDA, ce champignon a émergé comme un pathogène redoutable, capable de provoquer des infections allant de muqueuses superficielles à des infections systémiques potentiellement mortelles.

Les affections dermatologiques causées par *Candida albicans* occupent une place significative, touchant un large spectre de la population à travers le monde. Ces infections cutanées, englobant notamment les candidoses orales, les intertrigos, l'onychomycose et le muguet cutané, se caractérisent par leur diversité clinique et leur impact considérable sur la qualité de vie des patients. La peau, interface directe avec le monde extérieur, constitue un écosystème complexe où *Candida albicans* peut passer d'un commensal inoffensif à un agent pathogène en cas de déséquilibre du microbiome ou de diminution de l'immunité de l'hôte **(Sullivan et al..2005)**. Les facteurs déclencheurs des infections dermatologiques à *Candida albicans* sont multiples et comprennent des conditions d'humidité locale, des altérations de la barrière cutanée, l'usage inapproprié d'antibiotiques et de corticoïdes, ainsi que des désordres métaboliques comme le diabète.

L'impact des candidoses cutanées dépasse souvent le simple inconfort physique, entraînant des complications potentielles, une altération de l'apparence physique et, par conséquent, des répercussions psychosociales non négligeables **(Boucharaet al.,2017).** Malgré les avancées dans le traitement des infections fongiques, la gestion des candidoses dermatologiques demeure un défi, en partie à cause de la résistance croissante aux antifongiques traditionnels et des effets indésirables associés à leur utilisation prolongée. Cette situation alarmante souligne l'urgence de développer de nouvelles approches thérapeutiques, à la fois efficaces et sûres, pour traiter ces infections cutanées.Dans ce contexte, les produits naturels émergent comme une source prometteuse de nouvelles molécules antifongiques, grâce à leur diversité

chimique **(Smith et al., 2022)**et à leurs mécanismes d'action variés, souvent différents de ceux des médicaments antifongiques conventionnels **(Jones et Brown, 2023).**

Le potentiel des extraits de plantes et des métabolites bactériens dans le traitement des infections fongiques a été documenté dans de multiples études. Les plantes médicinales, utilisées depuis des millénaires dans les médecines traditionnelles à travers le monde, renferment une panoplie de composés secondaires aux propriétés antimicrobiennes prouvées. Parallèlement, les métabolites bactériens offrent une richesse biologique insoupçonnée, avec des capacités antifongiques qui commencent tout juste à être exploitées. Cependant, la synergie potentielle entre ces deux sources naturelles de composés bioactifs reste largement sous-exploitée dans la recherche de solutions contre *Candida albicans*.

Dans cette optique, notre recherche explore l'efficacité d'une crème innovante combinant des extraits de plante et des métabolites bactériens contre les infections dermatologiques à *Candida albicans* . Cette formulation vise à tirer parti de la synergie entre les composés bioactifs naturels pour offrir une alternative thérapeutique prometteuse, minimisant le risque de résistance et les effets secondaires. Ce travail se concentre spécifiquement sur les infections cutanées, en réponse à la nécessité pressante de solutions nouvelles et efficaces face à l'augmentation des cas de candidoses résistantes et à l'impact significatif de ces infections sur la santé globale et le bien-être des individus.

# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

# I. Les maladies fongiques

## 1.Définition

Les maladies causées par des champignons sont appelées mycoses. La fongie est une maladie causée par une prolifération de champignons microscopiques sur une zone du corps.**(Litzenburger, 2013)** ,Les fongiques peuvent être des infections superficielles, profondes ou sous-cutanées qui peuvent entraîner divers symptômes **(Kah, 2011)**. Les mycoses sous-cutanées et profondes dont la gravité ou le pronostic sont influencés par la réceptivité du terrain ; elles sont souvent trompeuses et simulent une autre pathologie d'origine infectieuse ou systémique **(Chabass et Therizol-Ferly, 2000).** Tandis que les fongiques superficielles se manifestent dans les muqueuses, la couche cornée de l'épiderme et les structures kératinisées des poils et des ongles **(Benazza et Benramdane, 2018).**

D'autres mycoses superficielles, en revanche, peuvent entraîner des modifications pathologiques. Les dermatophytoses sont parmi ces mycoses, provoquées par des dermatophytes et leurs produits métaboliques, ce qui entraîne des allergies et une réponse inflammatoire **(Nekkache et al., 2015).**

Ces mycoses superficielles sont classées en plusieurs catégories, telles que :

Les dermatophytoses sont des maladies cutanées, infectieuses, contagieuses et mondiales causées par des champignons pathogènes microscopiques appelés dermatophytes.**(Ripert,2013)**. Parmi les genres les plus réceptifs, on retrouve les Epidermophyton, les Microsporum et les Trichophyton. Ces champignons kératinophiles se concentrent principalement sur la kératine présente dans la couche cornée des cheveux et des ongles chez l'homme, ainsi que sur la peau et les poils. Les infections cutanées superficielles de la peau et des phanères sont donc leur responsabilité, mais ils restent toujours respectueux des muqueuses. Aucune flore commensale permanente ou transitoire de la peau n'est présente, ce qui les rend toujours pathogènes.**(Feuillad et al., 2002).**Les kératinases, qui sont des enzymes protéolytiques, sont responsables de la production de la kératine, qui est la principale composante de la protéine des cheveux, des ongles et de la peau.**(Nenoff, 2014 ; Moriarty, 2012).**

*Candida albicans* est le plus fréquent agent pathogène fongique chez les humains(**Banerjee.,2008) .** étant donné qu'elle est à l'origine de plus de 80 % des maladies chez les humains**.(Chambard ,2009).**

**2.Symptomes**

Les infections humaines ont été liées à jusqu'à 200 espèces fongiques, mais les champignons sont des agents pathogènes bien plus importants que les plantes et les insectes. Des champignons sont responsables de certaines des infections les plus fréquentes chez l'homme (muguet, pellicules, pied d'athlète). Ce sont des champignons superficiels et relativement inoffensifs ; cependant, ils peuvent également causer des maladies beaucoup plus destructrices, comme l'aspergillose invasive et la candidose systémique, qui présentent toutes deux des taux très élevés. **(SULLIVAN et al,.2005)**

Outre l'infection de la peau, les champignons ont la capacité d'infecter aussi les cheveux et les ongles. Par exemple, *Trichophyton beigelii* est responsable d'une maladie des cheveux appelée piedra blanche, tandis que *Trichophyton rubrum*, attention, est responsable de l'infection des ongles Tineaunguium.Il n'y a pas de réponse immunitaire cellulaire aux agents pathogènes responsables de la maladie, car ces infections sont confinées dans les couches externes extrêmes du corps. Toutefois, lorsque les champignons infectieux pénètrent assez profondément dans les tissus pour susciter une réponse immunitaire, les infections sont parfois désignées sous le nom de mycoses cutanées. Les formes les plus importantes de ces infections sont appelées communément teigne (plus couramment teigne). On peut rencontrer ces infections à différents endroits du corps**.(SULLIVAN et al,.2005)**

**3.Les agents fongiques**

***Candidat* :**Les ascomycètes, un genre comprenant plus de 20 espèces, font partie de l'appareil digestif humain et du microbiome cutané chez les individus en bonne santé. Ils entraînent une candidose lorsque le système immunitaire est affaibli ou lorsque l'équilibre du microbiome est perturbé par des agents tels que les antibiotiques. Plus de 90% des infections à *Candida* sont causées par cinq espèces : *C. albicans, C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis et C. krusei*..**( Sheng et al.,2020)**

***Aspergillus* :**Les champignons filamenteux du genre Aspergillus sont communs dans différents milieux tels que le sol, la végétation en décomposition, les graines et les céréales, où ils se développent comme saprophytes. Si les espèces d'*Aspergillus* sont principalement inoffensives, certaines peuvent occasionnellement représenter des dangers pour la santé humaine.**(Pitt JI 1994- Seyedmousavi S & all 2015)**. La plupart des espèces *d'Aspergillus* sont très répandues, adaptées à différents milieux et substrats tout au long de l'année**. (Kwon-Chung KJ & all 2013)**Toutefois, seules quelques espèces bien connues sont considérées

comme des pathogènes opportunistes majeurs chez l'homme.**(Pitt JI 1994 / Heitman J. ,2011)**

***Cryptococcus* :***Le Cryptococcus* est un champignon particulier dans l'environnement. Seules C. neoformans et C. gattii sont des maladies courantes parmi les plus de trois douzaines d'espèces de *Cryptococcus.* Malgré le fait que la plupart de ces infections se produisent chez des patients immunodéprimés, C. gattii a récemment suscité l'intérêt du public en raison d'une épidémie de maladie dévastatrice chez des personnes immunocompétentes. La capsule polysaccharidique de *Cryptococcus* joue un rôle essentiel en tant que facteur de virulence et, en plus de l'entourer, elle est également libérée dans l'ambiance. *Le cryptococcus* est supposé entrer dans le corps par les poumons, entraînant une maladie pulmonaire, mais en raison de sa nature neurotrope, le système nerveux central est un organe cible important**.(Li et al.,2010).**

***Champignons dimorphes* :**Champignons de deux espèces différentes. Dans la mycologie médicale, le terme dimorphe est utilisé pour désigner 6 champignons qui se développent sous forme de moisissure à la température de la pièce et sous forme de levure ou de sphérule sur des milieux riches à 37 °C ou dans les surfaces.On retrouve souvent des champignons dimorphes tels que Histoplasmacapsulatum, Coccidioidesimmitis / posadasii, Blastomyces dermatites, Paracoccidioidesbrasiliensis, Sporothrixschenckii, Emmonie pasteurien et Talaromycesmarneffei. **(DUFRESNE et al.,2018).**

***Pneumocystose* :**Le genre *Pneumocystis*comprend certaines espèces appartenant au phylum des ascomycètes. Ces micromycètes sont atypiques car ils sont actuellement incultivables, résistants à l'amphotéricine B et aux azoles mais sensibles aux sulfamides et aux échinocandines. Leur tropisme pulmonaire est très élevé et ils sont transmis par voie aérienne entre les mammifères hôtes de la population. L'espèce infectant l'homme est Pneumocystisjirovecii (P. jirovecii). Il provoque de graves pneumonies chez les individus atteints du virus de l'immunodéficience humaine (VIH**).( HOFFMANN et al.,2024)**

***Mucormycètes* :**On trouve fréquemment des espèces de Mucorales (*Zygomycota)* dans l'environnement, notamment dans le sol et la matière organique en décomposition. Par inhalation, ingestion ou contact avec des plaies, les individus ayant un système immunitaire affaibli peuvent contracter des infections appelées mucormycose qui peuvent représenter une menace pour la vie. Les mucormycètes ont la capacité de se propager localement et aussi dans le sang, provoquant des infections agressives et difficiles à soigner dans des organes tels que le cerveau, la rate, le cœur et la peau**.( Sheng et al.,2020)**

## II. *Candida albicans*

*Candida albicans* est le fongique le plus étudié et le plus fréquent chez les humains. *Candida*, un champignon qui pousse à l'instar de la levure, est « imparfait », c'est-à-dire qu'il semble qu'il n'y ait pas de cycle sexuel complet ; cependant, il est probable que *C. albicans* et plusieurs des espèces apparentées entrent dans des « défilés ». Dans d'autres espèces de Candida, ainsi que dans la levure modèle Saccharomyces cerevisiae hyphae, *C. albicans*, considéré comme un diploïde obligatoire, peut développer de véritables filaments en plus de la levure bourgeonnante et des pseudohyphes (cellules de levure allongées). (**Berman, J. 2012).**

La *Candida albicans* joue un rôle crucial en tant qu'agent pathogène fongique opportuniste chez l'homme, représentant 6,8% des cas d'infections nosocomiales aux États-Unis.**(hidron& al,2008)**

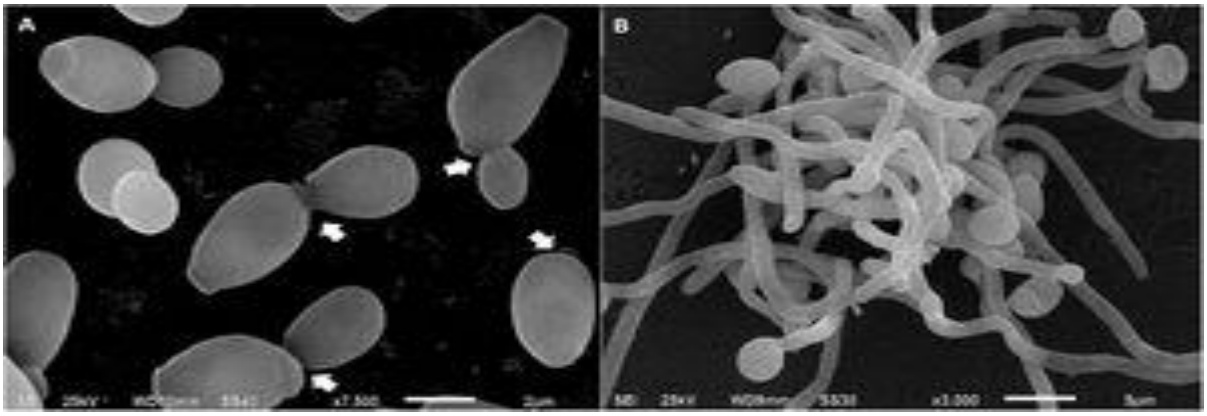



**Figure.1:** Celles de *Candida albicans* analysées par microscopie à rayons X. Dans (A), les yeasts sont en train de se développer, les marques indiquent le lieu de division cellulaire entre la cellule maîtresse et la cellule fille. Dans (B), les mycélies de C. albicans, impliquées dans l'invasion des tissus pendant le processus infectieux.



