



Université de Ghardaïa

N° d'ordre :
N° de série :

Faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre
Département de Biologie

Projet de fin d'étude présenté en vue de l'obtention du diplôme de

LICENCE

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Biologie

Spécialité : Biochimie

Thème

**Activité antifongique des souches de
streptomycètes contre *Candida albicans***

Par :

-DJEKAOUA SOMAIA

-GUESSOUM NADJET

-OULAD HADJ YUCEF ZINEB

Jury :

M. BELGHIT Saïd

Maître Assistant A

Univ. Ghardaïa

Encadreur

Mlle. BENSANIA Wafaa

Maître Assistant A

Univ. Ghardaïa

Examinatrice

Année universitaire 2013/2014

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à toute ma famille, mon père Ibrahim, ma mère Pour leur amour, leurs encouragements incessants et leur soutien aux moments difficiles. Que dieu les protège et leur donne la bonne santé et qu'ils trouvent ici la preuve de ma reconnaissance infinie.

*Mes frères Mohamed et mes sœurs : Yamina, Bouchra, Rima, Ibtissam,
Nassima.*

Je le dédie particulièrement à ma grand-mère.

Je le dédie aussi à tous mes oncles et tantes, cousins et cousines.

À mes amis qui ont travaillé avec moi sans relâche pour terminer ce travail:

Nadjet, Soumaia.

*Je ne saurais terminer sans citer mes amis, Chaima h, Rekia K, Karima B,
Khadidja L, Ikram L, Souad O.*

Enfin je le dédie à tous mes amis que je n'ai pas cités et à tous ceux qui me connaissent, particulièrement à tous mes amis de ma promotion et la famille

Oulad Hadj Youcef et Houtia.

*Qu'ils trouvent à travers ce travail ma
sincère reconnaissance.*

Zineb

Dédicace :

*Je dédie ce travail à : Mon père Abdelkader, ma mère kheira
Qui m'ont fourni au quotidien un soutien
Et une confiance sans faille et de ce fait, je ne saurais
Exprimer ma gratitude seulement par des mots.
Que dieu vous protège et vous garde pour nous.*

A mes sœurs :

Amira, sondous, iman, Selma

A mes frères :

Hamza, Salah aldine

A mes tantes et à mes oncles.

A chaque cousin et cousine.

À mes amis qui ont travaillé avec moi sans relâche pour terminer ce travail:

Zineb, somaia

Mes amis, qui me sont associés aux moments de joie et de bonheur :

Sara, Abla, Cherifa, Rebha, Chaima, Khadidja, Ikram, Malika .Rekia, Karima

*Enfin je le dédie à tous mes amis que je n'ai pas cités et à tous ceux qui me
connaissent, particulièrement à tous mes collègues et la famille Guessoum,*

Benhamdoun, ouled naoui, soilem.

Nadjet

Dédicace :

Je dédie ce travail à :

à la mémoire de mon Cher papa

Pour ma mère bien-aimée

*qui m'ont fourni au quotidien un soutien
et une confiance sans faille et de ce fait, je ne saurais
exprimer ma gratitude seulement par des mots.*

Que dieu vous protège et vous garde pour nous.

Pour ma soeur, ma fleur :

Meryem

A mes beau-frères:

MohammedBoubakerOmar laide

le dernier crampon

Otman

A mes grands-parents de mon papa

A mes grands-parents de ma mère

A mes tantes et à mes oncles.

A chaque cousins et cousines.

à mes amis qui ont travaillé avec moi sans relâche pour terminer ce travail:

ZinebetNadjet

Mes amis, qui me sont associé aux moments de joie et de bonheur :

Malika .Rekja, Karima ,chaima,Khadidja,Ikram,

à ma famille :

Djekaoua

À tous mes collègues.

Somaia

Remerciements :

Ce travail à été réalisé au sein du laboratoire de biologie de l'université de Ghardaïa.

Nous tenons à remercier avant tous notre encadreur monsieur BELGHIT Saïd(maitre-assistant à l'université de Ghardaïa) qui a accepté de superviser ce travail pour toute l'aide qui nous a apporté et sans la quelle ce travail n'aurait pas vu le jour.

Toute notre gratitude va s'adresser à Mlle BEN SANIA Wafaa(Maître assistante à l'Université de Ghardaïa) qui a accepté d'examiner notre mémoire.

Nous remercions Monsieur Hicham pour nous avoir facilité le travail au laboratoire de biologie à l'université de Ghardaïa.

Mes remerciements vont à nos enseignants Mlle Bensania wafaa. Monsieur ben Brahim (maitre de conférences à l'université de Ghardaïa.

Un grand merci à tous les enseignants de département de Biologie, qui n'ont ménagé aucun effort pour nous transmettre une parcelle de leur savoir, nous leur serons toujours reconnaissantes et plus particulièrement Mlle TELLI Alia, Mme Hamidoudjana Aïcha, Monsieur Ben bekheti et Monsieur Belhachemi, qui nous ont accompagné pendant notre étude par leur aide, leurs conseils et leurs encouragements.

Enfin, nous remercions fortement toute personne de près ou de loin qui a contribué à la réalisation de ce mémoire.

RESUME :

Le travail que nous avons effectué a pour objectif, la mise en évidence des activités antifongiques des 3 souches de streptomycète (G61, G46, B31) isolées à partir des échantillons de sols sahariens algériens. En utilisant deux techniques de mise en évidence (stries croisées et double couche) sur un milieu de culture complexe ISP2, nous avons testé l'activité de ces souches contre quelques levures pathogène (*Candida albicans* IPA200, IPA988, M1, M2). D'une façon générale, Les résultats obtenus pour les deux techniques sont similaires et ont montré des activités importantes pour les deux souches G46 et G61. Cependant la souche B31 n'a montré qu'une faible activité. Au niveau des germes pathogènes nous avons vu que le germe test *Candida albicans* M1 est la plus sensible, tandis que la souche *Candida albicans* IPA988 est la plus résistante.

Mots clés: *Candida albicans*, *Streptomyces*, activité antifongique.

ملخص:

يهدف العمل الذي قمنا به إلى إظهار النشاط المضاد لثلاث سلالات من البكتيريا الهيفية أكتينومييسات G46، G61 و B31 معزولة من عينات لتربة صحراوية جزائرية. باستعمال تقنيتي الخطوط المتقاطعة و الطبقة المزدوجة في وسط زراعي مركب ISP2 حيث اختبرنا نشاط وفعالية هذه السلالات ضد بعض سلالات الخميرة الممرضة (*Candida albicans* (IPA200 ، IPA988 ، M1 ، M2). يمكن القول بصفة عامة أن النتائج كانت متقاربة بنسبة كبيرة في التقنيتين حيث ظهرت فعالية كبيرة في النشاط لدى السلالتين G46 و G61. بينما ظهرت فعالية ضعيفة لدى السلالة B31. وأما في ما يخص سلالات الإختبار الممرضة فقد أظهرت النتائج أن السلالة الأكثر حساسية هي *Candida albicans* M1 في حين أن السلالة الأكثر مقاومة هي *Candida albicans* IPA988.

كلمات مفتاحية: بكتيريا هيفية، *Streptomyces* ، *Candida albicans*.

Liste des figures

Figure 1.	Colonies de <i>Candida albicans</i> sur milieu solide	3
Figure 2.	Différentes formes morphologiques de <i>C. albicans</i>	5
Figure 3.	Exemples de candidose orale humaine	8
Figure 4.	Stomatite érythémateuse à <i>Candida</i>	9
Figure 5.	Candidose unguéale avec périonyxis	9
Figure 6.	Intertrigo interdigital à <i>Candida</i>	9
Figure 7.	Candidose des fesses	9
Figure 8.	Exemples de genres actinomycétales photographiés en microscopie électronique	12
Figure 9.	Une colonie du genre <i>Streptomyces</i> sur milieu solide	14
Figure 10.	Cycle de développement des <i>Streptomyces</i> sur milieu solide	16
Figure 11.	Structure chimique de l'amphotéricine B	20
Figure 12.	Structure chimique de la Mycostatine	21
Figure 13.	Structure de quelques antifongiques non polyéniques	22
Figure 14.	Exemples de molécules antifongiques de synthèse chimique	23
Figure 15.	Mécanisme d'action des antifongiques	25
Figure 16.	Méthode des stries croisées	26
Figure 17.	Méthode de double couche	27
Figure 18.	Activité antifongique des souches des streptomycètes (G46, G61 et B31) contre les souches de <i>candida albicans</i> (M1, M2, IPA200 et IPA988) par la méthode des stries croisées.	28
Figure 19.	Activité des souches de <i>Streptomyces</i> contre les souches tests de <i>Candida albicans</i> par la méthode de la double couche	29
Figure 20.	Activité antifongique des souches de streptomycètes (G46, G61, B31) contre les souches de <i>Candida albicans</i> par la méthode de double couche	30

Liste des tableaux

Tableau 1	Répartition de quelques genres d'actinomycètes par type d'habitat	13
Tableau 2	classification des médicaments antifongiques	18
Tableau 3	Classes d'antifongiques et leurs cibles	24
Tableau 4	Activité antilevurienne des souches de streptomycètes contre les germes tests de <i>Candida albicans</i>	28

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
C a	<i>Candida albicans</i>
CUG	Cytosine+ uracile+guanine
CTG	Cytosine+thymine+guanine
G+C	Guanine + Cytosine
LCR	Recapture cellular de Lymphocytes
Mb	Micro paire
Na ⁺ et K ⁺	Sodium et potassium
µm	Micro mètre
Spp	Superficielles
AmB	L'amphotéricine B

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.....	1
----------------------------	---

PARTIE I

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I.- Données sur <i>Candida albicans</i>, les candidoses et leurs traitements.....	3
1.- Taxonomie, génome et morphologie de <i>Candida albicans</i>	3
2.- Caractères biologiques de <i>candida albicans</i>	4
2.1.- Milieu de vie.....	4
2.2.-pH.....	4
2.3.- Température	4
3.- Les candidoses et leurs traitements.....	6
3.1.- Facteurs de virulence de <i>C. albicans</i>	6
3.2.- Les différents types des candidoses.....	6
3.3.- Facteurs favorisants.....	9
3.4.- Les symptômes de candidoses.....	9
3.5- Résistance des <i>Candida</i> aux antifongiques.....	10
II.- Données sur les <i>actinomycètes</i>.....	11
1.- Taxonomie et écologie des actinomycètes.....	11
1.2.-Morphologie.....	12
1.3.- Le matériel génétique des <i>actinomycètes</i>	13
1.4.- Ecologie et distribution dans la nature.....	13
2.- Importance dans le domaine de biotechnologie.....	13
3.-Importance dans le domaine agronomique.....	14
4.- Le genre <i>Streptomyces</i>	14
4.1.- Définition et caractéristiques principales	14
4.2.-Taxonomie de streptomycète	15
4.3.- Morphologie de <i>Streptomyces</i>	15
4.4.- Cycle de développement.....	15
4.5.- Le génome des <i>Streptomyces</i>	16
4.6.- Importance Industrielle.....	16
4.7.- Différenciation: propriétés et programmation de divers types de cellules.....	17
III.- Données sur les antifongiques.....	18
1.- Classification des antifongiques.....	18

1.1.- Classification selon la structure.....	19
1.2.- Classification selon leur origine.....	19
1.2.1.- Antifongiques naturels.....	19
1.2.1.1.- Antifongiques polyéniques.....	19
1.2.1.2.- Antifongiques non polyénique.....	21
1.2.2.- Antifongiques de synthèse chimique.....	22
1.3.- Les antifongiques non classés.....	23
1.3- Sites et modes d'action des antifongiques.....	23

PARTIE II

MATERIEL ET METHODES

1.- Matériels.....	25
1.1.- Appareillage.....	25
1.2.- Petit matériel.....	25
1.3.- Produits chimiques	25
1.4.- Souches d'actinomycètes.....	25
1.5.- Germes cibles.....	26
2.- Méthodes.....	26
2.1.- Mise en évidence de l'activité antibactérienne des isolats d'actinomycètes.....	26
2.1.1.- Technique de stries croisées.....	26
2.1.2.- Technique de la double couche.....	27

PARTIE III

RESULTATS ET DISCUSSION

1.- Mise en évidence de l'activité antilevurienne des isolats.....	28
1.1- technique des stries croisées.....	28
1.2.-Technique de la double couche.....	29
2.-Discussion.....	31

CONCLUSION GENERALE	33
----------------------------------	----

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	34
--	----

ANNEXES	41
----------------------	----

INTRODUCTION

INTRODUCTION GENERALE

L'incidence accrue des infections fongiques en particulier chez les patients immunodéprimés (Thakur *et al*, 2007) ; le développement de la résistance aux antifongiques (Vandputte, 2008) ; le nombre réduit d'antifongiques utilisables en thérapeutique (Accoceberry et Noël, 2007), ont incité l'industrie pharmaceutique et les laboratoires de recherche à trouver de nouvelles molécules plus efficaces et moins toxiques (Fontaine *et al*, 2008).

Les infections fongiques sont plus fréquentes de nos jours pour un grand nombre de raisons. Les gens vivent plus longtemps et les personnes âgées ont plus de risque que les plus jeunes d'avoir un système immunitaire perturbé, un facteur de risque majeur pour une infection fongique. De même, l'usage généralisé des antibiotiques a également contribué à l'augmentation du taux d'infections (une antibiothérapie a souvent pour effet de détruire les bactéries bénéfiques qui, normalement, empêchent les champignons de devenir pathogènes) (Thierry, 2009).

Candida albicans est un microorganisme pathogène opportuniste (Céline, 2012), le plus souvent détecté en association avec l'être humain (Diana et Deborah, 2010). Il habite normalement dans la paroi intestinale, la bouche, le vagin et, parfois, la peau: des places chaudes, humides et obscures (Maria, 2013), il cause la candidose la plus commune (Caroline, 2013). Il représente à lui seul 60% des infections fongiques nosocomiales (Anane et Khalfallah, 2007). Les candidoses systémiques qu'il provoque sont associées à une forte mortalité malgré la disponibilité de traitements (Gudlaugsson *et al*, 2003).

Actuellement, le traitement des infections fongiques repose sur l'utilisation de quatre mécanismes d'action différents. Nous notons, tout d'abord, les antifongiques qui agissent par alteration du fonctionnement de la membrane cellulaire (amphotéricineB); par inhibition de la synthèse de l'ADN et de l'ARN (flucytosine); par inhibition de la synthèse de l'ergostérol nécessaire à la formation de la membrane de la cellule fongique (dérivés azolés); et, finalement, par inhibition de la synthèse des glucans de la paroi cellulaire (échinocandines) (Sylvie Carle *et al.*, 2003). Malgré la recherche permanente de nouvelles cibles cellulaires, l'arsenal thérapeutique disponible pour lutter contre les infections fongiques est relativement limité puisque seules quatre classes de molécules, sont utilisées aujourd'hui en clinique: les fluoropyrimidines, les polyenes, les dérivés azoles et les échinocandines (Vandeputte, 2008).

plusieurs stratégies ont été mises en œuvre afin de mettre sur le marché de nouveaux antibiotiques (Donadio *et al.*, 2002). La recherche de molécules actives à partir du milieu naturel est l'une d'entre-elles.

Les antibiotiques sont des produits microbiens, Capables de tuer les micro-organismes sensibles ou d'inhiber leur croissance. Leur action étant spécifique et dirigée contre les micro-organismes, ils ne sont pas toxiques pour les cellules eucaryotes (Elodie, 2010). L'antibiotique agit par différents mécanismes en fonction de sa nature et vise à bloquer la prolifération des bactéries en entravant une étape de leur développement. Les antibiotiques peuvent être combinés pour des infections sévères et doivent être prescrits à bon escient, car les germes pathogènes développent des mécanismes de résistance aux antibiotiques ce qui diminue leur efficacité (Jeff, 2013).

