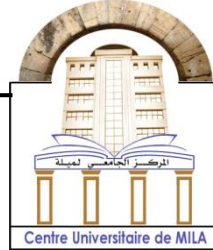


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



N° Ref :

Centre Universitaire Abdelhafid BOUSSOUF- Mila

Institut des Sciences de la Nature et de la Vie

Département des Sciences Biologiques et Agricoles

Mémoire préparé en vue de l'obtention du diplôme de

Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Microbiologie Appliquée

Thème :

Les métabolites secondaires des bactéries lactiques en tant qu'agents antifongiques

Présenté par :

- BELBEKKOUCHE Manal
- SEHIBI Ilham

Devant le jury :

HARRICHE Ouahiba
BOUSBIA Sabri
HADEF Sawsen

MAA
MCA
MCB

Président
Examineur
Promoteur

Année Universitaire : 2024/2025

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Remerciements

Avant toute chose, nous rendons grâce à Dieu, source de lumière et de persévérance, pour nous avoir donné la santé, la patience et la détermination nécessaires pour accomplir ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à notre encadreur, [HADEF SAWSEN], pour son accompagnement précieux tout au long de ce mémoire. Ses conseils avisés, sa disponibilité et ses orientations rigoureuses ont été d'une aide indispensable. Nous garderons un souvenir marquant de ses remarques constructives et de son engagement à nous aider à progresser.

Un merci infini à nos parents pour leur amour, leur soutien sans faille et leurs sacrifices qui nous ont permis d'arriver jusqu'ici. Leur confiance en nous a été notre moteur dans les moments difficiles.

Nous remercions chaleureusement les membres du jury pour l'attention qu'ils portent à ce travail, ainsi que pour leurs critiques et suggestions qui enrichiront notre réflexion. Leur expertise est pour nous un honneur.

Notre gratitude s'étend également à tous ceux qui nous ont soutenu de près ou de loin : enseignants, collègues, amis et proches.

Avec toute notre sincérité,

[ILHAM MANAL].



Dédicaces

*Puisse ce travail, empreint de mon engagement et de mes aspirations,
être un hommage vibrant et sincère à ceux et celles dont l'amour, le
soutien et l'inspiration ont façonné la personne que je suis et la
concrétisation de ce rêve.*

*Je dédie ce travail, fruit de mes efforts et de ma passion,
À Dieu Tout-Puissant, source inépuisable de ma force et de ma
persévérance.*

À mes très chers parents, piliers de ma vie,

À toutes mes sœurs, Hanane, Zahra, Amel

,À tous mes frères, spécialement à toi kamal

À mes coups de cœur, ma joie et ma lumière : Tayeb Amine, Amani, Aya,

Mostapha, Sirine, Yazen, Ahmed et Adem.

Aux femmes de mes frères, Chafya et Zaynep

,À mes besties, Imane et Ilham.Chourouk, et yasmin

A ma collègue de travail «manel» et sa famille «belbekouche»

Mimi.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à : Celui qui m'a indiqué la bonne voie en me rappelant que la volonté fait toujours les grands hommes et femmes « mon Père »

Celle qui a attendu avec patience le fruit de sa bonne éducation « ma Mère »

A Mes frères « Achraf , Zyad,Sif Eddine»

A Ma très chère soeur « Takwa»

A la joie de notre maison « Abd Arahman----e

A ma collègue de travail «Ilham» et sa famille «Sehibi»

A mes copines : Aya,Nihad,Lina,Abir,Ikram et Lilia

A mes chères et précieuses cousines, les filles de ma tante

Ratiba,Nawel,Hawa,houda

A ma grand-mère Dhawiya qui m'a élevée, qu'Allah lui fasse miséricorde et l'accueille dans Son vaste paradis.

MANEL

Résumé

Ce mémoire explore le rôle antifongique des métabolites secondaires produits par les bactéries lactiques (BL), en mettant en lumière leur potentiel en tant qu'alternative naturelle aux antifongiques synthétiques.

La première partie est consacrée aux bactéries lactiques, leur classification, habitats, métabolismes (énergétique, protéique, lipidique...), et leur intérêt en microbiologie alimentaire et médicale. Ces bactéries, telles que *Lactobacillus*, *Lactococcus*, ou *Streptococcus*, sont connues pour produire divers métabolites bioactifs (acides organiques, bactériocines, exopolysaccharides...) aux propriétés antimicrobiennes.

La deuxième partie aborde les champignons : leur classification, écologie, pathogénicité, et la problématique croissante de résistance aux antifongiques chimiques (azoles, échinocandines...). Elle met en évidence les enjeux de santé publique et les limites des traitements actuels.

Enfin, la troisième partie présente les différents métabolites antifongiques produits par les BL (ex. : acide phényllactique, nisine, kéfirane, diacétyl, H₂O₂...), leurs mécanismes d'action sur les champignons (altération de la membrane, inhibition de la croissance, interférence métabolique...), et leurs applications concrètes dans les domaines de l'agroalimentaire (biopréservation), de la santé (traitements alternatifs) et de l'agriculture (biocontrôle).

Ce travail met en lumière l'importance croissante des approches biologiques dans la lutte contre les contaminations fongiques et propose les BL comme une piste prometteuse et durable pour remplacer ou compléter les antifongiques traditionnels.

Mot clé: *Bactéries lactiques (LAB), Métabolites secondaires, Activité antifongique*

الملخص

يتناول هذا البحث الدور المضاد للفطريات الذي تلعبه المستقلبات الثانوية التي تنتجها بكتيريا حمض اللاكتيك (LAB) ، مع تسليط الضوء على إمكانياتها كبديل طبيعي لمضادات الفطريات الكيميائية.

تتناول الجزء الأول بكتيريا حمض اللاكتيك، من حيث تصنيفها، بيئاتها، مساراتها الأيضية (الطاقة، البروتينات، الدهون...)، وأهميتها في علم الأحياء الدقيقة الغذائي والطبي. تُنتج هذه البكتيريا (مثل *Lactobacillus* و *Lactococcus*) مجموعة متنوعة من المركبات النشطة بيولوجيًا مثل الأحماض العضوية والبكتريوسينات والسكريات خارج الخلية ذات خصائص مضادة للميكروبات.

أما الجزء الثاني، فيتناول الفطريات من حيث تصنيفها، وأهميتها البيئية، وإمراضيتها، والمشكلة المتزايدة لمقاومة مضادات الفطريات الكيميائية (كالأزولات والإيكينوكاندينات)، مع التركيز على التحديات الصحية العامة.

ويستعرض الجزء الأخير أنواع المستقلبات الثانوية المضادة للفطريات المنتجة من طرف بكتيريا حمض اللاكتيك (مثل: حمض الفينيل لاكتيك، النيسين، الكيفيران، ثنائي الأسيتيل، بيروكسيد الهيدروجين...)، وآليات تأثيرها (تدمير الغشاء، تثبيط النمو، التدخل في الأيض...)، وكذلك تطبيقاتها العملية في مجالات الصناعات الغذائية (الحفظ الحيوي)، الصحة (العلاجات البديلة)، والزراعة (المكافحة الحيوية).

يسلط هذا العمل الضوء على أهمية الاعتماد على حلول بيولوجية في مكافحة الفطريات، ويقترح بكتيريا حمض اللاكتيك كخيار واعد ومستدام.

الكلمات المفتاحية: بكتيريا حمض اللاكتيك، المستقلبات الثانوية، الفعالية المضادة للفطريات

Abstract

This research explores the antifungal role of secondary metabolites produced by lactic acid bacteria (LAB), highlighting their potential as a natural alternative to chemical antifungal agents.

The first part focuses on lactic acid bacteria, covering their classification, habitats, metabolic pathways (energy, protein, lipid...), and their importance in food and medical microbiology. These bacteria (such as Lactobacillus, Lactococcus, etc.) produce various bioactive compounds like organic acids, bacteriocins, and exopolysaccharides with strong antimicrobial properties.

The second part deals with fungi, their classification, ecological importance, pathogenicity, and the growing problem of resistance to chemical antifungal agents (such as azoles and echinocandins), underlining the related public health challenges.

The final part presents different types of LAB-derived antifungal metabolites (e.g., phenyllactic acid, nisin, kefiran, diacetyl, hydrogen peroxide...), their mechanisms of action (membrane disruption, growth inhibition, metabolic interference), and their practical applications in the fields of food industry (biopreservation), health (alternative treatments), and agriculture (biocontrol).

This work emphasizes the growing relevance of biological strategies in fungal control and proposes LAB as a promising and sustainable alternative.

Keywords: Lactic Acid Bacteria (LAB), Secondary Metabolites, Antifungal Activity

Table des matières

Remerciement

Dédicaces

Dédicaces

Résumé

الملخص

Abstract

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction 1

Chapitre I. Bactéries Lactiques

I.1. Historique 4

I.2. Définition et caractéristiques des bactéries lactiques 4

I.3. Habitat 5

I.4. Classification des bactéries lactiques 7

I.4.1. Genres de bactéries lactiques..... 12

I.4.1.1. Genre *Lactococcus*..... 12

I.4.1.2. Genre *Streptococcus* 13

I.4.1.3. Genre *Leuconostoc* 14

I.4.1.4. Genre *Lactobacillus* 15

I.4.1.5. Genre *Pediococcus*..... 17

I.4.1.6. Genre *Bifidobacterium*..... 17

I.5. Métabolisme des bactéries lactiques 18

I.5.1. Métabolisme énergétique..... 19

I.5.2. Métabolisme du citrate	21
I.5.3. Métabolisme protéique	22
I.5.3.1. Protéolyse extracellulaire	22
I.5.3.2. Transport des peptides	22
I.5.3.3. Dégradation intracellulaire.....	22
I.5.4. Métabolisme des acides aminés.....	22
I.5.5. Métabolisme lipolytique	22
I.6. Rôle et importance des bactéries lactiques.....	23

Chapitre II. Généralités sur les champignons

II.1. Définition des champignons :	26
II.2. Classification des champignons :.....	26
II.2.1. Ascomycota :.....	27
II.2.2. Basidiomycota :.....	27
II.2.3. Zygomycota :.....	27
II.2.4. Chytridiomycota :.....	28
II.2.5. Glomeromycota :.....	29
II.2.6. Deuteromycota :	29
II.3. Importance écologique des champignons :	30
II.4. Pathogénicité fongique :.....	30
II.5. Les antifongiques :.....	32
II.5.1. Origine des antifongiques :.....	32
II.5.2. Classe des antifongiques :	32
II.5.2.1. Polyènes :.....	33
II.5.2.2. Échinocandines :.....	33
II.5.2.3. Analogues des pyrimidines (5-fluorocytosine, 5-FC) :	34
II.5.2.4. Azoles :.....	34

II.5.2.5. Allylamines (Terbinafine) :	34
II.5.3. Autres molécules antifongiques :	34
II.5.3.1. Lactoferricine (Dérivée de la lactoferrine) :	34
II.5.4. Les métabolites secondaires des bactéries lactiques :	35
II.5.5. Résistances aux antifongiques :	36
II.5.6. Conséquences pour la santé publique :	39
II.5.6.1. Augmentation de la morbidité et de la mortalité :	39
II.5.6.2. Coûts économiques exponentiels :	39
II.5.6.3. Propagation nosocomiale et communautaire :	39
II.5.6.4. Crise thérapeutique et pénuries d'options :	39
II.5.6.5. Impact sur la sécurité alimentaire :	40
 Chapitre III. Métabolites secondaires des bactéries lactiques à activité antifongique	
III.1. Métabolites antifongiques des LAB	47
III.1.1. Acides organiques	47
III.1.1.1. Acide lactique	47
III.1.1.2. Acide acétique	48
III.1.1.3. Acide Phényl-Lactique (PLA)	48
III.1.1.4. Acide indole-lactique	49
III.1.2. Bactériocines et peptides antifongiques	50
III.1.2.1. Nisine (Lactococcus lactis)	50
III.1.2.2. Plantaricines (Lactobacillus plantarum)	52
III.1.3. Exopolysaccharides (EPS)	52
III.1.3.1. Kéfirane (Lactobacillus kefiranofaciens)	52
III.1.3.2. Dextrane (Leuconostoc spp.)	53
III.1.4. Composés volatils	54
III.1.4.1. Diacétyle (2,3-Butanedione)	54

III.1.4.2. Hydrogène peroxydé (H ₂ O ₂)	55
III.1.5. Cyclic Dipeptides (CDPs).....	55
III.1.5.1. Cyclo(L-Phe-L-Pro)	55
III.2. Mécanismes d'action des métabolites secondaires contre les champignons.....	56
III.2.1. Interactions avec la membrane cellulaire fongique.....	56
III.2.1.1. Perturbation de l'intégrité de la membrane.....	56
III.2.1.2. Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire	57
III.2.2. Interférences avec le métabolisme cellulaire	57
III.2.2.1. Inhibition des voies métaboliques essentielles des champignons	57
III.2.2.2. Effets sur la reproduction et la croissance des champignons	58
III.3. Études <i>in vitro</i> de l'activité antifongique des métabolites	58
III.4. Applications des métabolites antifongiques des LAB	59
III.4.1. Application en industrie alimentaire	59
III.4.2. En médecine	60
III.4.2.1. Évaluation du potentiel des métabolites comme traitements antifongiques.....	60
III.4.2.2. Perspectives pour le développement de nouveaux médicaments	61
Conclusion	64
Références bibliographiques	

Liste des abréviations

ADC : α -acétolactate décarboxylase

ADI : Voie de l'arginine dihydrolase

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALS : α -acétolactate synthase

AM : Mycorhizes arbusculaires

ARN : Acide ribonucléique

ARNr 16S : ARN ribosomal 16S (marqueur phylogénétique)

ATCC : American Type Culture Collection (Collection de Souches de Référence)

ATP : Adénosine triphosphate

AUC : Aire Sous la Courbe (en pharmacocinétique) (Area Under the Curve)

BDH : 2,3-butanediol déshydrogénase

BL : Bactéries Lactiques

CDPs : Dipeptides Cycliques (Cyclic Dipeptides)

CIM : Concentration minimale inhibitrice

CL : Citrate lyase

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute (Institut des Normes Cliniques et de Laboratoire)

COS : Composés organiques du sol

COV : Composés Organiques Volatils

CO₂ : Dioxyde de carbone

CYP51A : Gène codant la lanostérol 14 α -déméthylase chez les champignons

DAR : Diacétyle acétoïne réductase

DON : Déoxynivalénol (mycotoxine)

DSM : Deutsche Sammlung von Mikroorganismen (Collection Allemande de Microorganismes)

DtpT/DtpP : Transporteurs de di- et tri-peptides

EMA : Agence Européenne des Médicaments (European Medicines Agency)

EPS : Exopolysaccharides

ERG11 : Gène codant la lanostérol 14 α -déméthylase chez Candida

FDA : Agence Américaine des Produits Alimentaires et Médicamenteux (Food and Drug Administration)

FICI : Indice de Concentration Inhibitrice Fractionnée (Fractional Inhibitory Concentration Index)

FKS1 : Gène codant la sous-unité de la β -1,3-glucane synthase

G+C : Rapport guanine-cytosine dans l'ADN

GMP : Bonnes Pratiques de Fabrication (Good Manufacturing Practices)

GRAS : Generally Regarded As Safe (Généralement Reconnues Comme Sûres)

HMO : Human Milk Oligosaccharides (Oligosaccharides du lait maternel)

HOG : Voie de signalisation High Osmolarity Glycerol

ILA : Acide Indole-Lactique (Indole-Lactic Acid)

IV : Intraveineuse

K_i : Constante d'Inhibition Enzymatique

LAB : Bactéries Lactiques (Lactic Acid Bacteria)

LacS : Système de transport du lactose (chez Streptococcus thermophilus)

LDH : Lactate déshydrogénase

LC-MS/MS : Chromatographie Liquide couplée à la Spectrométrie de Masse en Tandem

log P : Coefficient de Partage Octanol-Eau

log UFC/mL : Logarithme des Unités Formant Colonies par Millilitre

MFS : Transporteurs Major Facilitator Superfamily

NAD⁺ : Nicotinamide adénine dinucléotide (forme oxydée)

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide (forme réduite)

NGS : Séquençage de nouvelle génération (Next-Generation Sequencing)

OAD : Oxaloacétate décarboxylase

Opp : Système oligopeptide permease (transport des peptides)

PDA : Milieu de Culture à la Pomme de Terre et Dextrose (Potato Dextrose Agar)

PDC : Pyruvate décarboxylase

PEG : Polyéthylène Glycol (PEGylation)

PepN, PepC, PepX : Peptidases cytoplasmiques (aminopeptidases, prolilpeptidases)

pH : Potentiel Hydrogène

PI : Phosphatidylinositol

PLA : Acide Phényl-Lactique (Phenyl-Lactic Acid)

PrtP : Protéase membranaire (chez *Lactococcus lactis*)

PrtS : Système de dégradation des caséines

PS : Phosphatidylsérine

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

ROS : Espèces Réactives de l'Oxygène (Reactive Oxygen Species)