**Figure.2 :** Candida albicans Culture sur milieu Schaedler agar.

**1.Hapitat**

*Candida albicans* est un agent pathogène opportuniste qui se trouve en tant qu'agent inoffensif dans l'intestin, les voies génito-urinaires et la peau. Il devient opportuniste en tant que pathogène dans diverses conditions d'hôte, ce qui entraîne généralement une immunité réduite ou un déséquilibre de la microflore bactérienne concurrente. (**BERMAN.,2012).**Le glycogène est sa nourriture favorite , un sucre complexe issu des cellules épithéliales qui constituent la peau et les muqueuses. Plus le glycogène est présent dans les cellules du corps, plus Candida s'en nourrit et se développe. **(Lebeau, 2004 ; Beaudy, 2008)**

**2.Taxonomie**

*Candida* est un genre de champignons imparfaits, appelés micromycètes. C'est un champignon eucaryote du règne des champignons, du phylum des Ascomycètes, du sousphylum des Saccharomycotina, de la classe des Saccharomycètes, de l'ordre des Saccharomycétales, du groupe des Saccharomycétalesmitosporiques**(Buffo et Herman, 1984).**

**Tableau.1 :** taxonomie de *Candida albicans* **(Sahara M.G & al,2019)**

| ***Candida albicans*** | |
|---|---|
| Superroyaume | Eucaryote |
| Royaume | Champignon |

| | |
|---|---|
| Sous-royaume | Dikarya |
| Phylum | Ascomycota |
| Subphylum | Saccharomycotine |
| Classe | Saccharomycètes |
| Sous-classe | Saccharomycétidés |
| Ordre | Saccharomycétales |
| Famille | Débaryomycétacées |
| Genre | Candidose |
| Espèces | Albicans |

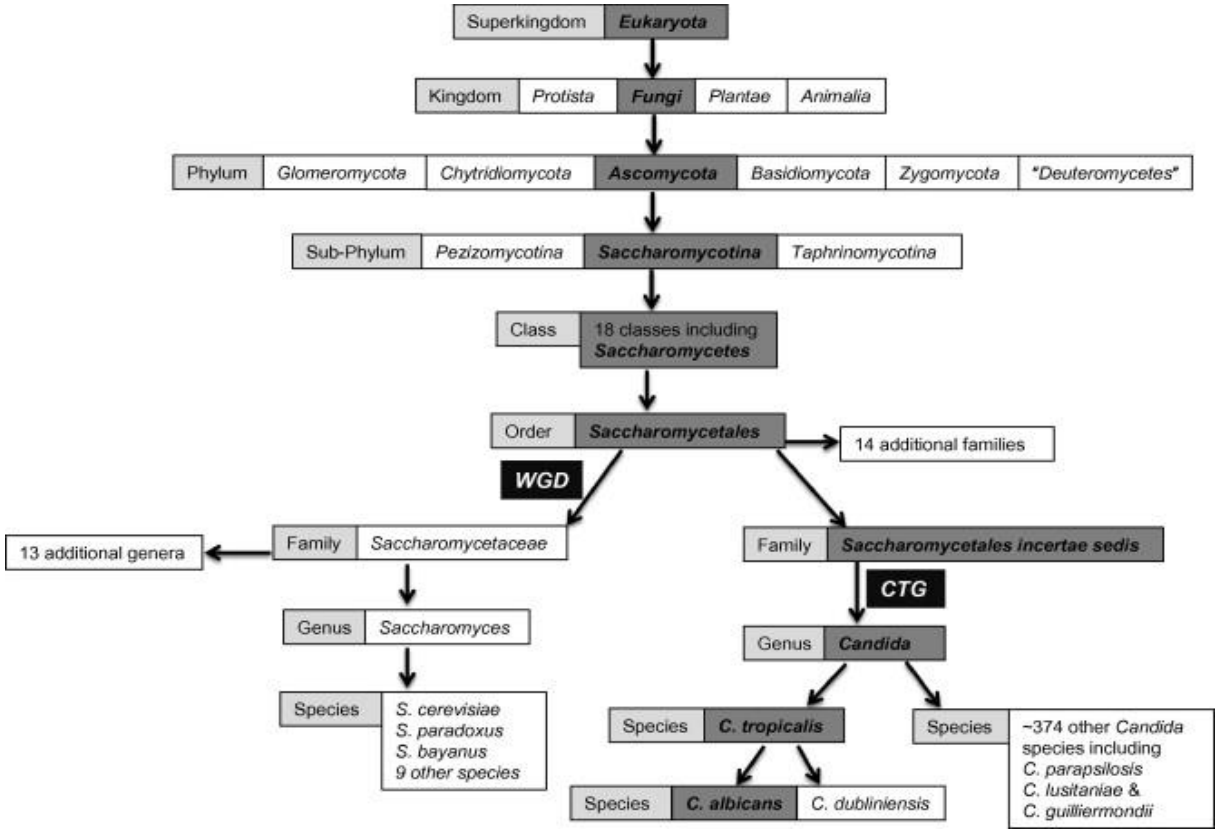



**Figure.3 :**Présentation de la connaissance actuelle sur l'origine et la phylogénie de *C. albicans.*On note la trajectoire évolutive de *C. albicans* en caractères gras en italique sur un fond gris plus sombre. Les catégories taxonomiques sont écrites en lettres simples sur un fond gris plus pâle. Candida est aujourd'hui rattaché aux Saccharomycetalesincertaesedis jusqu'à ce que sa classification familiale soit plus précise. *C. albicans et C. dubliniensis* se distinguent de leur ancêtre *C. tropicalis.* Le résumé a été élaboré en se basant sur des recherches phylogénétiques fongiques précédentes **(MCMANUS et al.,2014).**

**3.Caractéristiques :**

**3.1. Morphologique :**

On désigne le champignon *Candida albicans* comme étant dimorphe, car il se développe sous la forme de levure ou d'hyphe. Ces mutations sont le fruit d'une interaction complexe entre facteurs externes et internes et sont en partie coordonnées par des protéines régulières de polarité conservées chez les cellules eucaryotes. Toutefois, *C. albicans* ne présente pas seulement des états morphologiques tels que les levures et les cellules hyphale. La cellule pseudohyphale, la cellule opaque nécessaire à l'accouplement, la chlamydospore sont des types cellulaires différents qui se forment en fonction de conditions génétiques ou environnementales particulières. En outre, il est possible que des bourgeons hyperélargis se forment suite à différents stress associés au cycle cellulaire**.( WHITEWAY et al.,2007)**

*Candida albicans*, un agent pathogène fongique humain, peut se développer dans au moins trois formes différentes : la levure, les pseudohyphes et les hyphes. Les cellules de phase opaque présentent d'autres formes morphologiques lors du changement de colonie, par exemple, elles sont oblongues, contrairement à la forme ovale des cellules de levure. Tous deux sont allongés, les pseudohyphes et les hyphes, et il y a eu quelques tentatives pour les différencier, car les deux sont des « filaments » du champignon**.( SUDBERY et al.,2004**)

Sur le plan microscopique, un pseudohypha est semblable à un hyphe réel, mais sa formation est différente, étant le résultat d'un processus de bourgeonnement où chaque cellule reste attachée à son parent et tend vers une forme étroite et allongée**. (Odds, 1988**).

Les pseudohyphes parfaitement développés ne peuvent être différenciés des hyphes réels que par une altération des jonctions septales.**(Scherwitz *et al.*, 1978; Hedden& Buck, 1980; Shepherd *et al.*, 1985)**.

la forme blastospore, ronde ou ovalaire, avec une taille de 2 à 4 µm et parfois un bourgeon ,la forme pseudomycélium, avec une longueur de 500 à 600 µm et une largeur de 3 à 5 µm, formée d'un assemblage de cellules coupées entre elles pour former un filament mycélien.
**( Stahl et al.,1998),( Coste et al .,2002).**

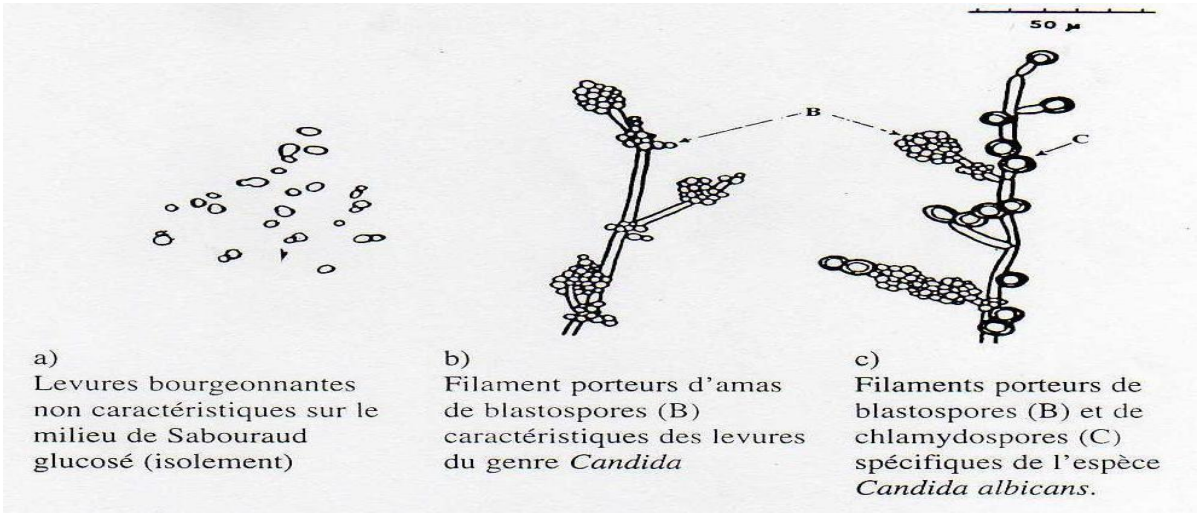



**Figure.4 :** morphologie microscopique candida albican.

*Candida albicans*, fréquemment liée à un champignon microscopique, est un microorganisme appartenant à la famille des levures qui se trouve en quantité relativement restreinte dans l'organisme humain.**(Youcef-Ali ,2014)** La particularité de cette espèce réside dans son thalle unicellulaire constitué de blastoconidies. Des colonies blanches, crémeuses et lisses sont observées sur le milieu Sabouraud lors de la culture de *C. albicans*. Certaines colonies présentent une certaine rugosité. Après quelques jours de culture, des filaments apparaissent qui s'enfoncent dans la gélose et ont une longueur comprise entre 4 et 6 micromètres**. (Nicolas, 2016).**

Effectivement, divers facteurs tels que le pH, la température ou encore la composition du milieu de culture ont un impact sur la forme morphologique que peut adopter *Candida albicans.***(Sudbery, 2001) .** Par exemple, lorsque le pH est bas (<6), les cellules de C. albicans se développent principalement sous forme de levure, tandis qu'à un pH élevé (> 7), la croissance des hyphes est favorisée.(**Odds FC.,1988) ,** La formation d'hyphes est favorisée par plusieurs conditions, telles que la famine, la présence de sérum ou de N-acétylglucosamine, la température physiologique et le CO2.(**Sudbery PE.,2011) ,** On a constaté que la forme hyphale était plus agressive que la forme de levure. **(Berman J.,2002)**

### 3.2. Biochimique

La fermentation de cette espèce est le glucose et le maltose, mais pas le lactose, ni le raffinose, ni le saccharose. Le tréhalose fermente de manière irrégulière. Ces cellules contiennent également des enzymes telles que la phosphatase, l'oxydase, la catalase + et la peroxydase**(Reiss et al., 1992).**

**2.5.3.physiologique :**

De l'état saprophyte à l'état pathogène, *Candida albicans* peut évoluer en fonction de différents facteurs environnementaux**. (Euzeby J, 2001),**

**Ph et Températeur :**

Effectivement, la croissance est envisageable pour des pH compris entre 3 et 7. Par contre, dans un milieu alcalin. L'acidité gastrique ou vaginale ne perturbe pas sa vitalité in vivo. 9-3-Conditions climatiques (Humidité, Chaleur). La plupart des levures ont une croissance entre 20°C et 30°C. Les espèces pathogènes peuvent se développer jusqu'à 37 °C.**(Euzeby .,1994).**

**4.Maladies causées par Candida albicans**

**4.1. Candidoses**

Le terme "*candidose*" provient du nom du genre des organismes responsables de cette maladie, à savoir la Candida. Le suffixe approprié ("*-osis*") correspond à celui employé pour d'autres infections fongiques comme l'histoplasmose, l'aspergillose, la géotrichose, la *cryptococcose*, etc. (**ODDS et al.,1988).**Les *candidoses* sont des maladies causées par des *champignons* qui causent des dommages superficiels et profonds. Cette affection infectieuse causée par des levures du genre Candida, **(Lorrain, 2017).**

La candidose superficielle est une des formes les plus fréquentes de la candidose. Il s'agit généralement d'une mycose chronique et récurrente qui peut parfois mettre en évidence le début de formes sévères..**( LÓPEZ., et al.,2010)**

**4.2.Symptomes :**

Il peut toucher toutes les parties du corps telles que la peau, les ongles ou les muqueuses - buccales (muguet), génitales (vulvo-vaginite) et intestinales. La candidose peut évoluer et se développer au fil du temps si elle n'est pas traitée**. (Lorrain, 2017)**

**4.2.1. Intertrigos candidosiques**

- **L'intertrigo des petits plis :**

C'est un érythème suintant, glabre, squameux, parfois douloureux, qui commence au fond du pli et s'étend. Les bordures présentent des papules ou des pustules satellites. Parfois, le fond

du pli est enduit d'un blanc, ce qui concerne les plis rétro-auriculaires, interdigitaux et interdigito-plantaires.**(Develoux et Bretagne, 2005).**



**Figure.5 :** Enduit blanchâtre interdigital avec décollement épidermique (https://www.lamedecinedusport.com/specialites/la-dermatophytose-des-pieds-unepathologie-frequente-chez-le-sportif/.)