Les actinomycètes sont l'une des sources les plus attrayantes d'antibiotiques, en effet, près de 80% des antibiotiques dans le monde sont connus à venir des *actinomycètes*, principalement des genres *Streptomyces* et *Micromonospora* (Pandey *et al.*, 2011).

Le présent travail a pour objectif, la mise en évidence de l'activité antifongique des souches de streptomycètes contre *Candida albicans*. Ce manuscrit est présenté en trois parties. La première partie est relative à une synthèse bibliographique en rapport avec le thème abordé. La seconde partie est consacrée à la présentation du matériel utilisé et à la description des méthodes effectuées et la troisième partie est réservée aux résultats et la discussion correspondante. Une conclusion générale et les perspectives qui en découlent ainsi que les références bibliographiques clôturent ce manuscrit.

PARTIE I

**SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE**

I.- Données sur *Candida albicans*, les candidoses et leurs traitements

1.- Taxonomie, génome et morphologie de *Candida albicans*

Le genre *candida* n'est pas phylogénétiquement homogène et comprend aujourd'hui plus de 200 espèces, dont les plus rencontrées en pathologie humaine sont : *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* et *C. kefyr* (Armél, 2006).

Candida albicans est un microorganisme eucaryote appartenant au règne des levures, au phylum des Deuteromycotina, à la classe des Blastomycète (Levures asexuées), à l'ordre des Moniliales, Famille Moniliaceae, au clade CTG et au genre *Candida* Espèce *Candida albicans*, (Benmansour, 2012). Cette levure non capsulée, non pigmentée, aérobie et diploïde, dont le matériel génétique se répartit en huit chromosomes, le plus grand étant appelé R et les suivants étant numérotés de 1 à 7 selon une taille décroissante. Son génome qui est entièrement séquencé, contient entre 6000 et 7000 gènes (disponible sur le site internet <http://www.candidagenome.org>). Le code génétique de *C. albicans* présente une particularité: le codon CUG code une sérine et non pas une leucine et il est retrouvé au moins une fois dans environ deux tiers des gènes (Cristina, 2010). Notoire pour sa grande capacité d'adaptation, *C. albicans* croît sur des milieux de Culture définis, riches ou pauvres, contenant des sources de sel (ex. chlorure de sodium), de carbone (ex. glucose), d'azote (ex. sels d'ammonium), de phosphate, et nécessite la présence de biotine. La levure se développe dans des conditions de pH variant entre 2 et 8 et dans un intervalle de température de 20 à 40°C, sa température optimale étant 37°C. Son temps de génération maximal est de 0.3 à 0.4 heures⁻¹, dans un milieu de culture synthétique (Cristina, 2010).

Candida albicans se reproduit de façon asexuée, par bourgeonnements multilatéraux d'une cellule mère (le blastospore) (Céline, 2007), formant ainsi des colonies plus ou moins grandes, rondes, de couleur blanche ou crème (figure 1).



Figure 1. Colonies de *Candida albicans* sur milieu solide (Belghit, 2010).

Normalement *Candida albicans* habite la paroi intestinale, la bouche, le vagin et, parfois, la peau: des places chaudes, humides et obscures. Si son milieu change et que l'équilibre entre bactéries et levure est modifié, *Candida albicans* a la propriété de changer sa morphologie en passant d'un organisme unicellulaire qui se reproduit asexuellement par formation d'un bourgeon (un nouvel individu) à un organisme multicellulaire, de type mycélium, capable de former de longs filaments (hyphes) et de se reproduire par des ascospores (8 nouveaux individus). Sous la forme mycélienne, le *Candida albicans* devient un parasite résistant à la phagocytose, capable de traverser la muqueuse intestinal et de pénétrer dans le système sanguin (Maria, 2013).

2.- Caractères biologiques de *candida albicans*

2.1.- Milieu de vie :

Toutes les espèces du genre *Candida* sont aérobies. Il vit exclusivement sur les muqueuses. Il peut cependant survivre dans le milieu extérieur, mais il est détruit par le lavage du linge, la stérilisation du matériel médical et des cathéters.

2.2.- pH :

In vivo, l'acidité gastrique ou vaginale n'altère pas sa vitalité. En effet, la croissance est possible pour des pH allant de 3 à 7. En revanche, en milieu alcalin, l'assimilation des nutriments par les *Candida* est inhibée.

2.3.- Température :

La Croissance entre 20°C et 30° C pour la majorité des levures. Les espèces pathogènes sont capables de croître à 37 ° C (Benmansour, 2012).

En fonction des conditions environnementales (culture, pH et température), *Candida albicans* peut prendre une forme plus allongée, cylindrique, appelée mycélium ou pseudomycélium (Aurore, 2010) (figure 2).

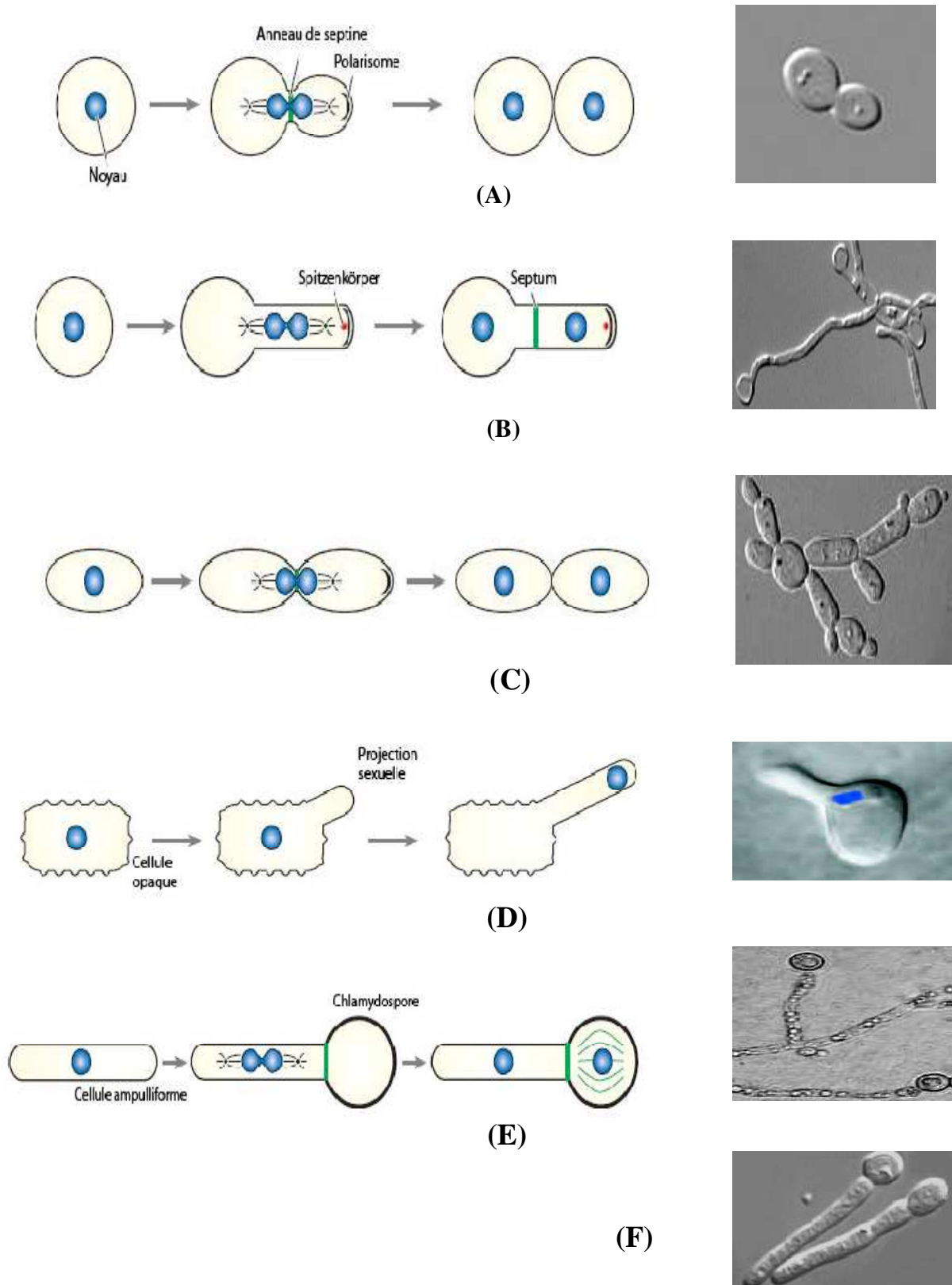


Figure 2. Différentes formes morphologiques de *C. albicans* (Cristina, 2010)

(A) Levure ; (B) Hyphe ; (C) Pseudohyphe ; (D) Projection sexuelle; (E) Chlamyospore ; (F) Bourgeon hyperpolarisé

3.- Les candidoses et leurs traitements

Les candidoses synonymes: candidiase, monilias ou moniliose (Ludovic, 2002). La candidose regroupe l'ensemble des maladies causées par des levures du genre *Candida*, à l'origine d'inflammations et d'irritations multiples dans notre corps. Cette levure qui colonise les cavités (intestin, bouche, vagin) est pathogène. Elle induit en effet une irritation des parois muqueuses, déséquilibre la flore, sécrète des substances toxiques et allergisantes comme la *candidine*, modifie le pH, La cause principale des candidoses est le terrain acide et certaines carences notamment chez la femme en fer et en calcium (Paul, 2013).

3.1.- Facteurs de virulence de *C. albicans*

Les facteurs de virulence de *C. albicans* sont multiples, comprenant les adhésines servant à la reconnaissance de l'hôte, la variation de la morphologie (dimorphisme) et une activité protéolytique (Benmansour, 2012). Dans des conditions normales de santé, Ces levures sont inoffensives pour un sujet sain. Elles se situent dans la bouche, sur les parois intestinales et le vagin où elles vivent en symbiose. Une altération du « terrain biologique » entraîne une défaillance immunitaire, qui rend possible la prolifération de ces levures. Le développement de cette forme agressive se fait à partir du sucre. Qu'elle transforme en alcool, puis en aldéhydes. Ce développement se fait aux dépens de bifidobactéries. C'est à ce moment-là que nous parlons de candidose (Maris, 2011).

3.2.- Les différents types des candidoses

Candida albicans levure possède des mécanismes d'adaptation complexes, lui permettant de survivre dans diverses conditions environnantes et de causer une grande variété d'infections : superficielles (candidoses muco-cutanées) ou profondes (candidoses systémiques, souvent mortelles). Elle fait partie de la microflore indigène vaginale et oro-gastro-intestinale de l'humain et de nombreuses espèces animales (Cristina, 2010).

Les candidoses superficielles sont les manifestations les plus communes et sont très variées. Elles peuvent atteindre les surfaces épidermiques et les muqueuses telles que la cavité buccale, le pharynx, l'œsophage, les intestins, le système urinaire, et la muqueuse vaginale (Céline, 2007). Ces formes d'infections cutanéomuqueuses sont le plus souvent bénignes. Cependant des formes graves, chroniques ou récidivantes peuvent être observées. En effet, près de 70 % des femmes dans le monde font au moins un épisode de vaginite causée par *Candida* spp. Et 20 % d'entre elles présentent des candidoses récurrentes. De plus, les candidoses oropharyngées touchent environ 70%

des patients atteints par le SIDA, représentant ainsi la cause d'infection opportuniste la plus commune chez les sujets immunodéficients (Céline, 2012).

Le muguet buccal, une maladie chez le nourrisson a été reconnue par Hippocrate, apparaît sous forme de plaques de couleur crème molle sur la langue et la muqueuse buccale. Muguet chez le nouveau-né ou les personnes âgées peut être liée à l'inefficacité du thymus, tandis que les mâles adultes qui développent le muguet peuvent être suspectés d'être infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Howard *et al.*, 2002).

Les candidoses digestives ce sont les affections les plus représentées. C'est au niveau de l'intestin et de l'estomac, les plus importants réservoirs de *Candida albicans*, que se multiplient les levures. Ceci entraîne des troubles digestifs qui peuvent devenir chroniques : aigreurs, douleurs œsophagiennes, douleurs stomacales, diarrhées, constipation, colite intestinale (Céline, 2007).

On parle de candidoses invasives lorsqu'il se produit un passage de *Candida* à travers la barrière cutané-muqueuse. Ceci se traduit par une candidémie ou une septicémie qui conduit à la dissémination, par voie hématogène, des levures à travers l'organisme jusqu'à atteindre les organes profonds (Céline, 2012). Les candidoses profondes sont des infections essentiellement nosocomiales dont l'incidence et la symptomatologie évoluent parallèlement aux progrès des techniques médico-chirurgicales. Elles sont une préoccupation constante de nombreux services cliniques, en particulier des services de chirurgie et de réanimation dans lesquels se manifeste la majorité des candidoses hospitalières (Daniel *et al.*, 1990).

La candidose systémique commence habituellement dans le tractus intestinal et se propage ensuite aux autres organes par voie sanguine. «Systémique» signifie «... qui affectent le corps entier, ou, un organisme entier » Donc, candidose systémique permet de décrire une infection des racines profondes dans le tractus intestinal, sang, reins, foie, cœur, l'œsophage, le vagin, le pénis, la bouche, les yeux ou la peau (adman, 2014). Ainsi les candidoses autrefois qualifiées de banales, sont maintenant classées parmi les infections graves pouvant engendrer un taux élevé de mortalité et de morbidité chez les immunodéprimés et les diabétiques. La chimiothérapie antifongique a montré une grande efficacité contre les candidoses superficielles. Cependant, les atteintes profondes restent les plus difficiles à traiter compte tenu de la cytotoxicité des antifongiques systémiques (Senhaji *et al.*, 2005).

Parmi tout l'arsenal de molécules naturelles ou de synthèses disponibles, l'antifongique universel, fongicide et bien toléré n'existe pas. Les indications d'un traitement antifongique ne sont pas toujours très claires (Montravers *et al.*, 2003). La thérapeutique antifongique dispose à vrai dire, d'un petit nombre de produits, en particulier contre les mycoses profondes (Allaoueddine, 2007).

Selon le contexte clinique, l'état général du patient et ses maladies de fond, et l'épidémiologie de l'établissement, le choix du traitement s'oriente vers l'amphotéricine B ou une de ses formes liposomales ou un azolé. L'utilisation de voriconazole ou de caspofungine reste pour l'instant un recours thérapeutique en cas d'échec ou de situation grave et inhabituelle (Montravers *et al.*, 2003).

Candida albicans sont les plus courants champignons associés aux infections liées au biofilm. Les biofilms sont définis comme des communautés microbiennes, enfermées dans une matrice de substances polymériques extracellulaires. La caractéristique la plus importante de la croissance de biofilm est la haute résistance aux agents antimicrobiens qui peut être jusqu'à 1000 fois supérieure à celle des cellules planctoniques. Cette revue examine les facteurs qui affectent la résistance aux antifongiques ainsi que l'activité de la thérapie de mono - et la combinaison de différentes classes antifongiques et activité antifongique *in vitro* et *in vivo* contre *c. albicans* biofilms (Christina *et al.*, 2011).

