

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
جامعة عمار ثليجي بالأغواط
UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOUAT

كلية العلوم
FACULTE DES SCIENCES
قسم البيولوجيا
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Microbiologie Appliquée

THEME

**Etude de l'activité anti-candidosique de l'extrait
dichlorométhanique d'algue marine rouge
*Asparagopsis armata.***

Présenté par :

M^{me} MANSOURI Mebarka

Devant le jury composé de :

Président :	M. CHAIBI Rachid	MCA	Université Amar Télidji-Laghouat
Rapporteur :	M. GOUZI Hicham	Prof	Université Amar Télidji-Laghouat
Co-rapporteur	M ^{me} . MESSAHLI Ilhem	Doctorante	Université Amar Télidji-Laghouat
Examineur :	M. ZERROUKI Houcine	MAB	Université Amar Télidji-Laghouat

Soutenu publiquement le, 10 Juillet 2019

SOMMAIRE	
Sommaire	
Dédicaces	
Remerciements	
Résumé	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	01
1. <i>Candida albicans</i>	03
1.1 Généralités	03
1.2 La candidose	03
1.2.1 Facteurs favorisant des candidoses	03
1.2.2 Aspects cliniques	03
1.3 <i>Candida albicans</i>	05
1.3.1 Habitat	05
1.3.2 Forme et morphologie	05
1.3.3 Organisation cellulaire et moléculaire	07
1.3.4 Reproduction	07
1.3.5 Caractères biologiques et physiologiques de <i>Candidaalbicans</i>	08
1.3.6 Systématique	09
2. Les principaux médicaments utilisés et leurs limites contre <i>candida albicans</i>	09
2.1 Les molécules antifongiques	09
2.1.1 Les polyènes	09
2.1.2 Les dérivés azolés	10
2.1.3 Les dérivés pyrimidiques	11
2.1.4 Les échinocandines	11
2.2 Les effets indésirables des antifongiques	11
2.2.1 Les polyènes	11
2.2.2 Les dérivés azolés	12
2.2.3 Les dérivés pyrimidiques	12
2.2.4 Les échinocandines	12
3. Généralités sur les algues rouges (Rhodophycées)	13
3.1. Classification	13
3.3 Rolebio-ecologique des algues	13
3.4 Principales utilisations	14

3.4.1 Utilisation alimentaire	14
3.4.2 Utilisation industrielle	14
3.4.3 Utilisation agricole	14
3.4.4 Utilisations médicale et pharmaceutique	15
3.5 Le genre <i>Asparagopsis</i>	15
3.5.1 Description	16
3.5.2 Caractéristiques d'identification	16
3.5.3 Habitat et éléments d'identification sur le terrain	16
3.5.4 Utilisation	17
2.5.5 Taxonomie	17
3.5.6 Reproduction	17
3.5.7 Cytologie	18
1. Matériels	20
1.1 Matériel biologique	20
1.2 Les produit chimiques et milieux de culture	20
2. Méthode	21
2.1 Préparation de l'extrait dichlorométhane de l'algue marine rouge <i>A. armata</i>	21
2.2 Test de sensibilité de la souche	21
2.3. Détermination de l'activité antifongique de l'extrait DC	21
2.3.1 Méthode de disques	22
2.3.2 Méthode des puits	22
2.4 Détermination de la concentration minimale inhibitrice : CMI	22
2. Evaluation de l'activité anti-candidosique de l'extrait algal	24
Conclusion	25
Références Bibliographiques	26
Annexe	

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à

Ma mère

Source de tendance qui a fait tout possible pour m'aider

Ma deuxième mère

qui m'a toujours encouragé

Mon père

Le plus proche personne à mon cœur qui est toujours avec moi

Mon mari HAKKOUM ALI

A la personne qui ne me laisse jamais besoin d'aucune personne

A mes enfants

La source de joie et d'espoir NIHAL et MOHAMED

A mes chers frères : ELBEY ,TAHER et MHAMED

*A mes chères sœurs : FATIMA ,ZAHIRA ,HOURLIA, IMANE et les
petites sœurs SABRINE et CHAYMAE*

*A mes nièces : INSAF, INASSE ?HAITHAM, IMAD, ISLAM, AMJAD ,
ADAM et NASSIM*

Atout la grande famille MASOURI et HAKKOUM

*Je n'oublie pas toutes mes collègues et mes amies : AICHA
SEBGUAGUI ,YASMINE et WAFAE*

A tous la promo de microbiologie appliquée

A tous les personnes qui me connaisse

MEBARKA

Remerciements

L'aboutissement de mon travail est le fruit d'une longue persévérance, J'ai le réalisé par la grâce de notre créateur « ALLAH », source de notre motivation et de notre patience .

Je remercie tout particulièrement monsieur GOUZI HICHAM pour son encadrement, ses précieux conseils, ainsi que ses encouragements et confiance qui ma témoigne tout au long de travail.

Mon très vif remerciement à monsieur CHAIBI RACHID chef département de biologie de l'Université AMMAR THELIDJI Laghouat, D'avoir accepté de moi faire l'honneur ce jury.

Je voudrais également remercier monsieur ZERROUKI HOUCINE d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je remercie aussi madame MESSAHLI ILHAME pour sa coopération et pour m'avoir rendu de service.

Je remercie Belyagoubi Larbi qui nous aide dans ce travail.

Au terme de ce travail, il m'est très agréable d'exprimer mes remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de cette mémoire

Merci à vous tous

Résumé

Candida albicans est un pathogène opportuniste nosocomial impliqué dans de nombreuses infections. Dans ce travail nous avons évalué la sensibilité. Les produits naturels issus des algues marines ont attiré plus récemment l'attention de plusieurs chercheurs en tant que source de nouveaux agents antimicrobiens. L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'effet anticandidosique de l'extrait de dichlorométhane d'*Asparagopsis armata* en utilisant les méthodes de diffusion en milieu solide. Les résultats de l'anfongigramme montrent que *Candida albicans* (IP 444) est sensible à la nystatine. La valeur de la CMI pour la nystatine déterminée par la méthode de microdilution est 81.25 µg/mL. L'extrait de dichlorométhane d'*Asaragopsis armata* à 13.5 mg/mL exerce une zone d'inhibition élevée d'un diamètre d'environ 20 mm obtenu avec la méthode de diffusion en milieu sabouraud solide. La concentration minimale inhibitrice était de 2.34 mg/mL. L'algue marine rouge *Asparagopsis armata* est donc une source naturelle prometteuse de nouveau antifongique pour le traitement des candidoses.

Mots clés : *Asparagopsis armata*, antifongique, *Candida albicans*, dichlorométhane, CMI.

Liste des figures

Titre de la figure	La page
Figure 1: Levures ou blastospores	6
Figure 2 : Levures et filaments (mycélium)	6
Figure 3 : Chlamydospore	7
Figure 4 : Structure chimique de la nystatine (A) et l'amphotéricine B.	10
Figure 5 : Structure du Kétoconazol	10
Figure 6: <i>Asparagopsis armata</i>	16
Figure 7: Cycle de reproduction <i>Asparagopsis armata</i>	18
Figure8 : Ramification du thalle chez	22
Figure 9 : Résultats de l'effet de la nystatine sur <i>Candida albicans</i> IP444 déterminé par la méthode de disques.	23

Liste des tableaux

Titre du tableau	Page
Tableau 1 :Résultats de l'effet de la nystatine sur <i>Candida albicans</i> .	24

CVV	: candidose vulvo-vaginale
AmB	: Amphotéricine B
ATCC	: American Type Culture Collection
DMSO	: diméthylsulfoxyde
DO	: Densité optique
DMF	: diméthyle foramide
5-FC	: 5-fluorocytosine
AFNOR	: Association Française de Normalisation
Nys	: nystatine
CMI	: concentration minimale inhibitrice

Introduction

Les candidoses sont les infections fongiques les plus fréquentes en pathologie humaine (Pihet, 2013). *Candida albicans* est la cause principale des candidoses rencontrées (Choi, 2014). Le traitement des candidoses bénéficie actuellement de nombreux antifongiques actifs et efficaces. Les résistances de ce microorganisme aux antifongiques ont connu des taux alarmants ces dernières années avec des morbidités et mortalités très élevés. Pour cela la recherche de nouveaux remèdes est une nécessité pour faire face à ce danger et pour assurer les traitements à ces infections (Berrahou, 2016).

Les algues sont des végétaux beaucoup moins connues que les plantes terrestres et beaucoup plus difficiles à appréhender. Elles occupent en grande partie les milieux aquatiques, en particulier marins et sous-marins et constituent un ensemble d'organismes extrêmement divers qu'il est fort difficile de présenter de manière univoque (Person et al., 2010). Les algues marines sont riches en molécules biologiquement actives à structure chimique originale (Glombitza et al., 1979; Smit, 2004). L'utilisation des algues marines à des fins thérapeutiques est loin d'être un phénomène nouveau. Si les principes actifs extraits d'algues utilisés en pharmacie sont peu nombreux, les travaux scientifiques en cours sont importants. Des milliers de molécules ont ainsi été identifiées. Ce sont des polysaccharides, des lipides ou encore de petits métabolites de nature phénolique (Deslandes et al., 2000) ou terpénique (Fleury et al., 1994; Ravi et al., 1982).

Les activités décrites et associées aux algues marines sont très diverses: antimicrobiennes (Reichelt et al., 1984; Etahiri et al., 2007) anti-malariales (Wright et al., 1997) antioxydantes (Etahiri et al., 2001 ; Zubia et al., 2007), anti-inflammatoires (Etahiri et al., 2004), cytotoxiques (Ktari et Guyot, 1999), antivirales (Cacamesse et al., 1980) ainsi que d'autres activités. Etant donné le large éventail d'activités associées aux algues marines particulièrement antimicrobiennes et antioxydantes, et face à l'apparition de formes résistantes de plusieurs bactéries à certains antibiotiques, la recherche de nouvelles molécules actives est devenue une nécessité. Ainsi, l'exploration du milieu marin Algérien dans ce sens pourrait n'a pas pris une considération similaire. C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail de recherche dont l'objectif est d'étudier l'effet de l'extrait dichlorométhanique d'une algue marine rouge Algérienne sur *Candida albicans* (IP444).

Par conséquent, ce travail a pour but d'évaluer l'activité antifongique de l'algue marine rouge *Asparagopsis armata* récoltée de la cote marine de l'Ouest Algerien contre la souche fongique de références de *Candida albicans* (IPP 444).