- **L'intertrigo des grands plis**

Sur les faces d'un pli, l'intertrigo est prurigineux, rouge foncé, symétrique, macéré ou fissuré, recouvert d'un enduit blanchâtre. Le placard est lisse, Vernisse, non squameux, humide, couvert de vesiculo-pustules, émietté, limité par une fine collerette dentelée avec quelques pustules contiguës caractéristiques.**(Guillet, 1998)**

Ce sont les plis axillaires, les plis inter-fessiers, les plis sous-mammaires, les plis inguinaux, les plis du cou, les plis abdominaux, en particulier chez les personnes obèses et diabétiques, etc. . (**Perlemuter et Perlemuter, 2020)**

### 4.2.2.Onyxis candidosiques

Les femmes sont principalement touchées par les candidoses unguéales. Les ongles des mains occupent une place privilégiée, en particulier le majeur. Il utilise parfois le terme "deuxième espace interdigital". Une paronychie, oedémateuse, érythémateuse et douloureuse, entoure le lit de l'ongle, est le premier symptôme de l'infection. Ensuite, la matrice est infectée par l'agent pathogène, ce qui provoque des dépressions transversales et des déformations de la tablette, ce qui la rend épaisse, rugueuse et irrégulière, ce qui entraîne une onycholyse. Dans certaines situations, elle est un symptôme unique de l'infection candidosique. On trouve alors, sous la tablette décollée, une sorte de pâte jaune, riche en levures. **(Fellah, 2016)**

### 4.2.3.Vulvovaginitiscandidiásica

La vulvovaginitiscandidiásica est une maladie causée par la prolifération anormale de levures dans la muqueuse des organes génitaux féminins, et elle est fréquemment diagnostiquée en gynécologie.**( Barrenetxea.,2002)**Environ 75% des femmes adultes vivront au moins un épisode de (CVV) candidose vulvo-vaginale tout au long de leur vie, parmi lesquels environ 40 à 50% auront fait face à d'autres épisodes et 5% auront développé le type récurrent (RVVC). D'un autre côté, des recherches indiquent que 20 à 25% des individus en bonne santé et complètement asymptomatiques, y compris les femmes, ont des cultures de sécrétions vaginales qui sont positives. (**Sobel JD.,1997)**

80 à 90% des cas de CVV sont provoqués par *Candida albicans,* tandis que 10 à 20% sont attribuables à d'autres levures autres que *C. albicans* (*Candida tropicalis, Candida glabrata, Candida krusei, parapsilose à Candida*). (**Sobel JD.,1997)**.

Les signes de candidose vulvo-vaginale comprennent des pertes vaginales, des démangeaisons vulvo-vaginales, une sensation de brûlure vulvo-vaginale, une dysurie et...**(Odds FC et al.,1988)**

### 4.2.4.Candidose buccale

Jusqu'à 75% de la population a *C. albicans* et, dans une moindre mesure, d'autres espèces de *Candida* dans la cavité buccale. En général, chez les personnes en bonne santé, cette colonisation demeure légère. Toutefois, les individus légèrement immunodéprimés peuvent souvent être confrontés à des infections récalcitrantes de la bouche. Le terme "candidose buccale" désigne ces infections buccales causées par des espèces de Candida.( **Ruhnke.,2002)** Les principales causes de ces infections sont *C. albicans* et peuvent affecter l'oropharynx et/ou l'œsophage des individus souffrant de troubles du système immunitaire adaptatif. Effectivement, le VIH constitue un élément essentiel de risque de développer une CO. Parmi les autres éléments qui augmentent le risque de développer une CO, on retrouve le port de prothèses dentaires et les âges avancés.(**Pappas et al.,2009)**

### 4.4. Traitement

La candidose est couramment observée chez les nourrissons, chez les individus sans immunité tels que les personnes atteintes du SIDA et chez les individus sous traitement avec des

antibiotiques à large spectre. La principale cause est *C. albicans,* tandis que d'autres espèces comme *C. tropicalis, C. glabrata, C. parapsilosis* et *C. krusei* sont de plus en plus dispersées.

La candidose locale peut être traitée efficacement en utilisant des formes posologiques antifongiques disponibles en vente libre, comme les crèmes et les gels. Afin d'éviter la propagation de la maladie,Il est possible d'utiliser les produits antifongiques en vente libre comme les crèmes et les gels pour un traitement efficace de la candidose locale. Tandis que, afin d'éviter la propagation de la maladie aux organes vitaux plus profonds, la chimiothérapie antifongique de la candidose est privilégiée.(**HANI, Umme, et al.,2015)**

## III. Les antifongiques

### 1.Les antifongiques classique

### 1.1. Définition

Les antifongiques, également appelés antifungiques ou fongicides, sont des médicaments conçus pour traiter les mycoses. Les fongistatiques sont également considérés comme des antifongiques, mais contrairement à ces derniers, ils ne détruisent pas les champignons, mais limitent leur croissance.Chez les humains, l'iode est fréquemment utilisé comme antifongique pour traiter ou prévenir les candidoses cutanées **(Georgopapadakou et al., 1996;Dismukes, 2000; Carle, 2003).**

### 1.2. Catégorie

Les catégories distinctes de médicaments antifongiques sont actuellement disponibles dans l'arsenal antifongique : les polyènes, les azoles, les échinocandines et la flucytosine, les pyridones ,lesmorpholines :La polyène amphotéricine B (AmB) agit en se liant à l'ergostérol, ce qui entraîne la désintégration de la membrane cellulaire fongique et la mort des cellules fongiques**.( Wiederhold NP.,2018)** . AmB a un large spectre d'activité fongicide, incluant des champignons dimorphes, des moisissures et des levures. **( Perfect JR.,2017)**

AzolesIls sont fréquemment utilisés pour prévenir et traiter les fongiques et sont disponibles sous forme de formulations orales (PO) et intraveineuses (IV). En inhibant l'enzyme lanostérol 14α-déméthylase, ils entravent la synthèse de l'ergostérol, le stérol le plus important de la membrane cellulaire fongique. **.( Perfect JR.,2017).**

Les échinocandines, également connues sous le nom de caspofungine, anidulafungine et micafungine, travaillent sur la biosynthèse de la paroi cellulaire fongique, une structure qui n'est pas présente dans les cellules de mammifères. Ils inhibent la 1,3-glucane synthase fongique en groupe.Cela entraîne un gonflement osmotique et une lyse de la cellule fongique en épuisant l'un de ses principaux composants, la paroi cellulaire fongique du 1,3-β-glucane. Ils sont actuellement recommandés comme médicament principal pour traiter la candidose invasive, y compris la candidémie. Cependant, ces médicaments ne sont disponibles qu'en thérapie intraveineuse une fois par jour. **( Perfect JR.,2017) ( Carmona EM et al.,2017)**.

La flucytosine empêche la synthèse des acides nucléiques, mais elle est rarement utilisée en monothérapie car elle est susceptible de provoquer une pharmacorésistance. Un effet secondaire important est la suppression de la moelle osseuse. Il est principalement utilisé dans le traitement de la méningite cryptococcique en conjonction avec un polyène**.(Perfect JR.,2017)**

Les pyridonesil empêche l'absorption par des cellules fongiques et inhibe également la production d'ATP dans le mitochondrie .

Les morpholines La synthèse de l'ergostérol est inhibée par deux enzymes.entraîne la formation de dépôts de chitine dans les parois**. (Kah., 2011 &Buo., 2007 &Bonnetblanc., 2008)**

### 3.1.3.Mécanismes d'action :

Elles reposent sur la connaissance de la composition de la paroi cellulaire et de la membrane cytoplasmique des germes fongiques, ce qui guide la formulation des antifongiques **(Yaye, 2013).** Les mécanismes sont synthétisés dans la figure

- **Altération de la structure de la paroi fongique** :

La paroi cellulaire des champignons possède une structure rigide composée d'une variété de polysaccharides. Le (1; 3)-B-D-glucane est le composant principal de cette paroi. L'altération de celui-ci perturbe l'intégrité de la paroi cellulaire (**Le Lay, 2009).**

Troubles de la perméabilité membranaire :

Les membranes plasmiques des champignons sont principalement constituées d'ergostérol. Certains antifongiques inhibent la synthèse de l'ergostérol en bloquant la déméthylation (14-déméthylase) du lanostérol ou en interagissant directement avec l'ergostérol. Cela entraîne des modifications structurelles de la membrane, augmentant sa perméabilité en formant des pores aqueux à travers lesquels des éléments essentiels du cytoplasme s'échappent, perturbant ainsi le gradient de protons et pouvant conduire à la mort cellulaire **(Nigam, 2015).**

- **Perturbation de divers métabolismes :**

Certains antifongiques entravent le métabolisme énergétique des cellules fongiques en bloquant la captation et l'incorporation des substrats essentiels tels que les ions métalliques, les phosphates et le potassium nécessaires à leur croissance. Ils chélatent également le fer indispensable au fonctionnement de nombreuses enzymes, exerçant ainsi une action fongistatique. De plus, ils entravent la synthèse de l'ATP mitochondrial, ce qui perturbe de manière irréversible les fonctions respiratoires de la cellule fongique, ce qui se traduit par une action fongicide **(Brans, 2015).**

- **Altération du cycle cellulaire :**

En bloquant la synthèse des acides nucléiques (ADN, ARN) ou des protéines, certains agents perturbent le fonctionnement des microtubules de la cellule fongique, ce qui entraîne un blocage de sa mitose et, par conséquent, une inhibition de la croissance du champignon

**(Brans, 2015).**

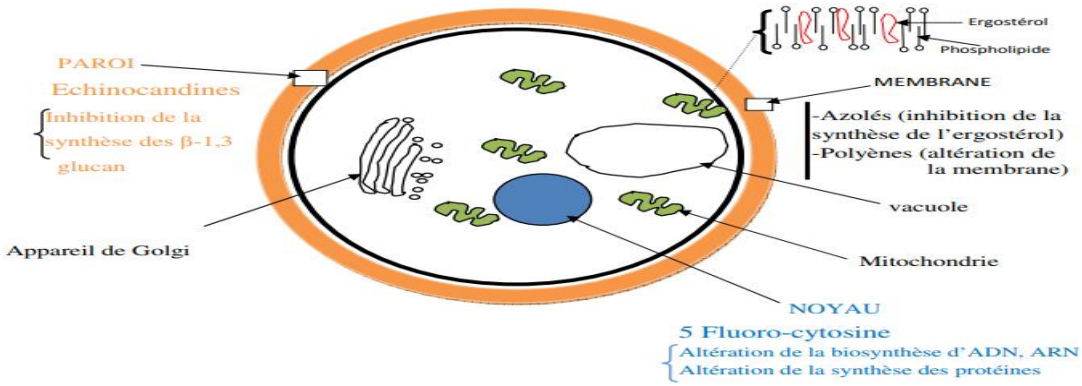



**Figure.6 :** Cibles et mécanismes d'action des principaux antifongiques (**Yaye, 2013)**

### 3.1.4.Inconvénient :

Le contenu et le type d'agents chimique antifongique topiques ont provoqué divers effets d'irritation, de brûlure, de démangeaisons, de sécheresse ou de desquamation de la peau au site d'application.( **MAHAJAN et al.,2020) .**Les effets indésirables de chaque médicament ont été répertoriés, en mettant l'accent sur la possibilité de dommages au foie. Chaque antifongique oral cause des problèmes gastro-intestinaux légers, des maux de tête et des réactions cutanées. La présence de lésions hépatiques réversibles est également rare**.(James et al.,1993)**

Une femme de 59 ans a présenté une éruption prurigineuse généralisée après avoir été administrée de la terbinafine par voie orale pour une infection dermatophyte de l'aine pendant 2 jours. Des pustules non folliculaires de 2 à 3 mm ont été observées lors de l'examen

physique, ainsi qu'un érythème sur le cou, l'aisselle, la poitrine, le tronc et les pointes. La biopsie cutanée a révélé une importante présence d'éosinophilie dermique**.(MCMANUS et al.,2019)**

### 3.2.Antifongique naturelles :

### 3.2.1.Définition :

De nombreux produits naturels (NP) sont antifongiques. Depuis longtemps, les NP ont été utilisés pour limiter la propagation des maladies fongiques, des infections et de la contamination des aliments. Selon leur origine, les substances bioactives dérivées du PNP peuvent être classées en quatre catégories : substances naturelles non réglementées, substances naturelles non modifiées et réglementées par la Food and Drug Administration (FDA), composés naturels chimiquement modifiés (également appelés semi-synthétiques) ou composés synthétiques qui reproduisent un composé naturel.**(Patridgeetal., 2016)** , démontrer l'utilisation d'huiles essentielles (EO), de polyphénols, d'alcaloïdes et de propolis comme antifongiques.

Les plantes d'origine naturelle et la propolis ont récemment suscité un grand intérêt en tant que substituts naturels potentiels des fongicides synthétiques traditionnels ; de même, des études ont été menées sur le mécanisme par lequel elles produisent une activité fongicide **(Tian et al., 2012 ,Nazzaro et al., 2017** ). Actuellement, les mécanismes d'activation

fongique les mieux décrits sont les NP dérivés de microorganismes. par ex Les polyènes interfèrent avec les actions de l'ergostérol en modifiant la perméabilité du cytoplasme ; les sordarines, qui interfèrent avec la synthèse de sphingolipides tels que la sérine palmitoyltransférase, l'inositol phosphoramide synthase et la céramide synthase ; ou les échinocadines, qui interfèrent avec la synthèse de la 1,3-β-tanya-glucane synthase**.(Zida et al., 2017 )**

### 3.2.2.Les polyènes :

Plus de 200 molécules de la classe chimique des polyènes, la majorité desquelles sont isolées chez des bactéries du genre Streptomyces, présentent une activité antifongique. Néanmoins, seules trois substances présentent une toxicité suffisamment modérée pour pouvoir être utilisées en clinique : l'amphotéricine B (AmB), la nystatine et la natamycine.

Mode d'action :

Les polyènes ciblent l'ergostérol, qui est le principal constituant de la membrane plasmique des champignons. En raison de leur nature amphotère, ils peuvent s'intégrer à la bicouche lipidique de la membrane fongique et former des pores. Selon les données de résonnance magnétique nucléaire, huit molécules d'AmB se lient par leur composant polyénique à huit molécules d'ergostérol, tandis que les faces hydrophiles créent un canal central d'un diamètre de 70 à 100 nm. La membrane plasmique est déstabilisée par la formation de pores, tandis que le canal permet la sortie de parties intracellulaires, en particulier d'ions K+, ce qui entraîne la lyse cellulaire.**(Lemke et al., 2005**) .