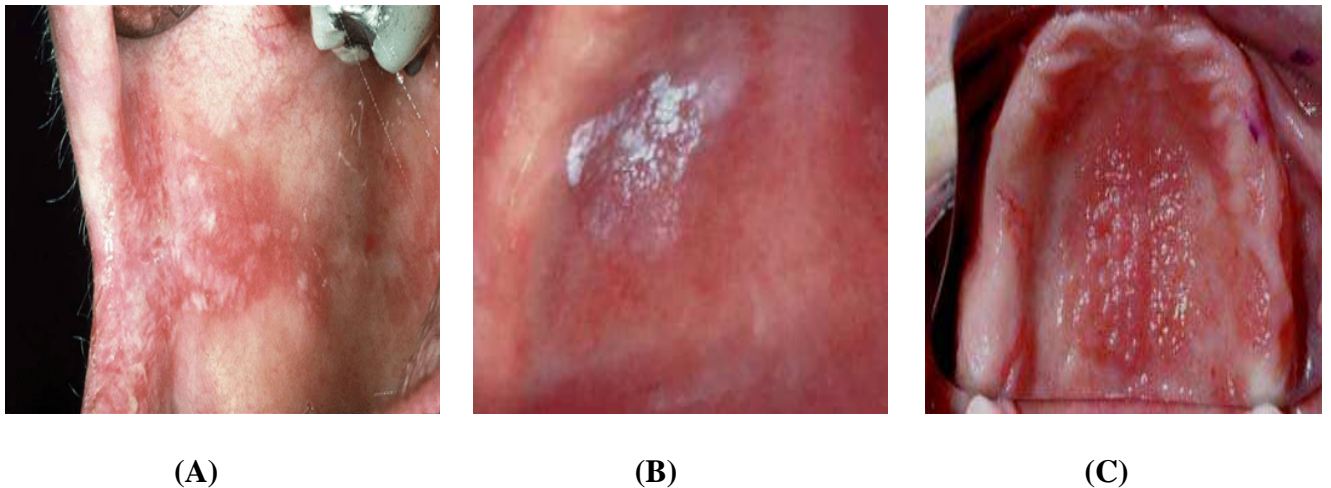


Figure 3. Exemples de candidose orale humaine (Cristina, 2010).

A – Candidose chronique hyperplasique, qui apparait sous forme de plaques blanches, Localisées généralement proches de l'angle de la bouche et sur la muqueuse jugale; **B** – Candidose nodulaire sur le palais dur ; **C** – Stomatite prothétique, inflammation de la muqueuse palatine sous une prothèse ou un appareil dentaire amovible.



Figure 4. Stomatite érythémateuse à *Candida*.
périonyxis



Figure 5. Candidose unguéale avec



Figure 6. Intertrigo interdigital à *Candida*.



Figure 7. Candidose des fesses

(Ann, 2003)

3.3.- Facteurs favorisants

De nombreux facteurs favorisent le développement de candidoses focales ou généralisées : déficits de l'immunité cellulaire, diabète, foyers cicatriciels pulmonaires, maladies intestinales chroniques prises d'anticonceptionnels hormonaux ("pilule" contraceptive) antibiothérapie, destructrice de la flore intestinale (facteur essentiel de l'immunité) (André, 2012). D'autres facteurs déclencheurs sont des choses comme, l'utilisation excessive de stéroïdes, pathologies sous-jacentes, les drogues récréatives, le stress, l'obésité, une mauvaise hygiène, l'insuffisance ou la mauvaise alimentation, et plus encore (Adman, 2014).

3.4.-Les symptômes de candidoses

La candidose peut ainsi provoquer le syndrome du côlon irritable, de l'asthme, des ballonnements, des flatulences, de la fibromyalgie, de la fatigue chronique, etc. Le corps a de plus

en plus de mal à se débarrasser des germes opportunistes et pathogènes (responsables de maladies), et en particulier des cellules cancéreuses. Un célèbre cancérologue de Rome considère que la mycose est une des principales causes de cancer. Ce n'est que dans 8 cas sur 100 000 que le *Candida* pénètre dans le sang et provoque une candidémie qui se solde par le décès du patient. Mais cette possibilité, qui subsiste malgré tout, doit être une raison de plus pour vous de vous préoccuper de vous débarrasser des germes responsables de mycoses (Jean-Marc, 2013).

les sujets traités par chimiothérapie, les individus ayant un traitement antibiotique à large spectre ou un déséquilibre endocrinien (diabète, grossesse) (Banerjee *et al.*, 1999; Colombie, 2005). Ces levures peuvent également affecter les nouveaux nés, les patients ayant subi une chirurgie viscérale profonde, ayant une alimentation parentérale ou bien ayant subi une radiothérapie (Beucher, 2007).

3.5.- Résistance des *Candida* aux antifongiques

Les bases fondamentales de ces mécanismes sont les mutations qui modifient la cible antifongique, ou qui bloquent l'accès à la cible, et, d'une part, l'overexpression des gènes codant la cible, ou de quelques protéines de membrane impliquées dans le flux actif des drogues antifongiques. Ces mécanismes reposent soit sur des mutations qui ont pour effet de modifier la cible de l'antifongique ou d'en bloquer l'accès, soit sur la surexpression de gènes codant pour la cible ou pour des transporteurs membranaires impliqués dans un rejet actif de l'antifongique (Accoceberry et Thierry, 2007).

La résistance à la 5-fluorocytosine peut apparaître rapidement et peut être due à un défaut de pénétration intracellulaire ou à un défaut de transformation en 5-fluorouracil qui est la molécule active. La résistance aux azolés peut être liée à des mécanismes variés qui peuvent s'associer chez une souche donnée. La résistance aux échinocandines est liée à une modification de la cible par mutations qui codent pour la beta-1-3-D-glucane synthase (Eric, 2013).

II.- Données sur les *actinomycètes*

1.- Taxonomie des *actinomycètes*

Étymologiquement, le mot *actinomycète* a été dérivé des mots grecs « Aktis » qui veut dire rayon et « mykes » qui veut dire champignon. Les *actinomycètes* sont des bactéries dont la croissance donne lieu à des colonies constituées d'hyphes, c'est-à-dire de filaments qui irradient par croissance centrifuge, tout autour du germe qui leur a donné naissance. Cela explique leur dénomination : « Champignons à rayons » ou « Champignons rayonnants », expression utilisée pour les désigner en anglais (Ray fungi) et aussi en allemand et en russe. (Hubert, 2014). Les *actinomycètes* ont été considérés comme un groupe intermédiaire entre bactérie et champignons. Maintenant, ils sont reconnus comme des organismes procaryotes. Pourtant, ces microorganismes présentent des similitudes à la fois avec les bactéries et avec les champignons (Andriambololona, 2010). Ce sont des bactéries filamenteuses, septées, ramifiées, La plupart d'entre eux sont toujours immobiles, leur croissance est lente avec un temps de génération de 2 à 3 heures, ils croissent en l'espace de quelques jours à quelques semaines. Ils sont abondamment distribués dans la nature. Les *actinomycètes* sont importants en raison surtout de leur rôle dans la fertilisation des sols, synthèse de composés complexes comme les antibiotiques, les vitamines, les stéroïdes, etc. (Allaoueddine, 2007). Ils constituent un groupe tout à fait unique de microorganismes procaryotes. Généralement, ils sont Gram positif à structure végétative de type mycélien et le taux de G et C de leur ADN est supérieur à 55% (Andriambololona, 2010).

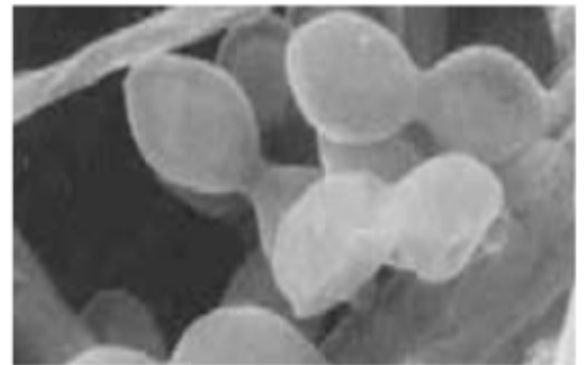
1.2.-Morphologie :

Les *actinomycètes* sont des bactéries aérobies, à Gram-positif, ayant la capacité de former des spores asexuées (conidiospores ou sporangiospores) et des hyphes ramifiés, habituellement non fragmentés. Comme les autres bactéries à Gram-positif, Leur paroi est constituée d'une épaisse couche de peptidoglycanes qui joue un important rôle dans le maintien de la rigidité cellulaire ainsi que dans la protection physique de la membrane sous-jacente. (Isabelle, 1999).

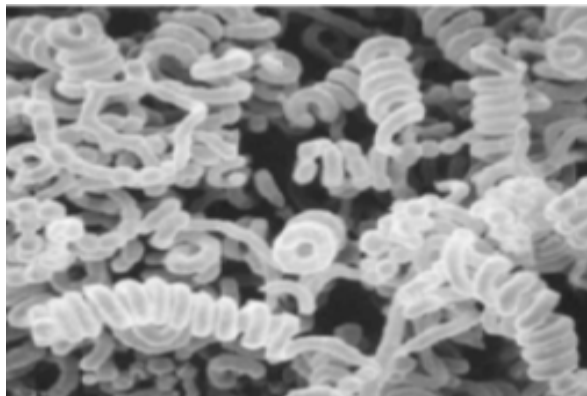
Morphologiquement, Les *actinomycètes* peuvent être classés en deux groupes. Le premier : se compose d'organismes qui ne présentent pas de caractéristiques morphologiques particulières et forment seulement une masse de filaments ramifiés (mycélium). Le second : comprend les organismes qui sont morphologiquement plus complexes que le premier (Lamia, 2006).



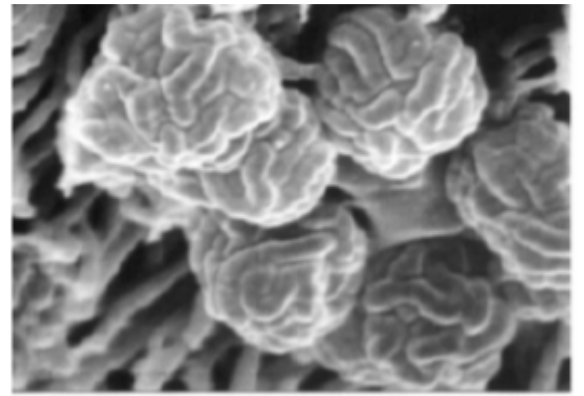
(A)



(B)



(C)



(D)

Figure 8. Exemples de genres actinomycétales photographiés en microscopie électronique.

A : *Saccharomonospora viridis*.

(Atlas des actinomycètes 1997)

B : *Actinobispora*.

C : *Streptomyces*.

D : *Actinoplanes*. (Férial, 2008).

La reproduction des Actinomycètes peut s'opérer suivant trois modes : fragmentation pseudo bactérienne, production de conidies, production de sporanges. (Andriambololona, 2010).

1.3.- Le matériel génétique des *actinomycètes*

Le matériel génétique des actinomycètes est constitué par l'ADN chromosomique ainsi que chez certaines souches par l'ADN plasmidique ou de l'ADN phagique. Un caractère majeur est la proportion élevée environ 70 % de guanine et cytosine (G+C) dans l'ADN de la plupart des actinomycètes (Loucif, 2011). Les enzymes sont les plus importants produits des actinomycètes après les antibiotiques. Certaines sont utilisées dans l'industrie alimentaire (isomérase de glucose) Et dans celle des détergents (protéase) (kitouni, 2007).

1.4.- Ecologie et distribution dans la nature

Les actinomycètes constituent un groupe de microorganismes procaryotes Gram positifs, qui manifeste une diversité considérable depuis des formes bacillaires jusqu'à des formes filamenteuses, elles sont rencontrées dans tous les écosystèmes: sols polaires, sols désertiques, sols contaminés, sols cultivés, sols forestiers, débris végétaux ainsi que dans les eaux (Férial, 2008). Beaucoup sont capables de sporuler, ce qui leur permet de survivre en condition défavorables tel que la salinité cette propriété joue un rôle principal dans leur distribution (Djaballah, 2010).

Tableau 1. Répartition de quelques genres d'actinomycètes par type d'habitat (Allaoueddine, 2007).

Genre	Habitat
<i>Actinomadura</i>	Sol
<i>Actinoplane</i>	Sol, Eau, Litière
<i>Frankia</i>	Nodules des racines
<i>Microbiospora</i>	Sol
<i>Micromonospora</i>	Sol, Eau
<i>Rhodococcus</i>	Sol, Eau, Fumier, Litière, Matière en décomposition
<i>Saccharomonospora</i>	Sol, Eau, Litière
<i>Streptomyces</i>	Sol et Eau
<i>Streptosporangium</i>	matière en décomposition et en fermentation

2.- Importance dans le domaine de biotechnologie

Les actinomycètes ont fourni beaucoup de composés bioactifs importants. En effet, près de 45% des molécules actives connues provenant de microbes sont sécrétées par ce groupe de microorganismes (Takizawa, 1993; Chorin, 2009). Ils produisent 64% des antibactériens, 60% des antifongiques et 93% des antitumoraux (Barakate *et al.*, 2002). Des antiparasitaires, des antiviraux, des insecticides et des herbicides sont aussi produits par les actinomycètes (Strub, 2008).

3.-Importance dans le domaine agronomique

La fonction écologique des actinomycètes au sein des écosystèmes est la décomposition des substances organiques. Les actinomycètes, fort nombreux dans les sols, se joignent aux autres bactéries et aux champignons comme nettoyeurs de la nature et formateurs d'humus. Ils prolifèrent surtout quand l'action des bactéries ordinaires touche à sa fin, on pourrait dire qu'ils terminent leur action. Ils jouent un rôle prépondérant dans la fertilisation des sols (Mariat et Sebald, 1990).

4.- Le genre *Streptomyces*

4.1.- Définition et caractéristiques principales

Le mot *Streptomycètes* regroupe tous les membres du genre *Streptomyces*, c'est le genre d'*actinomycètes* le plus abondant et surtout le plus performant dans la production de métabolites secondaires importants. Les *Streptomycètes* sont donc des organismes procaryotes qui possèdent une structure filamenteuse. Cela explique leur dénomination : du Grec *Strepto.mycetes* : *Streptos* : tordu ou courbe et *myces* : champignons (Boughachiche, 2012).

Les *streptomyces* représentent le genre majoritaire des streptomycètes (95.34%). Il s'agit de bactéries du sol, dont les hyphes de longueur variable, ont un diamètre compris entre 0.5 et 2.0 μm . Ces bactéries sont aérobies strictes et à Gram positif. Quelques espèces sont pathogènes pour les hommes et les animaux, les autres sont phytopathogènes. Les différentes espèces de *streptomyces* sont identifiées et classés par taxonomies numérique sur la base de critères phénotypiques car, du fait de leur instabilités génétiques, une taxonomie basée sur le génome et sa structure serait difficilement réalisable (Sophie, 2006).