Ce manuscrit est composé de trois principales parties et est séquencé comme suit :

- La première partie concerne une synthèse bibliographique sur *candida albicans* et les antifongiques classiques ainsi que l'algue marine étudiée ;
- La deuxième partie décrit le matériel et les méthodes utilisées lors de cette étude ;
- La dernière partie relate la description des résultats avec une discussion qui se terminera avec une conclusion et les perspectives.

Synthèse bibliographique

1. *Candida albicans*

1.1 Généralités

Les candidoses représentent les infections fongiques les plus fréquentes en pathologie humaine (Marc, 2013). Elles sont dues à des levures du genre *Candida*, responsables d'atteintes superficielles et profondes (Hochedez, 2007). Le genre *Candida* compte 166 espèces. Ce genre regroupe des levures non pigmentées, non capsulées, à bourgeonnement multilatéral, productrices (exemple : *C. albicans*) ou non (exemple : *C. glabrata*) de filaments et donnant des colonies blanches crémeuses en culture (Develoux, 2005). Une dizaine d'espèces sont habituellement rencontrées en pathologie, principalement *Candida albicans* qui est en cause de 70-80 % des cas et un moindre degré *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* (Guignard et al., 1989).

1.2 La candidose

Le spectre des symptômes rencontrés varie considérablement, de la candidose cutanée d'une grande fréquence en pratique de ville à la candidose disséminée rencontrée chez les patients hospitalisés cumulant de nombreux facteurs de risque et dont le pronostic est particulièrement sombre (Develoux, 2005).

1.2.1 Facteurs favorisant des candidoses

Les facteurs favorisant peuvent être décomposés en facteurs intrinsèques liés à l'hôte ou extrinsèques liés à l'usage des médicaments et la pratiques des gestes médicaux. Pour les candidoses cutanéomuqueuses, les facteurs locaux sont prédominants. Pour les infections invasives, les facteurs de risque sont plus nombreux et varient selon le terrain (immunodéprimés, chirurgie abdominale lourde, patients de réanimation...) (El bouri, 2014).

1.2.2 Aspects cliniques

- ✓ **Candidoses cutanées** : Elles sont très communes et sont favorisées par l'humidité et la macération, ce qui explique l'atteinte préférentielle des plis et leur fréquence chez l'obèse. L'intertrigo à *Candida.sp* est plus rare aux pieds. L'intertrigo peut siéger aux plis inguinaux, inter-fessiers, abdominaux, sous-mammaires, axillaires, du cou (Develoux, 2005, Hay, 1999).
- ✓ **Onychomycoses à *Candida.sp*** : Elles sont fréquentes aux mains avec une prédominance féminine nette. La présence de *Candida.sp* dans cette localisation signe le plus souvent une surinfection d'une onycholyse d'autre

origine (hématome, psoriasis) et ne nécessite alors aucun traitement spécifique. Classiquement, l'onychomycose à *Candida.sp* débute par une paronychie, ou atteinte des tissus périunguéaux (El bouri, 2014).

- ✓ **Candidoses oropharyngées** : Des levures du genre *Candida* sont isolées des muqueuses buccales chez les individus sains. Les pics de prévalence sont observés chez l'enfant de moins de 18 mois et le sujet âgé – dans le premier cas interviendrait une immaturité du système immunitaire, dans le second la fréquence du port de prothèses dentaires.
- ✓ La perlèche ou chéilite accompagne volontiers les candidoses oropharyngées. Elle correspond à une inflammation de la commissure labiale et réalise une fissure humide, érythémateuse, squameuse ou croûteuse souvent bilatérale (ANOFEL, 2014).
- ✓ **Candidoses génitales** : La candidose vulvo-vaginale (CVV) est l'une de plus fréquentes infections gynécologiques de la femme en période d'activité génitale (Vazquez, 2002). Les symptômes majeurs de la CVV sont un prurit et des brûlures vulvaires. Les leucorrhées sont d'abondance variable, classiquement blanchâtres, « caillebotées ».
- ✓ **Candidoses digestives** : L'oesophage est la localisation la plus commune des candidoses digestives (Vazquez, 2003). Et les *Candida.sp* représentent la première cause d'oesophagite. *C. albicans* est là encore la principale espèce incriminée. L'oesophagite à *Candida.sp* est un marqueur de l'infection à VIH et peut être la première manifestation clinique du sida. Les manifestations de cette localisation sont dominées par la dysphagie, l'odynophagie et les douleurs rétrosternales. Chez le sidéen, il faut noter la fréquence des formes asymptomatiques (Develoux, 2005).
- ✓ **Candidémie et candidoses systémiques** : La candidémie définit une condition où une levure du genre *Candida* a été identifiée par au moins une hémoculture. Une candidose systémique se réfère à une situation où une levure du genre *Candida* a été identifiée dans plusieurs sites non contigus et impliquant une dissémination hématogène, bien que les hémocultures soient restées négatives. Leur traitement est donc semblable, mais peut être modulé en fonction des sites anatomiques infectés (Develoux, 2005). La mortalité reste élevée entre 40 à 60% (Massou et al., 2012). Les candidoses systémiques se manifestent aussi par des manifestations

cutanées considérées comme des métastases, prenant l'aspect de papulopustules uniques ou multiples et siégeant préférentiellement au tronc et aux extrémités.

- ✓ La candidose systémique peut être d'origine nosocomiale ; dans ce cas, le plus souvent, le point de départ est exogène (cathétérisme central, ...) et plus rarement endogène (à partir d'un foyer intestinal) (ANOFEL, 2014).

1.3 *Candida albicans*

Candida albicans est une levure polymorphique commensale qui peut entraîner des infections sévères particulièrement chez les patients immunodéprimés. Ce champignon possède ou peut exprimer plusieurs facteurs de pathogénicité (Berrahou, 2016). En milieu hospitalier, la levure *Candida albicans* représente la cause majeure des infections nosocomiales opportunistes d'origine mycosique (Raoult, 1998).

1.3.1 Habitat

Candida albicans se trouve dans les cavités naturelles de l'homme, au niveau des muqueuses de la cavité buccale, de l'intestin et du vagin (Salerno et al, 2011) et de l'animal où il vit de façon normale et exclusive chez 15 à 30 % du sujet sain. Ainsi, on le rencontre couramment dans le tube digestif où il peut apparaître dans les 24 heures suivant la naissance. C'est un saprophyte exclusif des muqueuses (Guignard et al, 1989).

1.3.2 Forme et morphologie

Candida albicans est une levure non capsulée, non pigmentée, aérobie, diploïde, dont le matériel génétique se répartit en huit chromosomes. Cette levure peut mesurer de 3 à 15 µm

(Kabha et al, 1995). *Candida albicans* a une capacité de croître sous des formes morphologiques variées (Kumamoto et Vincens, 2005).

Les blastospores ou blastoconidies : C'est la forme la plus courante de multiplication de *C. albicans*. Elles se présentent sous forme de petites cellules ovoïdes de 3,5 à 6 micromètres sur 6 à 10 micromètres figure 2. Cette cellule peut émettre un bourgeon qui donnera une cellule fille identique à la cellule mère (Guignard et al, 1989).

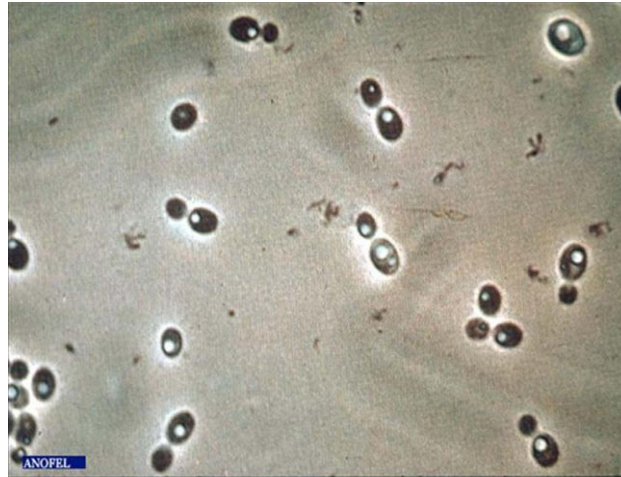


Figure 1: Levures ou blastospores (ANOFEL,2014)

Pseudo –mycélium : Il se forme par croissance tubulaire à partir du blastospore mesurant de 500 à 600 μ m de longueur et de 3 à 5 μ m de largeur (Bouchet et al, 1989).

Le mycélium : Il s'agit de blastospore qui a donné naissance à un tube germinatif pour former un vrai mycélium (Figure 3) (Senet et Robert, 1995).

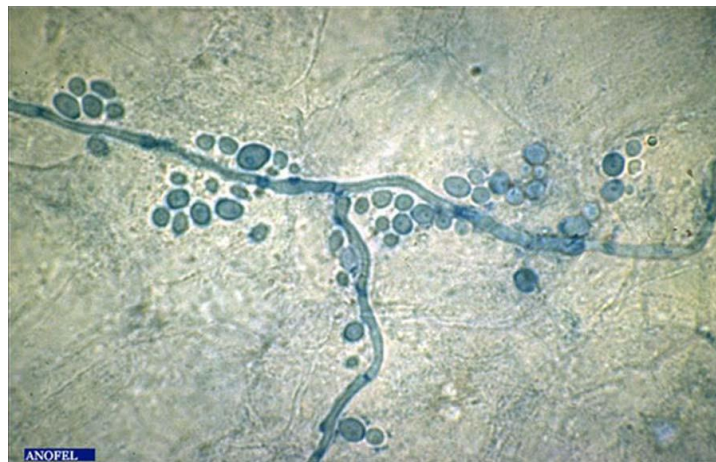


Figure 2 : Levures et filaments (mycélium) (ANOFEL,2014).

Chlamydoespores : Les chlamydoespores sont des structures terminales ou latérales arrondies, mesurent deux fois la taille du blastospore et possèdent une paroi plus épaisse figure 4 (Coste et al, 2002). Les chlamydoespores sont la forme de résistance de *Candida albicans* et participent à l'identification du champignon en laboratoire. Elles sont rarement mises en évidence in vivo (Cole, 1991).

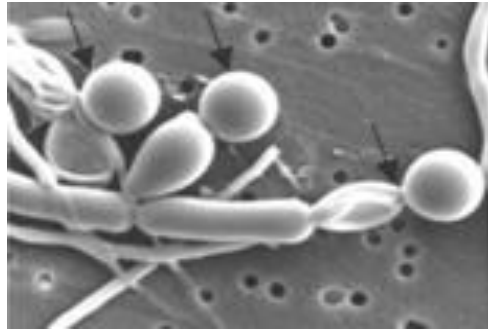


Figure 3 : Chlamydospore (C.Munro Abe rdeen University, Ecosse).