Tppi : Thiamine pyrophosphate

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

$\Delta\psi$: Potentiel Membranaire (en mV)

3-HPA : Réuterine (composé antimicrobien produit par *Limosilactobacillus reuteri*)

5-FC : 5-fluorocytosine

5-FU : 5-fluorouracile

Liste des tableaux

Tableau 1 : Milieux d'isolement de bactéries lactiques	6
Tableau 2 : Les différents genres de bactéries lactiques et leurs caractéristiques	11
Tableau 3 : Principaux genres issus de la reclassification de <i>Lactobacillus</i> et leurs applications industrielles	16
Tableau 4 : Certains métabolites dérivés des LAB et leurs pathogènes ciblés	42

Liste des figures

Figure 1 : (A) : la forme cocci, (B) : la forme bacille des BL observé au microscope électronique à transmission.	5
Figure 2 : Arbre phylogénétique des principaux genres de bactéries lactiques des genres associés, obtenu par analyse des ARNr 16S.....	9
Figure 3 : Nouvelle classification de <i>Lactobacillus</i>	10
Figure 4 : Morphologie en microscopie électronique le <i>Lactococcus lactis</i> sub sp. <i>diacetylactis</i>	13
Figure 5 : <i>Streptococcus thermophilus</i> au microscope électronique.....	14
Figure 6 : Examen microscopique des lactobacilles (grossissement x100)	15
Figure 7 : Morphologie en microscopie électronique de <i>Pediococcus</i> sp.....	17
Figure 8 : <i>Bifidobacterium</i> sp.....	18
Figure 9 : Principales voies métaboliques des bactéries lactiques	19
Figure 10 : Principales voies de fermentation du glucose par les bactéries lactiques.....	20
Figure 11 : Le métabolisme de citrate chez les bactéries lactiques.....	21
Figure 12 : Principales voies de la lipolyse.....	23
Figure 13 : Aspect d' <i>Aspergillus niger</i> et de sa tête conidienne	27
Figure 14 : Cycle biologique des zygomycètes.....	28
Figure 15 : <i>Batrachochytrium dendrobatidis</i>	29
Figure 16 : Caractérisation de division des <i>Glomeromycota</i>	29
Figure 17 : Chronologie des classes d'antifongiques.	33
Figure 18 : Activité antifongique des extraits éthylacétate de <i>Lactobacillus harbinensis</i> contre <i>Penicillium expansum</i> et <i>Yarrowia lipolytica</i>	36
Figure 19 : Mécanisme d'efflux actif des antifongiques assuré par les transporteurs ABC.....	37
Figure 20 : Mécanismes de résistance aux échinocandines impliquant des modifications de la glucane Synthase (Fks1) et de la membrane cellulaire.	38
Figure 21 : Composés antifongiques dérivés des bactéries lactiques.....	42

Figure 22 : Mécanisme de formation du biofilm fongique et points d'action potentiels des agents antifongiques comme l'acide indole-lactique.....	50
Figure 23 : Comparaison de la structure de la paroi cellulaire des bactéries Gram-positives et Gram-négatives, illustrant la cible d'action de la nisine	51

Introduction

Introduction

Les bactéries lactiques (LAB, Lactic Acid Bacteria) sont des microorganismes Gram positifs, non sporulés, anaérobies facultatifs, largement exploités dans l'industrie agroalimentaire pour leurs capacités fermentatives et leurs propriétés probiotiques (Wuyts et al., 2020). Ces bactéries, principalement des genres *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, et *Pediococcus*, reconnues pour leur rôle clé dans les processus de fermentation alimentaire et leurs bénéfices santé, synthétisent une large gamme de métabolites secondaires dotés d'activités antimicrobiennes remarquables, notamment des acides organiques, des bactériocines, des peptides antimicrobiens et des composés volatils (Gerez et al., 2013 ; Luz et al., 2022).

Ces molécules ont démontré une efficacité antifongique significative contre des espèces pathogènes majeures telles qu'*Aspergillus*, *Penicillium* et *Candida* (Zhao et al., 2021; Leyva-Salas et al., 2023). L'intérêt pour ces métabolites réside dans leur applicabilité en tant qu'agents de bioprotection dans les aliments fermentés (fromages, produits de boulangerie), en agriculture pour la lutte biologique contre les pathogènes des plantes, et même en santé humaine pour prévenir les infections fongiques (Dalié et al., 2010). Néanmoins, des défis persistent concernant l'optimisation de leur production, leur stabilité dans différentes matrices et leur conformité aux réglementations sanitaires (Siedler et al., 2020).

Les champignons filamenteux et les levures, tels qu'*Aspergillus*, *Penicillium* et *Candida*, constituent une menace critique pour la sécurité alimentaire en raison de leur capacité à produire des mycotoxines et à dégrader la qualité des produits alimentaires (Eskola et al., 2020). Les stratégies conventionnelles de contrôle fongique, basées principalement sur l'utilisation de fongicides chimiques, présentent des limitations importantes liées au développement de résistances microbiennes et à leurs impacts écotoxiques et sanitaires (Omotayo et al., 2022). Face à ces enjeux, les métabolites secondaires produits par les bactéries lactiques (LAB) apparaissent comme une solution biologique prometteuse pour la conservation des denrées alimentaires et la protection des cultures (Zhao et al., 2023).

Les contaminations fongiques constituent un défi critique pour les industries agroalimentaire, agricole et médicale, engendrant des pertes économiques majeures et des risques sanitaires importants pour l'homme et l'animal, principalement via la synthèse de mycotoxines (Bennett & Klich, 2021). Les antifongiques de synthèse comme les azolés et les échinocandines restent largement employés, mais leur usage intensif a favorisé l'apparition de résistances

fongiques et suscite des inquiétudes croissantes quant à leur impact écologique et toxicologique (Fisher et al., 2022).

Dans ce contexte, ce mémoire vise à explorer le potentiel antifongique des métabolites secondaires des bactéries lactiques, en analysant leurs mécanismes d'action, leurs applications industrielles et les perspectives futures pour leur utilisation à grande échelle. Une revue approfondie des études récentes permettra d'évaluer leur efficacité comparée aux antifongiques conventionnels et d'identifier les axes de recherche prioritaires pour lever les limitations actuelles.

Ce travail s'articule autour de trois chapitres principaux : le premier est consacré aux bactéries lactiques, le second traite des champignons, et le troisième constitue une synthèse intitulée « Les métabolites secondaires des bactéries lactiques en tant qu'agents antifongiques », combinant des informations issues des deux premières parties afin de mettre en lumière leur rôle et leur efficacité en tant qu'alternative antifongique.

Chapitre I.

Bactéries Lactiques

Chapitre I : Bactéries Lactiques

Historique

Avant le vingtième siècle, le terme bactéries lactiques (*Lactic acid bacteria*) a été utilisé pour signifier les organismes du lait acidifié (milk-souring organisms). Significativement, la première culture pure de ces bactéries était celle de *Bacterium lactis* (probablement *Lactococcus lactis*), obtenu par Listeren 1873 (**Boumehira, 2010**). Les bactéries lactiques forment un groupe de bactéries phylogénétiquement très hétérogène (*Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Lactococcus*...) qui ont pour principal trait commun, la capacité de produire de l'acide lactique comme produit final de fermentation des sucres (**Mahi, 2010**).

Historiquement, les premiers genres à être décrits sont : *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* et *Streptococcus* ; les genres ci-après : *Aerococcus*, *Carnobacterium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Oenococcus*, *Pediococcus*, *Streptococcus*, *Tetragenococcus*, *Vagococcus* et *Weissella* sont considérés comme les principales bactéries lactiques du point de vue technologique (**Guiraud, 2003 ; Limsowtin et al., 2004**).

Définition et caractéristiques des bactéries lactiques

Les bactéries lactiques sont définies comme des cellules vivantes, unicellulaire, procaryotes, hétérotrophes, et chimio-organotrophes. Elles sont auxotrophes à certains facteurs de croissance : acides aminés, vitamines et bases azotées (**Zergoug, 2017**).

Depuis des millénaires, elles sont utilisées dans l'alimentation humaine. Celles qui sont utilisées dans l'alimentation sont considérées comme non pathogènes et se voient attribuer le qualificatif anglo-saxon d'organismes GRAS (*Generally Regarded As Safe*). Cependant, quelques membres du genre *Streptococcus* et *Enterococcus* ainsi que d'autres bactéries lactiques sont considérées comme pathogènes opportunistes (**Mechai, 2009**).

Actuellement, dans l'industrie agroalimentaire, les bactéries lactiques occupent une place importante parmi les auxiliaires de fabrication. Si elles sont surtout connues pour le rôle qu'elles jouent dans le secteur laitier (**Moraes et al., 2010**), elles sont utilisées également dans le saumurage des légumes, les salaisons des viandes et des poissons, en boulangerie et dans la fabrication du vin. Toutes ces applications nécessitent une étape de fermentation au cours de l'élaboration des produits finis. En tant que microorganismes d'intérêt industriel, les bactéries lactiques viennent immédiatement après la levure *Saccharomyces cerevisiae* (**Saad, 2010**).

Les bactéries lactiques sont un groupe de bactéries Gram-positives, non sporulantes et généralement anaérobies facultatives ou aérotolérantes. Elles se distinguent par leur capacité à fermenter les glucides, produisant de l'acide lactique comme métabolite principal. Cette fermentation peut être homofermentaire (production exclusive d'acide lactique) ou hétérofermentaire (production d'acide lactique, de CO₂ et d'éthanol). Morphologiquement, elles se présentent sous forme de coques (ex. *Streptococcus*) ou de bâtonnets (ex. *Lactobacillus*). Leur tolérance à l'acidité et aux sels biliaires leur permet de coloniser des environnements hostiles, comme le tractus gastro-intestinal. Elles synthétisent également des composés antimicrobiens, tels que les bactériocines, inhibant les pathogènes. Sur le plan taxonomique, les LAB appartiennent à l'ordre des *Lactobacilles*, avec des genres majeurs incluant *Lactococcus*, *Leuconostoc* et *Pediococcus* (Salvetti et al., 2018 ; Zheng et al., 2020).

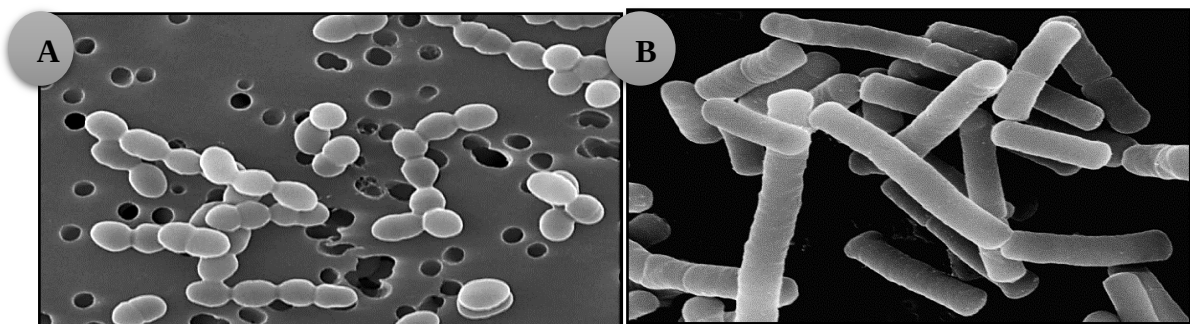


Figure 1 : (A) : la forme cocci, (B) : la forme bacille des BL observé au microscope électronique à transmission (Makhloufi, 2011).

Habitat

Les bactéries lactiques (LAB) sont ubiquitaires et colonisent des environnements variés, souvent riches en nutriments fermentescibles. Elles sont fréquemment isolées dans les produits laitiers (lait, fromage, yaourt), où elles jouent un rôle crucial dans la fermentation et la conservation. Leur présence est également associée à des matrices végétales (légumes fermentés, fruits) et aux produits carnés (saucisses, charcuteries). Ces milieux offrent des conditions optimales (pH acide, faible teneur en oxygène) pour leur croissance (Zalan et al., 2010).

Au-delà des aliments, les LAB peuplent des niches écologiques naturelles, telles que le tube digestif des mammifères (intestin, cavité orale), les sols, les plantes en décomposition et même certains écosystèmes aquatiques. Leur adaptation à des habitats hostiles (températures basses, haute salinité) témoigne de leur diversité métabolique (Mathara et al., 2012). Certaines souches, comme *Lactobacillus* spp., sont commensales de la flore humaine, participant à l'homéostasie microbienne (Walter, 2013).

Les environnements industriels (usines de transformation alimentaire, biofilms sur surfaces métalliques) constituent aussi des réservoirs pour les LAB. Leur capacité à former des biofilms leur permet de persister malgré les procédures d'hygiène, posant des défis pour la sécurité alimentaire (Galié et al., 2018).

Tableau 1 : Milieux d'isolement de bactéries lactiques (Hassaine, 2013).

Bactéries lactique	Habitat ou milieu d'isolement
<i>Lactobacillus</i> :	
- <i>Lb. delbrueckii subsp. delbrueckii</i>	-Végétaux
- <i>Lb. delbrueckii subsp. bulgaricus</i>	-Yaourt, fromage
- <i>Lb. delbrueckii subsp. lactis</i>	-Lait, fromage
- <i>Lb. acidophilus</i>	-Bouche, tractus intestinal
- <i>Lb. gasseri</i>	-Bouche, tractus intestinal
- <i>Lb. helveticus</i>	-Fromage
- <i>Lb. casei subsp. casei</i>	-Ruminant
- <i>Lb. casei subsp. pseudoplantarum</i>	-Fromage, fourrage
- <i>Lb. casei subsp. tolerans</i>	-Bouche
- <i>Lb. casei subsp. rhamnosus</i>	-Tractus intestinal
- <i>Lb. sake</i>	-Végétaux, produits carnés
- <i>Lb. curvatus</i>	-Végétaux, produits carnés, lait
- <i>Lb. bavaricus</i>	-Végétaux
- <i>Lb. plantarum</i>	-Végétaux, fromage, produits carnés
- <i>Lb. bifementans</i>	-bouche
- <i>Lb. brevis</i>	-Fromage
- <i>Lb. buchneri</i>	-Végétaux, lait, fromage, tractus intestinal
- <i>Lb. kefir</i>	-Végétaux, lait, fromage, bouche
- <i>Lb. reuteri</i>	-Kéfir

- <i>Lb. fermentum</i>	-Tractus intestinal, produits carnés
- <i>Lb. confusus</i>	-Végétaux, fromage, bouche
- <i>Lb. viridecsens</i>	-Végétaux
- <i>Lb. sanfrancisco</i>	-Produits carné
<i>Lactococcus :</i>	
- <i>Lc. lactis subsp. lactis</i>	-Pain
- <i>Lc. lactis subsp. lactis biovar diacetylactis</i>	- Lait cru, laits fermentés, végétaux
- <i>Lc. lactis subsp. cremoris</i>	Végétaux, lai
- <i>Lc.raffinolactis</i>	- Lait
- <i>Lc. garviae</i>	- Lait caillé - Lait de mammite
<i>Leuconostoc :</i>	
- <i>Ln. oenos</i>	- Lait, produits laitiers, fruits, légumes, végétaux en fermentation (choucroute), produits de panification, solutions visqueuses de sucres, vin
<i>Pediococcus :</i>	
- <i>Pc. pentosaceus, Pc. acidilactici</i>	-Végétaux, boissons (bière cidre et vin)
- <i>Pc. halophilus</i>	Matières végétales, lait et produits laitiers Produits de pêche, anchois salé.
<i>Streptococcus thermophilus :</i>	- Lait, produit laitiers, yaourt, levains artisanaux

Classification des bactéries lactiques

La première classification des bactéries lactiques, établie en 1919 par Orla-Jensen, repose sur des caractéristiques observables telles que les propriétés morphologiques, biochimiques et physiologiques, ainsi que sur des marqueurs chimiotaxonomiques comme la composition des

acides gras et les constituants membranaires (**Klein, 2003**). La taxonomie de ces bactéries évolue constamment, intégrant des critères phénotypiques tels que la morphologie, le mode de fermentation du glucose, la tolérance à la température, au sel et aux pH acides. D'autres méthodes, comme l'analyse de la composition en G+C de l'ADN, des acides gras ou de l'activité enzymatique, sont également utilisées pour l'identification (**Bailiang et al., 2015 ; Salvetti et al., 2018**).

Les méthodes moléculaires, comme la comparaison des séquences d'ARN16S, ont permis une classification phylogénétique plus précise. Les bactéries lactiques, appartenant à la classe *Bacilli* (phylum *Firmicutes*), sont divisées en trois familles : *Lactobacillaceae* (*Lactobacillus*, *Pediococcus*), *Leuconostocaceae* (*Leuconostoc*, *Weissella*) et *Streptococcaceae* (*Streptococcus*, *Lactococcus*) (**Ludwig et al., 2008**). Les révisions taxonomiques récentes, comme celles du ***Bergey's Manual* (2009)**, recensent environ quarante genres, reflétant la diversité et l'évolution de ces microorganismes.