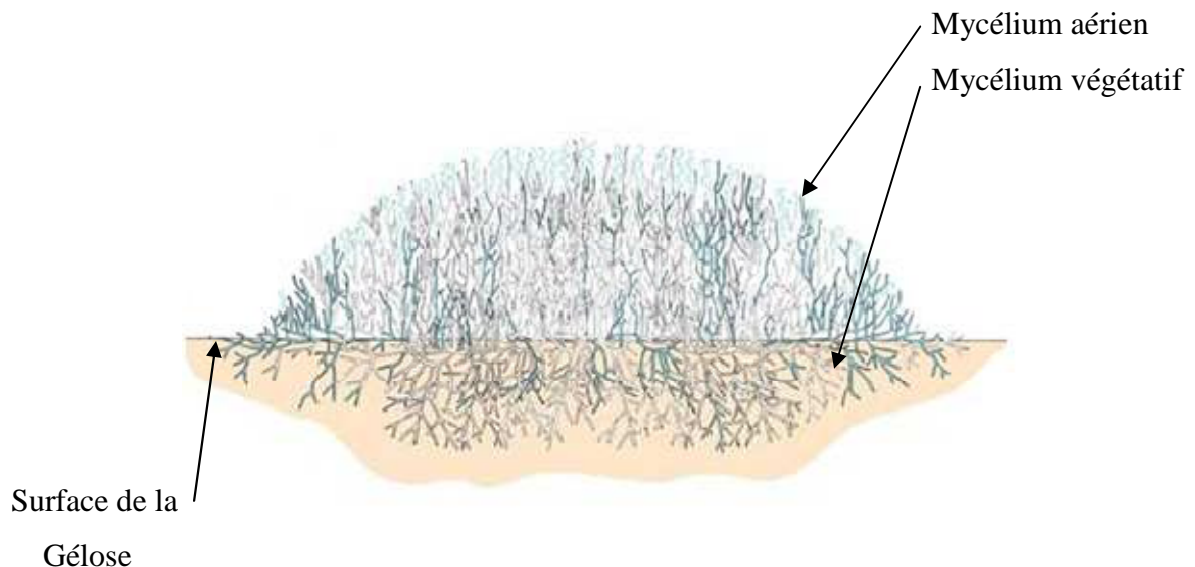


Figure 9. Une colonie du genre *Streptomyces* sur milieu solide (Andriambololona, 2010).

Les espèces de *Streptomyces* sont trouvées dans le sol et sont importants pour l'écologie des sols. Une grande partie de l'odeur terreuse caractéristique des sols résulte de substances chimiques appelées geosmens dégagée par les espèces de *Streptomyces*. Les streptomycètes sont métaboliquement diverses et peuvent « manger » presque n'importe quoi, y compris des sucres, alcools, acides aminés, acides organiques et les composés aromatiques. Ceci est réalisé en

produisant des enzymes hydrolytiques extracellulaires. Il y a un intérêt considérable chez ces organismes en tant qu'agents d'assainissement (Domagk *et al.*, 2011).

4.2.-Taxonomie de *streptomyces*

Les différentes espèces de *streptomyces* sont identifiées et classés par taxonomie numérique sur la base de critères phénotypique car, du fait de leurs instabilités génétiques, une taxonomie basée sur le génome et sa structure serait difficilement réalisable (Sophie, 2006).

4.3.- Morphologie de *Streptomyces*

Les streptomycètes sont membres de l'ordre de bactéries *actinomycétales*, bactéries qui ressemblent à des champignons dans leurs structures filamenteuses ramifiées. Cependant, elles sont vraies bactéries - cellules procaryotes - contrairement aux cellules fongiques eucaryotes. Comme les actinomycètes grandissent, ils forment la ramification filaments des cellules qui deviennent un réseau de filaments appelé un mycélium, semblables en apparence au mycélium de certains champignons. Actinomycètes sont également uniques de la manière qu'ils forment des spores et la production de nombreux antibiotiques. De loin le genre plus de succès dans ce groupe est *Streptomyces* avec plus de 630 espèces (Euzéby, 2013). Quelques espèces de *Streptomyces* sont pathogènes pour les animaux, bien que quelques espèces causent des maladies des plantes. (Domagk *et al.*, 2011).

4.4.- Cycle de développement

Les *streptomyces* peuvent utiliser un grand nombre de composés organiques comme source de carbone et d'énergie. La température optimale de croissance se situe entre 25 °C et 35 °C. Ce sont en majorité des souches mésophile, mais il existe quelques souches psychrophiles ou thermophiles. La gamme de pH optimale est comprise entre 6.5 et 8.0, la croissance peut être en milieu liquide ou solide; cependant, l'étude d'un cycle complet de différenciation se réalise préférentiellement en milieu solide (Sophie, 2006).

Le genre *Streptomyces* possède un cycle de développement complexe sur milieu solide : il débute par la germination d'une spore qui donne naissance à un mycélium primaire forme d'hyphes non septes et plurinucléés, ramifie et ancre dans le milieu solide. La germination de spores comprend quatre étapes: l'activation, l'initiation, l'émergence du tube germinatif et sa croissance (Boughachiche, 2012).

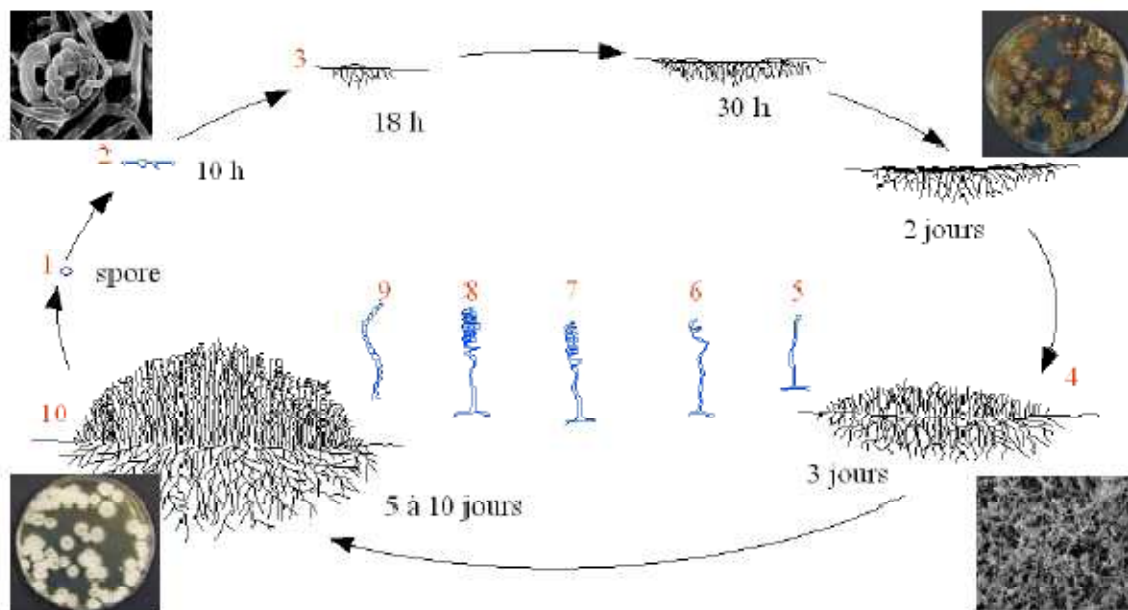


Figure 10. Cycle de développement des *Streptomyces* sur milieu solide (Smaoui, 2010).

4.5.- Le génome des *Streptomyces*

Le génome des *Streptomyces* est composé d'une molécule linéaire d'ADN contenant huit millions de paires de bases ce qui en fait un des plus grands génomes bactériens. Ils possèdent également des plasmides linéaires de très grandes tailles ainsi que, plus classiquement, des plasmides circulaires (Boughachiche, 2012). Les Streptomycètes ont un haut-contenu en GC, sont caractérisés par un complexe métabolisme secondaire produisant des composés antibiotiques et autres métabolites ayant des propriétés médicinales (Paul, 2011).

4.6.- Importance Industrielle

Les Streptomycètes revêtent également une importance médicale et industrielle car ils synthétisent des antibiotiques. Il existe plusieurs théories qui peuvent expliquer la production d'antibiotiques, l'une qui est largement acceptée est qu'un antibiotique aide l'organisme qui vit en concurrence avec d'autres organismes dans l'environnement relativement pauvre en éléments nutritifs du sol en réduisant la concurrence. Il est très bien connu que le genre *Streptomyces* produit la majorité des antibiotiques et des métabolites secondaires biologiquement actifs. Près de 50% des espèces de *Streptomyces* isolées sont reconnues comme productrices d'antibiotiques (Boughachiche, 2012). Plus de 50 différents antibiotiques ont été isolés des streptomycètes espèces, y compris la streptomycine, néomycine, chloramphénicol et aux tétracyclines (Domagk *et al.*, 2011).

La différenciation morphologique des *Streptomyces* est accompagnée d'une différenciation métabolique. En effet, en milieu liquide et à la fin du cycle biologique, les *Streptomyces* produisent un grand nombre de métabolites secondaires possédant des structures chimiques et des activités biologiques très variées qui n'existent dans aucun autre genre bactérien. Les *Streptomyces* produisent essentiellement la moitié des antibiotiques connus et plus de 70 % des antibiotiques produits industriellement. Cette diversité considérable de composés biologiquement actifs a pour conséquence la grande importance des *Streptomyces* dans l'industrie pharmaceutique puisque les molécules produites par fermentation sont la deuxième source de revenus de l'industrie biotechnologique après la brasserie (Smaoui, 2010).

4.7.- Différenciation : propriétés et programmation de divers types de cellules

Les colonies de *Streptomyces* sont des organismes complexes différenciées, provenant d'une seule spore ovoïde de croissance filamenteuse et ramification. Finalement, une grande partie de cette biomasse est convertie en un grand nombre de spores dans de longues chaînes sur des hyphes aériens spécialisés. Au cours du développement de la colonie, différents compartiments cellulaires ont du métabolisme et la physiologie différente et éléments exosquelette et du cytosquelette apportent des changements morphologiques différents. Ces processus de différenciation cellulaires reposent sur un grand nombre de gènes régulateurs, opérant souvent en cascades. Au cours de la transition de l'accumulation de la biomasse à développement reproductif, les antibiotiques sont faits, parfois sous le contrôle des régulateurs du développement (Keith, 2011).

III.- Données sur les antifongiques

Les antifongiques sont des molécules bioactives utilisées contre les champignons. Ces organismes forment un groupe phylogénétique homogène constitué de champignons macroscopiques et de champignons microscopiques (mycètes) à savoir les levures et les moisissures qui peuvent être saprophytes ou parasites. Dans ce dernier cas, ils peuvent attaquer soit l'être humain et on parle de mycose, soit les plantes causant ainsi des maladies cryptogamiques (Smaoui, 2010). Un agent antifongique est un médicament qui élimine sélectivement les pathogènes fongiques à partir d'un hôte avec une toxicité minimale pour l'hôte (Dennis et Thomas, 1996).

Les substances antifongiques sont actuellement utilisées dans trois domaines principaux : en thérapeutique humaine et vétérinaire (antifongiques systémiques ou topique), dans l'industrie alimentaire (conservateur) et en alimentation animale, pour la prévention et le traitement des atteintes fongique des plantes, du bois de construction ou d'autre matériaux (Bastide *et al.*, 1986).

1.- Classification des antifongiques

Les antibiotiques antifongiques peuvent être classés selon, leur structure, leur origine, leur mode d'action ou leur site d'action. Les médicaments antifongiques ont des structures moléculaires et des modes d'action différents et les classés en fonction de ces deux critères (Anatoli *et al.*, 2006). Bien qu'il soit difficile d'établir une classification unanimement reconnue, on distingue schématiquement sept principales familles d'antifongiques regroupées en deux classes (tableau 2):

- Celle des antibiotiques antifongiques amphotéricine B, Nystatine, et griséofulvine.
- Celle des agents chimiques : le flucytosine, imidazolés, triazoles (Michel et Nabil, 2005).

Tableau 2. Classification des médicaments antifongiques (Anatoli *et al.*, 2006).

Structure	Mécanisme d'action	Exemples
Polyènes	Rupture de la membrane	Amphotéricine B, nystatine
Azolés	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol	Imidazoles : ketoconazole triazoles : fluconazole, Itraconazole
Allylamines	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol	Terbinafine, butenafine
Pyradone	Rupture de la membrane de la paroi	Ciclopirox olamine
Morpholine	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol	Amorolfine
Pyrimidine fluorée	Inhibition de la synthèse de thymidylate	Flucytosine
Echinocandines	Inhibition de la synthèse du glycane	Caspofungine, Anidulafungine
Autres	Anti mitotique, rupture du fuseau cellulaire	Griséofulvine

1.1.- Classification selon la structure

Les antibiotiques antifongiques présentent une large diversité structurale (Odds *et al.*, 2003). Ils peuvent être des lactones macrocycliques (ex: la nystatine), des analogues de nucléosides (ex: les azolés et leurs dérivés), des diterpènes tétracycliques (ex: les sordarines), des oligopeptides cycliques (ex: les pneumocandines), des β -aminoacides (ex: la cispentacine), des oligosaccharides (ex: les fusacandines), des quinones (ex: les pradimicines), des allylamines (ex: la naftifine, la terbinafine), des thiocarbamates (ex: la tolnaftate, la triallate), des peptides cationiques naturels (ex: les cécropines, les dermaseptines) ou synthétiques (ex: la dolastatine 10), etc..(Vago *et al.*, 1994; Groll *et al.*, 1998; Andriole, 1999).

1.2.- Classification selon leur origine

Dans la classification basée sur l'origine, nous distinguons deux grands groupes: les molécules naturelles et celles obtenues par synthèse chimique.

1.2.1.- Antifongiques naturels

Ces molécules sont produites par fermentation essentiellement par des actinomycètes et des champignons (Allaoueddine, 2007).

1.2.1.1.- Antifongiques polyéniques

Les polyènes sont des macrolides, molécules organiques cycliques amphotères. La plupart sont constitués d'un cycle macrolactone de 20 à 40 atomes de carbone sur lequel est branché un groupement d-mycosamine. Leur caractère amphotère est lié au regroupement de plusieurs doubles liaisons conjuguées (d'où leur nom de "poly-ène") sur une face du cycle macrolactone, qui est donc hydrophobe, et de groupements hydroxyles sur l'autre face, qui est hydrophile (Vandeputte, 2008). Ainsi, les polyènes sont fongicides et possèdent le plus grand spectre d'activité antifongique par rapport aux autres agents disponibles. Ce groupe est constitué de la nystatine et de l'amphotéricine B isolées de souches de *Streptomyces* (Charlie, 2011).

L'amphotéricine B est un fongicide issue de la culture d'un champignon (*Streptomyces nodosus*), elle fut découverte en 1957 et représente le premier antifongique d'administration intraveineuse. (Sylvie *et Pharm*, 2003). Cet agent est un antibiotique de la famille des macrolides polyéniques extraites du mycélium de *Streptomyces*. Il interagit avec les membranes dont il modifie la perméabilité et induit la mort de la cellule, bien que la relation entre perméabilité et mort cellulaire reste peu claire. L'insertion du polyène dans la membrane aboutirait à la formation de pores

transmembranaires à l'origine de modifications de perméabilité qui conduiraient à la mort cellulaire. L'AmB est active sur la plupart des espèces pathogènes pour l'homme. Les espèces de *Candida non albicans*, en particulier *parapsilosis*, *krusei* et *lusitaniae* sont habituellement moins sensibles. La survenue d'une résistance secondaire sous traitement a été décrite. La sensibilité des *Aspergillus* à cette molécule paraît assez constante (Montravers *et al.*, 2003).

Des associations d'amphotéricine B avec des lipides (sous forme de liposomes, par exemple) ont été développées dans le but de réduire la néphrotoxicité de la molécule mère administrée par voie intraveineuse (Anatoli *et al.*, 2006).

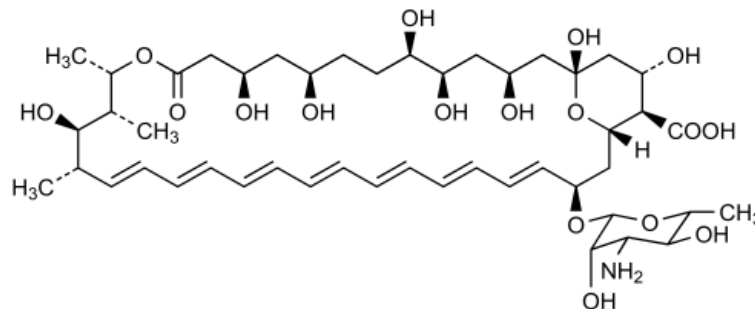


Figure 11. Structure chimique de l'amphotéricine B (Pierre, 2011).