1.3.3 Organisation cellulaire et moléculaire

- ✓ **Structure intracellulaire** : *Candida albicans* possède tous les organites intracellulaires caractéristiques des eucaryotes : un noyau, délimité par une double membrane nucléaire, et renfermant huit chromosomes un nucléole ; un réticulum endoplasmique ; et un appareil de Golgi (Chu et al,1993).
- ✓ **La paroi** : Initialement, la paroi de *Candida albicans* était considérée comme une structure inerte, assurant la protection et la rigidité du protoplaste.

Désormais, il est établi que la paroi est un composant essentiel pour de nombreux aspects biologiques et pathogéniques de *Candida albicans* (Cassone, 1989. Ruiz-Herrera et al., 2006).

La paroi est constituée principalement de polysaccharides : β -glucanes (Ils comptent pour 50-60 % de la masse totale de la paroi) (Ruiz-Herrera et al, 2006) et chitine (composant mineur de paroi) qu'est un polysaccharide linéaire fait de plus de 2 000 unités de N-acétylglucosamine (Reiss et al, 1992). La couche externe de la paroi est constituée en grande partie de différents types de mannoprotéines se sont nombreuses à la surface de la paroi de *C. albicans*, ainsi qu'au niveau de la cicatrice de bourgeonnement (Horisberger et al., 1988 ; Ruiz-Herrera et al., 2006). La paroi contient également un certain nombre de protéines (6-25 %) ayant une activité enzymatique. En particulier la N-acétylglucosamidase, la phosphatase acide, la protéinase, la glucanase et la chitinase (Poulain et al., 1995).

1.3.4 Reproduction

- ✓ **Reproduction asexuée** : Le mode de multiplication de *C. albicans* est principalement de type asexué. La multiplication est assurée par bourgeonnement de la blastospore à un pôle particulier de la cellule, donnant naissance, après division du noyau par simple mitose et septation de la cellule, à une blastospore fille qui se dissocie ultérieurement de la

blastospore mère (Odds, 1979). Sous certaines conditions (température, pH, composition du milieu de culture), la séparation ne se produit pas à la suite de la septation. Les cellules restent attachées les unes aux autres et forment une chaîne plus ou moins ramifiée appelée pseudomycélium (Berrahou, 2016). Les conditions favorisant la formation de pseudomycélium favorisent également la formation de mycélium vrai chez *C. albicans*. Ce deuxième mode de multiplication végétative consiste en une croissance apicale, conduisant tout d'abord à la formation d'un tube germinatif puis d'un filament mycélien. Le filament mycélien se présente sous la forme d'articles cellulaires cylindriques et séparés par des cloisons ou septa incomplets avec persistance d'un pore central assurant la continuité cytoplasmique (Odds, 1979, 1985 ; Staebell et al, 1985)

- ✓ **Reproduction sexuée** : Contrairement à la plupart des levures, *C. albicans* est un organisme diploïde pour lequel aucune phase haploïde n'a été observée. Son génome semble contenir les gènes nécessaires à la reproduction sexuée des champignons (Berrahou, 2016).

1.3.5 Caractères biologiques et physiologiques de *Candida albicans*

- ✓ **Milieu de vie** : Toutes les espèces du genre *Candida* sont aérobies et leur croissance est possible pour des pH allant de 3 à 7. La majorité des levures peuvent pousser entre 20°C et 30°C.
- ✓ **Caractères physiologiques** : Cette espèce possède la propriété de fermenter le glucose et le maltose, mais pas le lactose, ni la raffinose, ni le saccharose (Dupont, 1985). Elle est incapable de réduire les sels de tétrazolium et de les transformer en un composé coloré (la colonie restera blanche). *C. albicans* n'élabore pas d'uréase mais capable de produire une protéase kératolytique, capable de digérer la couche cornée de l'épiderme, d'où la pathogénicité du champignon lorsqu'il est présent à la surface de la peau (Berrahou, 2016).
- ✓ **Milieus de culture** : *C. albicans* peut croître sur des milieux tels que Sabouraud, RAT (Rice Agar Tween), RA (Rice Agar) (Vaubour, 2006), milieu P.C.B (pomme de terre, carotte, bile) et les **milieux riches** (sérum humain ou animal (Guignard et al, 1989).

Un antibiotique comme le chloramphénicol doit être additionné au milieu de culture pour éviter la croissance des bactéries et une contamination par ces dernières (Raoult, 1998).

- ✓ **Colonies** : En culture, l'aspect macroscopique de *C. albicans* est celui d'une colonie blanche à crème, lisse et crémeuse, à bords nets (Berrahou, 2016).

1.3.7 Systématique : (Errol et al, 2011)

Règne : Eumycota

Phylum : Ascomycota

Sous embranchement : Saccharomycota

Classe : Saccharomycètes

Famille : Saccharomycetaceae

Genre : *Candida*

Espèce : *Candida albicans*

2. Les principaux médicaments utilisés et leurs limites contre *candida albicans*

2.1 Les molécules antifongiques

Les antifongiques comprennent un groupe important et diversifié de médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques. Les antifongiques doivent pénétrer dans la cellule fongique intacte et se fixent sur ses cibles pour perturber le fonctionnement cellulaire et parvenir à un effet fongistatique (Ghannoum et Rice, 1999). Leur mécanisme d'action varie, ils inhibent la membrane fongique et la synthèse de la paroi cellulaire, la synthèse de l'acide nucléique, les microtubules et inhibent aussi les altérations des membranes fongiques) (Niimi et al., 2010). Les composés antifongiques utilisés actuellement peuvent être divisés en 5 groupes selon leur mode d'action les polyènes, les échinocandines, les azolés, les fluoro-cytosines, les allylamine, les deux premières sont issues de produits naturels tandis que les trois autres sont synthétiques (Odds, 2003).

2.1.1 Les polyènes

Le plus connu des polyènes est l'Amphotéricine B (AmB), utilisée depuis 1960 comme le chef de file des antifongiques (Ostrosky et al, 2003). Il s'agit d'un polyène macrolide, produit naturel de *Streptomyces nodusus*. L'AmB comprend une chaîne polyhydroxylée hydrophile, associée à une chaîne polyène lipophile. L'AmB possède une grande affinité pour l'ergostérol membranaire. Le mode d'action communément admis est la formation de complexes stérols-AmB insolubles, qui entraînent un

réarrangement moléculaire au niveau de la membrane de la levure. Ainsi, il en résulte une altération de la perméabilité cellulaire, avec fuite de métabolites essentiels à la vie du champignon, et pénétration de sodium avec oedème cellulaire (Legane, 2007). L'AmB est insoluble dans l'eau et non absorbable par voie orale. Elle est donc administrée par voie veineuse. Son spectre d'activité reste large : il inclut les levures, les champignons filamenteux et les champignons dimorphiques (Legane, 2007).

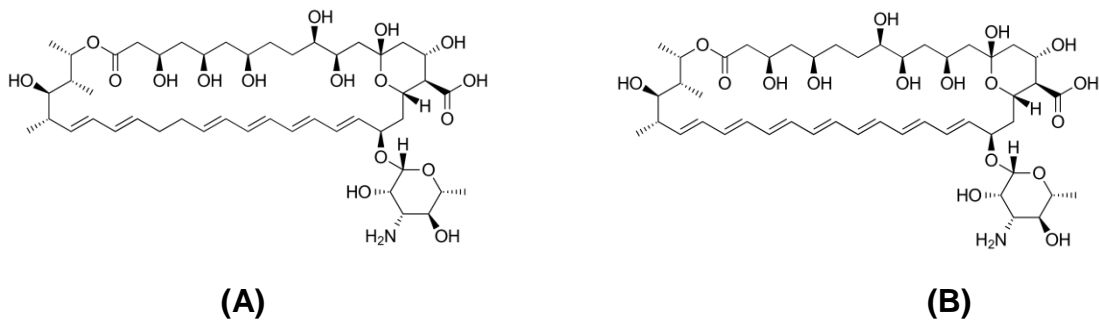


Figure 4 : Structure chimique de la nystatine (A) et l'amphotéricine B (B).

2.1.2 Les dérivés azolés

Il s'agit de molécules de synthèse issues de la modification du noyau azolé. Ce groupe d'antifongiques a en commun un noyau azolé contenant deux atomes d'azote (imidazolé) ou trois atomes d'azote (triazolé) (Odds et al, 2003).

Le kétoconazole est un antifongique imidazole caractérisé par la présence d'un noyau azolé (Figure 5), il est lipophile, pratiquement insoluble dans l'eau (Winnicka et al, 2012), soluble dans les solvants organiques comme l'éthanol, DMSO, DMF (dimethyl formamide) (Waugh, 2008).

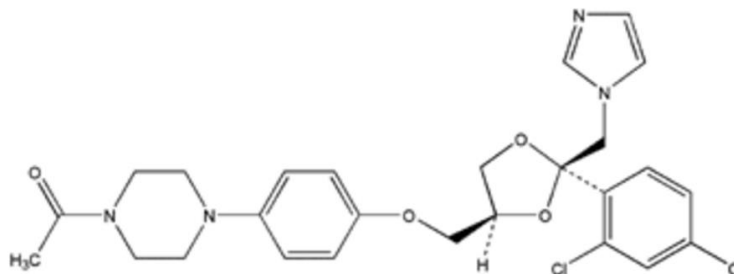


Figure 5 : Structure du Kétoconazole (Perry et al, 2003).

Le kétoconazole est l'un des antifongiques administrés par voie orale dans le traitement des infections superficielles et profonds (Sugar et al, 1987), il est utilisé aussi par voie topique. Il bloque l'activité d'enzyme lanostérol 14 α -demethylase (cytochrome). Il inhibe la biosynthèse du l'ergostérol qu'est nécessaire à la formation du membrane fongique (Odds, 2003). Le kétoconazole inhibe la transformation du *C. albicans* de la forme blastospore à la forme mycélienne.

2.1.3 Les dérivés pyrimidiques

Le plus connu d'entre eux est la 5-fluorocytosine (5-FC). Il s'agit d'un dérivé fluoré de la pyrimidine, substance hautement soluble dans l'eau, qui peut être administrée par voie orale ou veineuse (Legane, 2007). En clinique, la 5-FC a jusqu'alors été communément utilisée en combinaison avec l'AmB afin d'obtenir une interaction synergique plus efficace pour lutter contre les infections fongiques. Or, il semblerait que cette combinaison ait entraîné la minimisation de la détection de l'émergence de phénomènes de résistance associés à l'utilisation de la 5-FC (Legane, 2007).