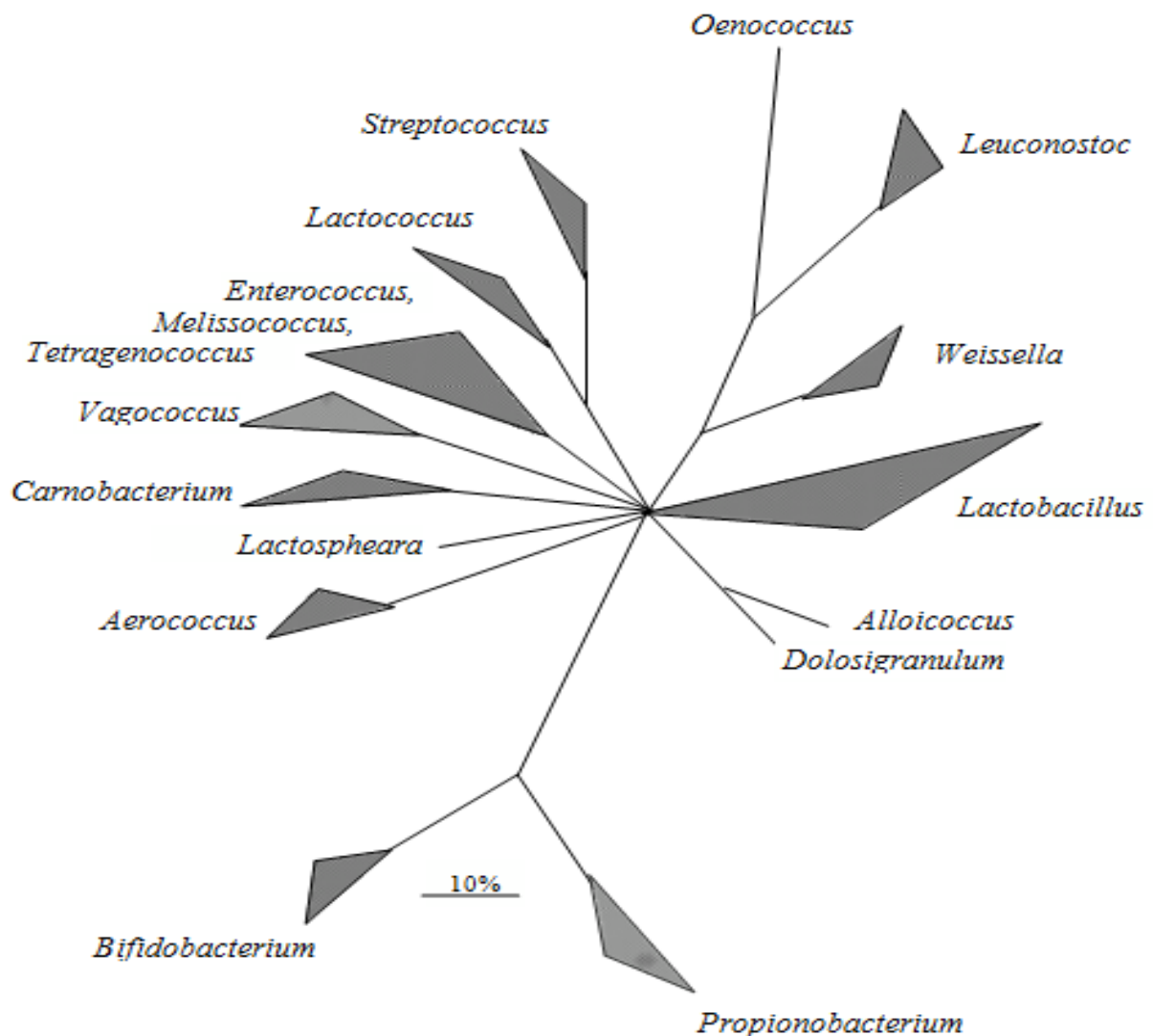


Figure 2 : Arbre phylogénétique des principaux genres de bactéries lactiques des genres associés, obtenu par analyse des ARNr 16S (Klein, 2003).

Cette classification a évolué de manière significative ces dernières années, notamment avec la révision majeure du genre *Lactobacillus* en 2020, qui a conduit à son éclatement en 25 nouveaux genres basés sur des analyses génomiques approfondies. Cette reclassification a permis une meilleure compréhension des relations phylogénétiques entre les différentes souches et une caractérisation plus précise de leurs propriétés fonctionnelles (Zheng et al., 2020).

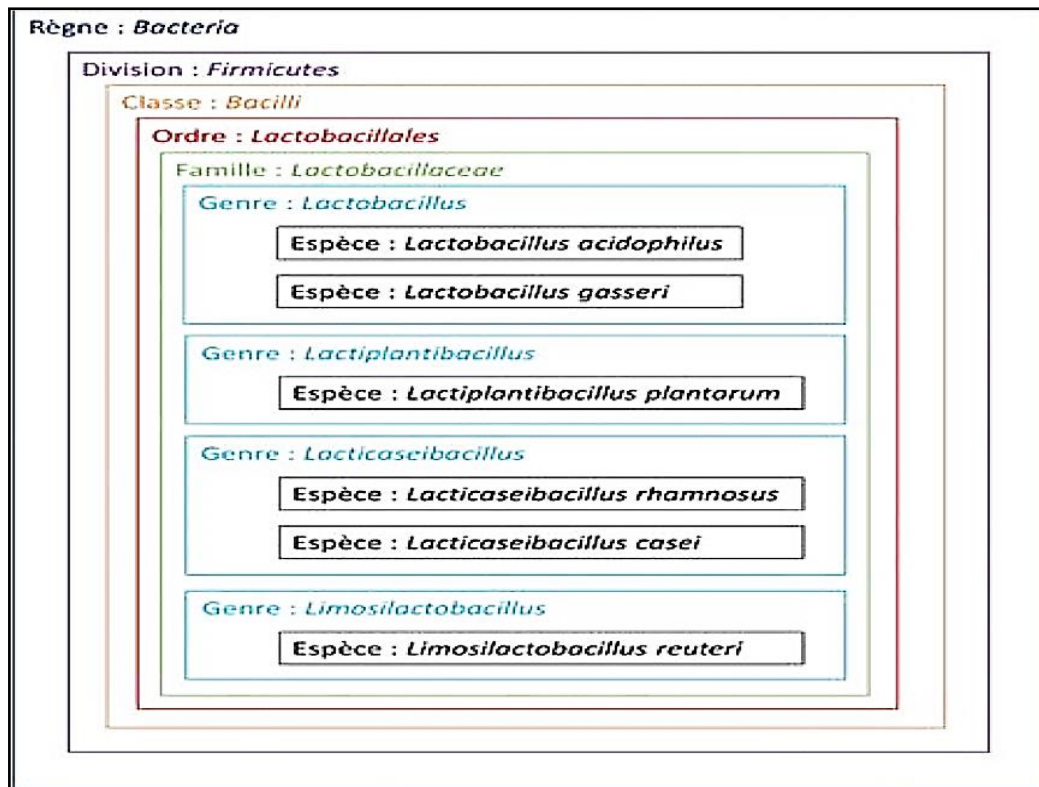


Figure 3 : Nouvelle classification de *Lactobacillus* (Zheng et al., 2020).

Le tableau 02 présente les différents genres des bactéries lactiques, leur morphologie, leur type fermentaire et leurs principales caractéristiques.

Tableau 2 : Les différents genres de bactéries lactiques et leurs caractéristiques (Federighi, 2005).

Genre	Morphologie	Fermentation	Caractéristiques principales	Habitat principaux
<i>Lactobacillus</i>	Bacilles	Homofermentaire ou Hétérofermentaire	Thermophilus ou mésophiles	Homme, produits laitiers, carnés, végétaux
<i>Carnobacterium</i>	Bacilles	Hétérofermentaire	Psychotropes, peu acidotolérants	Produits carné, poissons, produits laitiers.
<i>Lactococcus</i>	Coques	Homofermentaire	Mésophiles, croissance à 10°C et non à 45°C	Produits laitiers, Végétaux.
<i>Streptococcus</i>	Coques	Homofermentaire	Thermophile	Produits laitiers.
<i>Enterococcus</i>	Coques	Hétérofermentaire	Mésophiles, croissance à 45°C et non à 10°, thermorésistante.	Intestin de l'homme et des animaux, produits laitiers.
<i>Pediococcus</i>	Coques	Homofermentaire	Mésophiles halotolérants.	Bière, produits végétaux, saucissons.
<i>Tetragencoccus</i>	Coque en tétrades	Homofermentaire	Mésophiles halophiles	Saumures
<i>Leuconostoc</i>	Coques	Hétérofermentaire	Mésophiles	Produits végétaux, produits

laitiers.

Oenococcus	Coques	Hétérofermentaire	Mésophiles	Vin
Bifidobacterium	Forme irrégulière	Acide acétique et lactique	Mésophiles	Intestin de l'homme et des animaux.
Vagococcus	Coques mobiles	Homofermentaire	Mésophile	Intestin de l'homme et des animaux, produits laitiers

I.1.1. Genres de bactéries lactiques

Genre Lactococcus

Les bactéries du genre *Lactococcus* constituent un groupe phylogénétique homogène au sein des Firmicutes, classé dans la famille des *Streptococcaceae*. Ces microorganismes se caractérisent par une morphologie coccoïde (0.5-1.5 µm de diamètre), une disposition cellulaire typique en diplocoques ou courtes chaînes, et une coloration Gram-positive. Leur paroi cellulaire présente une structure peptidoglycanique de type Lys-D-Asp, caractéristique du groupe des bactéries lactiques (Zhou et al., 2022).

D'un point de vue métabolique, *Lactococcus spp.* sont des chimio-organotrophes anaérobies facultatifs, possédant un métabolisme fermentatif strictement homolactique via la voie d'Embden-Meyerhof-Parnas. Leur croissance optimale s'observe à des températures mésophiles (25-30°C) et à un pH neutre, bien qu'elles puissent acidifier leur environnement jusqu'à pH 4.0-4.5. Leur génome, d'une taille moyenne de 2.3-2.8 Mb avec un contenu GC d'environ 35-40%, code pour des systèmes enzymatiques spécialisés dans l'utilisation du lactose et la production d'acide lactique (Siezen et van Hylckama Vlieg, 2021).

L'espèce *Lactococcus lactis* représente le taxon le plus important sur le plan industriel, avec deux sous-espèces distinctes : *L. lactis subsp. lactis* et *L. lactis subsp. cremoris*. Des études métagénomiques récentes ont révélé que ces sous-espèces présentent des adaptations génomiques spécifiques à leurs niches écologiques, avec notamment la présence de plasmides codant pour des

fonctions clés comme la production de bactériocines (nisine, lactococcine) ou le métabolisme du citrate (**Broadbent et al., 2022**).

Les applications industrielles de *Lactococcus* spp. reposent sur plusieurs mécanismes moléculaires (**Broadbent et al., 2022**) :

- Production d'acide lactique via la lactate déshydrogénase dépendante du NADH.
- Synthèse de composés aromatiques (diacétyl, acétoïne) par le système α -acétolactate synthase/decarboxylase.
- Expression de systèmes protéolytiques complexes (PrtP, Opp) permettant l'hydrolyse des caséines.
- Biosynthèse de polysides extracellulaires modifiant la rhéologie des produits.

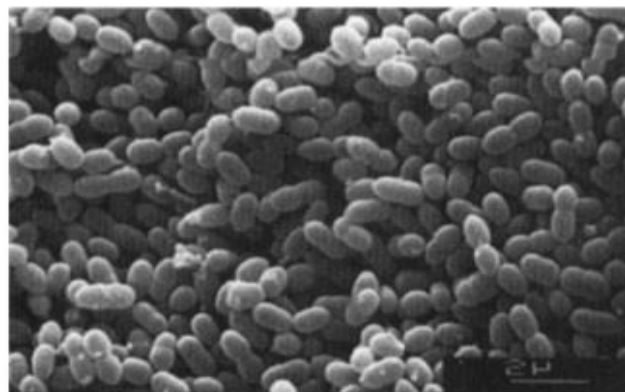


Figure 4 : Morphologie en microscopie électronique le *Lactococcus lactis* sub sp. *diacetylactis* (**Teuber et Geis, 2006**).

Genre Streptococcus

Le genre *Streptococcus* appartient à la famille des *Streptococcaceae*, comprenant des espèces commensales et pathogènes d'importance médicale et industrielle. Ces cocci Gram positifs, disposés en chaînettes caractéristiques, présentent une paroi cellulaire riche en acide lipotéichoïque et en polysaccharides spécifiques. Leur classification repose sur des marqueurs moléculaires tels que le gène *rrs* (ARNr 16S) et des analyses pangénomiques récentes ont permis une reclassification taxonomique affinée (**Jensen et al., 2023**).

Les streptocoques présentent une hétérogénéité fonctionnelle remarquable. *Streptococcus thermophilus*, principal représentant d'intérêt industriel, possède un métabolisme fermentatif homolactique strict, avec une régulation fine de la glycolyse via la phosphofructokinase dépendante du fructose-1,6-bisphosphate. Son génome (1,7-2,1 Mb) montre des adaptations

évolutives spécifiques aux environnements laitiers, incluant des systèmes de transport du lactose (LacS) et de dégradation des caséines (PrtS) (Goh et al., 2022).

Les applications biotechnologiques de *S. thermophilus* reposent sur plusieurs mécanismes moléculaires (Mills et al., 2023) :

- Production rapide d'acide lactique (jusqu'à 10 g/L/h) via des lactate déshydrogénases hautement actives ;
- Synthèse d'exopolysaccharides (EPS) modifiant la texture des produits fermentés ;
- Expression de systèmes de résistance aux stress technologiques (pH, oxydation, température).

Ces propriétés en font un composant essentiel des cultures starter pour yaourts et fromages, où il agit en synergie avec *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* (Mills et al., 2023).

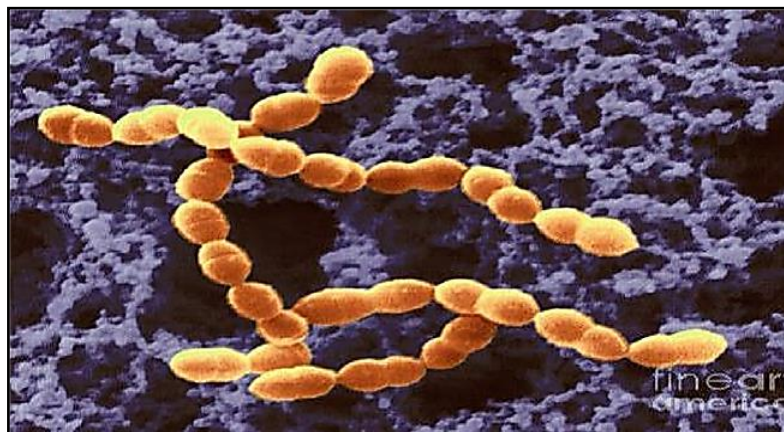


Figure 5 : *Streptococcus thermophilus* au microscope électronique (Fessard, 2017).

Genre *Leuconostoc*

Le genre *Leuconostoc* représente un groupe important de bactéries lactiques hétérofermentaires appartenant à la famille des *Lactobacillaceae*. Ces cocci à Gram positif, généralement organisés en paires ou en courtes chaînes, se distinguent par leur métabolisme fermentatif particulier produisant du D-lactate, de l'éthanol et du CO₂ comme principaux produits finaux. Leur capacité à synthétiser des composés aromatiques comme le diacétyle et l'acétoïne via la voie des phosphocétolases leur confère un rôle clé dans le développement des saveurs caractéristiques de nombreux produits fermentés (Bourdichon et al., 2022).

Les *Leuconostoc* colonisent divers habitats naturels incluant les végétaux, les produits laitiers et les environnements de fermentation. Leur adaptation à ces niches repose sur des mécanismes moléculaires sophistiqués, notamment des systèmes de transport spécialisés pour les

sucres et une grande tolérance aux stress environnementaux. Les études génomiques récentes ont révélé la présence de gènes uniques codant pour des enzymes clés comme la mannitol déshydrogénase, expliquant leur capacité à produire du mannitol à partir du fructose (**Jung et al., 2023**).

Les applications industrielles des *Leuconostoc* sont multiples et bien documentées. En technologie laitière, *Leuconostoc mesenteroides* et *Leuconostoc citreum* sont largement utilisés comme cultures starter pour la production de fromages à pâte molle et de crèmes fermentées. Leurs propriétés technologiques remarquables incluent la production d'exopolysaccharides (dextranes) améliorant la texture, et la biosynthèse de composés aromatiques contribuant aux caractéristiques organoleptiques des produits finis. Dans les fermentations végétales, ces bactéries jouent un rôle primordial dans les processus de lacto-fermentation comme la production de choucroute et de kimchi (**Jung et al., 2023**).

Genre *Lactobacillus*



Figure 6 : Examen microscopique des lactobacilles (grossissement x100) (**Hadef, 2024**).