### 3.2.3.L'amphotéricine B :

Amphotéricine B (AmB) fait partie d'un groupe d'antibiotiques macrolides polyènes qui sont utilisés dans le traitement des infections fongiques systémiques**.(Omura& Tanaka, 1984)**. L'amphotéricine B est un polyène macrocyclique qui se fixe à l'ergosterol de la membrane .**(DANNAOUI.,2013) .**L'AmB interagit avec les éléments de la membrane et crée des canaux transmembranaires qui perturbent le fonctionnement de la barrière de la membrane. Les canaux causent des fuites de cations induites qui causent la mort cellulaire. Selon l'hypothèse la plus répandue sur le stérol, les molécules de stérol sont nécessaires pour que l'Omb fonctionne dans la membrane. activité AMB plus élevée dans les membranes fongiques contenant de l'ergostérol **.(Kotler-Brajtburg et al., 1974; Gale, 1984; Kerridge,**

**1986).**L'amphotéricine B se lie également au cholestérol des membranes cellulaires humaines dans une moindre mesure.( **GARNAUD et al.,2020)**

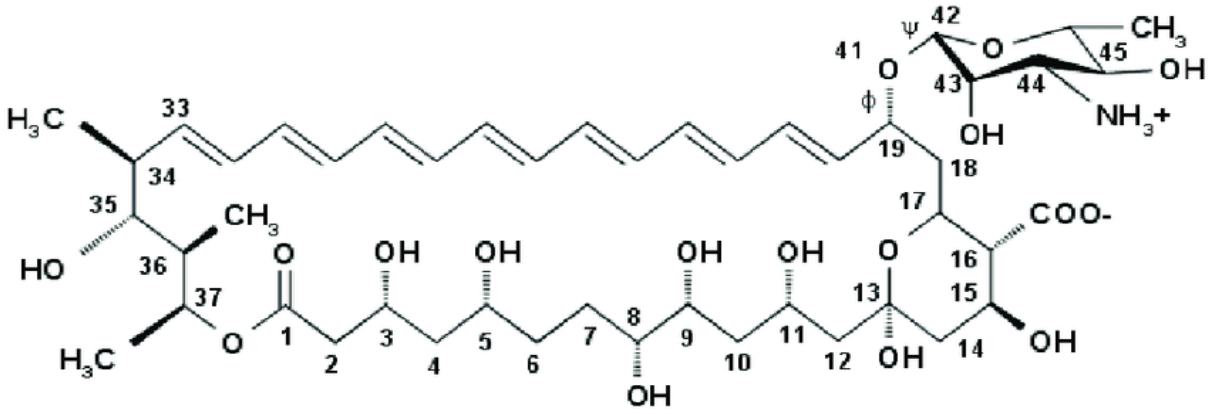


**Figure.7 :** Structure de l'amphotéricine B .

### 3.2.4.Natamycine :

Streptomyces natalensis, qui était originellement présent dans le sol de l'État du Natal en Afrique du Sud, produit un antibiotique de type polyène . Mécanisme d'action : Elle a un spectre d'action plus large sur les champignons, les levures et les organismes apparentés, mais son mécanisme d'action ressemble à celui de la Nystatine (augmente la perméabilité de la membrane en dispersant le glucose, les aminoacides et les ions à travers les membranes phospholipidiques contenant des stérols**).(Carle, 2003; Odds et al., 2003) .** Elle est également anti-trichomonas. Par conséquent, elle est utilisée pour traiter les infections croisées vaginales telles que le champignon et le Trichomonas Vaginalis.**(Bowman & Rand, 1980)**

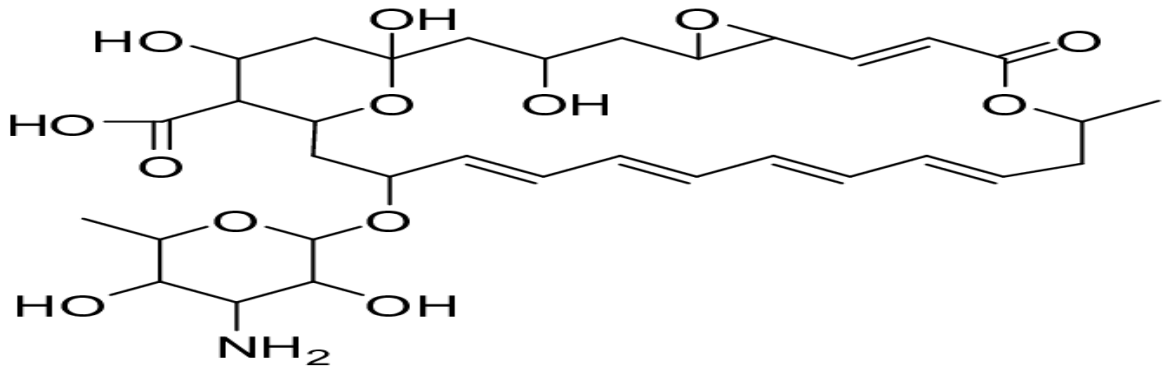


**Figure.8 :** Structure chimique de la natamycine (C 33 H 47 No 13). **(Alberts et al.,2011)**

### 3.2.5.La nystatine :

Le premier antibiotique antifongique a été découvert en 1949, à partir des produits de l'activité essentielle de l'actinomycète Streptomyces noursei. Cet antibiotique polyène

présente une structure similaire à celle de l'amphotéricine B. Il propose différentes activités. Le mécanisme antifongique est comparable à celui de l'amphotéricine B. Il est employé afin de prévenir et de soigner les infections cutanées et muqueuses causées par le Candida.
(**R.S et al.,2006)**

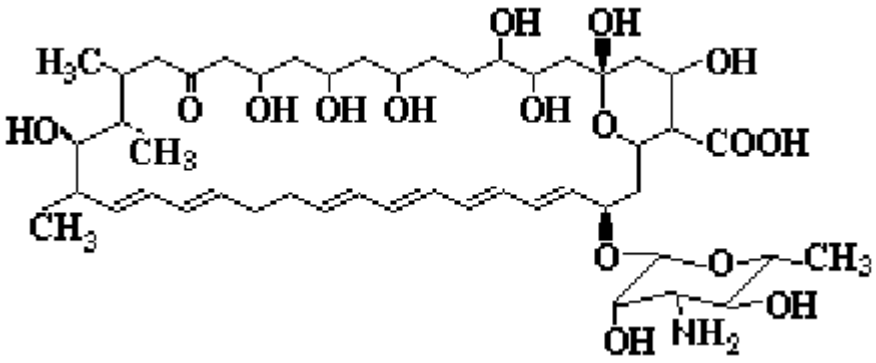



**Figure.9 :**Molecular structure of Nystatin .(**Rodino& Butu.,2014)**

- L'amphotéricine B , la nystatine ,Natamycine :

  • Cible la membrane fongique ;

  • Augmente la perméabilité de la membrane par la formation de complexes insolubles avec l'ergostérol ;

  • Décès cellulaire par déplétion potassique **.(Audonneau&schmutz., 2001 )**

### 3.2.6.La griséofulvine :

La griséofulvine n'est pas un fongicide, mais un antifongique connu sous le nom de fongistatique. Depuis longtemps, les infections dermatophytes sont traitées par le médicament antifongique griséofulvine. Les champignons appelés dermatophytes sont capables de digérer la kératine comme la couche cornée de la peau (épiderme), les cheveux, les ongles et de provoquer une dermatophytose. (**Supenah P et al.,2020) .**La griséofulvine est un médicament antifongique qui utilise le chlore de Penicillium griseofulvum isolé pour attaquer le mycélium fongique. Ce médicament reste le médicament de choix pour les dermatophytes car il est non toxique et efficace pour lutter contre divers types d'infections fongiques de la peau telles que la teigne. (**Jumiati et al.,2021).**

Mode d'action :

Il y a plusieurs mécanismes qui sont invoqués, tels que l'inhibition de la mitose des cellules fungales et de la synthèse de nucleosides, et peut-être une interférence avec la fonction des microtubules ...( **M. Develoux.,2001)**

- La division cellulaire est l'objectif.
- Blocage de la synthèse des acides nucléiques et du déroulement des mitoses des cellules fongiques en métaphase.
- entrave la production de chitine, un composant de la paroi .

**(Audonneau&schmutz., 2001 )**

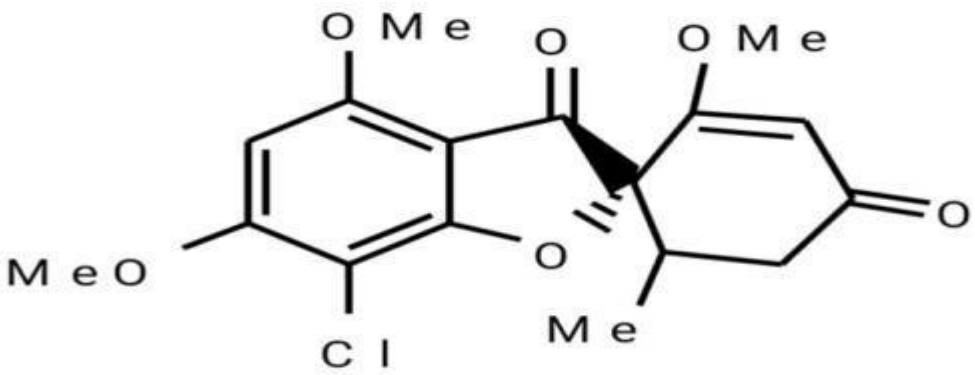



**Figure.10:** Structure de la griséofulvine . **(Jumiati et al.,2021).**

# MATÉRIEL ET MÉTHODES

# I. Matériel

## 1. Matériel non biologique

Pendant notre stage de fin d'études effectué au sein du laboratoire de pédagogie de la Faculté des Sciences de l'Université Yahia Fares à Médéa, durant la période Février et Mai 2024, nous avons utilisés des appareils (Annexe 1), des solutions (Annexe 2) et des milieux de culture (Annexe 3).

## 2. Matériel biologique

### 2.1. Plantes

Pour la réalisation de notre étude nous avons utilisé quatre plantes (P1-P2-P3-P4) qui sont connu pour leur effet antifongique. Dans cette étude, le matériel végétal utilisé est constitué de feuilles et de graines d'espèces médicinales. Ces espèces étaient choisies en raison de leur disponibilité sur le marché algérien et de leur utilisation courante dans la médecine traditionnelle en Algérie.

### 2.2. Métabolite bactérien

Le métabolite bactérien utilisé pour notre étude est une molécule de la famille des bactériocines, connu pour ses effets antibactériens et anti fongique. Nous avons utilisés deux bactériocines (Ba1 et Ba2) qui ont été extrait à partir de bactéries appartenant au genre Bacillus sp par la méthode adsorption au niveau du laboratoire Biologie et physiologie des organismes (FSB-USTHB) par Mme Bouherama A.

### 2.3. Souches *Candida sp*

Les souches de *Candida sp* ont été fournies par le service EHS TOT au niveau de l'hôpital Frantz-fanon-Blida. Les sept souches ont été prélevées de différents organes (Tabl.02) et ont fait l'objet d'identification à l'hôpital de Blida. Les souches ont été conservés après repiquage dans des tubes inclinés contenant le milieu PDA au froid (+4°C).

**Tableaux 02**. Origine de prélèvement des sept souches de *Candida sp*

| Code | Origine de prélèvement |
|---|---|
| **A** | Ongles main |
| **B** | Cuir chevelu |
| **C** | Muqueses , peau |
| **D** | Les ongels pied ,main |
| **E** | Pied , ongels main |
| **F** | ongel Pied |
| **G** | ongle pied |

## 2.4.Matériel animal :

Ce travail est réalisé au laboratoire de l'Université Yahya FaresMedea, où le principe actif est dégustée sur 12 rats.

En ce qui concerne le criblage pharmacologique (activité antifongique) *in vivo*, nous avons utilisé un total de 12 rats mâles (type....) avec un poids moyen de 180±20 grammes. Les rats ont été placés dans des cages en plastique, à température ambiante (25-30±1°C), humidité relative (55°C 10%) et éclairage pendant 12 heures. Nous avons utilisé des pellets alimentaires d'origine ainsi que de l'eau du robinet tout au long de l'expérience.

# II. Méthodes

### 1. Extraction et caractérisation des extraits de plantes

### 1.1. Extraction

Les plantes collectées ont été séchées à l'air libre pour réduire la teneur en eau et éviter la décomposition des composés bioactifs. Après séchage, la partie aérienne a été broyée pour augmenter la surface de contact avec le solvant d'extraction.

Pour l'obtention des extraits à partir des produits de broyage de nos plantes, nous avons opté pour trois méthodes d'extraction, une extraction alcoolique, une extraction aqueuse et une extraction par pression .

**L'extraction Alcoolique:**

Préparés 10 g de matières végétales en poudre pour chacun des plantes a été mélangé avec 100 ml du solvant organique (70% Ethanol 96°) dans un récipient hermétique et à l'abri de la lumière pour éviter la dégradation des composés. La suspension obtenue a été placé sur agitateur magnétique peandant 24H à température ambiante (25°C). Ils ont ensuite été filtrés sur un entonnoir à l'aide de papier Whatman, le mélange est filtré pour séparer l'extrait liquide des matières végétales solides, et évaporés à l'évaporateur rotatif pour éliminer le solvant organique. Une dernière étape consiste à un séchage à l'étuve (40-45°C). L'extrait alcoolique est conservé dans des bouteilles en verre foncé pour protéger les composés sensibles à la lumière.

**L'extraction aqueuse**

L'eau est un solvant universel qui dissout efficacement les composés polaires présents dans les plantes et nous évite toute possibilité de traces d'alcool dans les extraits végétaux.

Les mêmes étapes sont suivies comme pour l'extraction alcoolique avec seule différence, le solvant alcoolique est remplacé par de l'eau distillée uniquement.