2.1.4 Les échinocandines

Le plus connu est la caspofungine. Les échinocandines sont des lipopeptides amphiphiles semisynthétiques, comprenant un noyau hexapeptide cyclique et une chaîne latérale lipidique.

La caspofungine est soluble dans l'eau et non absorbée par voie orale, mais injectée par voie veineuse (Legane, 2007). Les échinocandines se différencient des autres antifongiques par leur mode d'action original. En effet, elles inhibent la synthèse de la paroi fongique (Odds, 2003)

2.2 Les effets indésirables des antifongiques

2.2.1 Les polyènes

Les effets indésirables habituels sont peu dangereux, mais rendent le traitement inconfortable (céphalées, fièvres, troubles digestifs...). Parfois, des réactions allergiques rares peuvent mener au choc anaphylactique. Toutefois, l'AmB présente une toxicité élevée notamment d'ordre rénal. Ainsi, au cours d'un traitement prolongé on voit apparaître des lésions chroniques localisées au niveau du tubule pouvant aboutir à une insuffisance rénale (Zager ,2000). Elle nécessite une adaptation posologique et une surveillance régulière de la fonction rénale. Une toxicité veineuse quasi permanente est constatée, les toxicités hématologique, hépatique et

neurologique sont rapportées de façon plus exceptionnelle. De nouvelles formes galéniques d'AmB vectorisées par des lipides ont été développées. Sous formulation lipidique, la néphrotoxicité est amoindrie en raison d'une interaction mineure avec les cellules de l'hôte (Adler,1994. Sabra et al ,2001), et il semblerait que l'efficacité de cette formulation soit supérieure à la précédente (Ostrosky,2003). D'autres formulations sont en cours d'étude, notamment une combinaison de l'AmB avec un tétrapeptide immunomodulateur (tuftsin), capable d'augmenter les fonctions immunitaires des macrophages, des neutrophiles et des monocytes, et qui a déjà fait ses preuves in vivo chez un modèle murin (Khan et Owais,2006).

2.2.2 Les dérivés azolés

La tolérance de ces traitements reste bonne, avec seulement quelques troubles digestifs et de rares réactions cutanées. Leur toxicité est surtout hépatique, avec une élévation du taux des transaminases. Les dérivés imidazolés sont de nos jours clairement remplacés par les triazolés tels que le fluconazole ou le voriconazole. Avec l'AmB, les mutations vers la résistance, spontanées ou sous traitement, restent exceptionnelles et négligeables en pratique.

En revanche, chez les dérivés azolés, et chez les triazolés tels que le fluconazole ou le voriconazole, on voit apparaître après traitement des souches de *Candida* résistantes à ces produits, comme notamment *Candida glabrata* (Miyazaki et al., 2006. Goldman et al., 2004).

L'efficacité du kétoconazole est limitée dans le traitement de la méningite et faible pour les patients immunodéprimés (Odds 2003).

2.2.3 Les dérivés pyrimidiques

Le problème de résistance, associé à l'utilisation de la 5-FC en monothérapie, a récemment pu être mis en évidence dans plusieurs études (Hope et al., 2006). Bassetti et al., 2007). Outre des troubles digestifs, la 5-FC est associée à une toxicité hépatique et hématologique.

2.2.4 Les échinocandines

Il ne semble pas exister de toxicité dose-limitante pour la caspofungine (Legane, 2007).

3. Généralités sur les algues rouges (Rhodophycées)

Les Rhodophytes ou algues rouges forment un groupe très diversifié. Ces algues doivent leur couleur à la présence de plastes roses dans lesquels un pigment rouge, la phycoérythrine, est associé à plusieurs autres pigments dont les chlorophylles. La plupart de ces algues rouges sont pluricellulaires et marines, mais il existe quelques formes unicellulaires et quelques unes vivent également en eau douce. Les algues rouges sont divisées en deux groupes : celui des Bangiophycées (qualifiées de primitives) et celui des Floridéophycées (plus complexes). Elles se distinguent généralement par leur cycle de reproduction particulièrement complexe. (Garon-Lardiere. S, 2004).

3.1. Classification

Les algues rouges sont connues par la complexité de leur cycle de vie. La majorité des espèces possède trois phases pluricellulaires : une phase gamétophytique haploïde et deux phases sporophytiques diploïdes. L'une des phases sporophytiques (tétrasporophytes), produit par moise des spores (tétraspores) qui germent en donnant des gamétophytes mâles ou femelles. Les gamétophytes mâles libèrent des spermaties (gamètes non flagellées), qui seront transportées par les courants jusqu'aux cellules reproductrices femelles portées par les gamétophytes femelles.

3.2 Rôle bioécologique des algues

Comme indicateurs écologiques, les algues présentent plusieurs avantages intrinsèques : elles sont benthiques, et donc peuvent servir à caractériser les conditions, parce qu'elles agissent comme bioaccumulateurs en concentrant les composées à des teneurs dépassant de plusieurs ordre de grandeur celles de l'eau de mer ambiante, les algues ont été utilisées pour surveiller dans les eaux côtières, la pollution par des métaux lourds, hydrocarbures, pesticides, PCB, enduits préservatifs, éléments radioactifs, nutriments (eutrophisation) et nombreux autres composés (Belmokhtar Mansouria. 2012).

On estime que sur notre planète, l'activité photosynthétique est à plus de 90% le fait des algues marines, constituant ainsi notre principale source d'oxygène. De nombreuses populations des régions côtières utilisent quotidiennement les algues marines pour leur alimentation. La propriété physiologique des algues qui consiste à concentrer dans leurs cellules des oligo-éléments contenus dans l'eau est désormais utilisée à des fins diététiques ou en thalassothérapie. Mais l'exploitation industrielle des algues est essentiellement liée à l'extraction de leurs phycocolloïdes,

polysaccharides constituant la paroi des cellules, aux propriétés texturantes. On distingue ainsi les agars et les carraghénanes, extraits des algues rouges, des alginates, extraits des algues brunes.

Les principales applications de ces phycocolloïdes sont dans le domaine de l'agroalimentaire, mais également dans des domaines variés tels que celui de la cosmétologie ou encore de l'industrie des peintures. (Garon-Lardiere. S, 2004).

3.3 Principales utilisations

Les algues sont exploitées industriellement tant dans l'alimentation que dans l'agriculture, la médecine et toutes les formes d'industrie (Naegelé et Naegelé, 1967). La quantité d'algues produites annuellement par culture ou récoltées dans le monde est de l'ordre de neuf millions de tonnes d'algues fraîches. (Marfaing et Lerat, 2007; Dhargalkat et Verlecar, 2009).

3.3.1 Utilisation alimentaire

Les algues sont consommées en Asie depuis l'aube de l'humanité (Burtin, 2003; Marfaing et Lerat, 2007). En Occident, cette consommation directe d'algues est plus récente. Des études épidémiologiques menées en Asie mettent en évidence une incidence plus faible des cancers du sein, du côlon et de la prostate liée à la consommation régulière d'algues. Ces résultats seraient en faveur du rôle possible de facteurs nutritionnels multiples, en particulier liés à la présence simultanée dans les algues de différents nutriments comme les protéines, polysaccharides plus ou moins sulfatés, minéraux et oligoéléments mais également métabolites secondaires tels que les polyphénols, caroténoïdes, stérols et bétaines (Marfaing et Lerat, 2007).

3.3.2 Utilisation industrielle

Si les algues sont utilisées à l'état naturel comme produit final pour l'alimentation et l'agriculture, c'est surtout leurs dérivés qui ont pris un immense intérêt industriel: ce sont les alginates, l'agar-agar et les carraghénanes (Naegelé et Naegelé, 1967). La forte affinité de ces polysaccharides à l'eau, les a qualifiés d'hydrocolloïdes (Venugopal, 2009). Ils sont extraits de différentes macroalgues rouges et brunes (Naegelé et Naegelé, 1967; Barsanti et Gualtieri, 2006; Venugopal, 2009). Ces hydrocolloïdes jouent un rôle important comme agents gélifiants, épaississants, texturants, stabilisants et émulsifiants (Venugopal, 2009).

3.3.3 Utilisation agricole

Une autre utilisation intéressante des algues, pratiquée de longue date et fort répandue est celle du goémon, comme engrais formé principalement d'algues

brunes: les Fucus et les Laminaires (Naegelé et Naegelé, 1967). La biodisponibilité de quantités adéquates de potassium, d'azote, d'hormones végétales et de micronutriments, la teneur élevée en matière organique, notamment en fibre, ainsi que la forme soluble dans l'eau des éléments minéraux et oligo-éléments dans les algues font d'elles un excellent engrais (Venugopal, 2009). La pulvérisation d'engrais liquide sur les plantes, technique récemment adoptée, a augmenté l'efficacité d'absorption des nutriments par les plantes (par les feuilles) dans les 10 à 15 minutes de son application (Dhargalkar et Pereira, 2005).

3.3.4 Utilisations médicale et pharmaceutique

Les pays maritimes ont eu recours aux algues comme vermifuge, anesthésique et pommade pour le traitement de la toux, des blessures, la goutte et le goitre (Dhargalkar et Pereira, 2005). Sur le marché pharmaceutique environ 40 médicaments sont déjà fabriqués à partir de matières chimiques d'algues. En ce qui concerne l'agar-agar son usage est répandu dans la préparation de milieux de cultures nécessaires pour la microbiologie. Il est aussi employé avec succès dans le traitement de la constipation. En pharmacologie, il est employé comme agent émulsionnant dans l'homogénéisation des huiles et comme l'agar, c'est un hémostatique efficace. (Naegelé et Naegelé, 1967).

3.4 Le genre *Asparagopsis*

Asparagopsis est un genre d'algue rouge (*Rhodophyta*) appartenant à la classe des Florideophyceae et à la famille des Bonnemaisoniaceae. Le genre est connu pour son incertitude taxonomique et sa nomenclature dynamique. En effet, au sein du genre, huit espèces nominales ont été répertoriées parmi lesquelles quatre sont actuellement acceptées : *A. armata* Harvey, *A. taxiformis* (Delile) Trevisan de Saint-Léon, *A. sanfordiana* f. *amplissima* Setchell & Gardner et *A. svedelii* W.R.Taylor. (Guiry *et al.*, 2014). L'algue sur laquelle nos recherches ont porté, *Asparagopsis armata*, appartient à la classe des algues rouges (*Rhodophyta*). Ont été reconnus depuis la fin des années 1800 pour être une riche source d'halogènes, en particulier le brome et l'iode. *Asparagopsis armata* a été décrite pour la première fois sur la côte ouest australienne (Harvey, 1854) et est également présente naturellement en Nouvelle-Zélande (Adams 1994). L'espèce est connue pour avoir été introduite dans le nord-est de l'Atlantique et en Méditerranée dans les années 1920, probablement depuis l'Australie (Feldmann & Feldman 1939, Mineur *et al.* 2010). (Laury Dijoux, 2014).