Le genre *Lactobacillus*, historiquement hétérogène, a fait l'objet d'une importante restructuration taxonomique en 2020 basée sur des analyses pangénomiques approfondies. Cette révision a conduit à son éclatement en 25 nouveaux genres, reflétant mieux la diversité phylogénétique et fonctionnelle de ce groupe (**Zheng et al., 2020**). Les critères de reclassification ont intégré :

- Des marqueurs moléculaires conservés (gènes codant pour les protéines ribosomales) ;
- Le contenu global en gènes (core genome) ;
- Les profils métaboliques spécifiques (**Zheng et al., 2020**).

Tableau 3 : Principaux genres issus de la reclassification de *Lactobacillus* et leurs applications industrielles (Zheng et al., 2020).

Nouveau genre	Espèces représentatives	Caractéristiques industrielles principales	Applications majeures
<i>Lactiplantibacillus</i>	<i>L. plantarum</i>	- Métabolisme flexible (homo/hétérofermentaire) - Production d'acide phénylactique antifongique - Synthèse de bactériocines	- Fermentations végétales - Bioprotection - Probiotiques
<i>Limosilactobacillus</i>	<i>L. reuteri</i>	- Production de réuterine (3-HPA) - Adhésion aux muqueuses - Modulation immunitaire	- Compléments probiotiques - Inhibiteur de pathogènes - Santé intestinale
<i>Lacticaseibacillus</i>	<i>L. casei/rhamnosus</i>	- Dégradation des oxalates - Compétition pour l'adhésion aux cellules épithéliales - Production d'exopolysaccharides	- Fromagerie - Produits laitiers fermentés - Prévention des calculs rénaux
<i>Latilactobacillus</i>	<i>L. sakei/curvatus</i>	- Adaptation aux matrices carnées - Activité antimicrobienne - Résistance au stress oxydatif	- Charcuteries fermentées - Conservation des viandes - Cultures starter
<i>ecundilactobacSillus</i>	<i>L. collinoides</i>	- Fermentation des sucres complexes - Tolérance à l'éthanol - Production de composés aromatiques	- Boissons fermentées - Levains - Bière artisanale

Genre *Pediococcus*

Le genre *Pediococcus* appartient à la famille des *Lactobacillaceae* et se caractérise par des cocci à Gram positif se présentant typiquement en tétrades ou paires, résultant de divisions cellulaires selon deux plans perpendiculaires. Ces bactéries lactiques homofermentaires strictes possèdent un métabolisme glycolytique spécialisé, avec une production exclusive d'acide L-lactique via la voie d'Embden-Meyerhof-Parnas. Leur génome compact (1.8-2.4 Mb) présente des adaptations uniques aux environnements fermentaires, incluant des systèmes de résistance aux stress osmotique et acide (Makarova et al., 2020).

Les espèces du genre *Pediococcus* colonisent préférentiellement les niches riches en glucides complexes, notamment les matrices végétales fermentées et les produits carnés. *Pediococcus pentosaceus* et *Pediococcus acidilactici* représentent les deux espèces les plus étudiées, montrant des capacités métaboliques distinctes :

- *P. pentosaceus* : Large spectre de substrats carbonés, incluant les pentoses ;
- *P. acidilactici* : Thermotolérance marquée (jusqu'à 50°C) et production de bactériocines (Papadimitriou et al., 2022).

Ces caractéristiques en font des candidats privilégiés pour les applications en biotechnologie alimentaire (Papadimitriou et al., 2022).

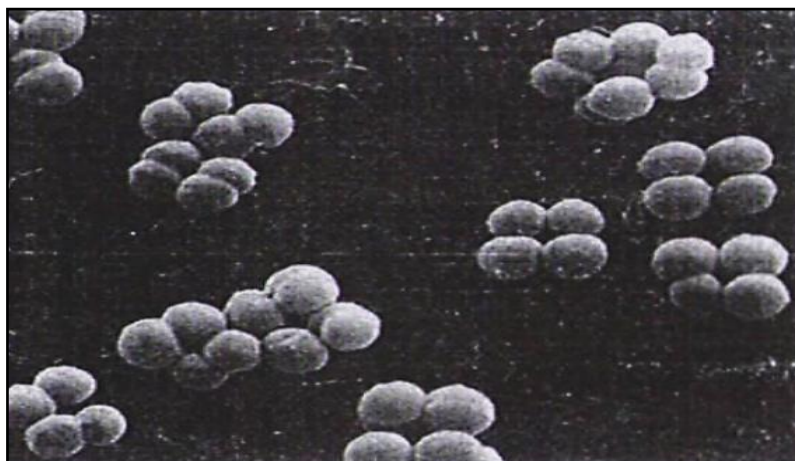


Figure 7 : Morphologie en microscopie électronique de *Pediococcus* sp. (Belarbi, 2011).

Genre *Bifidobacterium*

Le genre *Bifidobacterium* représente un groupe phylogénétique distinct au sein des Actinobactéries, caractérisé par une morphologie en bâtonnets bifurqués et un métabolisme fermentatif unique via la voie des fructose-6-phosphate phosphocétolases. Ces microorganismes anaérobies stricts dominent le microbiote intestinal infantile, où ils représentent jusqu'à 90% de la

communauté bactérienne chez les nourrissons allaités, avant de diminuer progressivement avec l'âge (**Turroni et al., 2022**). Leur génome, d'une taille moyenne de 2,4 Mb avec un contenu GC élevé (55-67%), présente des adaptations remarquables à la niche intestinale, incluant des systèmes spécialisés pour l'utilisation des oligosaccharides du lait maternel (HMO) et des fibres alimentaires complexes (**Milani et al., 2023**).

Les bifidobactéries présentent plusieurs caractéristiques uniques. Leur voie fermentaire particulière, dite "voie bifide", génère un ratio molaire acétique/acétique 3:2, contribuant significativement à l'acidification du milieu intestinal. Elles possèdent également un arsenal enzymatique sophistiqué comprenant des β -galactosidases, des α -fucosidases et des β -N-acétylhexosaminidases, leur permettant de dégrader divers substrats glycaniques. Ces propriétés nutritionnelles s'accompagnent d'une capacité à synthétiser des vitamines B (folates, riboflavine) et des métabolites bioactifs comme les acides gras à chaîne courte (acétate, lactate), jouant un rôle clé dans l'homéostasie intestinale (**Milani et al., 2023**).



Figure 8 : *Bifidobacterium* sp. (Wallace et al., 2003).

Métabolisme des bactéries lactiques

L'utilisation des sucres et le métabolisme des sources azotées dans les produits alimentaires par les BL sont considérés comme étant des événements biochimiques très importants dans le développement des caractères organoleptiques et texturaux d'un aliment donné d'où leur implication en industrie agro-alimentaire. Par ailleurs, la production d'acides organiques dans les aliments assure ainsi un abaissement du pH et crée un milieu défavorable pour la majorité des bactéries pathogènes. La synthèse de composés volatiles et aromatiques avec élaboration de polymères de sucres déterminent elle aussi un certain nombre de caractères sensoriels et

rhéologiques désirés dans les produits alimentaires (Saidi, 2020). La figure1 montre les principales voies métaboliques des BL.

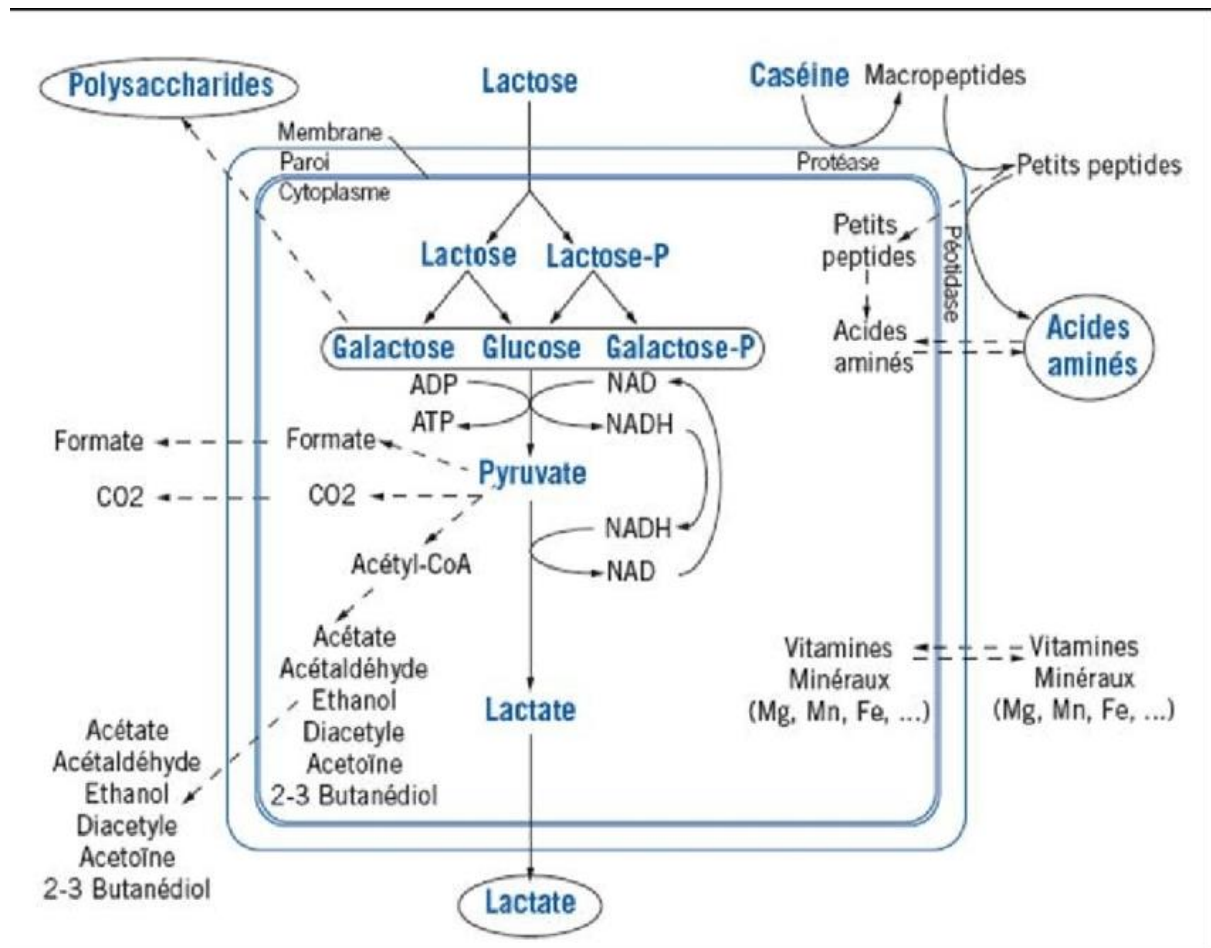


Figure 9 : Principales voies métaboliques des bactéries lactiques (Luquet et Corrieu, 2009).

I.1.2. Métabolisme énergétique

Les bactéries lactiques sont des microorganismes anaérobies facultatifs dont le métabolisme énergétique repose principalement sur la fermentation des glucides. La voie prédominante est la glycolyse (voie d'Embden-Meyerhof-Parnas), qui convertit le glucose en pyruvate avec production nette de 2 molécules d'ATP. Le pyruvate est ensuite réduit en lactate par la lactate déshydrogénase (LDH), régénérant ainsi le NAD^+ nécessaire au maintien de la glycolyse (Gänzle, 2015). Certaines espèces comme *Leuconostoc* spp. utilisent la voie des pentoses phosphates (fermentation hétérolactique), produisant un mélange de lactate, d'éthanol et de CO_2 , mais avec un rendement énergétique moindre (1 ATP/glucose). Ces voies métaboliques expliquent leur adaptation à des environnements pauvres en oxygène comme les matrices alimentaires (Zotta et al., 2017).

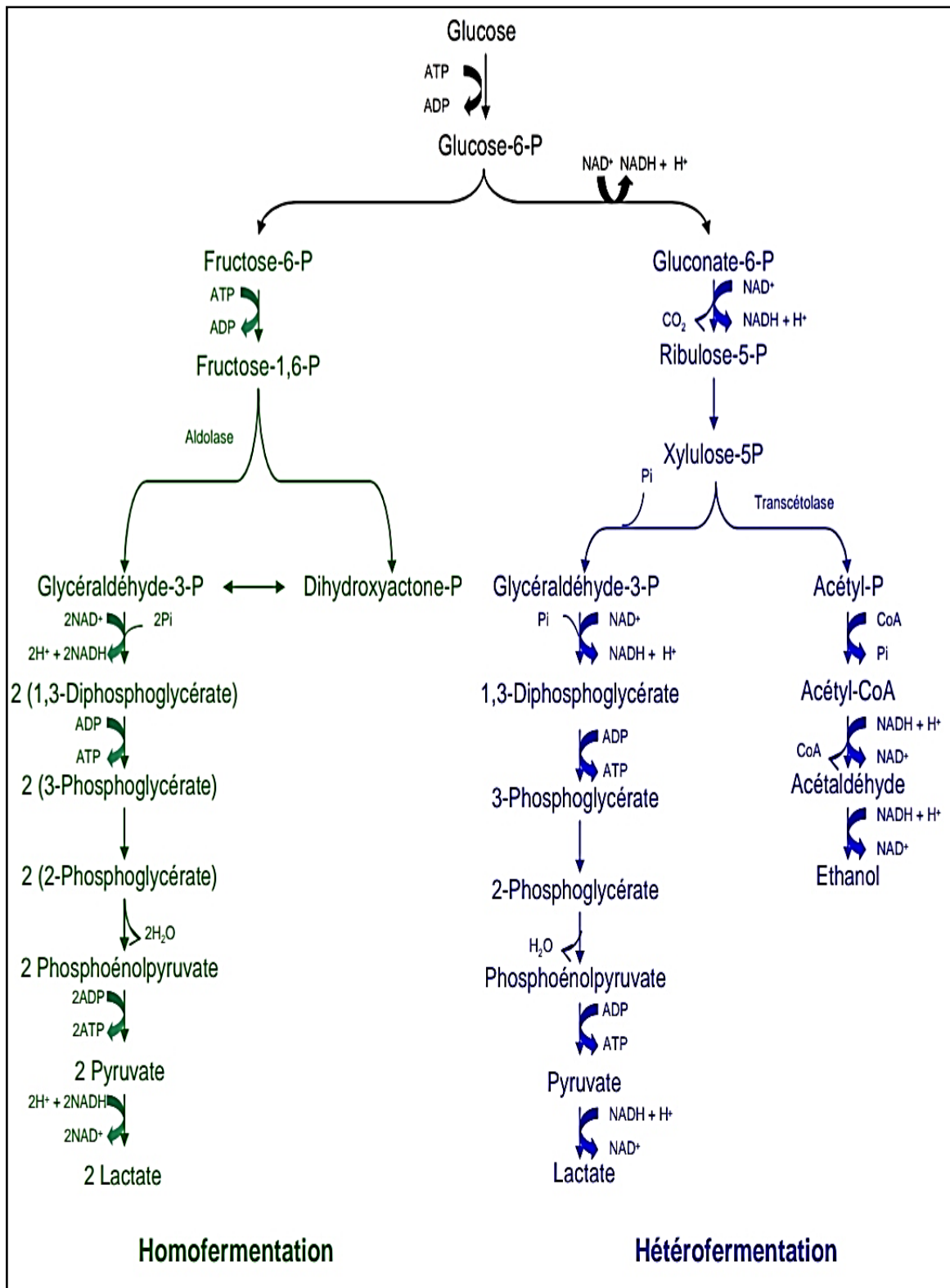


Figure 10 : Principales voies de fermentation du glucose par les bactéries lactiques (Makhloufi, 2011).

I.1.3. Métabolisme du citrate

Le citrate est métabolisé par certaines BL (ex. *Leuconostoc*, *Lactococcus*) via la citrate lyase, une enzyme clé qui clive le citrate en oxaloacétate et acétate. L'oxaloacétate est ensuite décarboxylé en pyruvate, pouvant être converti en composés aromatiques comme le diacétyle (Alegría et al., 2011 ; Pretorius et al., 2019).