Les effets de l'amphotéricine B sur les cellules fongiques sont multiples: l'étape initiale de toxicité consiste en une interaction avec les stérols des membranes plasmiques pour former des pores. Ce phénomène entraîne immédiatement un déséquilibre ionique à l'intérieur de la cellule du champignon en particulier au niveau des ions monovalents Na^+ et K^+ et altère la perméabilité cellulaire. Les pores (ou canaux) résultant de l'agrégation de plusieurs molécules de l'amphotéricine B à l'intérieur de la bicouche lipidique de la membrane fongique, forment une sorte de cylindre creux par lequel peuvent fuir les ions et les constituants cellulaires essentiels du champignon (Smaoui, 2010).

La Nystatine: Le nom « Nystatine » vient du « New-York State Laboratory ». C'est un antifongique topique, de structure polyénique, présenté sous forme de crème, poudre ou pommade. La structure de la Nystatine est semblable à celle de l'amphotéricine B, mais la Nystatine est la seule à disposer d'une forme à usage externe (Anatoli *et al.*, 2006). La Nystatine sous forme liposomique d'administration intraveineuse est en investigation clinique et serait principalement utilisée pour les infections fongiques invasives. Contrairement aux préparations phospholipidiques d'amphotéricine B, le médicament serait rapidement éliminé du plasma, présentant une demi-vie d'élimination de 6 heures (Sylvie et Pharm, 2003). La Nystatine en suspension est l'antifongique le plus utilisé en pédiatrie depuis plus de 30 ans pour traiter les candidoses oro-pharyngées. En réalité,

ce produit présente une efficacité modérée liée à la faible activité antifongique du produit aux doses administrées souvent insuffisantes à la forme galénique peu adaptée pour traiter de très jeunes enfants (François, 2002).

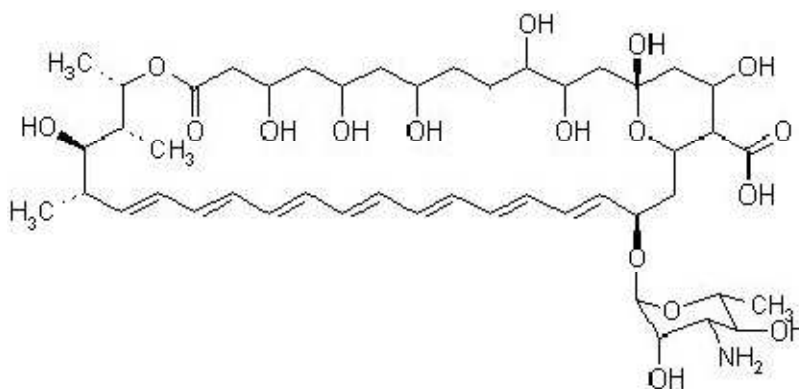


Figure 12. Structure chimique de la Mycostatine ® (Allaoueddine, 2007).

Les antifongiques d'origine microbiologique utilisés actuellement en clinique sont essentiellement de structure polyénique, notamment l'AmB et la nystatine. Les inconvénients de ces substances comme : problèmes de solubilité et la toxicité, instabilité à la lumière, thermosensibilité, limitent leur utilisation dans la lutte contre les champignons phytopathogènes (Bastide *et al.*, 1986).

1.2.1.2.- Antifongiques non polyénique :

Les molécules antifongiques non polyéniques possèdent des structures chimiques très variées et peuvent appartenir aux groupes suivants : glucides (ex : la validamycine, la kasugamycine), quinones (ex : les nanaomycines), polypeptides (ex : la cyclosporine A), hétérocycles azotés (ex : la tunicamycine, la blasticidine S, les polyoxines), polyéthers (ex : la nigéricine, la nonensine), composés alicycliques (ex : le cycloheximide) et composés aromatiques (ex : la griséofulvine) (Belghit, 2010). Les antifongiques de structure non polyénique sont surtout représentés par la griséofulvine, active sur les dermatophytes. D'autres substances non polyéniques telles que le cycloheximide, l'azolomycine F ou la saramycétine n'ont que des applications limitées (Bastide *et al.*, 1986). La griséofulvine : cette molécule n'est active que sur les champignons dermatophytes. Elle est assez bien tolérée mais est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement. De plus, elle ne doit pas être associée à l'alcool car elle provoque un effet antabuse (bouffées de chaleur,...).

Utilisée par voie orale, les traitements des dermatophytoses sont souvent assez longs et durent même plusieurs mois dans le cas des atteintes des ongles (onychomycoses) (François, 2014).

Les échinocandines et les pneumocandines sont respectivement des antifongiques lipopeptidiques et hexapeptidiques cycliques ayant une bonne activité *in vitro* et *in vivo* contre *Candida* (Groll *et al.*, 1998).

Dans la figure 13, nous présentons la structure de quelques antifongiques non polyéniques.

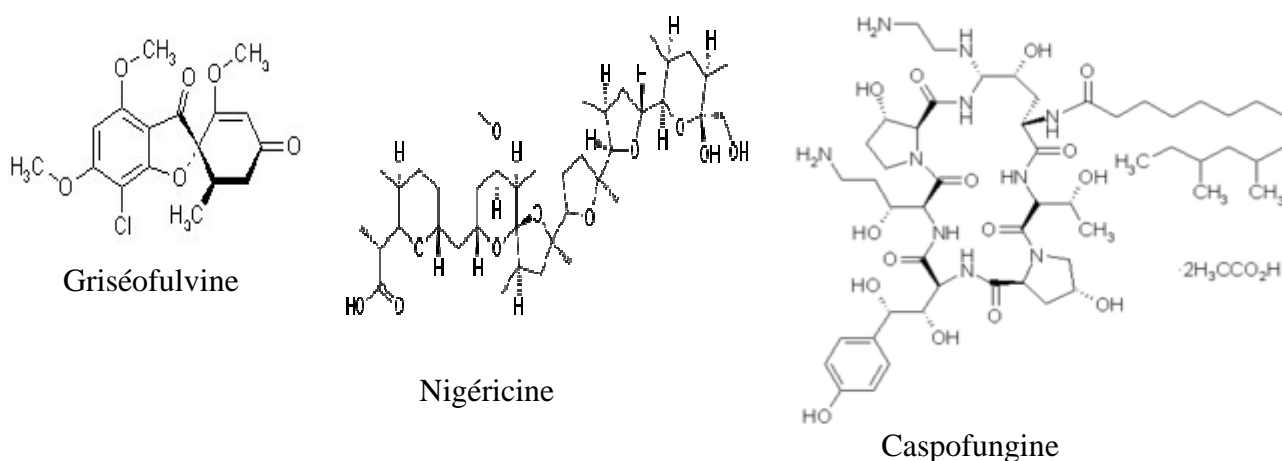


Figure 13. Structure de quelques antifongiques non polyéniques.

1.2.2.- Antifongiques de synthèse chimique

Les antifongiques de synthèse ont dominé et ont révolutionné la recherche dans ce domaine. Parmi les agents antifongiques de synthèse les plus utilisés, on cite les suivants: Le chlormidazole, Le tolnaftate, La flucytosine, Les imidazoles, les allylamines, non classés, etc. Nous présentons dans la figure (13), les structures de quelques-unes d'entre-elles.

Les azoles : les azole, dont les imidazoles et les triazoles, sont des agents antifongiques qui entravent surtout la synthèse des stérols de la membrane des mycètes, mais ils ont probablement d'autres effets antimétaboliques (Louise, 2003) dans la thérapeutique des infections fongiques superficielles et systémiques. Les azolés de première génération sont des imidazolés dont le miconazole est le plus intéressant actuellement (Mimoz *et al.*, 2000). Les azoles Sont généralement administrés par voie topique pour traiter les mycoses cutanées comme le pied d'athète ou les infections vaginales à champignons, et sont vendus sans ordonnance. Le kétoconazole est le premier azole dont l'efficacité a été évaluée dans le traitement des infections fongiques superficielles résistantes (Robert *et al.*, 2014). On utilise des pommades à base de kétoconazole pour soigner les dermatomycoses. Il possède également un spectre d'action inhabituellement large (Louise, 2003).

Les azolés de troisième génération correspondent aux dérivés triazoles (fluconazole = Triflucan®, et itraconazole = Sporanox®). D'autres azolés sont en cours d'évaluation préclinique ou clinique (Mimoz *et al.*, 2000). Les infections fongiques systémiques sont souvent traitées avec le fluconazole et itraconazole. Le fluconazole (Diflucan) possède plusieurs propriétés pharmacocinétiques attrayantes. Il présente une excellente biodisponibilité (90 %) favorisant l'administration orale, une distribution adéquate dans la plus part des tissus (sang, LCR, liquide péritonéal, salive et expectorations), une longue demi-vie (de 22 à 37h) permettant une administration quotidienne et un profil d'innocuité très intéressant (Sylvie, 2003). L'itraconazole est un azole qui agit contre de nombreux dermatophytes, les espèces à *Candida* et certaines moisissures. Il a une longue demi-vie dans la peau et les ongles, une affinité pour les lipides et la kératine ; et il atteint la peau surtout par le sébum. Le médicament peut être excrété dans le sébum pendant un mois après la fin du traitement. L'itraconazole est offert sous forme de comprimés ou de liquide (Robert *et al.*, 2014)

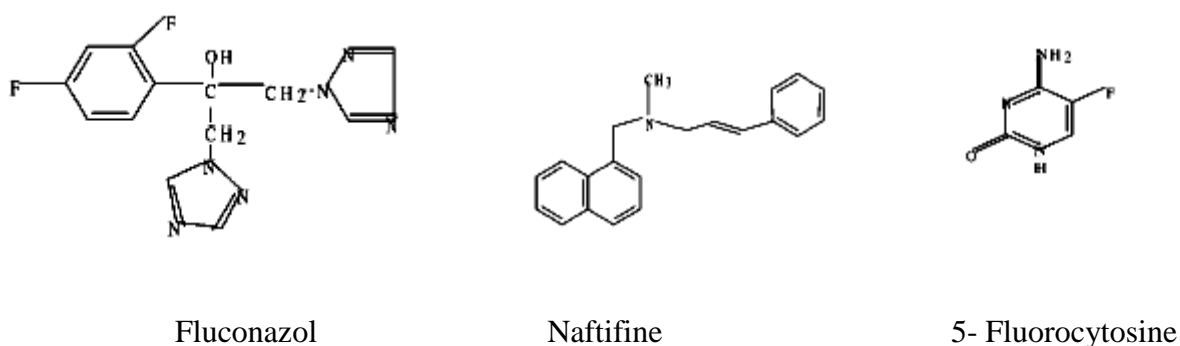


Figure 14. Exemples de molécules antifongiques de synthèse chimique

1.3.- Les antifongiques non classés

D'autres antifongiques de synthèse, moins populaires que les molécules précédemment décrites, sont utilisés en clinique; les plus rencontrés sont la chlordantoïne, l'haloprogine, la ciclopiroxolamine et le nifuratel (Allaoueddine, 2007).

1.3- Sites et modes d'action des antifongiques

Les antifongiques utilisés pour le traitement des mycoses invasives agissent principalement selon quatre mécanismes d'action différents. Nous notons, tout d'abord, les antifongiques qui agissent par altération du fonctionnement de la membrane cellulaire (amphotéricine B); par inhibition de la synthèse de l'ADN et de l'ARN (flucytosine); par inhibition de la synthèse de l'ergostérol

nécessaire à la formation de la membrane de la cellule fongique (dérivés azolés); et, finalement, par inhibition de la synthèse des glucans de la paroi cellulaire (échinocandines) (Sylvie et Pharm, 2003). Le tableau 3 et la figure 15 montrent les mécanismes d'action des différentes classes d'antifongiques.

Tableau 3. Classes d'antifongiques et leurs cibles (Mezouar, 2013).

Classes	Azolés	Polyènes	Echinocandines
Médicaments	Fluconazoles Itraconazoles Voriconazoles Posaconazoles	Amphotéricine B Nystatine	Caspofungine Micafungine Anidulafungine
Voies cibles	Inhibition de l'enzyme 1,4 α -déméthylase impliqué dans la synthèse de l'ergostérol	Liaison avec l'ergostérol dans la membrane plasmique fongique aboutissant à une augmentation de la perméabilité et la mort cellulaire	Inhibition de 1,3- β -D-glucane synthase, enzyme responsable de la production de 1,3- β -D-glucane, élément essentiel de la paroi cellulaire fongique
Espèces cibles	Fongistatique vis-à-vis des levures et fongicides vis-à-vis des champignons	Fongicide vis-à-vis des levures et champignons	Fongistatique vis-à-vis des champignons et fongicide vis-à-vis de la plupart des levures

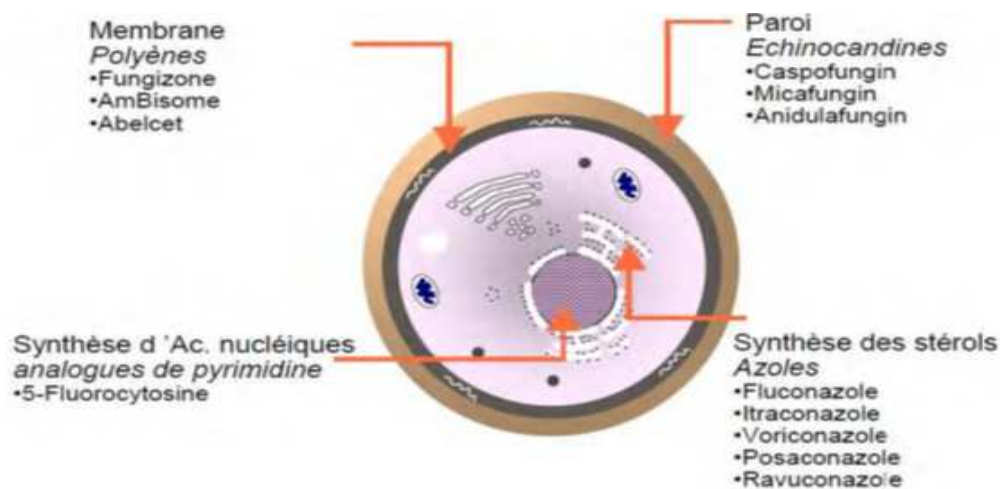


Figure 15. Mécanisme d'action des antifongiques (Camille, 2013).

PARTIE II

MATERIEL ET METHODES

1.- Matériels

1.1.- Appareillage

Il s'agit du matériel courant du laboratoire notamment:

Agitateur magnétique chauffant, autoclave, balance électronique (KERN ABj), étuve 30C° type memmert, pH mètre (HANNA instrument), Réfrigérateur 4°C, un appareil photo numérique «SAMSUNG» de résolution de 16 Méga pixel (Zoom optique x5).

1.2.- Petit matériel

Bec de bunsen, flacons de 250ml, boîtes de pétri, écouvillons, pipettes pasteur, anse de platine, tubes à essai, emporte-pièce, éprouvettes graduées.