**Extraction par pression**

nous avons Choisissant de plantes saines et et matures puis exfolier et laver à l'eau distillée et séché. Nous extrayons le jus à l'aide d'un presse-agrumes dans des conditions stériles, à l'abri de l'aération et de la lumière. Après pressage, il est versé directement dans une bouteille en verre couverte et conservé au réfrigérateur à 4°C pendant une journée.

### 1.2. Caractérisation

#### 1.2.1. Détermination du rendement des extraits secs

L'efficacité des extraits alcooliques et aqueux est calculée en fonction du rapport entre le poids de l'extrait sec après évaporation et le poids de la matière végétale sèche utilisée pour l'extraction, multiplié par 100 % (Formule.1). **(Bekhechi- Benhabib, 2001)**.

Formule 1. $R\ \% = (m_1 \times 100) / m_0$

$m_1$ : masse en gramme de l'extrait sec ;

$m_0$ : masse en gramme de la matière végétale sèche ;

R : rendement

#### 1.2.2. Potentiel hydrogène

L'efficacité antifongique de l'extrait de plantes est fortement influencée par le potentiel hydrogène (pH). Les caractéristiques antifongiques des extraits de plantes peuvent généralement différer en fonction du pH .

La détermination du pH des extrais végétaux a été effectué selon la méthode préconisé par **Black and Evan (1965)**. Une suspension de l'extrait a été réalisé par un mélange de 1 volume de l'extrait avec 2.5 volume d'eau distillé, l'ensemble a été mélangé à l'aide d'un vortex et puis laissé au repos. La mesure de pH a été effectuée en immergeant l'électrode dans le surnageant juste après agitation de la suspension. La lecture du pH se fait après stabilisation de la valeur.

#### 1.2.3. Conductivité électrique

La conductivité électrique (CE) indique la quantité des ions de sels solubles dans une suspension (Rayment and Higginson ; 1992). Une suspension de l'extrait a été réalisé par un mélange de 1 volume de l'extrait avec 5 volumes d'eau distillé, l'ensemble a été mélangé à l'aide d'un vortex et puis laissé au repos. La mesure de la CE a été effectuée en immergeant

l'électrode dans le surnageant juste après agitation de la suspension. La lecture de la valeur de la conductivité électrique se fait après stabilisation de la valeur.

### 1.2.4. Analyses phytochimiques

Pour les analyses phytochimiques de nos extraits de plantes obtenus par les différentes méthodes d'extraction, nous avons retenus, le dosage des composés réducteurs et le dosage des saponosides.

**Dosage des composés réducteurs**

La réaction de Keller-Kiliani est un test des composés réducteurs qui permet d'identifier la présence de glycosides cardiaques dans un échantillon en utilisant leurs propriétés réductrices. Le test s'appuie sur la création de substances colorées particulières lorsqu'un extrait végétal contenant des cardénolide !!s est exposé à des réactifs chimiques dans des conditions acides.

Il repose sur la réaction de Keller-kiliani pour ce test. 5 ml d'acide acétique a été mélangé avec des traces de $FeC1_3$ et 5 ml d'acide sulfurique avec des traces de Fecl3 à l'extrait. La présence des composés réducteurs est confirmée par l'observation à l'œil nu de la formation de deux phases, une première phase de couleur brun rouge (acide acétique) et la deuxième phase est de couleur bleu-vert (acide sulfurique). **(Edeoga et al.,2005)**

**Dosage des saponosides**

La méthode analytique du test photochimique des saponosides permet d'identifier et de caractériser la présence de saponosides dans les extraits végétaux. Ce test est réalisé en deux parties.

5 ml de l'extrait des plantes a été mélangé délicatement avec 10 ml d'eau distillée pendant 2 minutes. La présence des saponosides est confirmée par la formation d'une mousse persistante après 15 minutes**.(karumi et al.,2004)**

## 2. Caractérisation physico-chimique des bactériocines

L'étude de certaines propriétés physico-chimiques des bactériocines, nous renseigne sur leurs classifications. Les extraits des bactériocines ont subi divers traitements, afin de permettre l'étude de l'effet des différents paramètres physicochimiques sur l'activité des bactériocines. Pour tous les tests qui suivent dans cette partie, la méthode de l'antagonisme différé a été utilisée vu son efficacité pour la détection de l'activité antibactérienne **(Sabia et al., 2014).**

### 2.1. Effet de la température

L'étude de la stabilité thermique des bactériocines a été évaluée en traitant à différentes températures 60°C pendant 30 min et à 80°C pendant 15min **(Hammami et al., 2012).** La lecture des résultats se fait par comparaison, entre ceux obtenus avec les culots traités et le culot non traité à la chaleur.

### 2.2. Effet du pH

La sensibilité du pH sur l'activité des bactériocines a été évaluée en ajustant les extraits des bactériocines à différente : pH acide 3 et 5 et à pH alcalin (8 et 10), en utilisant du NaOH 1N ou HCl 1N puis tester leur activité antibactérienne **(Albano et al., 2007)**. La lecture des résultats se fait par comparaison, de l'effet inhibiteur des culots traités et non traités.

### 3.Évaluation quantitative de l'activité antifongique

L'évaluation quantitative de l'activité antifongique de nos extraits de plantes et les bactériocines a été déterminée par la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI). La CMI est la plus petite concentration en antifongique et /ou en principes composés actifs nécessaires pour inhiber la croissance d'un microorganisme **(Denis et al., 2011).**

La détermination de la CMI a été réalisée par la technique de microdilution en milieu liquide. Une colonie jeune de chaque isolat antifongique a été ensemencée dans 1 ml de bouillon pomme de terre dextran et incubée pendant 48h à 28±2°C sous agitation (120 rpm) en vue d'obtenir les inocula. Des prises de 75µl de chaque inoculum dans des puits avec 75ul de extrait selon la dilution à différente concentrations (0%, 20%, ……100%). L'ensemble a été laissé à incubé incubée pendant 48h 28±2 °C sous agitation (120 rpm) .

La détermination de la concentration minimale inhibitrice CMI à été effectuée à partir de la mesure de la turbidité induite par la croissance du microorganisme étudié. La CMI correspondra donc à la plus petite concentration pour laquelle il y a absence de turbidité. Par conséquent c'est le premier tube où la valeur di sera égale à df (di = df).

### 4. Etude de l'activité antifongique du mélange

L'évaluation de l'activité antifongique des mélanges de l'ensemble des extraits P1,P2,P3 et de P4 ainsi que les métabolites bactériens (Ba1,Ba2) in vitro vis-à-vis de 07 souches fongiques, de déterminer la concentration minimale d'inhibition (CMI) et donc déterminer la formule de notre principe actif .

### 4.1.Préparation du mélange

Sur la base d'études scientifiques et de tests préliminaires, nous avons identifié les concentrations optimales d'extraits et de bactériocines pour leur activité antifongique. Nous avons pris 1 ml de chaque extrait et l'avons bien mélangé à l'aide d'un vortex. Ensuite, des dilutions de (0%.....100%) **(fig.11)** sont réalisées, et une évaluation de l'activité antifongique

est réalisée par CMI sur les microplaque, et incubé pendant 48 heures sous agitation (120rpm).

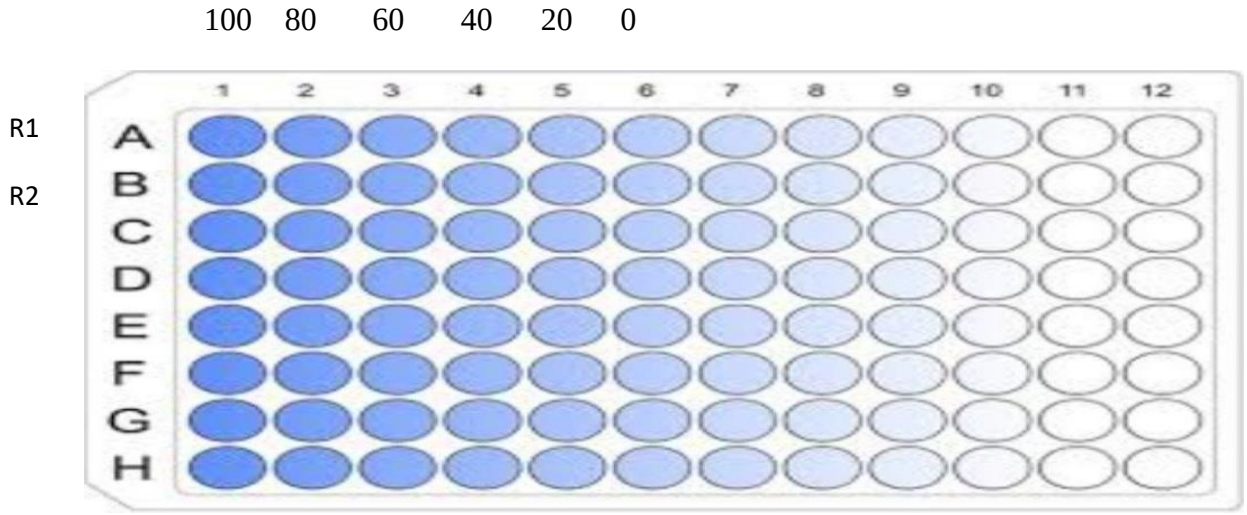



**Figure11 :** schéma d'installation des différents mélanges pour l étude de l'effet de synergie (mélange).

La dilution (100,80,60,40,20,0 )

Les répétition(R1,R2)

## 5.Etude de l'activité antifongique du mélange in vivo :

Les rats adultes ont été utilisées. Assurez-vous que les résultats soient cohérents, tout en veillant à ce que les rats soient en bonne santé et sans infection antérieure. Une culture de champignons pathogènes est préparée et laissée reposer pendant 48 heures. Afin de provoquer une infection chez le rat , nous avons appliqué un grattage sur la zone de la peau où l'infection résulterait. Par la suite, nous avons introduit des spores fongiques en suspension à la surface de la peau des rats, dans un volume spécifique (10ul). Encouragez le développement de l'infection pendant une période de temps précise (48 heures)

et observez les symptômes cliniques de l'infection.

Les rats sont divisées en quatre groupes :
un groupe01 : 03 rats (le témoin),
un groupe02 témoin positif avec un traitement antifongique connu.
ungroupes 03.04 : témoin négatifs avec un traitement antifongique.
Après 48 heures, nous procédons à l'application d'une traitement antifongique dans groupes 02,03,et 04. Appliquez le traitement antifongique sur la zone affectée une fois par jour pendant 06 jours.

# Résultats et discussion

## 1.Confirmation de la pureté des souches fongiques :

L'analyse macroscopique des colonies d'une culture de 48 heures sur gélose sabouraud à 30°C a révélé des colonies initialement blanches ,crémeuses,lisse et jaunes en surface, suivies d'un revers incolore à jaune pâle (Figure12). L'épiscopie révèle une présence d'une accumulation de micro-colonies.**(Buffo et al., 1984).**

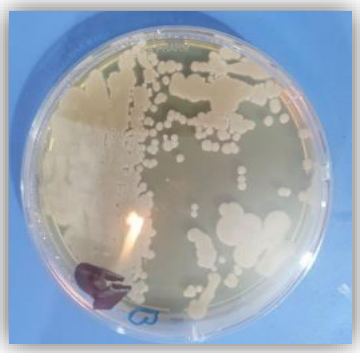
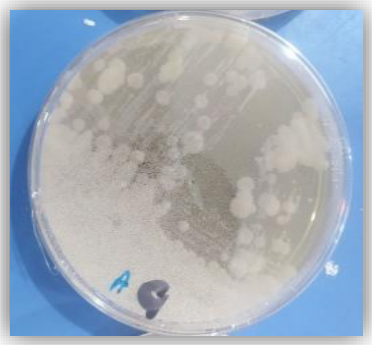
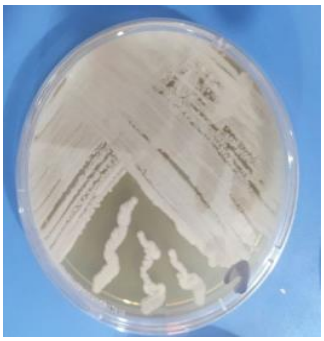
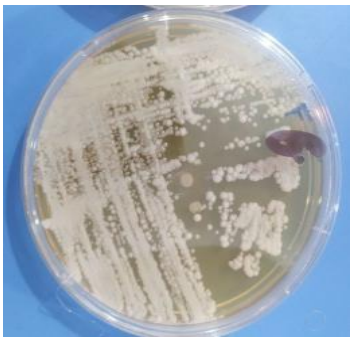
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>A</td><td>B</td><td>C</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>E</td><td>F</td><td>G</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>G</td><td></td></tr>
</table>

**Figure.12 :**Aspect morphologique des cultures de 48 h des sept souches de *Candida albicans* sur gélose sabouraud

## 2.Détermination du rendement des extraits

Le rendement des différents extraits est défini comme étant les proportions entre la quantité de substances végétales extraites et la quantité de matière végétale utilisée. Les résultats obtenus sont illustrés dans **le tableau 03**

**Tableau 03 R**endement calculé pour des quatre extraits de plantes utilisés

| | Extrait alcoolique | | | Extrait aqueuses | | | Extrait par pressé | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $M_0$((g) | $M_1$ (g) | RD(%) | $M_0$(g) | $M_1$ (g) | RD(%) | $M_0$ (g) | $M_1$ (g) | RD(%) |
| P1 | | | | | | | 100 | 13 | 13 |
| P2 | 10 | 5 | 50 | 10 | 2 | 20 | | | |
| P3 | 10 | 3 | 30 | 10 | 2 | 20 | | | |
| P4 | 10 | 6 | 60 | 10 | 3 | 30 | | | |

Les résultats obtenus ont montré (Tab 03) que l'extrait alcoolique de P4 présentait le rendement le plus élevé (60 %). L'extrait alcoolique de P2 a également montré un rendement de 50 %, Tandis que l'extrait alcoolique de la plante p3 a montré le rendement le plus faible qui est de 30%. L'extrait aqueux de P4 a également montré le rendement le plus élevé (30 %), tandis que l'extrait alcoolique de P2 et P3 a montré le rendement le plus faible de 20 %. Alors que dans l'extrait pressé on remarque un rendement de 13%.Ces résultats mettent en évidence les différences de rendement entre les différents extraits étudiés.