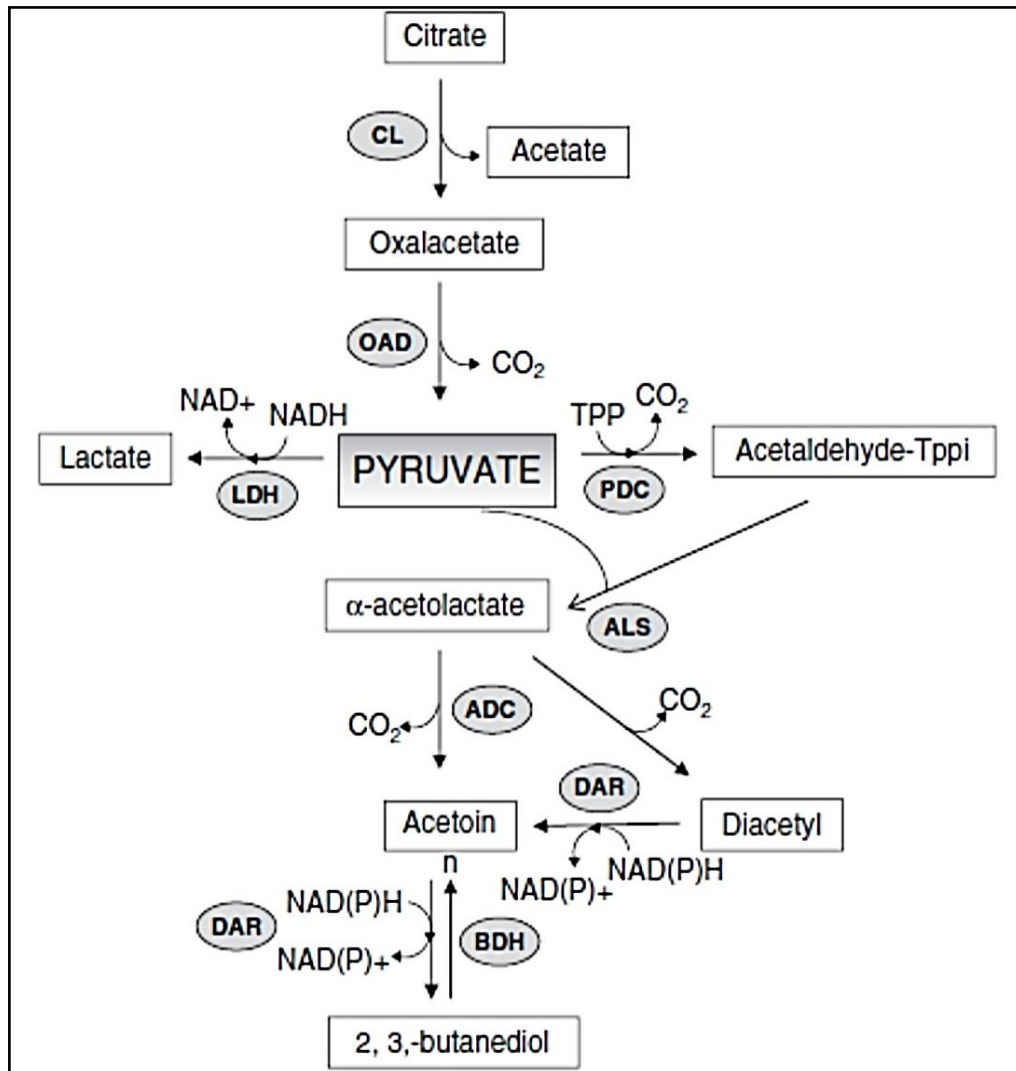


Figure 11 : Le métabolisme de citrate chez les bactéries lactiques (Mayo et al., 2010).

CL : citrate lyase ; OAD : oxaloacétate décarboxylase ; LDH : lactate déshydrogénase ; PDC : pyruvate décarboxylase ; ALS : α - acétolactate synthase ; ADC : α -acétolactate décarboxylase ; DAR : diacétyle acétone réductase ; BDH : 2,3 - butanediol déshydrogénase ; Tppi : thiamine pyrophosphate.

I.1.4. Métabolisme protéique

Protéolyse extracellulaire

Les bactéries lactiques sécrètent des protéases membranaires (comme la PrtP chez *Lactococcus lactis*) qui hydrolysent les protéines environnementales en peptides. Ces enzymes sont ancrées à la membrane cellulaire et présentent une spécificité pour les caséines du lait ou les protéines végétales, selon l'habitat de la souche. L'activité protéolytique est optimale à pH acide, ce qui correspond aux conditions de croissance préférentielles des LAB (Liu et al., 2015).

Transport des peptides

Les peptides générés sont internalisés via deux systèmes principaux : le système Opp (oligopeptide permease) pour les peptides de 4-8 acides aminés, et les transporteurs DtpT/DtpP pour les di- et tri-peptides. Ces systèmes consomment de l'énergie sous forme de gradient proton-moteur ou d'ATP, montrant l'importance métabolique accordée à l'acquisition d'azote (Savijoki et al., 2018).

Dégradation intracellulaire

Les peptides internalisés sont hydrolysés en acides aminés libres par un réseau de peptidases cytoplasmiques : les aminopeptidases (PepN, PepC), les prolilpeptidases (PepX) et les dipeptidases. Chaque souche possède un répertoire unique de ces enzymes, reflétant son adaptation écologique. Par exemple, les souches fromagères présentent des activités peptidasiques plus diversifiées que les souches intestinales (Stefanovic et al., 2017).

I.1.5. Métabolisme des acides aminés

Les acides aminés libres sont utilisés pour la biosynthèse protéique ou catabolisés via des voies spécialisées. La voie de l'arginine dihydrolase (ADI) est particulièrement importante, convertissant l'arginine en ornithine avec production d'ATP et d'ammoniac, ce qui neutralise l'acidité cytoplasmique (Zuljan et al., 2014).

I.1.6. Métabolisme lipolytique

Bien que limitée, l'activité lipolytique des bactéries lactiques joue un rôle clé dans le développement des arômes fromagers lors de la maturation. L'hydrolyse des triglycérides libère des acides gras libres, des mono- et diglycérides, ainsi que du glycérol, contribuant à la formation de composés aromatiques (Gkatzionis et al., 2014). Les lipases bactériennes favorisent la

production d'acides gras à longue chaîne, tandis que les estérases libèrent des acides gras volatils, précurseurs de méthylcétones, d'alcools, de lactones et d'esters (Liu et al., 2018).

Les souches de *Lactococcus* présentent une activité lipolytique plus marquée que celles des *Lactobacillus* et *Streptococcus*, notamment *S. thermophilus* (Béal et al., 2008). Des études récentes confirment que cette variabilité influence directement le profil sensoriel des produits laitiers, soulignant l'importance du choix des souches dans les procédés fromagers (Zhao et al., 2020).

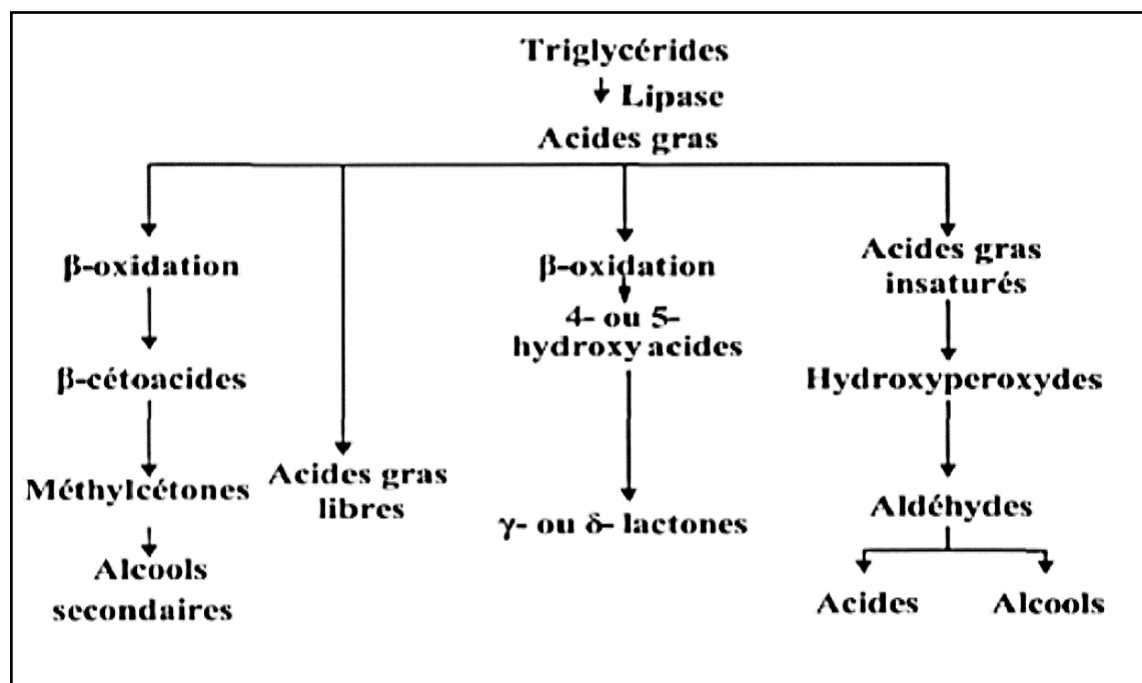


Figure 12 : Principales voies de la lipolyse (Siegumfeldt et al., 2000).

Rôle et importance des bactéries lactiques

Les bactéries lactiques occupent une place centrale dans les écosystèmes naturels et les processus industriels. Présentes dans divers habitats comme les plantes, les produits laitiers et le tube digestif, ces microorganismes acidifient leur environnement par fermentation lactique, créant ainsi des conditions défavorables aux pathogènes tout en favorisant leur propre dominance écologique (Walter, 2008 ; Al-kotami et al., 2015).

Leur importance industrielle s'exprime particulièrement dans la transformation alimentaire. Dans le secteur laitier, des espèces comme *Lactococcus lactis* et *Streptococcus thermophilus* sont indispensables à la fabrication de fromages et yaourts, où elles contribuent à l'acidification, à la formation de texture et au développement des arômes. Leur capacité à produire des

exopolysaccharides et à hydrolyser les protéines améliore les caractéristiques sensorielles des produits tout en générant des composés bioactifs bénéfiques **(Marco et al., 2017)**.

Sur le plan santé, ces bactéries jouent un rôle probiotique remarquable (*Lactobacillus rhamnosus GG* et *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*). En colonisant l'intestin, elles modulent la composition du microbiote, renforcent la barrière intestinale et stimulent les défenses immunitaires. Leurs mécanismes d'action incluent la production de substances antimicrobiennes, la compétition pour les nutriments et les sites d'adhésion, ainsi que la synthèse de métabolites bénéfiques comme les acides gras à chaîne courte **(Sanders et al., 2019 ; Rolim et al., 2020)**.

Les applications biotechnologiques des BL s'étendent au-delà de l'alimentation. Le génie génétique permet d'utiliser ces bactéries comme vecteurs pour la production de molécules thérapeutiques ou d'enzymes industrielles. Cependant, leur utilisation à grande échelle nécessite une évaluation rigoureuse des risques potentiels, notamment en ce qui concerne le transfert de gènes de résistance aux antibiotiques **(Sanders et al., 2019 ; Anumudu et al., 2024)**.

Chapitre II.

Généralités sur les champignons

Définition des champignons :

Les champignons (*Fungi*) sont des organismes eucaryotes et hétérotrophes, appartenant à un règne biologique distinct des plantes, animaux et protistes. Leur paroi cellulaire, composée principalement de chitine, les différencie des végétaux (à base de cellulose). Ils se nourrissent par absorption de molécules organiques via des enzymes extracellulaires, dégradant des substrats variés (décomposeurs, symbiotes ou parasites). Leur structure végétative, le mycélium, est un réseau d'hyphes ramifiés, colonisant des milieux terrestres ou aquatiques. Leur reproduction implique des spores (sexuées ou asexuées), adaptées à la dispersion environnementale. Les champignons incluent des formes unicellulaires (levures) et multicellulaires (macromycètes), avec une diversité écologique cruciale pour les cycles biogéochimiques et les interactions biotiques (Khellaf ; 2023)

Les champignons (*Fungi*) constituent un règne biologique distinct d'organismes eucaryotes et hétérotrophes, caractérisés notamment par une paroi cellulaire principalement composée de chitine, ce qui les différencie clairement des végétaux dont la paroi est à base de cellulose (Alexopoulos et al., 1996). Leur organisation végétative repose sur un réseau d'hyphes formant le mycélium, une structure adaptée à la colonisation de divers substrats (Deacon, 2006). Leur mode nutritionnel implique deux processus clés : la sécrétion d'enzymes extracellulaires et l'absorption des nutriments organiques prédigérés. En ce qui concerne leur reproduction, les champignons présentent un cycle complexe mettant en jeu à la fois des spores asexuées (comme les conidies) et des spores sexuées (telles que les basidiospores) (Moore et al., 2011). Cette diversité reproductive s'accompagne d'une grande variété de formes biologiques, allant des levures unicellulaires aux macromycètes complexes, illustrant ainsi l'adaptabilité et l'évolution remarquable de ce règne (Moore et al., 2011).

Classification des champignons :

Meyer et al. (2004) se sont basés sur la morphologie des champignons pour leur classification. D'autres critères de classification sont tenus en compte et qui sont (Kermiche et Chougui, 2014) :

- Aspect du thalle (siphon, hyphes, unicellulaire)
- Caractères de la reproduction sexuée (mode de production des spores : libres ou à l'intermédiaire des sacs ; avec présence ou non de flagelle)
- Mode de vie (leur rôle très important dans la dégradation des matières organiques, avec symbiose ou par une phytopathogénicité).

La classification de Hawksworth et al. (1970) modifiée par Kwon Chung et Bennett (1992), puis par Hoog (1995), qui est la plus utilisée (**Kermiche et Chougui, 2014**). Selon la modalité de leur reproduction sexuée, on peut classer nos champignons en cinq classes :

II.1.1. Ascomycota :

Les *Ascomycota* (champignons à ascospores) représentent le groupe le plus diversifié de champignons, identifiés par leur production d'ascospores au sein de structures en sac appelées asques. Leurs hyphes septés et leur capacité à synthétiser des métabolites secondaires (ex. pénicillines) les rendent essentiels en biotechnologie. Ce groupe inclut des espèces symbiotiques (ex. *Tuber melanosporum*), des pathogènes (ex. *Aspergillus fumigatus*) et des décomposeurs de matière organique complexe. Leur cycle de vie intègre souvent une phase sexuée (téléomorphe) et asexuée (anamorphe). (**Belkacem, 2022**).

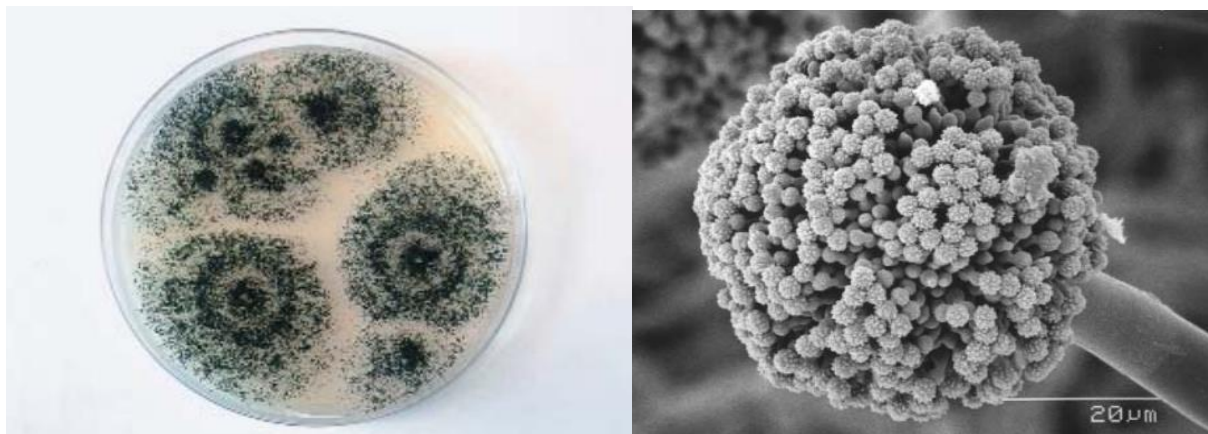


Figure 13 : Aspect d'*Aspergillus niger* et de sa tête conidienne (**Levtin, 2004**).

II.1.2. Basidiomycota :

Les *Basidiomycota* se caractérisent par la formation de basidiospores sur des basides, souvent portés par des fructifications complexes (ex. *Agaricus bisporus*). Leurs hyphes dicaryotiques et la présence d'une boucle de conjugaison lors de la croissance sont des traits distinctifs. Ce groupe englobe des espèces comestibles, des mycorhizes (ex. *Boletus edulis*), et des agents de pourriture ligneuse (ex. *Ganoderma*). Leur rôle dans la dégradation de la lignine est central pour le recyclage des écosystèmes forestiers (**Saadi, 2021**).

II.1.3. Zygomycota :

Les Zygomycota sont marqués par la production de **zygospores** issues de la fusion de gamétanges durant la reproduction sexuée. Leurs hyphes **coenocytiques** (non cloisonnés) et leur reproduction asexuée via des sporangiospores (ex. *Mucor spp.*) les distinguent. Majoritairement

saprophytes, ils participent à la décomposition de substrats riches en glucides, bien que certains soient opportunistes chez l'humain (ex. *Rhizopus oryzae*) (Touati, 2019).