3.4.1 Description

Belles touffes, rose pâle, au contour pyramidal, atteignant parfois 30 cm de haut. Axe, cylindriques à la base, diversement ramifiés; le thalle porte de très nombreux ramules, surtout dans sa partie supérieure, ce qui lui donne un aspect caractéristique d'Asparagus. Mais surtout présence de rameaux épineux, en forme de harpon, de quelques centimètres de long. Les thalles sont des gamétophytes; cystocarpes ovoïdes de 2 mm de diamètres. Les tetrasporophytes très différents morphologiquement étaient désignés autrefois sous le nom de «*Falkenbergia rufolanosa* ». C'est une espèce annuelle, infralittorale, photophile, épiphyte sur d'autres algues, originaire d'Australie et de Nouvelle Zélande (Boudouresque et al, 2006 ; J. Cabioc'h et al., 2006).



Figure 6: *Asparagopsis armata* (source : www.nonnativespecies.org).

3.4.2 Caractéristiques d'identification

Algue rouge caractérisée par deux stades morphologiquement différents au cours de son développement, à savoir un stade gamétophyte et un stade tétrasporophyte. Ses principaux stolons nus et cylindriques (mesurant 1 mm de large, 200 mm de long) sont ramifiés de manière irrégulière et présentent des frondes touffues. Ses rameaux inférieurs sont longs et munis de crochets en forme de harpon.

3.4.3 Habitat et éléments d'identification sur le terrain

Au stade gamétophyte, elle est de couleur pâle rose violacé et elle connaît une dégénération rapide hors de l'eau, devenant nettement orange. Elle se développe en tant qu'algue épiphyte fixée sur d'autres espèces d'algues, surtout la *Corallina sp.* Au stade tétrasporophyte, c'est une algue rouge brunâtre ramifiée et filamenteuse, formant des touffes cotonneuses denses de 15 mm de diamètre. Généralement, celle

algue se développe sur les fonds rocheux au niveau de l'étage infralittoral, de la surface jusqu'à 40 m de profondeur.

3.4.4 Utilisation

Asparagopsis armata à des composés organiques halogènes volatiles comme l'iode, chlorés et bromés qui sont des propriétés antifongique et antimicrobienne (Garon-Lardiere.S, 2004).

3.4.5 Taxonomie

Les algues rouges, ou Rhodophycées, sont très diversifiées et regroupent entre 5000 et 6000 espaces réparties dans environ 680 genres. Elles comprennent deux sous-divisions, les bangiophycées, et les floridéophycées dont l'organisation végétative (Van den hoek et al., 1995) est différente, les premières pouvant être qualifiées de « primitives ». *Asparagopsis armata* Harvey (Harvey, 1855), est une algue rouge marine pluricellulaire, dont la taxonomie complète est suivante :

Division : Rhodophyta

Classe : Rhodophyceae

Sous –classe : Florideophyceae

Ordre : Bonnemaisoniales

Famille : Bonnemaisoniaceae

Genre : *Asparagopsis*

Espèce : *Asparagopsis armata*

3.4.6 Reproduction

Dans le cas d'*Asparagopsis*, la reproduction se fait suivant un cycle trigénétique (alternance de trois générations) : La première génération est sexuée, et se présente sous forme de gamétophytes à n chromosomes (haploïdes). Le gamète femelle demeure hébergé par le gamétophyte et l'œuf issu de la fécondation engendre, sur le gamétophyte porteur, une génération parasite à développement réduit : le carposporophyte (deuxième génération, asexuée) (Cabioc'h et al., 1992). Ce carposporophyte à $2n$ chromosomes formera des carpospores qui germeront pour donner la troisième génération, ou tétrasporophyte, diploïde, et qui fournit des spores (tétraspores) dont le développement génèrera à nouveau des gamétophytes. Dans notre cas le cycle est trigénétique hétéromorphe, le tétrasporophyte étant très différent des gamétophytes. L'algue *Asparagopsis armata* représente la phase gamétophyte d'*Asparagopsis*, alors que *Falkenbergia rufonala* est la génération tétrasporophytique de cette algue. Ces deux générations sont dissemblables

morphologiquement, ce qui est à de leur appellation différente, puisque pendant longtemps elles ont été prises pour des espèces distinctes. (Garon-Lardiere. S, 2004).

En fin, il existe un autre type de propagation de l'espèce *Asparagopsis*. Il s'agit de la multiplication végétative qui consiste à générer, à partir d'une partie du thalle qui se détache et se fixe ailleurs, un nouvel individu. (Garon-Lardiere. S, 2004).

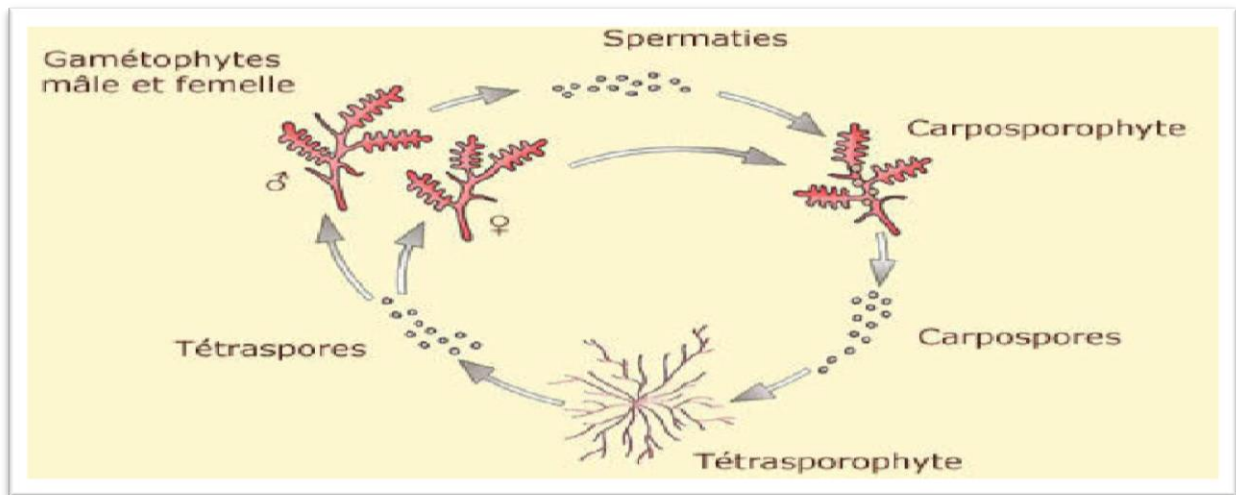


Figure 7: Cycle de reproduction *Asparagopsis armata*.

3.4.7 Cytologie

Asparagopsis armata, phase gamétophytique d'*Asparagopsis*, est une espèce annuelle. Cette algue photophile se développe au niveau d'infralittoral supérieur, entre la surface et dix mètres de profondeur, dans des zone modérément battus (mode abrité) (Cabioc'h *et al.*, 1992). Elle est le plus souvent épiphyte d'autre algue, et colonise facilement les substrats artificiels. (Garon-Lardiere. S, 2004). Son thalle se présente sous forme de touffes roses au contour pyramidal de 15 à 30 cm de long. Il est ramifié et est constitué par une alternance de rameaux longs à croissance indéfinie, de rameaux courts, encore appelés brachyblastes, et de rameaux épineux, en forme de « harpon », par l'intermédiaire desquels les frondes d'*Asparagopsis armata* s'accrochent aux algues environnantes. Ces deux dernies rameaux ont une croissance limitée (Figure 2).

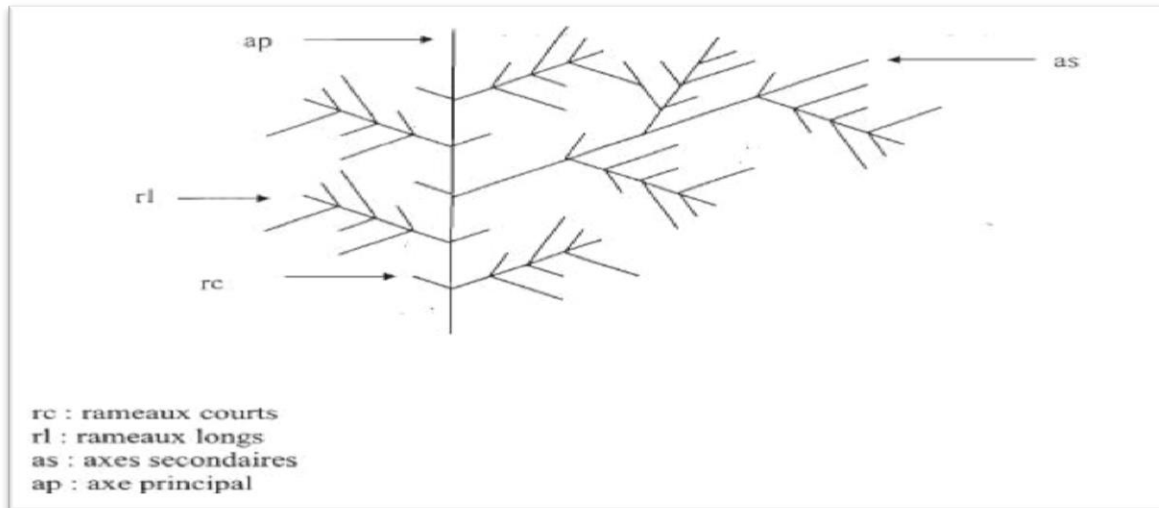


Figure 8 : Ramification du thalle chez *Asparagopsis armata* (Bonin et Hawkes1987).