Différents facteurs peuvent expliquer les variations de rendement, tels que la solubilité. Le solvant contient des composés bioactifs, les conditions d'extraction et la nature de la plante. Le matériau en question. La méthode principale d'extraction aqueuse est souvent employée en raison de sa facilité, de sa rentabilité et de sa capacité à extraire une variété de composés. Le méthanol est connu pour être extrait. Divers composés phytochimiques, tels que les sapinosides et les réductases, sont présents. Ces substances peuvent présenter une solubilité accrue dans l'eau. Le méthanol est plus efficace que l'eau, ce qui entraîne une productivité accrue. Comme on peut le voir, la performance en P4 est plus élevée. L'extrait de P4 alcoolique peut témoigner de la présence de substances bioactives. Le matériau végétal est plus adapté.

### 3.Caractérisation des extraits

La caractérisation de nos extraites de plantes a été réalisé par l'utilisation de deux paramètres le pH et la conductivité électrique.

L'ensemble de nos extraits ont montré un ph qui varie entre 6.8 et 7.1 alors que la conductivité est de 200±0.3 µS. Les valeurs du pH obtenues montrent que nos extraits sont neutre et par conséquent peuvent être destiné à utilisation cosmétique sans ajouter de améliorateur de pH.

La conductivité électrique, aussi montre que nos solutions ne sont pas saline et par conséquent sont en équilibre dans la composition des éléments nutritifs.

### 4.Screening Phytochimiques

Les tests phytochimiques réalisés sur les extraits aqueux et méthanolique de nos plantes, a été réalisé à l'aide de réactifs spécifiques de révélation. Le screening phytochimiques nous a permis de révéler la présence de métabolites secondaires au niveau des tissus végétaux des plantes étudiées. La détection de ces composés chimique étroit est basée sur des réactions de précipitation, un changement de couleur spécifique ou un examen sous la lumière ultraviolette, les résultats sont exprimés dans le **(tableau04)** et la **(figure .1.2.3.4)**

**Tableau 04.** Criblage des traits phytochimiques de quatre extraits

(+) : faiblement positif. (++) : moyennement positif.(+++) : fortement positif.(-):negative.

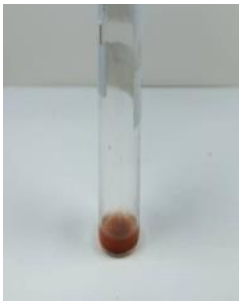
| | **Extrait** | **Composé réducteur** | **Saponoside** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | **Test01** | **Test02** |
| **P1** | Pressé | ++ | + | - |
| **P2** | Aqueuse | +++ | ++ | +++ |
| | Alcoolique | +++ | +++ | +++ |
| **P3** | Aqueuse | ++ | + | - |
| | Alcoolique | +++ | + | - |
| **P4** | Aqueuse | + | + | +++ |
| | Alcoolique | - | + | +++ |

Les tests phytochimiques permettent la détection des principaux composés chimiques présents dans les plantes scolaires P1, P2, P3, P4. Les résultats des tests menés sur l'extrait alcoolique et aqueux (P2, P3, P4) et l'extrait de jus (P1) sont répertoriés dans **(le tableau04) :**

Extrait du tableau 04 : On remarque que les principaux composés présents en grande quantité dans l'extrait P1 sont des composés réducteurs. Alors que le saponoside est présent en faible quantité. Quant à l'extrait P2, on constate une forte présence de la quantité de composés réducteurs et de la quantité de sponoside aussi bien dans l'extrait aqueux que dans l'extrait alcoolique. Quant à l'extrait P3, on constate que les composés réducteurs sont présents en grande quantité aussi bien pour les extraits alcooliques que aqueux, tandis que dans le composé saponoside, ils sont présents en quantité faible voire quasi inexistante. Enfin, nous avons remarqué que l'extrait P4 contient des quantités faibles à quasiment inexistantes de composés réducteurs et du sapinoside en grande quantité.

P

| **Les plants** | **Extrait** | **Composé réducteur** | **Saponoside** |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| **P1** | **Pressé** |  |  |
| **P2** | **Aqueuse** |  |  |
| | **Alcoolique** |  |  |
| **P3 !!** | **Aqueuse** | | |

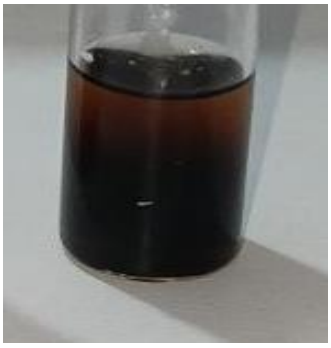
| | | | |
|---|---|---|---|
| | |  |  |
| | **Alcoolique** |  |  |
| **P4** | **Aqueuse** |  |  |
| | **Alcoolique** |  |  |

**Figure.13. :**mise en évidence des saponosides test 1et 2 puis des composés réducteurs sur les 04 plants (P1,P2,P3,P4) .(photo personnelle).

Les résultats du test phytochimique ont révélé la présence de métabolites secondaires saponoside et les composés réducteur chez nos espèces étudiées de extrai de plants P1,P2,P3,P4**,(fig.13)**

on peut observer la présence des composés réducteurs grâce à l'apparition d'une coloration rouge brique intense. Cela indique une présence significative de ces composés réducteur, selon **(Fadili K. et al.,2015).**

Le tableau précédent illustre la présence de saponosides en observant l'apparition d'une mousse qui persiste pendant un certain temps, ce qui suggère la présence de saponosides **(Edeogal et al., 2005).Tableau.13**

La détection des différentes familles de métabolites secondaires présentes dans la partie étudiée de la plante est l'un des objectifs fondamentaux d'un test phytochimique, qui implique des réactions qualitatives de caractérisation. Ces réactions reposent sur des phénomènes de précipitation ou de coloration associés à des réactifs propres à chaque famille de particules.**(Hagerman.,2000)**
Les métabolites secondaires désignent des substances phytochimiques qui sont naturellement synthétisées par les végétaux, mais qui ne jouent pas un rôle direct dans le métabolisme végétal **(Dominique et Zoubida, 2005).**Contrairement aux métabolites fondamentaux tels que les protéines, les glucides et les lipides. Ces substances ne sont pas essentielles à la survie de la plante, mais elles ont un impact sur sa relation avec son environnement, comme la résistance aux ravageurs et aux maladies, l'attrait pour les pollinisateurs ou la signalisation. La diversité chimique des métabolites secondaires est énorme, chaque organisme possède son propre ensemble de métabolites secondaires (**Verpoorte et Alfermann, 2000).**

Les saponins sont des métabolites secondaires de grande masse moléculaire. Ils se rencontrent dans de nombreuses espèces de plantes et se répartissent à travers la peau, les feuilles, les tiges, les racines et même les fleurs. Les saponins ont un goût amer et ont été largement étudiés ces dernières années en raison de leurs diverses propriétés biologiques, telles que la protection du foie, l'anti-ulcère, l'anti-tumor, l'antimicrobial, l'adjuvant et l'anti-inflammatoire. Les saponins sont constitués d'un aglycone soluble dans le lipide, qui peut être un sterol ou plus souvent un triterpenoid, ainsi que des résidus de sucre solubles dans l'eau. En raison de leur nature amphiphile, ils sont très surface actifs et leurs biologicals actions sont liées à leurs structures chimiques. Les saponins à base de stéroïdes et de triterpenoïdes présentent des propriétés de détergent**.(MOGHIMIPOUR.,2014)**
Des substances réducteurs, des coumarines et des saponines. Les différentes familles de composés bioactifs ont des effets anti-inflammatoires et antispasmodiques**.(Jin-Feng et al.,2007)**

## 5. Etude de la stabilité des bactériocines

Le potentiel d'application des bactériocines dans les différents domaines est conditionné par des propriétés physico-chimiques tel que le spectre d'inhibition, la stabilité thermique, le pH…. Pour notre étude nous avons déterminé l'effet du pH et la température sur l'activité inhibitrice de nos bactériocines **(Tab.05).**

## 5.1. Effet du pH

L'activité inhibitrice de nos bactériocines n'est pas significativement (P<0.05) sensible aux variations du pH. Cependant à pH=4, l'activité du B1 a diminué mais cette diminution reste non significative. Cette sensibilité de l'activité inhibitrice en fonction du pH est due à la nature et la structure de la molécule. En effet, les bactériocines qui présentaient une stabilité appartiennent à la classe I **(Klaenhamma, 1993**).

## 5.2. Effet de la température

L'activité inhibitrice de nos bactériocines n'est pas significativement (P<0.05) sensible à un traitement thermique de 60°C mais elle diminue significativement après un traitement thermique de 80°C pendant 30min. Les bactéries de faible poids moléculaire sont plus thermostables par rapport à celle qui ont un poids moléculaire élevée (Albano et al.,2007). Cependant, les bactériocines deviennent inefficaces lors qu'elles sont exposées de forte température **(Karam et al.,2008).**

**Tableaux 05.** Activité inhibitrice sous l'effet de pH et température.

Les valeurs sont données comme la moyenne de quatre répétitions indépendantes et portant des lettres différentes (a, b) sont significativement différentes les unes des autres selon le test de différence le moins significative (LSD) à P<0.05.

| **Bactériocine** | **Isolat pathogène** | **pH** | | | **Traitement thermique** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **4** | **7** | **10** | **Sans traitement** | **T=60°C** | **T=80°C** |
| **B1** | **A** | **8.25±2.5** | **12.75±1.7** | **12.11±2.1** | **12.75±1.7** | **11.83±2.7** | **4.25±2.5** |
| **B2** | | **10.14±1.3** | **11.83±2.7** | **10.85±1.4** | **11.83±2.7** | **10.83±2.7** | **4.25±2.5** |

**5.Evaluation quantitative de l'activité antifongique :(CMI)**

La concentration inhibitrice de chaque isolat fongique a été mesurée en utilisant des extraits de 04 plants et des extraits de bactériocines **(Tab06)**.

**Tableau.06.**. Le taux de développement des isolés après avoir été traités avec des extraits de plants et des bactériocines à différentes concentrations.

| **Isolats fongiques** | **CMI(%)** | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **P1** | **P2** | | **P3** | | **P4** | | **B1** | **B2** |
| | | **Aqueuses** | **Alcool** | **Aqueuse** | **Alcool** | **aqueuse** | **alcool** | | |
| **A** | **100** | **100** | **100** | **20** | **100** | **100** | **100** | **100** | **20** |
| **B** | **100** | **100** | **100** | **100** | **100** | **100** | **40** | **100** | **100** |
| **C** | **100** | **100** | **100** | **100** | **100** | **100** | **100** | **100** | **80** |
| **D** | **100** | **100** | **100** | **100** | **100** | **100** | **100** | **100** | **100** |
| **E** | **100** | **100** | **100** | **100** | **100** | **100** | **100** | **100** | **100** |
| **F** | **100** | **100** | **100** | **100** | **100** | **100** | **100** | **100** | **40** |
| **G** | **100** | **100** | **100** | **100** | **20** | **100** | **20** | **100** | **100** |

Dans cette étude, nous avons procédé à une dilution en cascade dans de l'eau distillée afin d'obtenir différentes dilutions d'extraits essentiels des plants et des bactériocines, allant de 1000 µl, 800 µl, 600 µl, 400 µl, 200 µl, et 0 µl chacune.
Une fois que les microplaques ont été incubées pendant 48 heures, nous avons constaté que
Dans cette étude, nous avons procédé à une dilution en cascade dans de l'eau distillée stérile afin d'obtenir différentes dilutions d'extraits essentiels des plants et des bactériocines.

Nos résultats indiquent que tous les extraits démontraient la capacité d'inhiber la croissance des souches (A, B ,C ,D,E,F,G). L'extrait des plantes alcooliques et aqueuses, ainsi que le jus de (P,P2,P3et P4) et les bactériocines (B1.B2.) ont été utilisés pour obtenir les meilleures valeurs de CMI, avec une activité similaire à celle du lamidaz , un antifongique commercial testé comme référence (Tab 06)

L'extrait (B2) a montré une activité inhibitrice très efficace contre 07 souches fongiques à des concentrations allant de 20 % à 100 %. Il a la capacité d'inhiber deux souches fongiques (A) et (F) à des concentrations de 20 % et 40 %, respectivement, et les souches restantes à des concentrations de 80 % et 100 %.

L'extrait B1 est également efficace pour inhiber les souches fongiques 07 à une concentration de seulement 100 %. La même chose a été observée avec les extraits de plantes P1 et P2, où l'efficacité d'inhibition était plus grande à une concentration de 100 %.

L'extrait alcoolique P4 présentait également une bonne efficacité pour inhiber les souches fongiques (B) et (G) à de faibles concentrations de 40 % et 20 %, respectivement, et l'inhibition des souches restantes a été observée à des concentrations de 100 %. Quant à l'extrait aqueux P4, on constate inhibition de toutes les souches à la concentration de 100%.

Quant à l'extrait alcoolique P3, il a eu une bonne efficacité pour inhiber la souche fongique (G) à une faible concentration de 20 %, et une inhibition des souches restantes a été observée à des concentrations de 100 %. Quant à l'extrait aqueux P3, on constate également une inhibition efficace de la souche (A) à une très faible concentration de 20%, et du reste des souches à une concentration de 100%.

**6. Etude de l'activité antifongique du mélange**

les résultats de l'activité antifongique des mélanges déterminés par le test cmi de chaque isolat fongique a été mesurée

**Tableau.07** :Le taux de développement des isolés après avoir été traités avec des mélanges à différentes concentrations.

Les valeurs indiquées correspondent aux valeurs de mesure de l'absorbance à une longueur d'onde de 600nm.