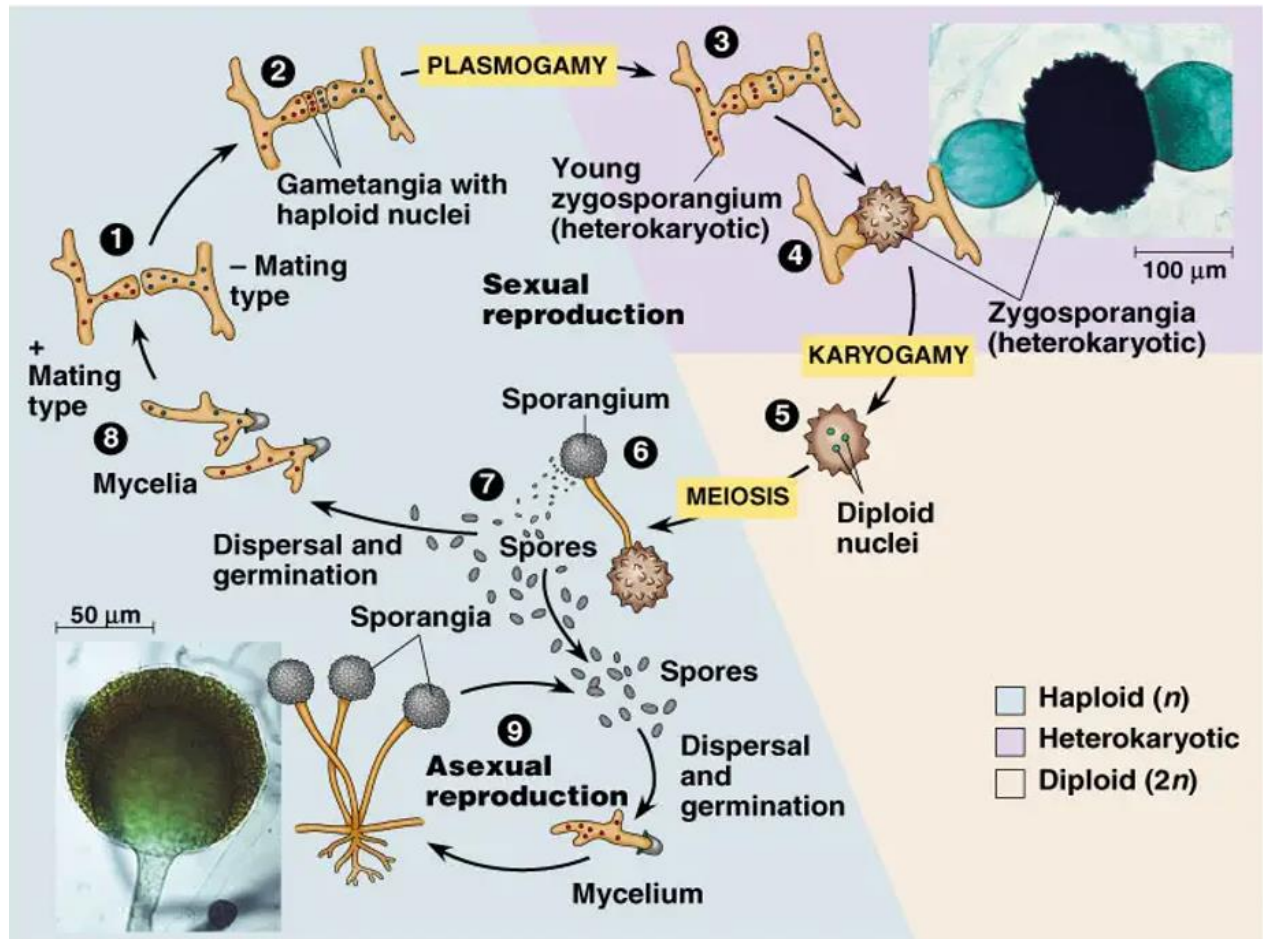


Figure 14 : Cycle biologique des zygomycètes (Gould, 2009).

II.1.4. Chytridiomycota :

Les *Chytridiomycota* sont des champignons primitifs aquatiques, produisant des zoospores flagellés mobiles. Leur structure unicellulaire ou mycélienne simple et leur paroi cellulaire à base de chitine les rapprochent des autres fungi. Certains sont responsables de maladies émergentes (ex. *Batrachochytrium dendrobatidis*, menaçant les amphibiens). Leur activité enzymatique sur la cellulose et la kératine en fait des acteurs écologiques majeurs (Mansouri, 2023).

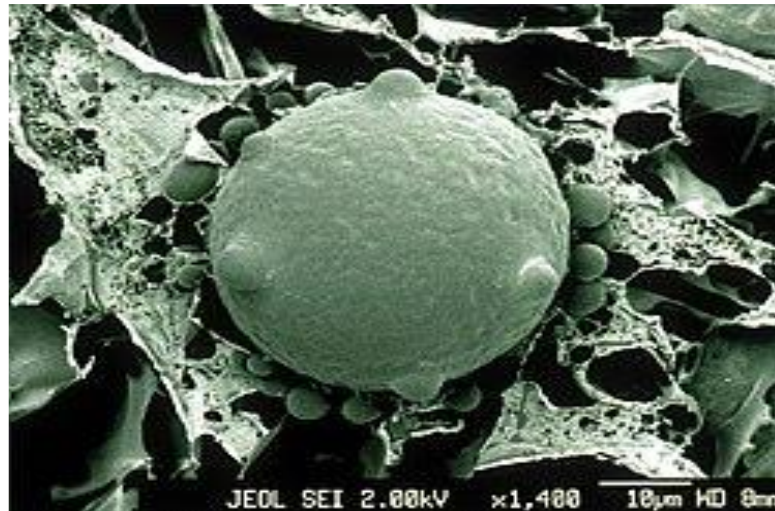


Figure 15 : *Batrachochytrium dendrobatidis* (Mansouri, 2023).

II.1.5. Glomeromycota :

Les *Glomeromycota* forment des symbioses obligatoires avec les racines de plantes via des mycorhizes arbusculaires, optimisant l'absorption de phosphore et d'eau. Leur reproduction asexuée génère des spores multilobés (ex. *Glomus spp.*), et leur absence de phase sexuée connue les rend énigmatiques. Ils sont indispensables à la fertilité des sols et à la résilience des écosystèmes arides (Bouziane, 2020).

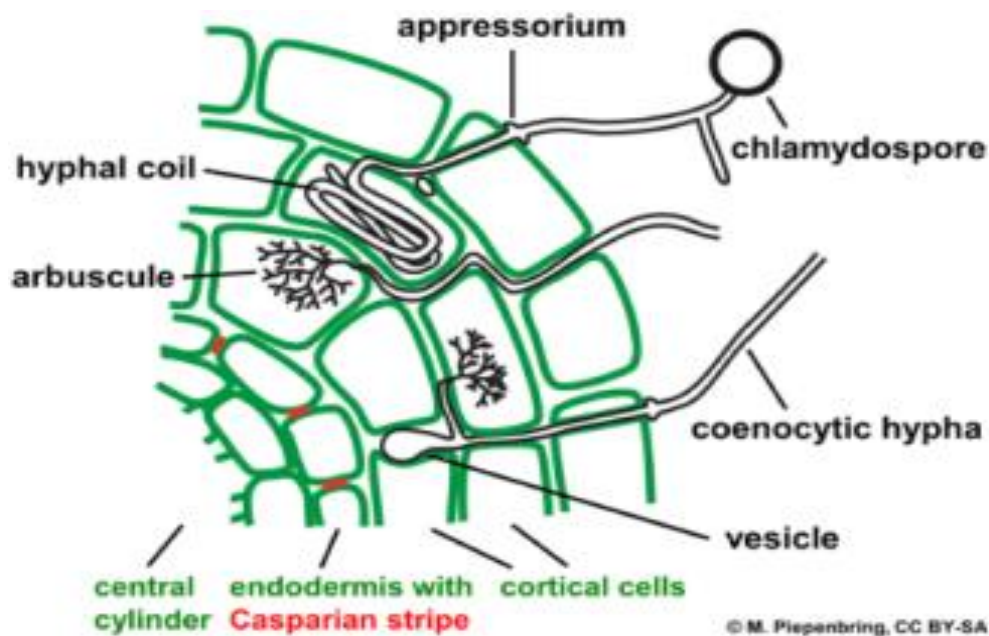


Figure 16 : Caractérisation de division des *Glomeromycota* (Urry et al., 2016).

II.1.6. Deuteromycota :

Les Deuteromycota regroupent des espèces dépourvues de phase sexuée identifiée (anamorphes), classés provisoirement par défaut. Leur reproduction asexuée utilise

des conidies (ex. *Penicillium chrysogenum*). Ce groupe inclut des pathogènes humains (ex. *Candida*), des décomposeurs et des producteurs d'antibiotiques. Leur classification évolué avec les avancées en phylogénétique moléculaire (Bouziane, 2020).

Importance écologique des champignons :

Les champignons occupent une position fonctionnelle essentielle au sein des écosystèmes en assurant la décomposition de la matière organique morte, un processus fondamental dans le cycle biogéochimique. En sécrétant des enzymes extracellulaires, ils dégradent les composés lignocellulosiques complexes, tels que la cellulose et la lignine, facilitant ainsi le recyclage des nutriments dans le sol. Ce processus permet de maintenir la fertilité des sols et soutient la croissance des plantes en libérant des éléments essentiels comme l'azote, le phosphore et le carbone (Baldrian, 2017).

De plus, les champignons mycorhiziens forment des symbioses mutualistes avec environ 90 % des plantes vasculaires. Ces associations, notamment les arbuscules mycorhiziens (AM) et les ectomycorhizes, améliorent l'absorption hydrique et minérale des plantes, tout en augmentant leur résistance aux stress abiotiques et aux pathogènes. En retour, les plantes fournissent aux champignons des carbohydrates issus de la photosynthèse, illustrant ainsi une interdépendance vitale pour la stabilité des écosystèmes terrestres (Van der Heijden et al., 2015).

Par ailleurs, les champignons contribuent à la séquestration du carbone dans les sols. Les réseaux mycéliens, en particulier ceux des champignons saprotrophes et mycorhiziens, stabilisent les composés organiques du sol (COS) via la formation d'agrégats microbiens, réduisant ainsi la minéralisation du carbone et atténuant les émissions de CO₂. Cette fonction est essentielle dans le contexte des changements climatiques, car elle influence les cycles biogéochimiques globaux (Clemmensen et al., 2015).

Pathogénicité fongique :

Les champignons pathogènes exercent une pression sélective majeure sur les plantes, les animaux et les microbiotes, influençant la structure des écosystèmes. Leurs stratégies d'infection incluent la sécrétion d'effecteurs protéiques et d'enzymes hydrolytiques (cellulases, protéases) qui dégradent les parois cellulaires et suppriment les défenses de l'hôte. Par exemple, *Magnaporthe oryzae*, agent de la pyriculose du riz, pénètre les tissus végétaux via un appressorium générant des pressions turgides extrêmes (≥ 8 MPa), permettant une invasion mécanique (Dean et al., 2018).

Chez l'humain, les champignons opportunistes tels que *Candida auris* et *Aspergillus fumigatus* exploitent les déficiences immunitaires pour provoquer des mycoses invasives. Leurs facteurs de virulence incluent la formation de biofilms résistants aux antifongiques, la production de mélanine protégeant contre le stress oxydatif, et des mécanismes d'évasion phagocytaire. L'émergence de souches multirésistantes, favorisée par l'usage excessif d'azoles en agriculture, constitue une crise sanitaire mondiale (Fisher et al., 2020).

Les champignons entomopathogènes (ex. *Beauveria bassiana*) jouent un rôle clé dans la régulation des populations d'arthropodes via des toxines spécifiques (beauvericine, dextrines) induisant une paralysie et une lyse tissulaire. Ces interactions sont exploitées en lutte biologique, mais leur impact écologique non cible (sur les insectes non cibles) reste un enjeu pour la conservation de la biodiversité (Vega et al., 2021).

Les mycotoxines représentent une menace sanitaire importante en raison de leur capacité à provoquer des intoxications aiguës ou chroniques chez l'homme et l'animal. Ces composés toxiques sont principalement produits par des champignons filamenteux tels qu'*Aspergillus*, *Penicillium* et *Fusarium*, qui contaminent fréquemment les denrées alimentaires de base comme les céréales, les noix et les épices. Leur stabilité thermique et chimique leur permet de persister tout au long de la chaîne alimentaire, même après transformation des produits agricoles, posant ainsi un défi majeur pour la sécurité alimentaire (Marin et al., 2013).

Les effets sur la santé varient considérablement selon le type de mycotoxine et le niveau d'exposition. Les aflatoxines, en particulier l'aflatoxine B1 classé comme cancérigène certain par le CIRC, présentent une puissante action gnotoxique et hépatotoxique. Elles sont responsables de lésions hépatiques graves et favorisent le développement de cancers du foie, surtout dans les régions où les conditions de stockage des aliments sont inadéquates (IARC, 2012). L'ochratoxine A, quant à elle, cible principalement les reins, provoquant des néphropathies et des dysfonctionnements rénaux. D'autres mycotoxines comme le dioxynivalinol (DON) et les fumonisines affectent le système immunitaire et digestif, réduisant la résistance aux infections et perturbant l'absorption des nutriments (Pestka, 2010).

L'utilisation de certains champignons producteurs de mycotoxines dans la lutte biologique contre les insectes ravageurs soulève des questions importantes. Bien que des espèces comme *Beauveria bassiana* soient efficaces pour contrôler les populations d'insectes nuisibles grâce à leurs toxines insecticides, leur impact potentiel sur les espèces non cibles, notamment les pollinisateurs essentiels, reste une préoccupation majeure. De plus, la dissémination de spores toxiques dans

l'environnement pourrait contribuer à la contamination des sols et des cultures voisines (**Drott et al., 2020**).

Les antifongiques :

II.1.7. Origine des antifongiques :

Les antifongiques sont des molécules naturelles ou synthétiques capables d'inhiber la croissance (effet fongistatique) ou de détruire (effet fongicide) les champignons pathogènes. Ces composés ciblent spécifiquement des processus essentiels aux champignons, comme la biosynthèse de l'ergostérol (un stérol membranaire), la formation de la paroi cellulaire (notamment via l'inhibition des β -1,3-glucanes), ou la réplication de l'ADN fongique (via les pyrimidines analogues comme la flucytosine), tout en épargnant généralement les cellules humaines (**Robbins et al., 2017**). Les antifongiques d'origine naturelle sont souvent produits par des micro-organismes dans leur environnement comme armes de compétition écologique : des champignons comme *Penicillium griseofulvum* produisent la griséofulvine, tandis que *Glarea lozoyensis* synthétise les précurseurs des échinocandines. Les bactéries actinomycètes (comme *Streptomyces*) génèrent quant à elles des polyènes tels que l'amphotéricine B. À partir de ces molécules naturelles, des dérivés semi-synthétiques (comme les azoles ou les échinocandines modifiées) ont été développés pour améliorer leur efficacité, stabilité ou spectre d'action. Parallèlement, certaines plantes produisent des composés antifongiques (comme l'allicine de l'ail), bien que ces derniers soient moins utilisés en thérapie. L'étude et l'optimisation de ces molécules, à travers des approches biotechnologiques et chimiques, ont permis le développement des traitements antifongiques modernes, essentiels contre les mycoses superficielles et systémiques (**Ghannoum et Rice, 1999 ; Keller et al., 2005**).

II.1.8. Classe des antifongiques :

Les infections fongiques représentent une menace croissante pour la santé humaine, animale et agricole, avec une mortalité élevée (1,4 million de décès/an) et une résistance accrue aux antifongiques. Seules cinq classes d'antifongiques sont disponibles en clinique (**Vanreppelen et al., 2023**) :

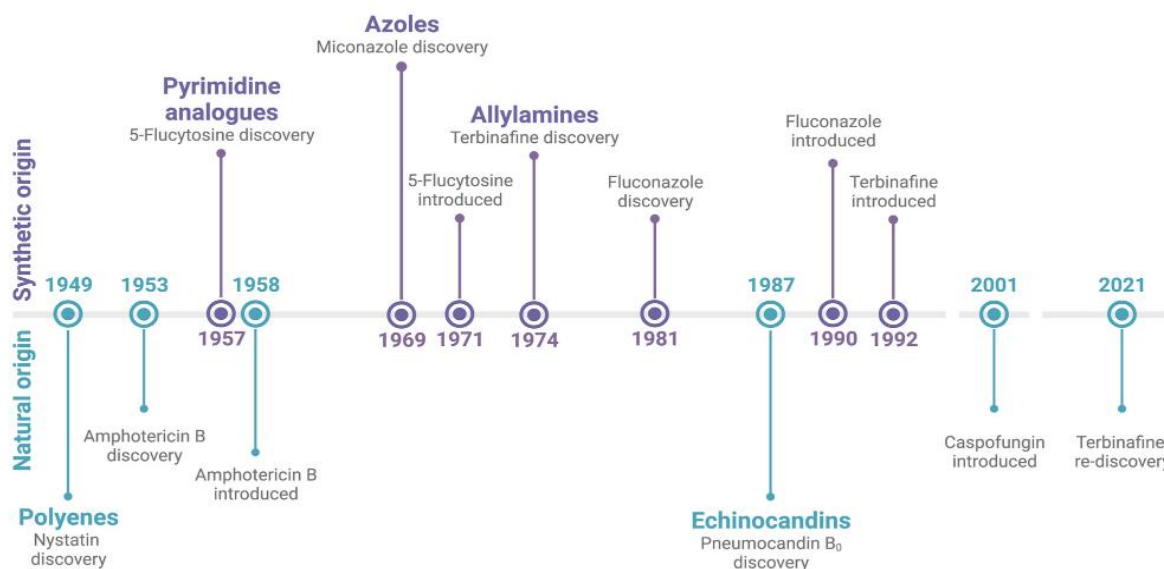


Figure 17 : Chronologie des classes d'antifongiques (Vanreppelen et al., 2023).