Les rameaux longs naissent à partir d'une cellule initiale terminale (apicale) qui génère une file de cellule axiale très allongées constituant le filament axial. La structure du thalle uni axiale est donc formée par un tube creux, constitué par ce filament axial et limité par un cortex cellulaire dense (Feldmann et Feldmann, 1939). La ramification des rameaux longs est générée par le cloisonnement oblique des cellules axiales, donnant naissance à deux cellules péri axiales opposées. Chacune va alors générer un filament axial latéral qui va se développer soit en rameaux courts pour l'un, soit en un nouveau rameau long à croissance indéterminée ou axe secondaire pour l'autre, ce dernier ressemblant à l'axe principal (Bonin et Hawkes, 1987; Feldmann et Feldmann, 1939 Womersley, 1996). Les rameaux courts (brachyblastes), quant à eux, ont une structure plus simple (Feldmann et Feldmann, 1942). Ils sont formés d'une seule file de cellules qui se divisent ensuite par des cloisons parallèles à l'axe du rameau pour donner naissance à une cellule centrale étroite (axe du brachyblaste) et à trois cellules plus large entourant le filament axial et constituant les cellules péricentrales. Ces dernières ne sont pas disposées toutes les trois au même niveau, Mais alternent régulièrement. Enfin, les rameaux épineux sont généralement disposés par paire à la base des axes secondaires, et sont produits par des cellules axiales successives. Leur structure est identique à celle des rameaux longs, mais ils sont assimilés à des rameaux à croissance définie.

Matériels et méthodes

1. Matériels

1.1 Matériel biologique

L'évaluation de l'activité antifongique de l'extrait dichlorométhane (EDC) de l'algue marine rouge *Asparagopsis armata* a été faite sur la souche de référence *Candida albicans* (IP 444). Cette souche est fournie par le Laboratoire des Produits Naturels de l'Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen par le Docteur Belyagoubi Larbi. La souche fongique est conservée à 4°C dans des tubes à base de gélose nutritive par picure centrale.

L'algue marine rouge *Asparagopsis armata* a été récoltée en mois de mars 2019 au niveau de la cote marine de Salamandre de la Wilaya de Mostaganem. Après séchage à l'abri des rayons solaires, afin de préserver au maximum l'intégrité des molécules, les échantillons d'algue marine sont broyés légèrement à l'aide d'un mortier. La poudre algale est conservée dans un flacon en verre à l'abri de la lumière (Figure 8).



Figure 9 : L'algue marine rouge *Asparagopsis armata* récoltée de la cote marine de Salamandre (35°55'04.49 N ; 0°03446.80 E), Mostaganem, Algérie.

1.2 Les produit chimiques et milieux de culture

Le méthanol (99.5%) et le DMSO sont utilisés comme solvants pour préparer des solutions de nystatine (10 mg/mL) et de l'extrait algal, respectivement. La sensibilité de la souche *Candida albicans* est vérifiée à l'aide de la nystatine qui est un antifongique polyénique.

La culture de la levure *Candida albicans* est réalisée dans le milieu solide Sabouraud. L'eau physiologique est utilisée pour la préparation de l'inoculum.

2. Méthode

2.1 Préparation de l'extrait dichlorométhane de l'algue marine rouge *A. armata*

10 g d'algue marine rouge séchée et broyée sont introduites dans un flacon en verre contenant 100 mL de dichlorométhane.

Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le contenu du flacon est filtré deux fois puis le solvant est évaporé à sec à l'aide d'un Rotavapeur réglé à 45°C. Le résidu sec est solubilisé dans un volume de DMSO approprié pour avoir une solution d'extrait algal ayant une concentration finale de 300 g/L qui sera conservé dans un tube en verre placé à 4°C.

Le rendement d'extraction (%) est calculé selon la formule suivante : Nous pouvons déterminer le rendement en extrait sec en calculant la perte de poids en pourcentage de la matière sèche de départ : $Rdt (\%) = [P_1 - P_2 / P_3] \times 100$ où : P_1 : Poids du ballon après évaporation ; P_2 : Poids du ballon avant évaporation (ballon vide) ; P_3 : Poids de la matière végétale sèche de départ.

2.2 Test de sensibilité de la souche

La sensibilité de la levure *Candida albicans* (IP444) est déterminée par la mesure de l'effet de la nystatine à différentes concentrations sur milieu sabouraud solide par la méthode de disques et de puits. Dans des boîtes de Pétri préalablementensemencées avec un inoculum d'une DO de 0.1 mesurée à 620 nm d'une suspension fongique on dépose à l'aide d'une pince stérile des disques de papier Whatman N°3 10 µl d'antifongique ou 30 µl par puits. Les boîtes de pétri sont incubées à 37°C pendant 48 h. Le diamètre de la zone d'inhibition (mm) est mesuré à l'aide d'un pied à coulisse.

2.3. Détermination de l'activité antifongique de l'extrait DC

L'activité anti-candidosique de l'extrait dichlorométhane de l'algue marine rouge (*Asparagopsis armata*) et de la nystatine sont évalué par deux méthodes de référence :

- La technique de diffusion sur milieu Sabouraud solide (méthode des disques)
- La méthode de microdilution en milieu Sabouraud liquide pour déterminer les concentrations Minimales Inhibitrices (CMI).

Il faut noter que le DMSO et le méthanol dans lesquels sont solubilisés l'extrait algal et la nystatine respectivement ne présentent aucune toxicité vis-à-vis de la levure

C. albicans.

2.3.1 Méthode de disques

Des disques de papier wattman stérile N°03 de 6 mm de diamètre imprégnés de 10 µl d'extrait dichlorométhanique de l'algue marine rouge à différentes concentrations (0.09-300 mg/mL) sont déposés à la surface d'un milieu Sabouraud préalablement ensemencé avec un inoculum d'une DO mesurée à 620 nm préparé à partir d'une culture pure de *Candida albicans*. L'un des disques est imprégné du méthanol seulement servant comme témoin négatif. Les boîtes sont incubées à 37 °C pendant 48h.

2.3.2 Méthode des puits

L'activité inhibitrice de l'extrait dichlorométhane de l'algue rouge marine *A. armata* est déterminée par la méthode des puits. Cette méthode consiste à préparer une série de boîtes de Pétri déjà ensemencées avec une suspension de la levure *C. albicans* (IP444) par écouvillonnage. Un volume de 30 µl d'extrait algal à différentes concentration est ajouté à l'aide d'une micropipette dans les puits de chaque boîte.

Dans une boîte de Pétri, le puits est rempli seulement avec du DMSO à la place d'extrait algal qui est utilisée comme témoin négatif. Les boîtes sont incubées à 37 °C pendant 48h. Les diamètres des zones d'inhibition seront mesurés à l'aide d'un pied à coulisse.

2.4 Détermination de la concentration minimale inhibitrice : CMI

La concentration minimale inhibitrice est la plus petite concentration en antifongique nécessaire pour inhiber la croissance d'une levure.

La détermination des CMI de l'ED de l'algue marine rouge est réalisée aussi selon la technique de microdilution sur microplaques stériles, tel que recommandé par le comité national pour les normes de Laboratoire Cliniques (NCCLS ,1999). 150 µl d'inoculum à 10^5 cellules par millilitre de milieu Sabouraud liquide sont ajouté dans les puits de la microplaque. 50 µl de l'extrait algal à 150 mg/mL par puits puis une série de dilution est réalisée pour avoir une concentration finale de l'extrait algal à 9 µg/mL. Les microplaques ont été incubées à 37°C pendant 24h. Dans ce test deux témoins sont réalisés un témoin négatif contenant le DMSO à la place de l'extrait algal.

Nous avons aussi déterminé la valeur de la CMI de la nystatine en utilisant le même protocole décrit précédemment.

Résultats et discussion

1. Antifongigramme

La sensibilité de la souche *Candida albicans* (IP444) a été étudiée en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition de la croissance fongique en milieu saboureau solide et ceci en présence de différente concentration de la nystatine comme antifongique standard.

D'après la Figure 9 on constate que la nystatine a un effet antifongique plus élevée sur *Candida albicans* qui augmente avec l'augmentation de la concentration de la nystatine (Tableau 1).



Figure 9 : Résultats de l'effet de la nystatine sur *Candida albicans* IP444 déterminé par la méthode de disques.

On remarque aussi que le méthanol, utilisé comme solvant, n'a aucun effet antifongique sur la levure. En présence d'une concentration finale de la nystatine à 1.5 µg/Disque, des diamètres d'inhibition d'environ 37.5 mm a été observé vis-à-vis *Candida albicans* (IP444).

La valeur de la CMI a été déterminée par les méthodes de diffusion sur disque et en milieu liquide sont respectivement, 1.25 µg/mL (0.00125 µg/Disque) et 81.25 µg/mL. D'après l'interprétation de l'antifongigramme proposée par Bonouman-Ira et al. (2011), la souche fongique de *Candida albicans* est sensible à la nystatine.

D'après Vandeputte (2008), les polyènes ont pour cible l'ergostérol, le principal composant de la membrane plasmique des champignons. Leur caractère amphotère leur permet de s'associer à la bicouche lipidique de la membrane fongique, en formant des pores ceci provoque la déstabilisation de la membrane plasmique tandis que le canal permet la fuite de composants intracellulaires, à l'origine de la lyse cellulaire. Carrillo-Munoz et al. (2006) suggèrent que les polyènes seraient capables d'induire un stress oxydatif, notamment chez *C. albicans*.

Tableau 1 : Résultats de l'effet de la nystatine sur *Candida albicans*.

Concentration de la nystatine ($\mu\text{g}/\text{Disque}$)	Le diamètre d'inhibition de candida albicans
0	6
0.0025	7
0.12	13.3
0.6	15.3
15	37.5

2. Evaluation de l'activité anti-candidosique de l'extrait algal

L'effet antifongique de l'extrait dichlorométhanique d'*Asparagopsis armata* sur la croissance de *Candida albicans* (IP444) sur milieu solide a été étudié par la méthode des puits.

Nos résultats montrent que l'extrait algal provoque une diminution de la croissance de la levure à partir de 13.50 mg/mL et que le pouvoir antifongique est proportionnel à la concentration de l'extrait algal dans le milieu de culture.

Des zones d'inhibition comprises entre 10 et 20 mm ont été observées. Cette activité antifongique est relativement similaire par rapport à celle obtenue avec la nystatine à 0.6 $\mu\text{g}/\text{Disque}$.

La CMI est définie comme étant la plus basse concentration capable d'empêcher une croissance visible de *Candida albicans* (IP444). La valeur de CMI de l'effet de l'extrait dichlorométhane de l'algue rouge *Asparagopsis armata* sur *Candida albicans* déterminé sur milieu solide est égale 2.34 mg/mL.

Les algues rouges sont capables de produire des molécules bioactives qui peuvent être utilisées dans le domaine pharmaceutique. Des études ont montré que le genre *Asparagopsis* synthétise des produits naturels divers tels que : les composés halogénés, les méthanes, les cétones, les acétates et les acrylates (Genovese et al., 2009).