1.3.- Produits chimiques

Glucose, Extrait de levure, Extrait de malt, Agar, l'eau physiologique, NaOH (0,1N), HCl (0,1N)

1.4.- Souches d'actinomycètes:

Les trois isolats de *Streptomyces* G46, G61 et B31, que nous avons utilisés dans notre travail sont isolés par Belghit (2010) à partir des échantillons de sols sahariens algériens sur milieu « chitine-vitamines B » de Hayakawa et Nonomura (1987) en utilisant la méthode de suspension dilution. Cet isolement a été faite au sein du laboratoire de biologie des systèmes microbiens à l'école normale supérieure de Kouba-Alger. Après des études morphologique, physiologique, chimique et moléculaire effectuées par le même auteur, ces souches ont été rattachées au genre *Streptomyces*. La souche G46 a été isolée à partir d'un échantillon de sol palmeraie de la région d'El Atteuf (département de Ghardaia), elle a une bonne croissance sur les milieux : ISP2, ISP3, ISP4, Bennett et GN, sa morphologie est de type S (spirale), elle possède un mycélium de substrat non fragmenté et autre aérien gris clair compact avec des chaînes de spores (1 à 4 tours). La souche G61 a été isolée à partir d'un sol reg de Metlili (département de Ghardaia), elle a une bonne croissance sur les milieux de culture : ISP2, ISP3, ISP4, GN et Bennett et une morphologie typique de *Streptomyces* type S (spirale), elle possède un mycélium de substrat non fragmenté et un mycélium aérien contenant des chaînes spirales de (2 à 6 tours). Enfin la souche B31 a été isolée à partir d'un sol provenant de la région de Djelfa. Cette souche est caractérisée par une bonne croissance sur plusieurs milieux de culture à savoir: ISP2, ISP3, ISP4, SSB, GYEA et Bennett, elle a une morphologie typique des *Streptomyces* de type S (spirale), elle possède un mycélium de substrat non fragmenté et un mycélium aérien contenant des chaînes spirales (6 à 8 tours) de 10 à 50 spores.

1.5.- Germes cibles

Les souches tests utilisés sont quatre souches de *Candida albicans* (M1 et M2) proviennent de l'hôpital Mentouri de Kouba (Alger) et deux souches (IPA200 et IPA988) de l'institut Pasteur d'Alger.

2.- Méthodes

2.1.- Mise en évidence de l'activité antibactérienne des isolats d'actinomycètes

2.1.1.- Technique de stries croisées

La mise en évidence de l'activité antagoniste des isolats d'actinomycètes est réalisée par la méthode des stries croisées qui est utilisée par Zitouni *et al.* (2005); Hibar *et al.* (2006). Cette méthode consiste à ensemencer la souche d'actinomycète en un seul trait à la surface du milieu solide et en bordure de la boîte de Pétri (diamètre = 9 cm). Après incubation à 30°C pendant 8 jours, les souches-cibles sont ensemencées perpendiculairement à l'actinomycète. La lecture des résultats se fait en mesurant la distance d'inhibition entre les bordures de la souche-cible et de la souche d'actinomycète, après 24 h d'incubation pour les bactéries. Le taux d'inhibition est calculé selon l'équation suivante :

$$I (\%) = [(A - B) / (A)] \times 100$$

I : taux d'inhibition (%)

A : distance inoculée par la souche test (cm)

B : croissance de la souche test (cm)

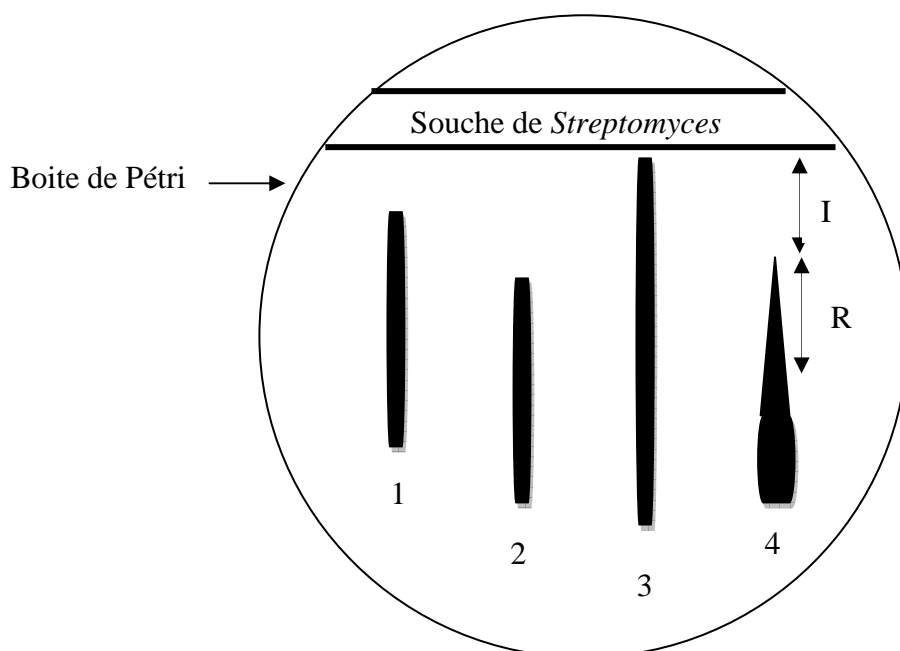


Figure 16. Méthode des stries croisées

Note:

I inhibition ; R: Ralentissement

1, 2, 3, 4: Germes tests de *Candida albicans*

2.1.2.- Technique de la double couche

Une autre technique a été utilisée pour la mise en évidence des activités antagonistes est celle de la double couche. Cette technique consiste à ensemencer le *Streptomyces* en touche à l'intérieur d'un cercle de 10 mm de diamètre, au centre de la boîte de Pétri contenant un milieu solide ISP2 sa composition est en annexe. Après 8 à 15 jours d'incubation à 30°C (selon les souches), les cultures sont inondées par 3 mL de milieu ISP2 semi solide (10 g/L d'agar) préalablement ensemencé avec le germe cible (une souche des quatre *Candida albicans*). Les boîtes sont mises au réfrigérateur (4°C pendant 2 h) afin de laisser les antibiotiques diffuser dans la gélose tout en inhibant momentanément la croissance des germes cibles. Elles sont ensuite réincubées à 30°C et la taille des zones d'inhibition est mesurée en mm (y compris le diamètre de l'isolat) après 24 à 48 h pour la levure.

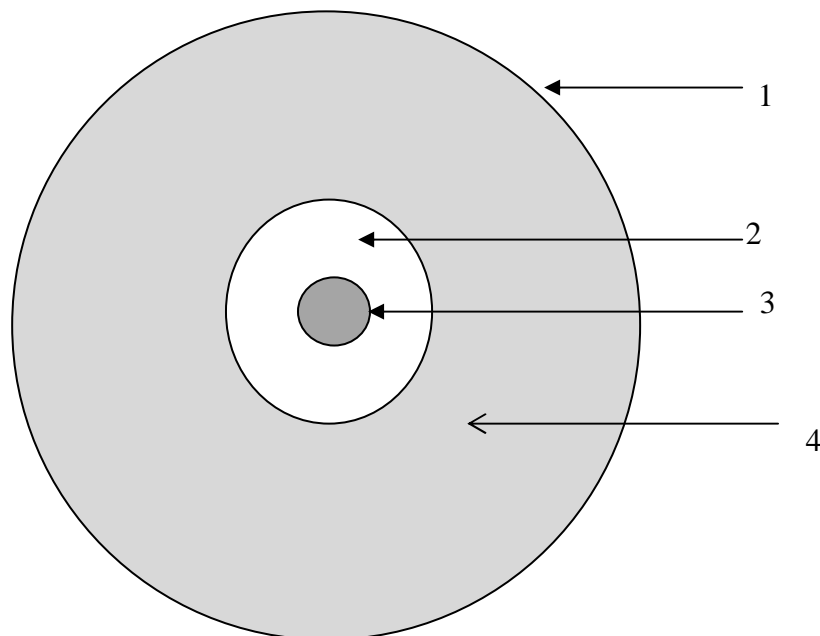


Figure 17. Méthode de double couche

Note:

- 1: Boîte de Pétri
- 2: Zone d'inhibition
- 3: Colonie de *Streptomyces* de 10 mm de diamètre
- 4: Germe test de *Candida albicans*

PARTIE III

RESULTATS ET DISCUSSION

Dans cette partie nous essayerons de présenter et discuter nos résultats obtenus après avoir fait les deux méthodes de la mise en évidence de l'activité antilevurienne: stries croisées et double couche.

1.- Mise en évidence de l'activité antilevurienne des isolats :

1.1- technique des stries croisées

Le tableau suivant résume les valeurs d'activité obtenues par la méthode de stries croisées

Tableau 4. Activité antilevurienne des souches de streptomycètes contre les germes tests de *Candida albicans* sur milieu solide

<i>Streptomyces</i>	Taux d'inhibition (%)		
	B31	G46	G61
<i>Candida albicans</i> M1	10	25	20
<i>Candida albicans</i> M2	10	20	17
<i>Candida albicans</i> IPA200	9	15	13
<i>Candida albicans</i> IPA988	7	10	7

D'après le tableau ci-dessus, on constate que les souches G46, G61 et B31 montrent des activités antilevuriennes contre toutes les souches tests de *Candida albicans* (M1, M2, IPA200, IPA988) (tableau 4 et figure 18). Les plus importantes activités ont été obtenues avec les souches G46 et G61. Tandis qu'un faible taux d'inhibition contre tous les germes est marqué avec la souche B31. Concernant le taux d'inhibition enregistré contre les germes pathogène, on remarque d'une façon générale son augmentation avec les germes M1 et M2. Par contre ce taux devient moins avec les germes IPA200 et plus moins avec IPA988.

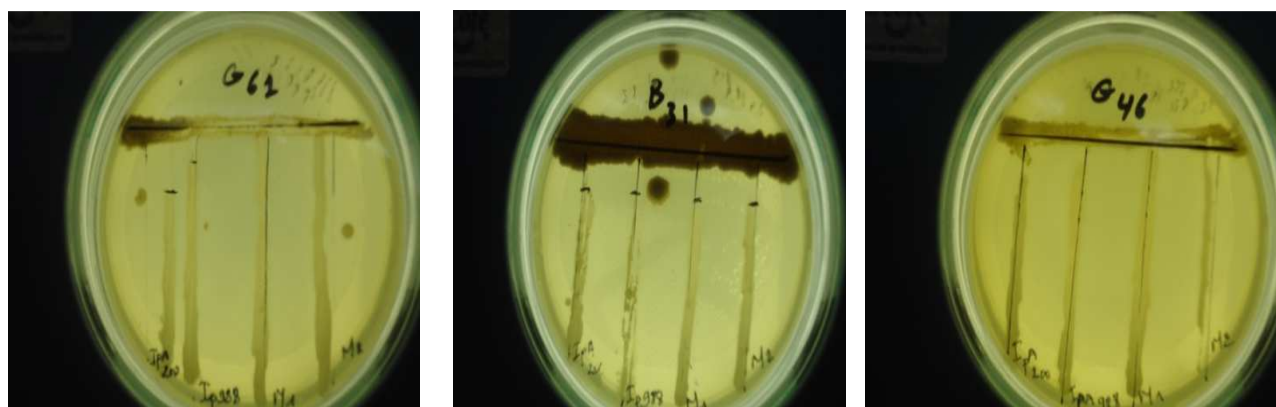


Figure 18. Activité antifongique des souches des streptomycètes (G46, G61 et B31) contre les souches de *candida albicans* (M1, M2, IPA200 et IPA988) par la méthode des stries croisées.

1.2.-Technique de la double couche

Les résultats obtenus par cette méthode sont présentés dans le L'histogramme suivant.

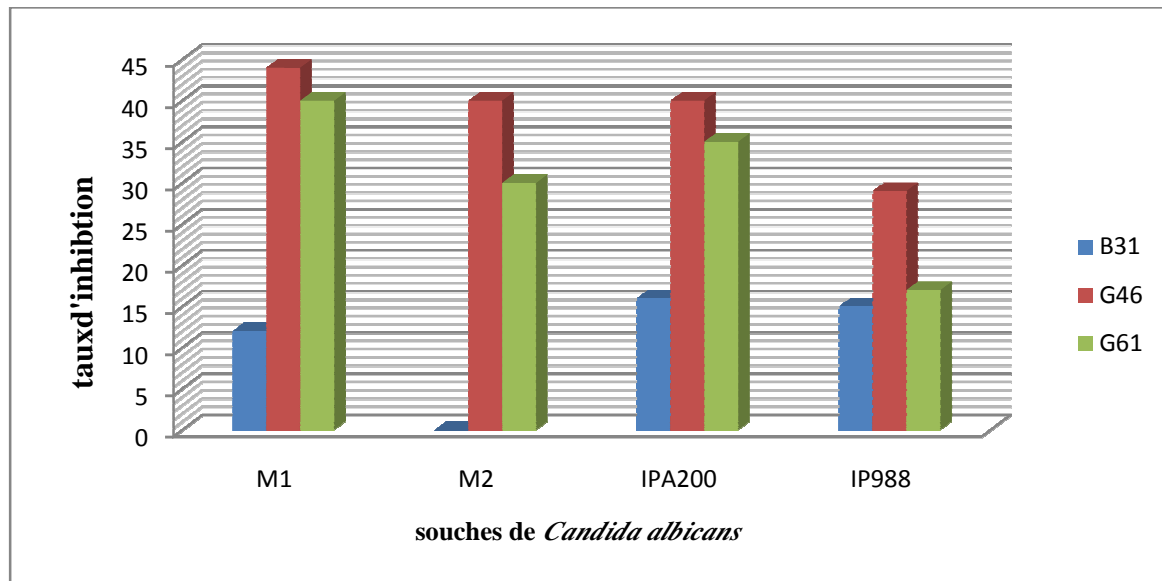


Figure 19. Activité des souches de *Streptomyces* contre les souches tests de *Candida albicans* par la méthode de la double couche

Suites aux résultats présentés dans l'histogramme ci-dessus nous constatons nettement que la plus grande activité a été obtenue avec la souche G46 suivie de la souche G61 qui a montré aussi une activité importante. Par contre la souche B31 a révélé une faible activité. Ce qui vient en accord total avec les résultats de la méthode de stries croisées. De même concernant la sensibilité des souches tests on observe que la souche M1 est la plus sensible pour les molécules bioactives des deux *streptomyces* G46 et G61. Avec ces deux dernières, les souches tests M2 et IPA200 ont présenté une forte sensibilité. Cependant la souche test IPA988 est la plus résistante.