**Tableau.7 :**résultats de la concentration minimale inhibitrice des mélanges (cmi)

| **Isolats fongiques** | **CMI(%)** |
|---|---|
| | **Mélanges** |
| **A** | **100** |
| **B** | **100** |
| **C** | **100** |
| **D** | **100** |
| **E** | **100** |
| **F** | **100** |
| **G** | **100** |

Le mélange a montré une activité inhibitrice efficace contre 07 souches fongiques à des concentrations allant de 20 % à 100 %. De sorte qu'on constate l'inhibition de toutes les souches à la même concentration de 100%.

Après avoir réalisé des tests sur une diversité de champignons et obtenu des CMI similaires contre toutes les souches de l'espèce, cela suggère que le mélange présente un large spectre d'activité antifongique.

L'effet synergique du mélange est évident et son efficacité antifongique est supérieure à celle des extraits individuels.

Le mélange peut constituer un substitut ou un complément efficace aux médicaments antifongiques classiques, d'autant plus qu'il est efficace contre une variété de sept champignons.

Plusieurs auteurs ont démontré que la disparité dans l'activité antimicrobienne de 04 plantes

peut être attribuée à la variabilité de la teneur en polyphénoles de leurs extraits alcoolique **.(Mahmoud et al.,2011)**. L'effet antimicrobien des phénols est généralement connu depuis longtemps. Selon les études, les propriétés antimicrobiennes des extraits de plantes sont influencées par la nature et la structure des composés phénoliques. Selon **( Zongo et al.,2011)**, les composés phénoliques ont la capacité de se fixer aux protéines des membranes bactériennes afin de créer des complexes. De nombreuses recherches ont donc révélé les propriétés antimicrobiennes des extraits de plantes issus de différents organes tels que les feuilles, les graines et les fleurs **(Karou et al., 2005, Falleh et al., 2008)**.

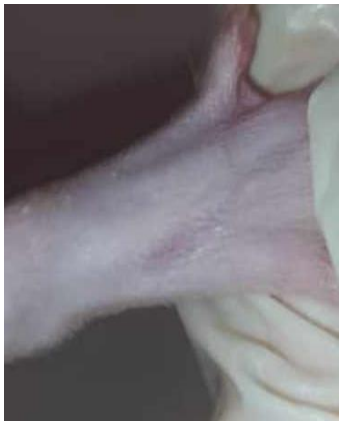
Différents mécanismes permettent aux composés antimicrobiens des plantes d'inhiber la croissance des fongique . Effectivement, selon **(Caillet et Lacroix, 2007)**, l'action antimicrobienne de leurs extraits se déroule en trois étapes distinctes : (i) l'atta que de la paroi des champignon par les extraits, ce qui entraîne une augmentation de la perméabilité et la perte des composants cellulaires ; (ii) l'acidification de l'intérieur de la cellule, ce qui entrave la production d'énergie cellulaire et la synthèse des composants de structure ; (iii) la destruction du matériel génétique, ce qui entraîne la mort de fongique . Il est donc possible que les antimicrobiens jouent un rôle clinique crucial dans le traitement des souches fongiques résistantes.

## 7. évaluation d'activité antifongique de mélange sur les rats

Pendant la période de 06 jours d'observation chez les rats, les lésions ont été minutieusement évaluées et décrites tous les 2 jours en observant les variations de couleur, de texture et de surface de la plaie du côté droit des rats **(tab 08).**

Le premier jour aprés l'application d'un seul traitement avec du mélange, une inflammation grave avec rougeur et irritation a été constatée sur la patte droite des rats, avec des lésions tissulaires importantes, la peau de la zone irritée était blanchâtre et avait une apparence de rougeur, et les follicules pileux dans la zone irritée étaient complètement détruits ce qui indique une forte contamination avec les souches de *Candida albicans.*

Quatre jours après l'application d'un seul traitement avec le mélange sur le côté droit, des changements notables sont apparus dans la zone irritée par l'infection fongique qui l'a provoquée. Nous avons remarqué que l'irritation rouge foncé s'était atténuée, devenant plus claire et moins visible, passant du rouge au jaune. Le grain de peau devient également rugueux, avec une croûte jaune, et des poils commencent à pousser autour de la zone traitée. Après 6 jours d'application du traitement du premier jour, les zones irritées par l'infection fongique chez les rats ont connu une amélioration significative confirmée par une diminution de la taille de l'infection et une disparition significative de l'inflammation **(Tab.8.fig14).**

| | | **01 jour** | **04 jour** | **06 jour** |
|---|---|---|---|---|
| | **Evec traitement de mélange** |  |  |  |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Evec le traitement de médicament** |  |  |  |
| | **Sans traitemen** |  |  |  |

**Figure 14 :**résultats du traitement de mélange et le médiicamentdes infection fongique chez les rats.

Une fois que le mélange avec les champignons sélectionnés a été inoculé sur la peau de la jambe droite.
Les signes de l'infection se manifestent de manière évidente après 48 heures.
Les rats ont été séparées en quatre groupes : deux groupes qui ont reçu le mélange, un groupe témoin qui a reçu un traitement de remplacement et un groupe qui n'a pas reçu de traitement. Par la suite, le mélange antifongique a été appliqué sur la zone affectée par l'infection fongique à des doses précises et à des heures régulières.

En observant l'état de la peau des rats et en contrôlant quotidiennement les modifications qui se produisent dans la zone affectée. Le mélange antifongique a démontré son efficacité dans le traitement des infections fongiques de la peau chez les rats. L'augmentation significative du

taux de guérison dans le groupe traité par rapport au traitement alternatif montre cela. Le début de l'application du mélange entraîne une amélioration rapide des symptômes, ce qui témoigne de son efficacité dans l'élimination des champignons. Il a également été observé que la peau de la zone touchée est revenue à son état normal plus rapidement dans le groupe de traitement de mélange que dans le groupe traitement avec le médicament. Le mélange antifongique n'a montré aucun effet secondaire grave sur les rats. Aucune irritation ou inflammation cutanée supplémentaire n'a été observée après application du traitement, et aucun signe de détérioration de l'état de santé global des rats n'a été observé. Les résultats positifs indiquent que le mélange antifongique possède des propriétés thérapeutiques efficaces, ce qui en fait un bon candidat pour une utilisation chez l'homme. Une efficacité élevée et une réponse rapide font de ce mélange une solution adaptée et rapide pour traiter les infections fongiques.

# Conclusion

# conclusion

La fongie est une maladie causée par une prolifération de champignons microscopiques sur une zone du corps.**(Litzenburger, 2013)** ,Les fongiques peuvent être des infections superficielles, profondes ou sous-cutanées qui peuvent entraîner divers symptômes. **(Kah, 2011)**. Tandis que les fongiques superficielles se manifestent dans les muqueuses, la couche cornée de l'épiderme et les structures kératinisées des poils et des ongles **(Benazza et Benramdane, 2018).** *Candida albicans* est le plus fréquent agent pathogène fongique chez les humains(**Banerjee.,2008) .** étant donné qu'elle est à l'origine de plus de 80 % des maladies chez les humains**.(Chambard ,2009).**

Dans cette étude, nous avons sélectionné quatre plantes différentes(P1,P2,P3,P4) ainsi que différents extraits d'origine bactérienne a savoir les bacteriocines(B1,B2) , avec 07 souche fongiques différentes. dans le but d'explorer et de développer de nouvelles applications dans les domaines médical et pharmaceutique.

Notre objectif principal était de préparer différents types d'extraits (alcooliques et aqueux) à partir des plantes étudiées et les bactériocines.Nous avons effectué un criblage phytochimique des plantesafin d'identifier des composés chimiques spécifiques. De plus, nous avons évalué les propriétés biologiques des extraits de plantes, en nous concentrant sur leur activité antifongique, sa capacité  la guérison des infections .Pour y parvenir, nous avons élaborer un mélange combiné a partird'extraits de plantes (origine végétale) et de bactériocines (origine microbienne). Ce mélange a ensuite été appliqué expérimentalement sur des rats après avoir provoquer une infection fongique afind'évaluer son efficacité,tout en le comparant à un médicamentcommercialisée a effet antifongique. Les résultats d'extraction ont montré des rendements variables selon les solvants utilisés. L'analyse phytochimique a révélé la présence de composés chimiques dans toutes les plantes, responsables des activités biologiques observées. De plus, les extraits testés et les bactériocines ont montré une sensibilité variable contre les sept souches étudiées dans le test de concentration minimale inhibitrice (CMI). Des résultats satisfaisant ont également été observer pour le mélang(extrait de plantes et bactériocine )vis a vis des 07 souches fongiques. Des résultats satisfaisants ont également été observée apres application sur les rats, dans lesquelles les irritations ont été complètement guéries. Preuve que les extraits ont démontré une excellente activité de guérison des infections (efficacité du mélange à 100%) pendantune période de 7 jours, En revanche, le traitement par médicaments antifongiques, par rapport à notre traitement naturel, a une efficacité limitée.

# Références Bibliographiques

- Albano, h., todorov, s.d., van reenen, c.a., hogg, t., dicks, l.m.t., teixeira, p.(2007). characterization of a bacteriocin produced by pediococcus acidilactici isolated from "alheira", a fermented sausage traditionally produced in portugal. int. j. food microbiol. 116: 239-247.
- Audonneau N.C. and Schmutz J.L (2001) Antifongiques et mycoses superficielles, Revue Française des laboratoires ; Elsevier, Paris N°332.
- Banerjee, M., D.S. Thompson, A. Lazzell, P.L. Carlisle, C. Pierce, C. Monteagudo, J.L. Lopez-Ribot, and D. Kadosh. 2008. *UME6*, a novel filament-specific regulator of *Candida albicans* hyphal extension and virulence. *Mol. Biol. Cell* 19, 1354–1365. Google Scholar
- BERMAN, Judith. Candida albicans. Current biology, 2012, 22.16: R620-R622.
- Beaudy L. (2008). La vaginite jamais plus solution et remèdes. Edition LANORE François-Xavier Sorlot, Paris .
- Barrenetxea Ziarrusta G. Vulvovaginitis candidiásica. Rev Iberoam Micol 2002; 19: 22-24. https://www.researchgate.net/publication/239603618_Vulvovaginitis_candidiasica.
- Berman J, Sudbery PE. Candida Albicans: a molecular revolution built on lessons from budding yeast. Nat Rev Genet 2002; 3:918 - 30;
- Buot, G. (2007). Dermatomycoses métropolitaines. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Dermatologie. 98-380-A-10. Paris Edition scientifique et médicale Elsevier SAS, 1-16.
- Bonnetblanc. J.M. (2008). Infections cutanéo-muqueuses bactériennes et mycosiques : infections à dermatophytes de la peau glabre, des plis et des phanères. Annales de dermatologie et de vénéréologie : 135S, F49-F53.
- Brans A. 2015. Les mycoses superficielles: Pharmacologie des antifongiques. Thèse de doctorat, Université de Lille 2 -Droit et Santé, 94p.
- Bowman W. C. & Rand M. J., 1980. Textbook of pharmacology. 2nd Ed. Blackwell scientific publications, Oxfort, England. 1850 p.
- Buffo et Herman, 1984 ,candida albicans VAC8 is required for vacuolar inhevitance and normal hyphal branching.Eukaryot cell 2006,5 :359- 367.
- Bekhechi-benhabib, C.( 2001). Analyse d'huile essentielle d'Ammoïdes verticillata (Nûnkha) de la région de Tlemcen et étude de son pouvoir antimicrobien. Thèse de magister de Biologie, Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen. Algérie.
- Benazza, C., & Benramdane, N. La fréquence des mycoses superficielles infantiles diagnostiquées au Laboratoire de Parasitologie et Mycologie Médicales du CHU de Tlemcen Novembre 2017-Avril 2018 (Doctoral dissertation).
- Carmona EM, Limper AH. Overview of Treatment Approaches for Fungal Infections. Clin Chest Med. 2017; 38: 393–402.
- Carle S., 2003. Les antifongiques dans le traitement des infections invasives. Pharmact., 36: 25-41.
- Chabasse, D., & Therizol-Ferly, M. (2000). Les mycoses d'importation. Revue Francaise des Laboratoires, 2000(321), 51-65.

- Chambard F.2009. Les candidoses cutanéo-muqueuses : physiopathologie et conseils à l'officine. Thèse pour de doctorat en pharmacie, Université Joseph Fourier. Grenoble ,148p.
- Carle S., 2003. Les antifongiques dans le traitement des infections invasives. Pharmact., 36: 25-41.
- Coste, A., Linas, M. D., Cassaing, S., Bernad, J., Chalmeton, S., Seguela, J. P. and Pipy, B., A sub-inhibitory concentration of amphotericin B enhances candidastatic activity of interferongamma- and interleukin-13-treated murine peritoneal macrophages. J Antimicrob Chemother 2002. 49: 731-740.
- Denis, F., E. Bingen, C. Martin, M.C. Ploy and R. Quentin, 2011. Bacteriologie Medicale. 2nd Edn., Elsevier Masson, Paris, ISBN: 9782294725944, Pages: 640.

- Dismukes W. E., 2000. Introduction to Antifungal Drugs. Clin. Infect. Dis., 30: 653-657
- DANNAOUI, Éric. Résistance des Candida aux antifongiques: détection et mécanismes. *revue francophone des laboratoires*, 2013, 2013.450: 71-77.
- Dominique, G., Zoubida, C. (2005). Saponines et métabolites secondaires de l'arganier (Argania spinosa).Cahiers Agricultures, pp 509-516
- DUFRESNE, Philippe; GUY, S. G. Identification des champignons d'importance médicale. *Institut National de santé publique. Québec*, 2018, 1-64.
- Develoux, M., & Bretagne, S. (2005). Candidoses et levuroses diverses. EMC-Maladies infectieuses, 2(3), 119-139.
- Ermanno CANDOLFI Denis FILISETTI Valérie LETSCHER – BRU Odile VILLARD Jocelyn WALLER.,(2008) .
- Euzeby J.Mycologie médicale comparée. Collection Mérieux., 1994, Fondation manuel, Tome II, 88-251
- Euzeby J.Mycologie médicale comparée. Collection Mérieux., 1994, Fondation manuel, Tome II, 88-251.
- El Mansouri K. 2013. Recherche et évaluation de l'activité antifongique des extraits de plantes médicinales. Thèse pour doctorat en médecine, Université Cadi Ayyad Marrakech, Maroc, 107p

- Edeoga HO, Okwu DE, Mbaebie BO. Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants. African Journal of Biotechnology. 2005; 4(7): 685-688.
- Feuillade, M., Bazex, J., Claudy, A., & Roujeau, J. C. (2002). Infections cutanéo-muqueuses bactériennes et mycosiques. Ann Dermatol Venereol, 129, 2S58-2S64.
- Fellah, H. (2016). -Epidémiologie, clinique et mycologie des onychomycoses diagnostiquées au laboratoire de parasitologie et mycologie médicale du CHU de Tlemcen .Mémoire de fin d'étude, Université Abou BekrBelkaid, Faculté de Médecine, Tlemcen ,122p.
- GARNAUD, Cécile; CORNET, Muriel. Membrane et paroi fongiques: des rôles clés dans la résistance aux antifongiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020, 2020.519: 50-58.
- Guillet, G., & Cartier, H. (1998). Dermatologie: guide pratique. Heures de France.