D'après Bansemir et al. (2006) ces molécules peuvent être à l'origine du pouvoir antibiotique de l'extrait dichlorométhane de l'algue marine rouge *Asparagopsis armata*.

Conclusion

Aujourd'hui les algues marines occupent des habitats très diversifiés sur la surface du globe et surtout elles constituent une extraordinaire diversité. La biodiversité des algues et leurs richesses en molécules bioactives poussent les chercheurs à découvrir leur éventuelles applications biotechnologiques telle que la recherche de nouveaux antifongiques.

Candida albicans est l'une des souches fongiques les plus pathogènes rencontrées dans les milieux hospitaliers qui cause la plus part des infections nosocomiales parfois mortelles surtout chez les patients immunodéprimés. Cette levure est connue par sa bioresistance vis-à-vis des antifongiques les plus couramment utilisés dans le traitement des mycoses. Pour cela, durant cette étude nous avons pu montrer que le dichlorométhane est un solvant très approprié pour extraire des molécules capables d'inhiber la croissance de *Candida albicans* (IP 4444).

L'extrait dichlorométhane inhibe de manière significative la croissance de cette levure et que son pouvoir antifongique est corrélé avec sa concentration dans le milieu de culture. On peut suggérer que les molécules responsables de cette activité antimicrobienne est de nature hydrophobe vu la polarité faible du solvant d'extraction utilisé.

Afin de compléter cette étude, il serait envisageable de tester l'effet de l'extrait dichlorométhane sur d'autres microorganismes tels que les bactéries et les champignons pathogènes. De plus, il serait intéressant d'identifier les molécules responsables de cette activité anticandidosique pour pouvoir les utiliser après comme nouveaux agents thérapeutiques des candidoses.

Références bibliographiques

- Adler-Moore, J., AmBisome targeting to fungal infections. *Bone Marrow Transplant* 1994. 14 Suppl 5: S3-7.
- Ascioglu S., Rex J.H., de Pauw B., Bennett J.E., Bille J., Crokaert F., et al.: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus; *Clin Infect Dis* (2002) 34: 7–14.
- Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) .condidose .2014
- Attou Amina, Détermination de la Composition Chimique des Huiles Essentielles de Quatre Plantes Aromatiques de l'Ouest Algérien (Région d'Ain Témouchent) Etude de Leurs Activités Antioxydante et Antimicrobienne, 2017, Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen .
- Bassetti, M., Trecarichi, E. M., Righi, E., Sanguinetti, M., Bisio, F., Posteraro, B., Soro, O., Cauda, R., Viscoli, C. and Tumbarello, M., Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007. 58: 325-331.
- Berrahou Imene, Effet inhibiteur de quelques huiles essentielles sur *Candida albicans*, 2016, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Université TLEMEN.
- Buchbauer G (2011) A review on recent research results (2008–2010) on essential oils as antimicrobials and antifungals. A review. *Flavour Fragr J* 27: 13–39
- Cassone, A., Cell wall of *Candida albicans*: its functions and its impact on the host. *Curr Top Med Mycol* 1989. 3: 248-314.
- Choi H, Dong Gun L (2014) Antifungal activity and poreforming mechanism of astacidin 1 against *Candida albicans*. *Biochimie* 105: 58–63
- Chu, W. S., Magee, B. B. and Magee, P. T., Construction of an SfiI macrorestriction map of the *Candida albicans* genome. *J Bacteriol* 1993. 175: 6637-6651.
- Cole, G. T., Seshan, K. R., Phaneuf, M. and Lynn, K. T., Chlamyospore-like cells of *Candida albicans* in the gastrointestinal tract of infected, immunocompromised mice. *Can J Microbiol* 1991. 37: 637-646.
- Coste, A., M. D. Linas, S. Cassaing, J. Bernad, S. Chalmeton, J. P. Seguela, and B. Pipy (2002). A sub-inhibitory concentration of amphotericin B enhances candidastatic activity of interferon-gamma- and interleukin-13-treated murine peritoneal macrophages. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 49:731-740.
- Cox SD, Mann CM, Markham JL, et al. (2000) The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *J Appl Microbiol* 88:170-175
- Develoux M., Bretagne S.: *Candidoses et levures diverses*. EMC-Maladies Infectieuses (2005) 2: 119–139.
- Douglas, L. J., *Candida* biofilms and their role in infection. *Trends Microbiol* 2003. 11: 30-36.
- Dupont B. (1985). *L'écobiologie des Candida*. Laboratoire Squibb.
- El bouri Rachid. étude de l'effet fongitoxique de 37 extraits de plantes aromatiques et médicinales sur différentes espèces de *Candida* en milieu liquide, 2014, faculté de médecine et de pharmacie –RABAT
- Errol Reiss, Jean Schadomy. H, Marshall Lyon (2011). *Fundamental Medical Mycology*. ISBN 978-0-470-177791-4.
- Filler, S. G., Swerdloff, J. N., Hobbs, C. and Lucket, P. M., Penetration and damage of endothelial cells by *Candida albicans*. *Infect Immun* 1995. 63: 976-983.
- Franchomme P., 1981.- L'aromatologie à visée anti-infectieuse, *Phytomédecine*, 1 et 2, 25-47.

- Ghannoum, M. A., & Rice, L. B. (1999). Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clinical microbiology reviews*, 12(4), 501-517.
- Giordani R., Kaloustian J., Action anticandidosique des huiles essentielles :leur utilisation concomitante avec des médicaments antifongiques,2006, Université de la Méditerranée, Marseille, France
- Goldman, G. H., da Silva Ferreira, M. E., dos Reis Marques, E., Savoldi, M., Perlin, D., Park, S., Godoy Martinez, P. C., Goldman, M. H. and Colombo, A. L., Evaluation of fluconazole resistance mechanisms in candida albicans clinical isolates from HIV-infected patients in Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004. 50: 25-32.
- Guignard J.L., Bouchet P., Madulo G., Regli p (1989). *Mycologie générale et médicale. Abrégé Masson.*, , 107-120,108-109.
- Hay R.: The management of superficial candidiasis; *J. Am. Acad. Dermatol.* (1999) 40: S35–42.
- Hochedez P., Detry A., Caumes E.: *Mycoses superficielles EMC* (2007) pp: 4-1380.
- Hope, W. W., Warn, P. A., Sharp, A., Howard, S., Kasai, M., Louie, A., Walsh, T. J., Drusano, G. L. and Denning, D. W., Derivation of an in vivo drug exposure breakpoint for flucytosine against *Candida albicans* and Impact of the MIC, growth rate, and resistance genotype on the antifungal effect. *Antimicrob Agents Chemother* 2006. 50: 3680-3688.
- Horisberger, M., and M. F. Clerc. 1988. Ultrastructural localization of anionic sites on the surface of yeast, hyphal and germ-tube forming cells of *Candida albicans*. *Eur J Cell Biol* 46:444-52.
- Hoyer, L. L., Payne, T. L., Bell, M., Myers, A. M. and Scherer, S., *Candida albicans ALS3 and insights into the nature of the ALS gene family. Curr Genet* 1998. 33: 451-459.
- Hulin V., Mathot A.G., Mafart P. et Dufossé L. (1998) .Les propriétés antimicrobiennes des huiles essentielles et composés d'aromes. *Sciences des aliments*, 18: 563-582.
- Kabha Kisra , Liat Nissimov , Abed Athman , Yona Keisari, Haralambos Parolis , Leseley A. S.Parolis , RuTh M. Grue, Jutta Schlepper-Schafer , Alan R.B. Ezekowitz Dennis E. Ohman, and Itzhak Ofek (1995). Relationships among Capsular Structure, Phagocytosis, and Mouse Virulence in *Klebsiella pneumoniae*. *INFECTION AND IMMUNITY* .p.847-852 Vol.63.
- Khan, M. A. and Owais, M., Toxicity, stability and pharmacokinetics of amphotericin B in immunomodulator tuftsin-bearing liposomes in a murine model. *J Antimicrob Chemother* 2006. 58: 125-132.
- Kriengkauykiat J, Ito JI, Dadwal SS (2011) Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections. *J Clin Epidemiol* 3: 175–91
- Kumamoto, C.A., and Vines ., M.D.(2005) Contributions of hyphae and hypha-coregulated genes to *candida albicans* virulence. *Cell Microbial* 7:1546-1554.
- Lagane céline, role de l'il-13 et des ligands de ppar- γ dans la reponse anti-infectieuse des macrophages murins et des monocytes humains vis-a-vis de *candida albicans*. implication de ppar- γ .2007, universite toulouse iii .
- Marc P., Agnes M. : *Diagnostic biologique des candidoses. Revue Francophone Des Laboratoires* (Mars 2013) No 450.
- Massou S, Ahid S, Azendour H, et al (2013) Les candidoses systémiques en réanimation médicale: analyse des facteurs de risque et intérêt de l'index de colonisation. *Pathol Biol* 61: 118–12
- Massou S. et al. : Les candidoses systémiques en réanimation médicale : analyse des facteurs de risque et intérêt de l'index de colonisation. *Pathologie Biologie* (2012).