(A)



(B)

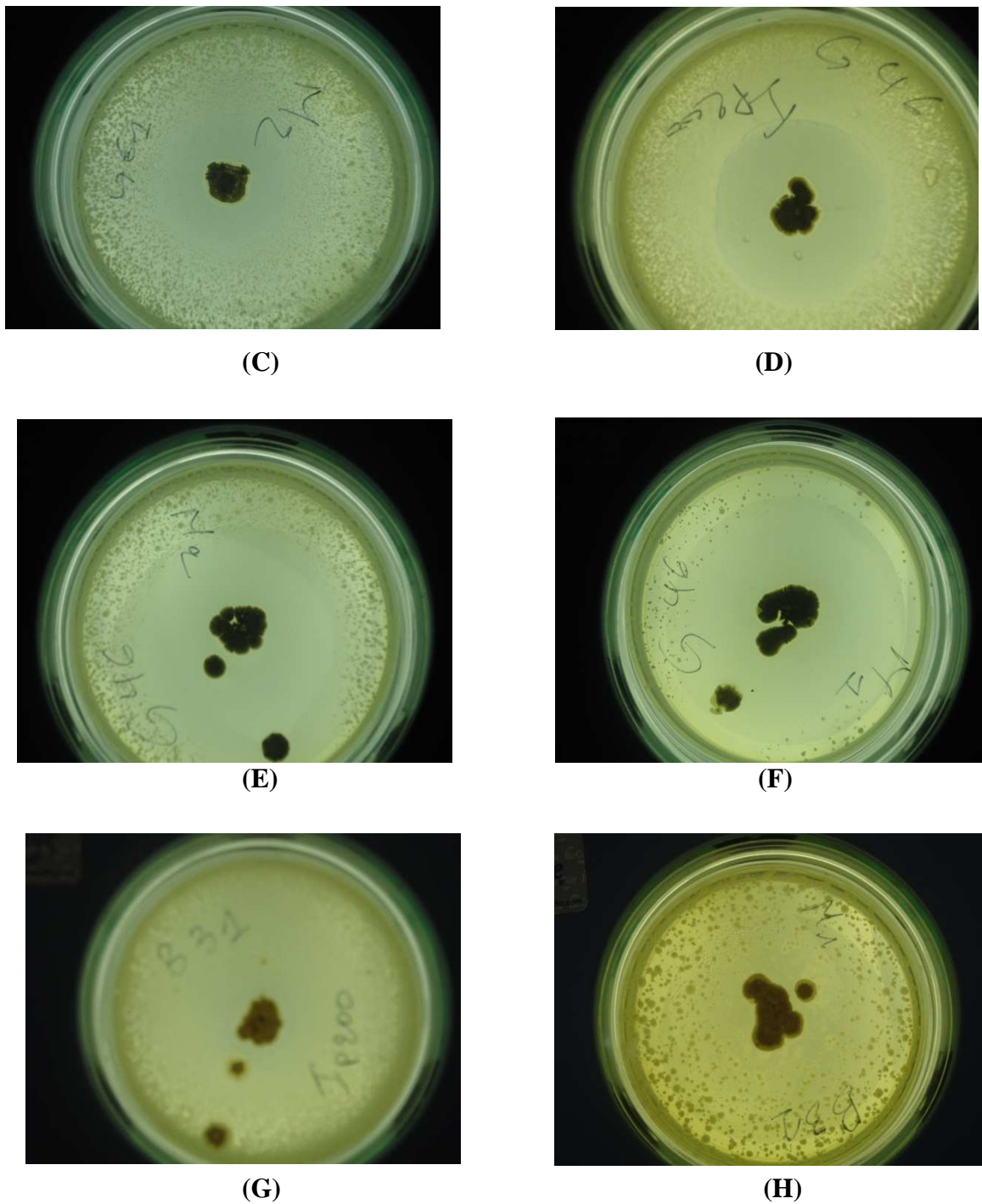


Figure 20. Activité antifongique des souches de streptomycètes (G46, G61, B31) contre les souches de *Candida albicans* par la méthode de double couche.

(A) G61 contre IPA200 ; (B) G61 contre Ca M1 ; (C) G61 contre Ca M2 ; (D) G46 contre Ca IPA200 ;
(E) G46 contre Ca M2 ; (F) G46 contre Ca M1 ; (G) B31 contre Ca IPA200 ; (H) B31 contre Ca M1.

2.-Discussion

L'étude que nous avons poursuivie a été réalisée pour trois souches de *Streptomyces* G46, G61 et B31. Il faut rappeler que ces souches ont été isolées à partir des échantillons de sols sahariens algériens au sein de laboratoire de biologie des systèmes microbiens. Elles ont été sélectionnées au vu de leurs capacités antagonistes intéressantes contre *Candida albicans*. Elles ont été rattachées au genre *Streptomyces* suite à une étude morphologique, physiologique, chimique et moléculaire effectuée par Belghit (2010).

La mise en évidence des activités anti *Candida albicans*, a été effectuée sur un milieu de culture dénommé ISP2 couramment utilisé pour l'étude morphologique des *Streptomyces*. Il est à base de glucose, extrait de levure et extrait de malt. Deux techniques de travail ont été utilisées, la technique des stries croisées et celle de la double couche. Il faut noter que ces deux techniques ont été utilisées par Zitouni *et al.* (2005); Hibar *et al.* (2006) et Boughachiche *et al.* (2005).

Quatre germes tests de *Candida albicans* ont été utilisés, dont deux sont provenus de l'institut Pasteur d'Alger sont: IPA200 et IPA988, et deux autres M1 et M2 de l'hôpital Mentouri de Kouba. Il faut signaler que cette levure est pathogène et représente le principal pathogène fongique de l'Homme (Chabasse *et al.*, 2009).

Les résultats que nous avons obtenus montrent tout d'abord que les souches qui ont une bonne croissance ont une bonne activité et vice versa. En comparant les résultats des deux techniques utilisées nous avons constaté un accord entre eux. En effet ces deux techniques ont montré simultanément une bonne activité pour les isolats G46 et G61 et une faible activité pour l'isolat B31. On peut expliquer cette différence d'activité entre les souches par le nombre et /ou la nature des antibiotiques sécrétés. En fait, ce phénomène est bien connu chez les actinomycètes, des espèces appartenant à un même genre, peuvent ne pas synthétiser les mêmes molécules sur un même milieu. Les espèces de *Streptomyces* comme pour les autres genres, produisent un large éventail de molécules bioactives: des antibactériens (Zerizer *et al.*, 2006), des antifongiques (Frandsberg *et al.*, 2000), des antibactériens et des antifongiques à la fois, etc. (Thuker *et al.*, 2007).

On peut lire aussi la différence d'activité entre les souches de *Streptomyces* par la différence des sensibilités des germes tests utilisés, à ce niveau-là, nous avons vu une différence de sensibilité entre eux, cette différence presque n'est pas changée entre les deux techniques. En effet par

exemple les souches les plus sensibles et les plus résistantes toujours restent *Candida albicans* M1 et *Candida albicans* 988 successivement pour les deux techniques. Selon Abdelouahid et Senouci (2010), Les zones d'inhibition sont plus au moins grandes suivant la sensibilité de la souche test.

Il faut rappeler que les conditions de culture de nos expériences sont presque les mêmes, comme nous avons utilisé le même milieu de culture, donc nous pouvons faire le recours à d'autres facteurs influençant le taux d'inhibition. Des facteurs non spécifiques peuvent également intervenir sur le diamètre d'inhibition notamment: la propriété physicochimique de l'antibiotique (viscosité), et la nature d'inoculum (Abdelouahid et Senouci, 2010).

CONCLUSION

L'étude que nous avons entreprise a comme objectif la mise en évidence de l'activité antifongique des souches de *Streptomyces* contre le germe pathogène *Candida albicans*. Pour cela nous avons exploité deux techniques de travail qui sont : la technique des stries croisées et la technique de la double couche. Pour ces deux techniques et sur le même milieu (ISP2) le fait antagoniste entre les souches des *Streptomyces* et les germes pathogènes a été réalisé.

Nous avons remarqué une relation claire entre le taux de croissance des souches de *Streptomyces* d'une part et leur taux inhibition d'une autre part. En plus de ça, les plus importantes activités ont été enregistrées avec les deux souches de streptomycètes G46 et G61, alors que la souche B31 a présenté une croissance moindre ainsi qu'un faible taux d'inhibition. Il faut rappeler ces résultats ont la même allure dans les deux expériences. Il est à montrer aussi que la souche test *Candida albicans* M1 s'est avérée la plus sensible pour les molécules bioactives de G46 et G61. Cependant la souche la plus résistante est *Candida albicans* IPA988.

En fin, nous pouvons dire que ce travail, a montré une fois de plus la possibilité de trouver dans les sols sahariens d'Algérie, des *Streptomyces* capables de produire des antibiotiques actifs contre la levure *Candida albicans*, l'espèce la plus fréquemment isolée de prélèvements pathologiques chez l'Homme.

Comme perspectives de ce travail on peut citer :

- Mettre en évidence l'activité anti *Candida albicans* en utilisant d'autres milieux solides et semi solides.
- Mettre en évidence l'activité anti *Candida albicans* en utilisant des milieux de culture liquides
- Semi purification des antibiotiques des extraits organiques bruts en utilisant différents systèmes de solvant de migration et la localisation des taches actives.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- 1)-**Abdelouahid D., Senouci B. (2010).**- Méthodes et techniques en bactériologie. Office des publications universitaires.
- 2)-**Accoceberry I., Noël T., 2007.** – Antifongiques cibles cellulaires et mécanismes de résistances. *J. Pharm. Cli.*, **3**, 195-199.
- 3)-**Adman., 2014** candidose systématique /causes /symptôme et traitement pour le candida femme fr.
- 4)-**Allaoueddine B., 2007.**- Isolement, à partir des sols Sahariens, de bactéries actinomycétales productrices de molécules antifongiques, identification moléculaire de souches actives. Thèse de Doctorat En Microbiologie. Université Mentouri Constantine.
- 5)-**Anane S., Khalfallah F., 2007.** - Diagnostic biologique des candidoses systémiques: difficultés et perspectives. *Patho. Bio.*, **55**, 262–272.
- 6)-**Anatoli f, MD, ET Denis sasseville, MD, Frcpc., 2006.**- Conférences Scientifiques. Les médicaments antifongiques en dermatologie. Vo l u m e 5, N u m é r o 1.
- 7)-**Andriambololona T., 2010.**-études biologique et chimiques des métabolites secondaires des actinomycètes telluriques cassées la forêt d'ankafobe. mémoire de recherche pour l'obtention du diplôme d'études approfondies de biochimie option : biotechnologie-microbiologie. Département de biochimie fondamentale et appliquée.
- 8)-**Andriole V.T., 1999.** - Current and futur antifungal therapy: new targets for antifungal agents. *J. Antimicro. Chemo.*, **44**, 151-162
- 9)-**Ann Dermatol Venereol 2003;** Infections cutanéomuqueuses à *Candida albicans* Item no 87 :Infections cutanéomuqueuses bactériennes et mycosiques. 3S57.
- 10)-**Armél P., 2006.**- le rôle des protéines d'ancrage GPI chez *Candida albicans* dans les interactions hôte/pathogène. Thèse de Doctorat de l'Institut agronomique paris grignon.
- 11)-**Aurore S., 2010.**- Les glycannes pariétaux de levures et leur implication dans l'induction et la régulation de la réponse immunitaire de l'hôte. Thèse de doctorat en Biologie cellulaire. Université Lille 2 - droit et sante.

- 12) -Banerjee S. N., Emori T.G., Culver D.H., Gaynes R.P., Jarvis W.R., Horan T., Edwards J.R., Tolson J., Henderson T. and Martone W.J. (1991).** - Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States. *J. Med.*, 91, 86-89.
- 13)-Barakate M., Ouhdouch Y., Oufdou K.H. and Beaulieu C., 2002.** - Characterization of rhizospheric soil *Streptomycetes* from Moroccan habitats and their antimicrobial activities. *W. J. Microbiol. Biotech.* **18**, 49-54.
- 14)-Bastide .A, M.de méo, Andriantsoa –m, leget- M. etDuménil. G., 1986.**-mircen journal, R453-466.laboratoire de microbiologie, faculté pharmacie.
- 15)-Beucher B. (2007).** - Spécificité antigénique de l'Als3p de *Candida albicans* et implication de cette protéine dans l'interaction avec les constituants de l'hôte. Thèse de doctorat en microbiologie, Université d'ANGERS, France. 2 p.
- 16)-Belghit S., 2010.-** Recherche dans les sols sahariens algériens des actinomycètes produisant des molécules actives contre *Candida albicans*. Mémoire de Magister. École normale supérieure de kouba-alger.
- 17)-Benmansour Ma. ,2012.-** Les Candidoses vulvo-vaginales à *Candida albicans* : Facteurs de risques, diagnostic mycologique et prévalence spécifique. Mémoire de docteur en pharmacie. Université Abou bekr belkaïd faculté de médecine.
- 18)-Bougachiche F., Reghioua S., Oulmi L., Zerizer H., Kitouni M., Boudemagh A . and Boulahrouf A. (2005).** – Isolement d'actinomycetales productrices de substances antimicrobiennes à partir de sebkha de Ain-M'lila. *J. sciences et technologie.*, **23**, 5-10
- 19)-Boughachiche F., 2012.-**Étude de molécules antibiotiques secrétées par des souches appartenant au genre *Streptomycetes*, isolées de Sebkh. Thèse de Doctorat Biotechnologies Microbiennes ; Université Mentouri- Constantine.
- 20)-Camille S., 2013-**les antifongiques azolés : utiles et efficaces mais non dénués de danger. Adaptation de la thérapie antifongique chez une patiente atteinte. . Thèse de doctorat en pharmacie. Université Toulouse iii Paul Sabatier.
- 21)-Caroline G., 2013-**Toujours malade Et si c'était une candidose ?.

- 22)-Céline L., 2007.-** rôle de l'il-13 et des ligands de ppar- γ dans la réponse antiinfectieuse des macrophages murins et des monocytes humains vis-à-vis de candida albicans. Implication de ppar- γ . thèse docteur de l'université Toulouse iii. – Paul Sabatier.
- 23)-Céline M., 2012.-** Les protéines à ancre GPI de *Candida albicans* dans l'interaction avec l'hôte : de l'étude de domaines solubles à la caractérisation de la protéine Rbt1. Thèse pour obtenir le grade de docteur délivré. Doctorat Paris Tech.
- 24)-Chabasse D., Pihet M. et Bouchara J.P., 2009. -** Emergence of new fungal pathogens: general review. *R. Franco. Labo.*, **416**, 71-86
- 25)-Charlie B. ,2011.-** Recherche de composés antifongiques issus de bois durables amazoniens. Thèse pour le doctorat. Université des Antilles et de la Guyane. En Chimie des substances naturelles. École doctorale pluridisciplinaire : Santé, Environnement et Sociétés dans les Amériques.
- 26)-Chorin A.C., 2009. -** Synthèse enzymatique de nouveaux dérivés dithiopyrrolones par *Saccharothrix algeriensis*. Thèse de doctorat, université I.N.S.A. Toulouse, France.
- 27)-Colombie V. (2005). -** Description de la production de spiramycine par *Streptomyces ambofaciens*. Modélisation métabolique, simulation et capteur logiciel. Thèse de doctorat en microbiologie, I.N.S.A. Toulouse, France.
- 28)-Cristina I ., 2010.-** Caractérisation génétique, phénotypique et formation de biofilm des souches de *Candida albicans* répondant ou non au farnésol . Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de Maître ès Sciences en Microbiologie et Immunologie Décembre, 2010. Département de Microbiologie et Immunologie Faculté de Médecine.
- 29)-D'André P., 2012 -** *candida albicans* naturosanté- info.
- 30)-Daniel P, Christine F, Jean -Claude Michalski, Daniel. ; 1990.-** Camus Anticorps monoclonaux anti-*Candida albicans* : de la biologie cellulaire aux marqueurs du comportement pathogène.
- 31)-Dennis M. D et Thomas J. W. ; 1996.-** Microbiologie médicale. 4e édition Chapitre 76 agents antifongiques.