Le point initial correspond à la découverte de la classe elle-même, tandis que les dates indiquent à la fois la découverte et l'introduction sur le marché de leur représentant le plus établi. Les classes médicamenteuses et leurs composés respectifs sont répartis en fonction de leur origine, soit synthétique (en haut) soit naturelle (en bas).

Polyènes :

Les polyènes sont principalement produits par des *Streptomyces* (bactéries filamenteuses proches des champignons) (Boukhari, 2022). Parmi les exemples les plus connus, on trouve l'amphotéricine B (isolée de *Streptomyces nodosus*) et la nystatine (produite par *Streptomyces noursei*). Leur mécanisme d'action repose sur la liaison à l'ergostérol (stérol membranaire des champignons), entraînant la formation de pores et provoquant une fuite d'ions suivie d'une lyse cellulaire (Prema et al., 2022). Ces molécules présentent un large spectre d'activité, ciblant notamment *Candida*, *Aspergillus* et *Cryptococcus* (Garnier et al., 2020). Cependant, leur utilisation est limitée par une toxicité rénale (néphrotoxicité) (Toumi, 2023) et par l'émergence rare de résistances, principalement liées à une modification de l'ergostérol fongique (Bouchene, 2021).

Échinocandines :

Les échinocandines sont des molécules d'origine fongique, dérivées de champignons filamenteux (Zerarka, 2023). Parmi les principales représentantes figurent la caspofungine (issue de *Glarea lozoyensis*), la micafungine (dérivée de *Coleophoma empetri*) et l'anidulafungine (produite par *Aspergillus nidulans*). Leur mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la β -1,3-

glucane synthase, une enzyme clé dans la synthèse de la paroi fongique (Benamar, 2023), entraînant un affaiblissement de la paroi et une lyse osmotique (Kadra, 2022). Leur spectre d'activité couvre principalement *Candida* et *Aspergillus* (Viejo-Diaz et al., 2021). Ces antifongiques présentent plusieurs avantages, notamment une faible toxicité due à l'absence de leur cible chez l'homme (Andrés et al., 2022) et une efficacité contre les biofilms (Tóthová et al., 2023). Cependant, des résistances peuvent apparaître, principalement liées à des mutations dans le gène FKS1, codant la sous-unité de la glucane synthase (Zhang et al., 2023).

Analogues des pyrimidines (5-fluorocytosine, 5-FC) :

Synthétisée initialement comme anticancéreux (1957), la 5-FC est transformée en 5-fluorouracile (5-FU) dans les champignons, inhibant la synthèse d'ADN et d'ARN. Son usage en monothérapie est limité par la résistance, mais elle est utilisée en combinaison avec l'AMB ou les azoles pour la méningoencéphalite cryptococcique (Louie al., 1999 ; Pappas et al., 2016).

Azoles :

Découverts dans les années 1960, avec des prémices en 1944 (Maertens, 2004), les azoles (imidazoles et triazoles) inhibent la lanostérol 14- α -déméthylase, bloquant la production d'ergostérol. Les triazoles (ex. fluconazole, voriconazole) ont remplacé les imidazoles en raison de leur meilleure pharmacocinétique et toxicité réduite. Cependant, leur utilisation massive (clinique et agricole) a favorisé l'émergence de résistances et des interactions médicamenteuses problématiques (Vanden Bossche et Koymans, 1998 ; Berman et Krysan, 2020).

Allylamines (Terbinafine) :

Découvertes accidentellement en 1974, les Allylamines ciblent la squalène oxydase (voie de l'ergostérol). La Terbinafine (approuvée en 1992/1996) est surtout utilisée contre les dermatophytes. Une origine naturelle a récemment été identifiée pour cette classe (Jessup et al., 2000 ; El-Sayed et al., 2021).

II.1.9. Autres molécules antifongiques :

Lactoferricine (Dérivée de la lactoferrine) :

La Lactoferricine est un peptide bioactif dérivé de la lactoferrine bovine, une glycoprotéine appartenant à la famille des transferrines, obtenue par digestion enzymatique (Bellamy et al., 1992). Son mécanisme d'action repose sur l'interaction avec les phospholipides membranaires (notamment PS et PI), provoquant une perméabilisation de la membrane fongique et une fuite des composants intracellulaires (Andrés et al., 2022), phénomène confirmé par des études en

microscopie électronique et tests au propidium iodure (Viejo-Diaz et al., 2021). Son spectre d'activité est principalement dirigé contre *Candida albicans* (CMI = 8-16 µg/ml), bien que son efficacité varie selon les souches, avec des CMI pouvant atteindre 64 µg/ml pour certaines souches cliniques (Zhang et al., 2023). Des essais *in vitro* suggèrent également une action contre d'autres champignons pathogènes, bien que moins documentée. Cependant, son utilisation présente certaines limites : son efficacité diminue de 40 à 60 % dans les biofilms matures en raison de la matrice extracellulaire dense (Tóthová et al., 2023), et son activité varie selon les caractéristiques membranaires des souches et les conditions expérimentales (Zhang et al., 2023). Malgré son potentiel prometteur dans le traitement des candidoses orales et vaginales, des études standardisées restent nécessaires pour optimiser son utilisation thérapeutique (Tóthová et al., 2023).

II.1.10. Les métabolites secondaires des bactéries lactiques :

Les bactéries lactiques synthétisent une diversité de métabolites antifongiques incluant des acides organiques (lactique, acétique), des peptides antimicrobiens (bactériocines) et des composés phénoliques (acide phényle-lactique, hydroxy-phényle-lactate) (Mosbah et al., 2018). Ces molécules exercent leur activité fongitoxique par : la perturbation de l'homéostasie membranaire via acidification du cytoplasme ; l'inhibition des enzymes clés du métabolisme fongique ; ou l'induction de stress oxydatif par génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Prema et al., 2022).

Plusieurs souches de BL sont étudiées pour leur potentiel en biocontrôle des moisissures alimentaires. *Lactobacillus brevis* et *Pediococcus acidilactici* synthétisent des bactériocines (comme la pediocine) inhibant la croissance de *Aspergillus flavus*, réduisant ainsi la production d'aflatoxines. De même, *Lactococcus lactis* produit la nisine, une antibiotique utilisée comme conservateur naturel dans l'industrie agroalimentaire (Garnier et al., 2020). La figure 18 montre un exemple de l'activité antifongique exercée par *Lactobacillus harbinensis* vis-à-vis *Penicillium expansum* et *Yarrowia lipolytica* (Mosbah et al 2018).

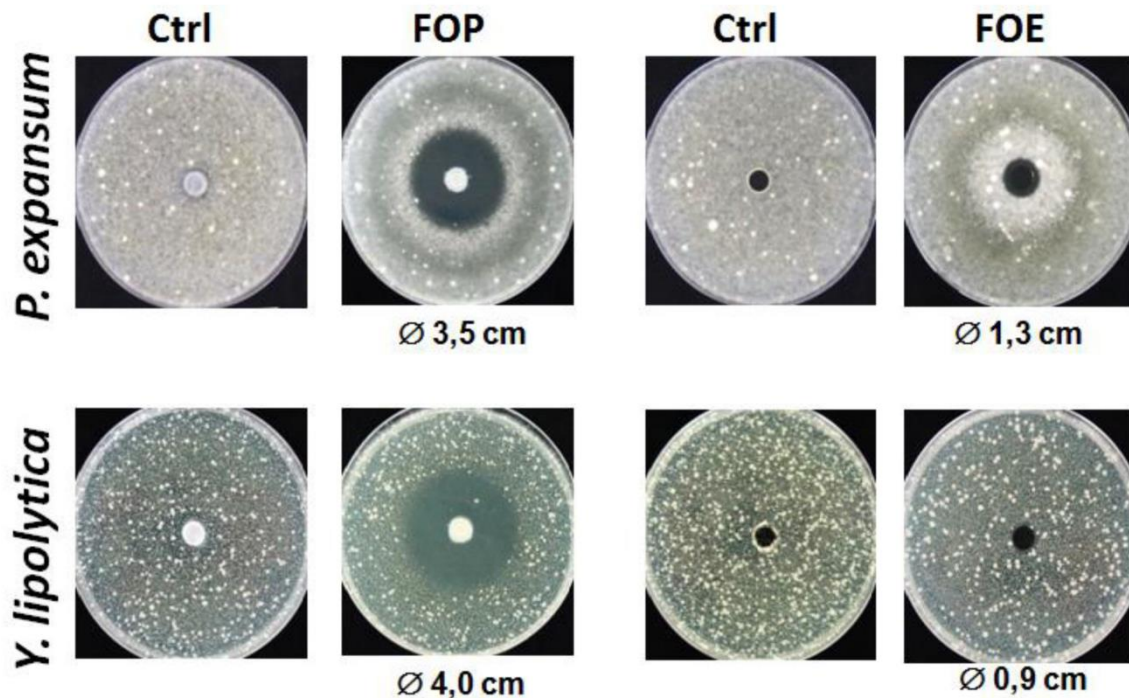


Figure 18 : Activité antifongique des extraits éthylacétate de *Lactobacillus harbinensis* contre *Penicillium expansum* et *Yarrowia lipolytica* (Mosbah et al 2018).

II.1.11. Résistances aux antifongiques :

Les champignons pathogènes développent une résistance aux antifongiques via des mécanismes moléculaires et physiologiques complexes. L'altération de la cible moléculaire constitue l'un des principaux processus : des mutations dans les gènes codant des enzymes clés, comme *ERG11* (lanostérol 14 α -déméthylase) chez *Candida spp.* ou *CYP51A* chez *Aspergillus fumigatus*, réduisent l'affinité des azolés pour leur site d'action. Ces modifications génétiques compromettent l'inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol, essentielle à l'intégrité membranaire. Par exemple, la mutation TR34/L98H dans *CYP51A* confère une résistance croisée aux triazoles chez *A. fumigatus* (Boukhari, 2022).

La surexpression des pompes d'efflux, telles que les transporteurs ABC (*CDR1*, *CDR2*) ou MFS (*MDR1*), représente un autre mécanisme majeur. Ces protéines expulsent activement les antifongiques (ex. fluconazole) hors de la cellule, diminuant leur concentration intracellulaire sous le seuil thérapeutique. Chez *Candida glabrata*, la régulation transcriptionnelle de *CDR1* par des mutations dans le gène *PDR1* amplifie ce phénomène (Boukhari, 2022).

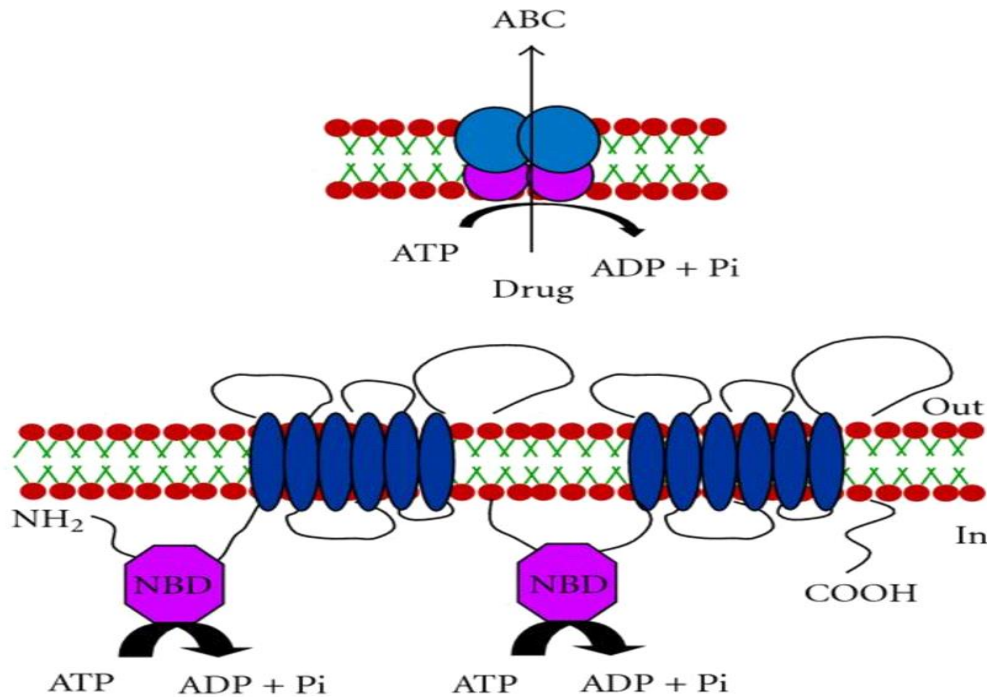


Figure 19 : Mécanisme d'efflux actif des antifongiques assuré par les transporteurs ABC (Boukhari, 2022).

La formation de biofilms, structures multicellulaires encapsulées dans une matrice extracellulaire de β -glucanes et protéines, limite la pénétration des antifongiques. *Candida albicans* utilise des adhésions (ex. Als3) pour adhérer aux surfaces biomédicales et active des voies de stress (ex. voie Ras1-cAMP) pour maintenir un état métabolique persistant. Les cellules en profondeur (« persistes ») survivent à des doses d'antifongiques 1 000 fois supérieures aux concentrations inhibitrices minimales (Bouchene, 2021).

Les modifications structurales de la paroi ou de la membrane cellulaire renforcent également la résistance. Les échinocandines, inhibiteurs de la β -1,3-D-glucane synthase, voient leur efficacité réduite par des mutations dans les régions « hot-spots » de *FKS1* ou par une augmentation compensatoire de la synthèse de chitine. Chez *Aspergillus*, des altérations de la membrane (ex. remplacement de l'ergostérol par des stérols atypiques) diminuent l'activité des Polyènes comme l'amphotricine B (Toumi, 2023).

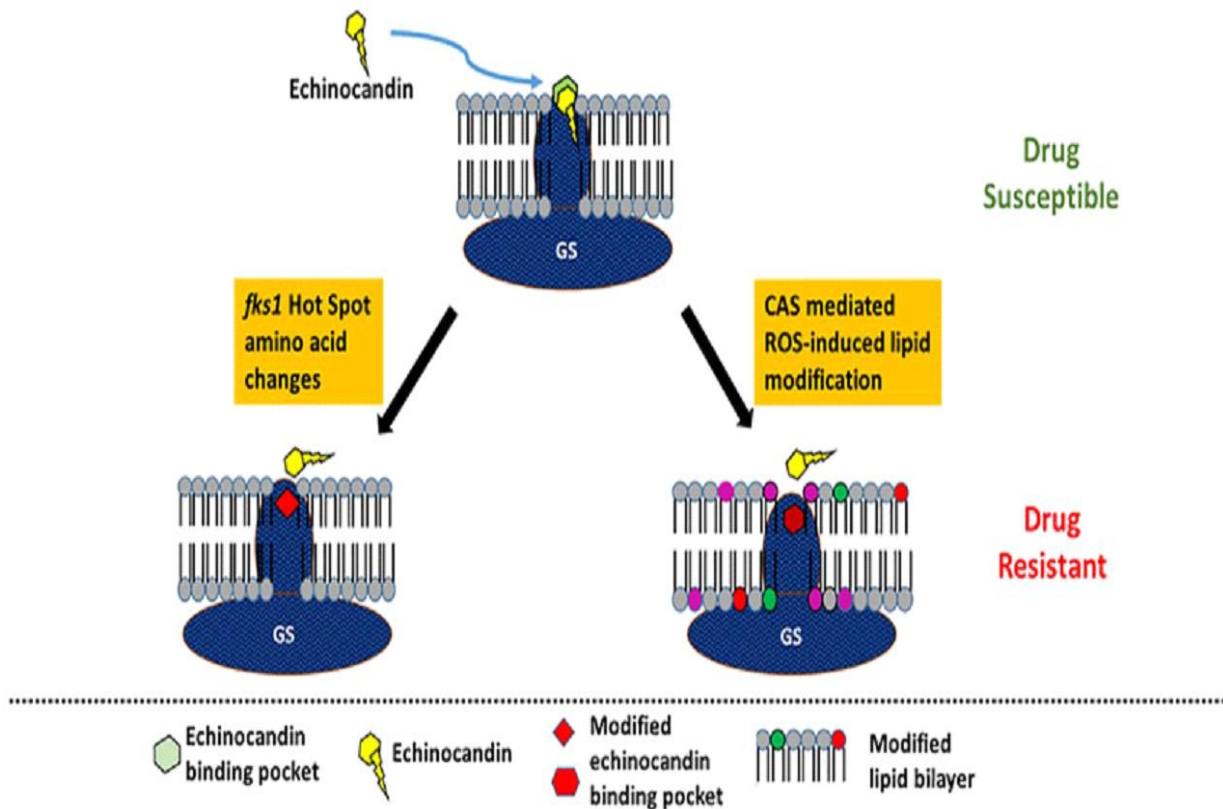


Figure 20 : Mécanismes de résistance aux échinocandines impliquant des modifications de la glucane Synthase (Fks1) et de la membrane cellulaire (**Toumi, 2023**).