- Georgopapadakou N. H. & Walsh T. J., 1996. Antifungal agents: chemotherapeutic targets and immunology strategies. Antimicrob. Agents Chemother., 40: 279-291.
- HANI, Umme, et al. Candidiasis: A fungal infection-current challenges and progress in prevention and treatment. *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)*, 2015, 15.1: 42-52.
- Hedden G. M., Buck J. D. 1980; A reemphasis - germ tubes diagnostic for *Candida albicans* have no constrictions.. *Mycopathologia* 70:95–101
- Hidron, A. I., Edwards, J. R., Patel, J., Horan, T. C., Sievert, D. M., Pollock, D. A., & Fridkin, S. K. (2008). Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcareassociated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. Infection Control & Hospital Epidemiology, 29(11), 996-1011
- Heitman J. Microbial pathogens in the fungal kingdom. Fungal Biol Rev. 2011;25(1):48–60.
- HOFFMANN, Claire V., et al. Pneumocystose. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2024, 2024.559: 63-70.
- Hagerman AE,Muller-Harvey I,Makkar HPS (2000): Quantification of tanins in tree foliage.FAO/IAEA Division of Nuclear Techniques in food and Agriculture.Vienna, 26p
- Jin-Feng H, et al. Acuminatanol, the first 2',2'''-bisdihydrobiflavonol from the aqueous extract of Trichoscypha
- Kah, N. (2011). Dermatophyties, candidoses et autres mycoses superficielles : Rôles du pharmacien d'officine (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
- Kotler-Brajtburg J, Price HD, Medoff G, Schlessinger D, Kobayashi GS (1974) Molecular basis for the selective toxicity of amphotericin B for yeast and filipin for animal cells. Antimicrob Agents Chemother 5: 377-382
- Karumi Y, Onyeyili PA, Ogugbuaja VO. Identification of active principles of M. balsamina (Balsam Apple) leaf extract. J Med Sci. 2004; 4(3):179-182.
- Lebeau J. (2004). Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie. Edition Masson, Paris

- Lemke, A., Kiderlen, A.F., and O. Kayser. 2005. Amphotericin B. Appl. Microbiol. Biotechnol. 68:151-162.
- LÓPEZ-MARTÍNEZ, Rubén. Candidosis, a new challenge. *Clinics in dermatology*, 2010, 28.2: 178-184.
- Litzenburger, H. (2013). Mycoses et maladies professionnelles (Doctoral dissertation, Université de Lorraine)
- Le Lay C. 2009. Mise en évidence et caractérisation in vitro de l'activité antifongique de la nisine Z, une bactériocine produite par Lactococcus lactis ssp.
- Lorrain, É. (2017, October). En finir avec la candidose. Solar.
- LI, Shu Shun; MODY, Christopher H. Cryptococcus. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2010, 7.3: 186-196.
- MCMANUS, Dayna S.; SHAH, Sunish. Antifungal drugs. Side effects of drugs annual, 2019, 41: 285-292.
- MOGHIMIPOUR, Eskandar; HANDALI, Somayeh. Saponin: properties, methods of evaluation and applications. Annual Research & Review in Biology, 2014, 5.3: 207-220.
- M. Develoux., décembre 2001 . Doi : AD-12-2001-128-12-0151-9638-101019-ART6
- MCMANUS, Brenda A.; COLEMAN, David C. Molecular epidemiology, phylogeny and evolution of Candida albicans. *Infection, Genetics and Evolution*, 2014, 21: 166-178.
- MAHAJAN, Sunanda A.; DESHMUKH, Surbhi S.; RAWAL, Jatin R. Observational cross-sectional study to evaluate the effects of self-medication with topical agents used by patients for superficial fungal skin infection at tertiary care hospital in Mumbai. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 2020, 9.5: 796.
- Mahmoud M., Salam A.H., Al-Ameri, Abbas S., 2011. Extraction, Identification and Antimicrobial Activity of Some Phenolic Acids as Antioxidants in Teucrium polium Plant. Journal of Pharmaceutical Science, 2, 197-188.
- Nicolas C. 2016.Épidémiologie des candidoses profondes au centre hospitalier universitaire de Rouen. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Universite de Rouen, 200p .
- Nazzaro, F., Fratianni, F. , Coppola, R., & De Feo, V. (2017). Essential oils and antifungal activity. Pharmaceuticals , 10(4), 86 .
- Nekkache, S., Achouri, S., Reguig., F. (2015). Les Mycoses. Mémoire de Master, Université des Frères Mentouri Constantine, Constantoine.
- Nigam P K. 2015. Antifungal drugs and resistance: Current concepts. Our Dermatol Online 6(2):212-221.
- Nenoff, P., Krüger, C., Ginter-Hanselmayer, G., & Tietz, H. J. (2014). Mycology–an update. Part 1: Dermatomycoses: causative agents, epidemiology and pathogenesis. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 12(3), 188-210.
- Odds FC, Webster CE, Mayuranathan P, Simmons PD. Candida concentrations in the vagina and their association with signs and symptoms of vaginal candidosis. J Med Vet Mycol 1988; 26: 277-283.
- Odds FC. Candida and Candidosis. second ed. Bailliere Tindall, London, United Kingdom, 1988.

- Omura S, Tanaka H (1984) Production, structure, antifungal activity of polyene macrolides. In Macrolide Antibiotics. Omura S, eds, pp 351-404. Academic Press, Inc., Orlando
- Odds F. C., Brown A. J. P. & Gow N. A. R., 2003. Antifungal agents: Mechanisms of action. Microbiol., 11: 272-279.

- ODDS, Frank C., et al. *Candida and candidosis: a review and bibliography*. Bailliere Tindall, 1988.
- Odds F. C. 1988 *Candida and Candidosis* pp. 42–59 London: Bailliere-Tindall;
- Perfect JR. The antifungal pipeline: a reality check. Nat Rev Drug Discov. 2017; 16: 603–616.
- Patridge, E., Gareiss, P, Kinch, M. S., & Hoyer, D. (2016). An analysis of FDA-approved drugs: Natural products and their derivatives. Drug Discovery Today , 21(2), 204–207
- P. Alberts1,2, M.A. Stander3, A. de Villiers1 ., January 2011South African Journal of Enology and Viticulture 32(1):51-59 . DOI:10.21548/32-1-1366
- Perlemuter, G., & Perlemuter, L. (2020). Guide pratique infirmier. Elsevier Masson.
- Pitt JI. The current role of Aspergillus and Penicillium in human and animal health. J Med Vet Mycol. 1994;32(Suppl 1):17–32
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr., Calandra TF, Edwards JE Jr., et al, Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48:503 - 35;
- Ruhnke M. Skin and mucous membrane infections. In: Calderone RA, ed. Candida and Candidiasis: ASM Press, Washington, DC, pp. 307-325., 2002.
- R.S. Vardanyan, V.J. Hruby, in Synthesis of Essential Drugs, 2006
- Rinda Jumiati. Boy Chandra. Ridho Asra., August 2021Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development 9(4):101-107. DOI:10.22270/ajprd.v9i4.993
- Reiss, E., V. M. Hearn, D. Poulain, and M. G. Shepherd.1992. Structure and function of the fungal cell wall. J Med Vet Mycol 30 Suppl 1:143-56.
- Ripert, C. (2013). Mycologie médicale. Tec & doc-Lavoisier.
- Sudbery P. E. (2001). The germ tubes of Candida albicans hyphae and pseudohyphae show different patterns of septin ring localization. Mol. Microbiol. 41. 19-31
- Sobel JD. Candidal vulvovaginitis. Clin Obst Gynec 1997; 36: 153-212
- Sudbery PE. Growth of Candida albicans hyphae. Nat Rev Microbiol 2011; 9:737 - 48; http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2636; PMID: 21844880
- Supenah P. Indikasi Jamur Dermatofita pada Jari kaki Pekerja Batu Alam di Desa Bobos Kecamatan Dukupuntang Kabupaten Cirebon. Health Information: Jurnal Penilitian, 2020; 12(1):38–45 .
- SULLIVAN, Derek; MORAN, Gary; COLEMAN, David. Fungal diseases of humans. *Fungi: biology and applications. Wiley, Chichester, UK*, 2005, 6: 171-190.
- SUN, Sheng; HOY, Michael J.; HEITMAN, Joseph. Fungal pathogens. *Current Biology*, 2020, 30.19: R1163-R1169.

- SUDBERY, Peter; GOW, Neil; BERMAN, Judith. The distinct morphogenic states of Candida albicans. *Trends in microbiology*, 2004, 12.7: 317-324.
- Scherwitz C., Martin R., Ueberberg H. 1978; Ultrastructural investigations of the formation of *Candida albicans* germ tubes and septa.. *Sabouraudia* 16:115–124
- Shepherd M. G., Poulter R.T.M., Sullivan P. A. 1985; *Candida albicans*: biology, genetics and pathogenicity.. *Annual Review of Microbiology* 39:579–614
- Stahl, P. D. and Ezekowitz, R. A., The mannose receptor is a pattern recognition receptor involved in host defense. Curr Opin Immunol 1998. 10: 50-55.
- Seyedmousavi S, Guillot J, Arné P, de Hoog GS, Mouton JW, Melchers WJ, et al. Aspergillus and Aspergilloses in wild and domestic animals: a global health concern with parallels to human disease. Med Mycol. 2015;53(8):765–97

- Tian, J., Ban, X., Zeng, H., He, J., Chen, Y., & Wang, Y. (2012). The mecha- nism of antifungal action of essential oil from dill ( Anethum grave- olens L.) on Aspergillus avus . PLoS ONE , 7(1), e30147.
- Verpoorte,R., Alfermann, A.W.(2000). Metabolic engineering of plant secondary metabolism. Edition El Khtwer Academic Publishers, London, pp : 1-29 ; 128- 129.
- Wiederhold NP. The antifungal arsenal: alternative drugs and future targets. Int J Antimicrob Agents. 2018; 51: 333–339.
- WHITEWAY, Malcolm; BACHEWICH, Catherine. Morphogenesis in Candida albicans. *Annu. Rev. Microbiol.*, 2007, 61: 529-553.

- Yaye Y G. 2013. Evaluation et essais d'optimisation de l'activité antifongique des extraits de terminalla mantaly H. perrier, sur la croissance i vitro de Aspergillus fumigatus, Candida albicans, Cryptococcus neoformans et trichophyton mentagrophytes. Thèse de doctorat, Université Félix HOUPHOUËT- BOIGNY, 73p.
- Zongo C., Savadogo A., Somda K.M., Koudou J., Traore A.S., 2011. In vitro evaluation of the antimicrobial and antioxidant properties of extracts from whole plant of Alternanthera pungens H.B. & K. and leaves of Combretum sericeum G. Don. International Journal of Phytomedecine, 3, 182-191.

- Zida, A., Bamba, S., Yaco ub a, A., Ouedraogo-Traore, R., & Guiguemdé, R. T. (2017). Substances naturelles actives sur Candida albicans , sources de nouveaux médicaments antifongiques: Revue de la littérature. Journal of Medical Mycology , 27(1), 1–19

# Annexes

## Annexe 1 : Matériel non biologique (l'appareillage)

| Appareillage | Verreries | Autre matériel |
|---|---|---|
| Autoclave | Bécher | Bec bunsen |
| Rota vapeur | Eppendorfes | Boites de Pétri |
| Robot jus | Cylindre gradué | Pissette |
| Spectrophotomètre | Pipettes pasteur | |
| Agitateur manétique | Erlenmeyer | Papier filtre |
| Bain marie | Flacons | Entennoir |
| Etuve bactériologique | Tubes à essai | Microplaque |
| Réfrigérateur | | Barou |
| Micropipette | | Spatule |
| Vortex | | Les embouts |
| Uv | | Serenge |
| Balance de précision électrique | | Pores 45mm |
| Ph mètre | | Anse de platine |
| | | Papier aluminium |
| Plaque chauffante agitante | | Papier parafilm |
| | | Seringue |
| | | |
| | | |

## Annexe 2: Liste des produits chimiques

| produits chimiques | |
|---|---|
| Eau distillée | Glycérole |
| Glucose | Peptone |
| Pomme de terre | Extrait de levure |
| Méthanol | Agar agar |
| HCL | Acétone |
| Ethanole 96% | Lamidaz |
| Chlorophorme | DMSO |
| | Acide sulfurique |
| | Acide acétique |

## Annexe 3 : Milieux de culture utilisés

| Milieu de culture utilisé | Composition des milieux de culture |
|---|---|
| **Milieu sabouraud** | (en grammes par litre d'eau distillée)<br>• Glucose……..20g<br>• Peptone…….…….10g<br>• Extrait de levure……..……..10g<br>• Agar agar……...…….20g |
| **Milieu PDA solide** | (en grammes par litre d'eau distillée)<br>• Pomme de terre……..200g<br>• Glucose……..…….20g<br>• Agar agar……...…….20g |
| **Milieu PDA liquide** | (en grammes par litre d'eau distillée)<br>• Pomme de terre……..200g<br>• Glucose……..…….20g |