- 32)-Diana K. Morales et Deborah A. Hogan. ; 2010** - *Candida albicans* interaction avec les bactéries dans le contexte de la santé humaine et la maladie.
- 33)-Djaballah ch., 2010.**-biodiversité des *actinomycètes* halophile et halotolérants isole de la sebkha de Ain milla .mémoire magister université Mentouri Constantine. Ecologie microbienne.
- 34)-Domagk, Fleming, Waksman et le troisième homme. 2011** -*streptomyces* Antibiotiques produites par *Streptomyces* .article microbiology bytes.
- 35)-Donadio S., Monciardini P., Alduina R., Mazza P., Chiocchini C., Cavaletti L, Sosio M, Puglia AM. (2002).** - Microbial technologies for the discovery of novel bioactive metabolites. *J. Biotech.*, **99** (3), 187-198.
- 36)- Elodie G., 2010.**- Molécules antibactériennes issues d'huiles essentielles : séparation, identification et mode d'action. Thèse présentée pour l'obtention du grade de docteur de l'université de corse Mention : Biochimie - Biologie moléculaire.
- 37)-Eric D., 2013.**- Revue Francophone des Laboratoires. Résistance des *Candida* aux antifongiques : détection et mécanismes. Antifungal résistance in *Candida*: détection and mechanisms. Volume 2013, Issue 450, Pages 71–77.
- 38)- Férial Z., 2008.**-Etude des caractéristiques culturelles des actinomycètes impliquées dans la biodégradation de la cellulose, des substances pectiques et des composés organiques de synthèse. Mémoire de Magistère en Microbiologie Appliquée. Université Mentouri Constantine.
- 39)- Fontaine T., Hartland R., Mouyna I., Latge J.P., 2008.** – Method for sorting antifungal molecules acting on the glucanosyltransferase activity. *Euro. Pat.*, **68**, 33-50.
- 40)-François D., 2002.**-Les bactéries, champignons et parasites transmissibles de livre p408.
- 41)-François Re., 2014.**- Les antifongiques doctissimo article.
- 42)-Frandsberg E., Petersson C., Lundgrun N., Schnurer J. (2000).** - *Streptomyces halstedii* K122 produces the antifungal compounds bafilomycin B1 and C1. *INIST-CNRS.*, 46, 753-758
- 43)-Groll A.H., Sein T., Petraitis V., Petraitiene., Callender D., Gonzalez C.E., Giri N., Bacher J., Piscitelli S. and Walsh T.G. (1998).** - Compartmental Pharmacokinetics and Tissue Drug Distribution of the Pradimicin Derivative BMS 181184 in Rabbits. *Am. Soc. Microbiol.*, 42, 2700-2705.

- 44)-Gudlaugsson O., Gillespie S., Lee K., Vande Berg J., Hu J., Messer S., Herwaldt L., Pfaller M. and Diekema D., 2003.-** Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin. Infect. Dis.*, **37**, 1172-1127.
- 45)-Hayakawa M. and Nonomura H. (1987).** - Humic acid-vitamin agar, a new medium for the selective isolation of soil actinomycetes. *J. Ferm. Technol.*, **65**, 501-509.
- 46)-Howard F. Jenkinson and L. Julia Douglas., 2002.-** Chapter 18 Interactions between Candida Species and Bacteria in Mixed Infection Polymicrobial Diseases.
- 47)-Hubert A. Lechevalier., 2014.-** Actinomycète encyclopaedia universalis (professor of microbiology Rutgers, the state university of NEW jersey 2014.
- 48)-Isabelle Accoceberry et Thierry Noël ; 2007.-** Antifongiques : cibles cellulaires et mécanismes de résistance. Laboratoire de Mycologie Moléculaire, Université de Bordeaux 2, Bordeaux, France.
- 49)-Isabelle H ., 1999.-** Sélection de tests disciplinant pour l'identification rapide des actinomycètes thermophiles impliqués dans l'alvéolite allergique. Extrinsèque- Mémoire Présenté à la Faculté des études supérieures de l'université Laval. Médecine expérimentale.
- 50)-Jean-Marc Dupuis., 2013.-** Êtes-vous infesté de Candida Albicans ?.
- 51)-Jeff, 2013-** antibiotic définition. Santé médecine.net
- 52)-Keith., 2011. -** biologie moléculaire et biotechnologie. Différenciation : Les propriétés et la programmation de divers types de cellule. Pages : XII + 258.
- 53)-Kitouni M., 2007.-** isolements de bactéries actinomycétales productrices des antibiotiques à partir d'écosystèmes extrêmes. identification moléculaire des souches actives et caractérisation préliminaire des substances élaborées. Doctorat en Microbiologie Appliquée. Université Mentouri-Constantine.
- 54)-Lamia A., 2006.-** Mise en évidence des *actinomycètes* aérobies pathogènes impliqués dans les infections traitées au service des maladies infectieuses du CHU de Constantine. Etude des caractéristiques culturelles des souches isolées et purifiées. Mémoire de Magister Université Mentouri Constantine. En Biochimie et Microbiologie appliquées.
- 55)-Louise M., 2003.-** introductions à la microbiologie agents antifongiques p615-617.

- 56)-Lousif K., 2011.-** recherche de substances antibactériennes à partir d'une collection de souched'actinomycètes. Caractérisation préliminaire de molécules bioactives. Mémoire de Magister en Microbiologie. Université mentouri constantine.
- 57)-Ludovic B., 2002.-**Les infections mycotiques : Les candidoses. [www.caducée .net](http://www.caducée.net).
- 58)-Maria Acosta., 2013-**Candidose chronique, causes et remèdes.
- 59)-Mariat F. et Sebald M., 1990.-** Les actinomycètes. In : Bactériologie médicale. Le Minor Edition Médecine-Science. Flammarion. France. 935-949.
- 60)-Maris-l., 2011.-** les candidoses. Mémoire de fin de formation phyto aromathérapie Hyppocratus.
- 61)-Mezouar D., 2013-** Recherche d'activités biologiques de *Berberis vulgaris*. Magister en Biologie. Université Abou Bekr Belkaïd –Tlemcen.
- 62)-Michel s et Nabil l., 2005.-** prescrire en odontologie, 2005 page 18.
- 63)-Mimoz D. O. A. R, bicètre, 2000,** hospital paul brousse traitements antifongiques.
- 64)-Montravers PH., Cargeac A, Rezzoug A., 2003.-**Choix d'un antifongique Conférences d'actualisation, p. 673-692.
- 65)-Odds F.C., Brown A.J.P. and Gow N.A.R. ,2003. -** Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends. Microbiol.*, **11** (6), 272-279.
- 66)-Pandey Amit. Imran Ali. Kailash Singh Butola, Tanushri Chatterji.Vidyottma Singh., 2011. -**Isolement et la caractérisation d'actinomycètes dans le sol et évaluation des activités antibactérienne de actinomycètes contre pathogènes. International Journal of Applied Biology et technologie pharmaceutique, Page: 384. Volume: 2.
- 67)-Pierre F. ,2011.-** impact de la consommation d'antifongiques sur *candida* sp. Étude dans un service de réanimation médicale de 2004 à 2009 au chu de Grenoble. Mémoire Mémoire de docteur en pharmacie. Université joseph fourier.
- 68)-Poul D., 2013.-** Candidose : traité naturellement les infections causées par les levures Candida.
- 69)- Robert Bortolussi, Susanna Martin MD., 2014.-** Les antifongiques dans le traitement des infections pédiatriques , Société canadienne de pédiatrie, Comité des maladies infectieuses et d'immunisation.

- 70) Senhaji O., Faid M., Elyachioui M. et Dehhaoui M., 2005.** - Étude de l'activité antifongique de divers extraits de cannelle Antifungal activity of different cinnamon extracts. *J. Myco. Méd.*, **15**, 220–229.
- 71)-Smaoui S., 2010.**-Purification et Caractérisation de Biomolécules à partir de microorganismes nouvellement isolés et identifiés. Doctorat de l'université de Toulouse. Génie de Procédés et Environnement.
- 72)-Sophie S., 2006.**-étude du métabolisme carboné chez streptomyces pristinaespralis.ecole nationale supérieure d'Agronomie et des industries alimentaires thèse de doctorat. Laboratoire biocatalyse –bioprocédés.
- 73)-Strub C., 2008.** - Modélisation et Optimisation de la production de thiolutine chez *Saccharothrix algeriensis*. Thèse de doctorat, université I.N.S.A. Toulouse, France.
- 74)-Sylvie Carle, B.Pharm. , 2003.**- Les antifongiques dans le traitement des infections invasives. Pharmactuel Vol. 36 No 1. Centre universitaire de santé McGill.
- 75)-Takizawa M., Colwell R. and Hill R.T., 1993.** - Isolation and Diversity of Actinomycetes in the Chesapeake Bay. *Am. Soc. Microbiol.*, **59**, 997-1002
- 76)-Thakur D., Yadav A., Gogoi B.K. Et Bora T.C., 2007.** - Isolation and screening of Streptomyces in soil of protected forest areas from the states of Assam and Tripura, India, for antimicrobial metabolites. *J. Myco. Méd.*, **17**, 242-249.
- 77)-Thierry S., 2009.**- prévenir et aider à guérir révenir et aider à guérir les infections à es infections à candida albicans.p8.nutra news.
- 78)-Vago T., Baldi G., Colombo., Barbareschi., Norbiato., Dallgri F. and Bevilaqua. , 1994.** - Effects of Naftifine and Terbinafine, Two Allylamine Antifungal Drugs, on Selected Functions of Human Polymorphonuclear Leukocytes. *Am. Soc. Microbiol.*, **38**, 2605-2611.
- 79)-Vandeputte P. , 2008.** – Mécanismes moléculaires de la résistance aux antifongiques chez *Candida glabrata*. Thèse de doctorat en biologie et organismes, université d'angers. France.
- 80)-Zerizer H., Oulmi L., F. Boughachiche F., Reghioua S., Boudemagh A., Kitouni M. et Boulahrouf A. , 2005.**- Identification d'une actinomycète, producteur d'antibactériens, isolée de sols arides de la région de Biskra. *J. Sc. Techno.*, **24**, 17-22.

81)-Zitouni A., Boudjella H., Lamari L., Badji B., Mathieu F., Lebrihi A. and Sabaou N. ,2005. - *Nocardiopsis* and *Saccharothrix* genera in Saharan soils in Algeria: isolation, biological activities and partial characterization of antibiotics. *Res. Microbiol.*, **156 (10), 984-993.**

References électroniques

<http://www.candidagenome.org>

ANNEXE

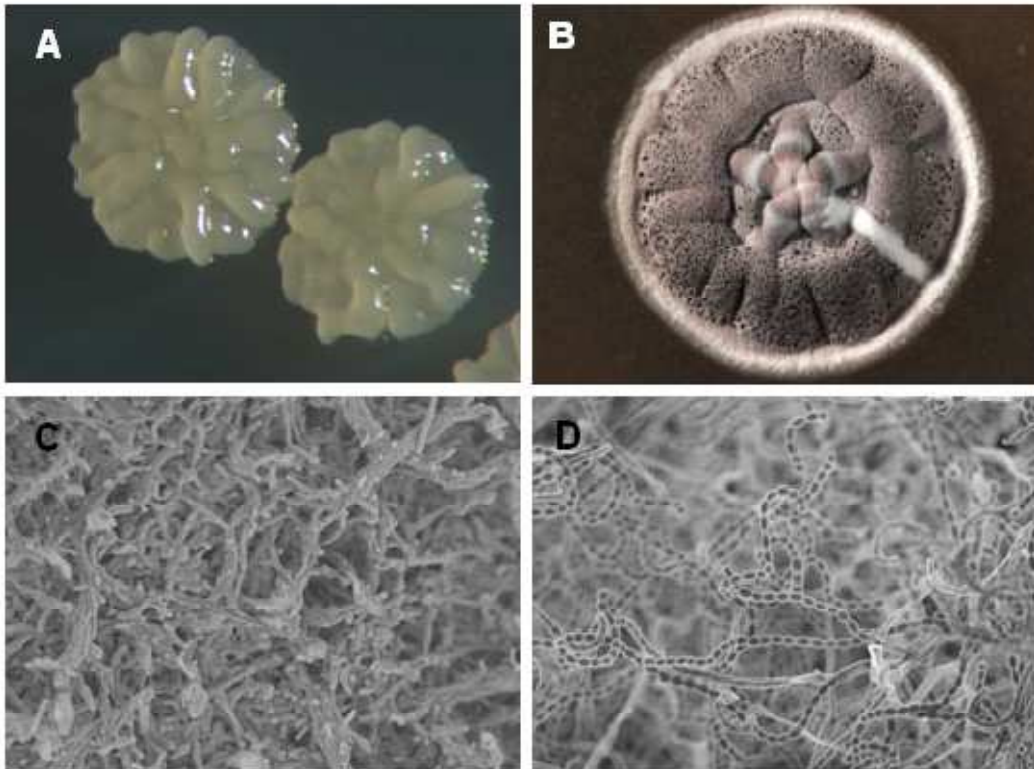
Composition de milieu de culture utilisé pour la mise en évidence de l'activité antibactérienne

Milieu ISP2

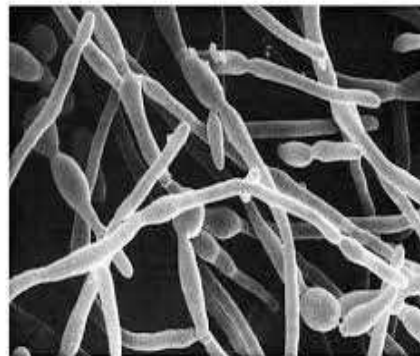
Extrait de levure	4g
Extrait de Malt	10g
D-Glucose	4g
Agar	20g
Eau distillée	1000 ml



Figure 1. Photographie des actinomycètes



Colonies de *Streptomyces* au stade du mycélium végétatif (A) et après différenciation morphologique et apparition des spores (B). Mycélium végétatif (C, gross. 2200 x) et chaînes de spores (D, gross. 3000 x) vues par microscopie électronique à balayage.



Candida albicans (Budding phase)



Candida albicans (Hyphal phase)

RESUME :

Le travail que nous avons effectué a pour objectif, la mise en évidence des activités antifongiques des 3 souches de streptomycète (G61, G46, B31) isolées à partir des échantillons de sols sahariens algériens. En utilisant deux techniques de mise en évidence (stries croisées et double couche) sur un milieu de culture complexe ISP2, nous avons testé l'activité de ces souches contre quelques levures pathogène (*Candida albicans* IPA200, IPA988, M1, M2). D'une façon générale, Les résultats obtenus pour les deux techniques sont similaires et ont montré des activités importantes pour les deux souches G46 et G61. Cependant la souche B31 n'a montré qu'une faible activité. Au niveau des germes pathogènes nous avons vu que le germe test *Candida albicans* M1 est la plus sensible, tandis que la souche *Candida albicans* IPA988 est la plus résistante.

Mots clés: *Candida albicans*, *Streptomyces*, activité antifongique.

ملخص:

يهدف العمل الذي قمنا به إلى إظهار النشاط المضاد لثلاث سلالات من البكتيريا الهيفية أكتينوميستات G46، G61 و B31 معزولة من عينات لتربة صحراوية جزائرية. باستعمال تقنيتي الخطوط المتقاطعة و الطبقة المزدوجة في وسط زراعي مركب ISP2 حيث اختبرنا نشاط وفعالية هذه السلالات ضد بعض سلالات الخميرة الممرضة (*Candida albicans* (IPA200 ، IPA988 ، M1 ، M2). يمكن القول بصفة عامة أن النتائج كانت متقاربة بنسبة كبيرة في التقنيتين حيث ظهرت فعالية كبيرة في النشاط لدى السلالتين G46 و G61. بينما ظهرت فعالية ضعيفة لدى السلالة B31. وأما في ما يخص سلالات الإختبار الممرضة فقد أظهرت النتائج أن السلالة الأكثر حساسية هي *Candida albicans* M1 في حين أن السلالة الأكثر مقاومة هي *Candida albicans* IPA988.

كلمات مفتاحية: بكتيريا هيفية، *Streptomyces* ، *Candida albicans*.