- Mayer F. : Utilisations thérapeutiques des huiles essentielles : étude de cas en maison de retraite ; Université de Lorraine faculté de pharmacie (2012) pp : 1-30.
- Mille, C., G. Janbon, F. Delplace, S. Ibata-Ombetta, C. Gaillardin, G. Strecker, T. Jouault, P. A. Trinel, and D. Poulain. (2004). Inactivation of CaMIT1 inhibits *Candida albicans* phospholipomannan beta-mannosylation, reduces virulence, and alters cell wall protein beta-mannosylation. *J Biol Chem* 279:47952-60. and insights into the nature of the ALS gene family. *Curr Genet* 1998. 33: 451-459.
- Miyazaki, T., Miyazaki, Y., Izumikawa, K., Kakeya, H., Miyakoshi, S., Bennett, J. E. and Kohno, S., Fluconazole treatment is effective against a *Candida albicans* erg3/erg3 mutant in vivo despite in vitro resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2006. 50: 580-586.
- Naganuma M., Hirose S., Nakayama Y., Nakajima K., Someya T.: A study of the phototoxicity of lemon oil; *Arch. Dermatol. Res.* (1985)278: 31-36.
- Niimi, Masakazu, Firth, Norman A., et Cannon, Richard D, (2010). Antifungal drug resistance of oral fungi. *Odontology* vol. 98, no 1, p. 15-25.
- Odds, F. C. (1979). *Candida and Candidosis*, Leicester University Press ed, London.
- Odds, F. C. (1985). Morphogenesis in *Candida albicans*. *Crit Rev Microbiol* 12:45-93.
- Odds, F. C. (2003). "Antifungal agents: their diversity and increasing sophistication." *Mycologist* 17(02): 51-55.
- Ostrosky-Zeichner, L., Marr, K. A., Rex, J. H. and Cohen, S. H., Amphotericin B: time for a new "gold standard". *Clin Infect Dis* 2003. 37: 415-425.
- Ouraini D. et al. : Activité antifongique de l'acide oléique et des huiles essentielles de *Thymus satureioides* L. et de *Mentha pulegium* L., comparée aux antifongiques dans les dermatoses mycosiques. *Phytothérapie* (2007) No 1: 6-14.
- Perry C.M et Coll (2003) phospholipomannan promotes survival of phagocytosed yeasts through modulation of bad phosphorylation and macrophage apoptosis. *J Biol Chem*. 278: 13086-13093.
- Pihet M, Marot A (2013) Diagnostic biologique des candidoses. *Rev Francoph Labo* 450: 47-61.
- Poulain, D. and Feuilhade-de-Chauvin, M., *Candidoses et levures diverses*: 1995.
- Raoult, D.(1998) .Dictionnaire de maladies infectieuses : épidémiologie, diagnostic .2-84299-036-6.
- 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.
- Ruiz-Herrera, J., Elorza, M. V., Valentin, E. and Sentandreu, R., Molecular organization of the cell wall of *Candida albicans* and its relation to pathogenicity. *FEMS Yeast Res* 2006. 6:14-29.
- Sabra, R., Zeinoun, N., Sharaf, L. H., Ghali, R., Beshara, G. and Serhal, H., Role of humoral mediators in, and influence of a liposomal formulation on, acute amphotericin B nephrotoxicity. *Pharmacol Toxicol* 2001. 88: 168-175.
- Salerno, C., Pascale, M., Contaldo, M., Esposito, V., Busciolano, M., Milillo, L., Guida, A., Petrucci, M., Serpico, R. (2011). *Candida*-associated denture stomatitis. *Med Oral*.
- Samaranayake L.P, Fidel P.L., Naglic J.R., Sweet S.P., Teanpaisan R., Coogam M.M., Blignaut E. and Wanzala P., (2002) fungal infections associated with HIV infection. *Oral Dis*; 2:151-160.
- Sardi JC, Almeida AM, Mendes Giannini MJ (2011) New antimicrobial therapies used against fungi present in subgingival sites a brief review. *Arch Oral Biol* 56: 951-9
- Senet J.M., Robert R. (1995) Physiopathologie des candidoses . *Jour. Mycol. Méd.*, Vol 5, 145-166.

- Sheehan D.J., Hitchcock, C.A. and Sibley C.M.: Current and emerging azole antifungal agents Clin. Microbiol. Rev (1999) 12(1) : 40–79.
- Smith C.K., Moore C.A., Alahi E.N., Smart Â.T., Hotchkiss S.A.: Human skin absorption and Metabolism of the contact allergens, cinnamic aldehyde and cinnamic alcohol. Toxicol. Appl. Pharmacol. (2000)168: 189-99.
- Staebell, M., and D. R. Soll(1985). Temporal and spatial differences in cell wall expansion during bud and mycelium formation in *Candida albicans*. J Gen Microbiol 131:1467–80.
- Sugar, A., S. Alsip, et al. (1987). "Pharmacology and toxicity of high-dose ketoconazole." Antimicrobial agents and chemotherapy 31(12): 1874-1878.
- Valnet J., Duraffourd C.H., Duraffourd P. & Van Hoof L., 1978.- L 'aromatogramme : nouveaux résultats et essais d'interprétation sur 268 cas cliniques, Plant, Med, Phytothérapie, 12, 43-52.
- Vaubour Doll , M(2006).Parasitologie et mycologie (tome 3) .978-2-915585-40-7.
- Vazquez J.A., Sobel J.D.: Mucosal candidiasis; Infect Dis Clin North Am (2002) 16: 793–820.
- Vazquez J.A.: Invasive oesophageal candidiasis: current and developing treatment options. Drugs (2003) 63:971–89.
- Waugh Christine D. (2008). Le kétoconazole. xPharm: La référence complète Pharmacologie Pages 1-6
- Winnicka, K., M. Wroblewska, et al. (2012). "Hydrogel of ketoconazole and PAMAM dendrimers: Formulation and antifungal activity." Molecules 17(4): 4612-4624.
- Yanisse Siham, recherche et évaluation de l'activité antifongique des extraits de plantes aromatiques et médicinales en milieu solide, 2013, faculte de medecine et de pharmacie -RABAT.
- Zager, R. A., Polyene antibiotics: relative degrees of in vitro cytotoxicity and potential effects on tubule phospholipid and ceramide content. Am J Kidney Dis 2000. 36: 238-249
- Carrillo-Muñoz, A. J., G. Giusiano, P. A. Ezkurra, and G. Quindós. 2006. Antifungal agents: mode of action in yeast cells. Rev. Esp. Quimioter. 19:130-139.
- Vandeputte P. (2008). Mécanismes moléculaires de la résistance aux antifongiques chez *Candida glabrata*. Interactions entre organismes. Université d'Angers. Français.
- Bonouman-Ira V, Angora E, Djohan V, Vanga-Bosson H, K Sylla-Thanon, Beourou S, Touré AO, Faye-Ketté H, Dosso M, Koné M. 2011. Profil de résistance des *Candida non albicans* à Abidjan en 2011. Resistance of *Candida albicans* in Abidjan in 2011, *Revue Bio-Africa*, 9: 27-31.
- Bounab, S., Lograda, T., Ramdani, M., Chalard, P., and Figueredo, G. 2017. Phytochemical investigations and antibacterial and antioxidant properties of *Thymelaea microphylla* essential oil. *Indian Research Journal of Pharmacy and Science*; 15 : 1205-1215.
- Dahamna, S., Dehimi, K., Merghem, M., Djarmouni, M., Bouamra, D., Harzallah, D., Khennouf, S. 2015. Antioxidant, Antibacterial and Hypoglycemic Activity of Extracts from *Thymelaea microphylla* Coss. et Dur, *International Journal of Phytocosmetics and Natural Ingredients*, 2: 15.
- Daoudi, F. 2015. Analyse chimique et propriétés biologiques des huiles essentielles de *Chiliadenus rupestris* et *Thymus coloratus* (Zaater) de la région de Tlemcen. Université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen. Mémoire Master en Chimie. 69pages.

Annexe

Annexe 01 : composition de milieu Sabouraud solide .

Peptone	10g/l
D(+)- glucose	40 g/l
Agar	15 g/l

Ph 5.6 ± 0.2 à 37°C

Composition de milieu de culture : Sabouraud liquide

Caséine peptone	5 g
Extrait de levure	5 g
Glucose	20 g
Hcl	Qlq goutte
Tween 80	1 %
PH	5.6
Eau distillé	1000 ml

ملخص: المبيضات البيضاء هي مسببة مرضية انتهازية مستوطنة تشارك في العديد من الإصابات. في هذا العمل قمنا بتقييم الحساسية. جذبت منتجات الطحالب البحرية الطبيعية انتباه العديد من الباحثين مؤخرًا كمصدر لعوامل مضادات الميكروبات الجديدة. كان الهدف الرئيسي من هذا العمل هو تقييم التأثير المضاد للتأثير لاستخلاص ثنائي كلورو ميثان من نبات الهليون باستخدام طرق نشر الوسائط الصلبة. تظهر نتائج anfangigram أن المبيضات البيضاء (IP 444) حساسة للنيساتين. قيمة MIC للنيساتين التي تحددها طريقة التخفيف الجزئي هي 81.25 ميكروغرام / مل. إن مستخلص ثنائي كلورو ميثان من *Asaragopsis armata* عند 13.5 ملغم / مل يمارس منطقة تثبيط عالية يبلغ قطرها حوالي 20 مم تم الحصول عليها باستخدام طريقة نشر sabouraud الصلبة. وكان الحد الأدنى لتركيز المثبط 2.34 ملغ / مل. وبالتالي فإن الطحالب الحمراء البحرية *Asparagopsis armata* هي مصدر طبيعي واعد لمضادات الفطريات الجديدة لعلاج داء المبيضات.

الكلمات المفتاحية: مضاد للفطريات ، المبيضات البيضاء ، ثنائي كلورو ميثان ، IMC.

Résumé : *Candida albicans* est un pathogène opportuniste nosocomial impliqué dans de nombreuses infections. Dans ce travail nous avons évalué la sensibilité. Les produits naturels issus des algues marines ont attiré plus récemment l'attention de plusieurs chercheurs en tant que source de nouveaux agents antimicrobiens. L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'effet anticandidosique de l'extrait de dichlorométhane d'*Asparagopsis armata* en utilisant les méthodes de diffusion en milieu solide. Les résultats de l'anfangigramme montrent que *Candida albicans* (IP 444) est sensible à la nystatine. La valeur de la CMI pour la nystatine déterminée par la méthode de microdilution est 81.25 µg/mL. L'extrait de dichlorométhane d'*Asaragopsis armata* à 13.5 mg/mL exerce une zone d'inhibition élevée d'un diamètre d'environ 20 mm obtenu avec la méthode de diffusion en milieu sabouraud solide. La concentration minimale inhibitrice était de 2.34 mg/mL. L'algue marine rouge *Asparagopsis armata* est donc une source naturelle prometteuse de nouveau antifongique pour le traitement des candidoses.

Mots clés : *Asparagopsis armata*, antifongique, *Candida albicans*, dichlorométhane, CMI.

Abstract : *Candida albicans* is a nosocomial opportunistic pathogen involved in many infections. In this work we have evaluated the sensitivity. Natural marine algae products have recently attracted the attention of many researchers as a source of new antimicrobial agents. The main objective of this work was to evaluate the anticandidosic effect of dichloromethane extract of *Asparagopsis armata* using solid media diffusion methods. The results of the anfangigram show that *Candida albicans* (IP 444) is sensitive to nystatin. The MIC value for nystatin determined by the microdilution method is 81.25 µg / mL. The dichloromethane extract of *Asaragopsis armata* at 13.5 mg / ml exerts a high inhibition zone with a diameter of approximately 20 mm obtained with the solid sabouraud diffusion method. The minimum inhibitory concentration was 2.34 mg / mL. The marine red alga *Asparagopsis armata* is therefore a promising natural source of new antifungal for the treatment of candidiasis.

Keywords : *Asparagopsis armata*, Antifungal, *Candida albicans*, dichloromethane, IMC.