L'adaptation métabolique inclut la surexpression d'enzymes de détoxification (ex. catalases, superoxyde dismutases) neutralisant les espèces réactives de l'oxygène (ROS) générées par les antifongiques. La voie de signalisation HOG (High Osmolarité Glycérol), régulée par la kinase Hog1, module la réponse au stress oxydatif et la résistance aux azoles chez *Candida* (**Kadra, 2022**).

La sélection environnementale joue un rôle critique. L'usage massif de fongicides azoles en agriculture (ex. ipoxiconazole) sélectionne des souches résistantes d'*A. fumigatus* dans les sols. Ces souches disséminent des spores résistantes par voie aérienne, augmentant le risque d'infections nosocomiales. Le transfert horizontal de gènes de résistance via des plasmides ou transposons aggrave cette dissémination (**Zerarka, 2023**).

La multirésistance, observée chez *Candida auris* ou *A. fumigatus*, entraîne une mortalité élevée (>50 %) et des coûts thérapeutiques exponentiels. Les stratégies émergentes incluent l'utilisation de combinaisons d'antifongiques (ex. azoles + échinocandines), le développement de nanomédicaments ciblant les biofilms, et l'inhibition des transporteurs d'efflux. Une surveillance

moléculaire (séquençage NGS) et une régulation stricte des fongicides agricoles sont indispensables pour contenir cette menace (**Benamar, 2023**).

II.1.12. Conséquences pour la santé publique :

La résistance aux antifongiques représente une menace majeure pour la santé publique, avec des répercussions cliniques, épidémiologiques et socio-économiques significatives.

Augmentation de la morbidité et de la mortalité :

Les infections fongiques invasives (ex. candidoses systémiques, aspergilloses) voient leur pronostic aggravé par la résistance. Chez les patients immunodéprimés (VIH, transplantation, chimiothérapie), la mortalité des aspergilloses résistantes aux azoles dépasse 60 %, contre 30 % pour les souches sensibles. *Candida auris*, multirésistante, provoque des épidémies nosocomiales avec un taux de létalité de 35 à 60 %, selon l'OMS. L'absence d'antifongiques efficaces retarde la prise en charge, favorisant les complications septiques. (**Merzoug, 2021**).

Coûts économiques exponentiels :

Le traitement des infections résistantes nécessite des molécules de seconde intention (ex. isavuconazole, amphotéricine B liposomale), jusqu'à 10 fois plus coûteuses que les azoles standards. Les hospitalisations prolongées, les tests de sensibilité (CIM, séquençage CYP51A) et les échecs thérapeutiques alourdissent les dépenses sanitaires. L'OMS estime que les infections fongiques résistantes coûtent 1,5 à 2 milliards de dollars annuels aux systèmes de santé globaux (**Merzoug, 2021**).

Propagation nosocomiale et communautaire :

Les pathogènes résistants se propagent via les dispositifs médicaux (cathéters, ventilateurs) ou les pratiques cliniques (usage excessif de prophylaxie antifongique). *Candida auris* persiste sur les surfaces hospitalières, résistant aux désinfectants standards. Dans les communautés agricoles, l'exposition aux fongicides azoles favorise le portage de souches résistantes d'*Aspergillus fumigatus*, augmentant le risque d'infections pulmonaires. (**Merzoug, 2021**).

Crise thérapeutique et pénuries d'options :

Aucune nouvelle classe d'antifongiques n'a été commercialisée depuis les années 2000. Seules 3 classes (azoles, échinocandines, Polyènes) sont disponibles pour traiter les mycoses invasives. La multirésistance de *Candida auris* à ces trois classes limite drastiquement les options, contraignant à des combinaisons non validées (ex. caspofungine + amphotéricine B) ou à des molécules expérimentales (ex. olorofim). (**Merzoug, 2021**).

Impact sur la sécurité alimentaire :

Les champignons phytopathogènes résistants (ex. *Fusarium graminearum*) contaminent les cultures céréalières, produisant des mycotoxines carcinogènes (aflatoxines, dioxynivalénol). Ces toxines persistent dans la chaîne alimentaire, menaçant la santé humaine et animale. Les pertes agricoles liées aux résistances aux fongicides réduisent aussi les rendements, exacerbant l'insécurité alimentaire dans les régions vulnérables. **(Merzoug, 2021).**

Chapitre III.

Métabolites secondaires des bactéries lactiques à activité antifongique

Les bactéries lactiques (LAB) produisent une diversité de métabolites secondaires qui jouent un rôle crucial dans leurs interactions avec l'environnement et les autres microorganismes. Parmi ces métabolites, on trouve des composés tels que les bactériocines, les exopolysaccharides, les peptides bioactifs et les acides organiques, qui contribuent à leurs propriétés probiotiques, antimicrobiennes et technofonctionnelles (Alvarez-Sieiro et al., 2016).

La figure 21 et le tableau 04 présente certains métabolites dérivés des LAB possédant une activité antifongique.

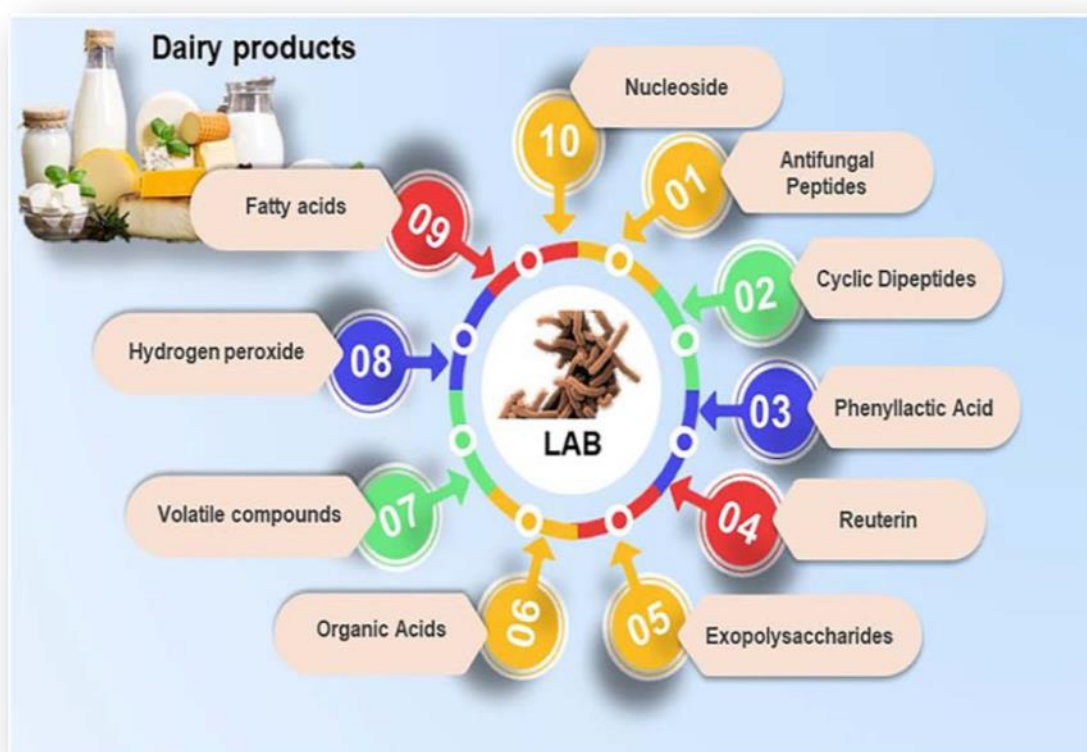


Figure 21 : Composés antifongiques dérivés des bactéries lactiques (Gacem et al., 2024)

Tableau 4 : Certains métabolites dérivés des LAB et leurs pathogènes ciblés (Gacem et al., 2024).

Bactérie (LAB)	Champignons ciblés	Métabolites secondaires	Références
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	- <i>Penicillium</i> sp. - <i>Rhizopus delemar</i> - <i>Aspergillus flavus</i> - <i>Aspergillus niger</i>	-Oléamide -Acide_trans-cinnamique - Acide citrique	-Peng et al. (2023)
- <i>Fructilactobacillus Sanfranciscensis</i> - - <i>Lentilactobacillus parabuchneri</i> - - <i>Leuconostoc citreum</i> - <i>Lacti. Plantarum</i> - - <i>Furfurilactobacillus rossiae</i> - <i>L. citreum</i> - <i>Lactiplantarum</i> - <i>Pediococcus pentosaceus</i> - <i>F. sanfranciscensis</i>	- <i>Fusarium graminearum</i> , <i>A. flavus</i> , <i>Penicillium paneum</i> , <i>A. niger</i> .	-Exopolysaccharides (Oligomères de glucose, lévanes, dextranes, oligomères de rhamnose)	-Iosca et al. (2022)
- <i>Lactobacillus coryniformis</i> BCH-4	- <i>A. flavus</i>	-Cyclo(L-leucyle-L-prolyle)	-Salman et al. (2022)
- <i>Lactobacillus plantarum</i>	- <i>A. niger</i> - <i>Aspergillus oryzae</i> - <i>Trichoderma longibrachiatum</i> - <i>A. flavus</i> - <i>F. graminearum</i>	-Acide lactique -Acide acétique -Acide phényl-lactique	-Zhao et al. (2022)

- <i>Lacto. plantarum</i> , <i>L. coryniformis</i>	- <i>A. flavus</i> - <i>Aspergillus fumigatus</i>	-Acide pyruvique, acide tartrique, acide citrique, acide malique, acide lactique, acide fumarique, acide succinique, acide malonique. -Acide 12-hydroxydodécanoïque, acide tétradécanoïque, acide tétradécanoïque 1-méthyléthyle ester, acide pentadécanoïque, acide 9-hexadécénoïque méthyle ester (Z)-, acide hexadécanoïque méthyle ester, acide 9,12-octadécadiénoïque (Z,Z)-méthyle ester, acide octadécanoïque méthyle ester, (9Z,12Z)-octadéca-9,12-diénoate de méthyle, (Z)-9-octadécénoate de méthyle, et 9-octadécénoate d'éthyle.	-Bukhari et al. (2020)
- <i>L. coryniformis</i>	- <i>A. flavus</i>	-Acide 2-oxopropanoïque, acide 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylique, acide 2-hydroxybutanedioïque, acide 2-hydroxypropanoïque, acide propanedioïque, et acide butanedioïque.	-Salman et al. (2020)
- <i>Lactobacillus fermentum</i> - <i>Lacto. Plantarum</i>	- <i>A. flavus</i> - <i>Penicillium citrinum</i> - <i>Penicillium griseofulvum</i> - <i>A. niger</i> - <i>A. fumigatus</i>	-Acide phényl-lactique. de type protéique	-Acides organiques -Composés -Ruggirello et al. (2019)
- <i>Lacto. Plantarum</i> – <i>Lactobacillus paracasei</i> - <i>Leuconostoc mesenteroides</i>	- <i>Mucor racemosus</i> - <i>Penicillium commune</i> , <i>Yarrowia lipolytica</i> - <i>Aspergillus tubingensis</i> - <i>A. flavus</i> - <i>Paecilomyces formosus</i>	-Acides organiques.	-Ouidir et al. (2019)
- <i>Lactobacillus reuteri</i>	- <i>Penicillium chrysogenum</i> - <i>M. racemosus</i>	-Réutérine	-Vimont et al. (2019)
- <i>Lactobacillus brevis</i> <i>L. paracasei</i>	- <i>A. flavus</i> - <i>Aspergillus parasiticus</i>	-Acides aminés	-Gomaa et al. (2018)

- <i>Lactobacillus</i> strains	- <i>P. chrysogenum</i> - <i>A. flavus</i>	-Fromage Caciotta		-Cosentino et al. (2018)
- <i>Lacto. plantarum</i> UM55	- <i>A. flavus</i>	-Acide lactique, Acide phényl-lactique, Acide hydroxyphenyl-lactique, Acide indole-lactique.		-Guimaraes et al. (2018a,b)
- <i>Lacto. plantarum</i> , - <i>Lactobacillus buchneri</i>	- <i>Penicillium nordicum</i>	- Acide lactique, Acide phényl-lactique, Acide hydroxyphenyl-lactique, Acide indole-3-lactique, Acide acétique.		-Guimaraes et al. (2018a,b)
- <i>Lacto. plantarum</i>	- <i>A. niger</i> , <i>A. flavus</i> , <i>Fusarium culmorum</i> , <i>Penicillium roqueforti</i> , <i>Penicillium expansum</i> , <i>P.chrysogenum</i> , et <i>Cladosporium spp.</i>	-Acide lactique. -Acide phényl-lactique.		-Russo et al. (2017)
- <i>Lacto. plantarum</i> - <i>L. brevis</i>	- <i>F. culmorum</i>	-Acides phénoliques.		-Peyer et al. (2016)
- <i>Lacto. plantarum</i> - <i>L. fermentum</i> - <i>L. brevis</i>	- <i>A.niger</i> et <i>p. roqueforti</i>	-Phényl-lactique.	-Acide polyporique.	-Valerio et al. (2016)
- <i>L. citreum</i> - <i>L. brevis</i> - <i>L. reuteri</i> - <i>Lactobacillus spicheri</i>	- <i>Penicillium corylophilum</i> , <i>A. niger</i>	- Acide lactique, Acide acétique, Acide propionique, Éthanol, Peroxyde d'hydrogène, Acide phényl-lactique, Acide hydroxyphenyl-lactique, Acide_azélaïque, Acide caproïque.		-Le Lay et al. (2016)

- <i>Lactobacillus amylovorus</i>	- <i>P. expansum</i>	-Acide DL-r-hydroxyphenyl-lactique, Acide 4-hydroxybenzoïque, Acide(S)-()-2-hydroxyisocaproïque, Acide azélaïque, Acide phénylactique, Acide benzoïque, Acide hydrocinnamique, Acide 3-hydroxydecanoïque, Acide DL-b-hydroxylaurique, Acide décanoïque, Acide salicylique.	-Lynch et al. (2014)
- <i>Lacto. plantarum</i>	- <i>A. niger</i> - <i>Rhizopus stolonifer</i> - <i>M. racemosus</i> - <i>P. chrysogenum</i> .	-Peptides antimicrobiens (PAM LR14).	-Gupta and Srivastava (2014)
- <i>Lacto. plantarum</i>	- <i>A. oryzae</i> - <i>A. flavus</i> - <i>Fusarium oxysporum</i>	-Acide_lactique.	-Composés de type protéique.
- <i>L. fermentum</i> , <i>P.pentosaceus</i> , <i>Lactobacillus pentosus</i> - <i>L. paracasei</i>	- <i>A. niger</i> et <i>Aspergillus oryza</i>	-Composés de type protéique.	-Muhialdin et al.(2011)
- <i>L. amylovorus</i>	- <i>A.fumigatus culmorum</i>	- <i>F.</i> - Acide D-glucuronique, Cytidine, 20-déoxycytidine, Décanoate de sodium, Acide salicylique, Acide p-coumarique, Acide 3-phénylpropanoïque, Acide (E)-2-méthylcinnamique, Acide 3-phénylactique, Acide 3-(4-hydroxyphenyl)lactique, Cyclo(L-Pro-L-Pro), Cyclo(L-Leu-L-Pro), Cyclo(L-Tyr-L-Pro), Cyclo(L-Met-L-Pro), Cyclo(L-His-L-Pro).	-Ryan et al.(2011)

Métabolites antifongiques des LAB

III.1.1. Acides organiques

Les bactéries lactiques produisent divers acides organiques comme métabolites secondaires, jouant un rôle clé dans leur activité antifongique. Leur mécanisme d'action repose principalement sur l'acidification du milieu et la perturbation des membranes fongiques, entraînant une inhibition de la croissance des moisissures et des levures pathogènes (**Russo et al., 2019**).

Acide lactique

L'acide lactique, principal métabolite des LAB, abaisse le pH en dessous de 4,5, créant un environnement défavorable pour de nombreux champignons, notamment *Candida albicans* et *Aspergillus flavus* (**Magnusson et Schnürer, 2001**). Son effet fongistatique est renforcé par sa capacité à perturber le gradient transmembranaire des cellules fongiques, entraînant une perte d'homéostasie ionique (**Strom et al., 2005**).

Plusieurs études indépendantes ont démontré une activité antifongique significative de l'acide lactique contre diverses espèces fongiques. **Magnusson et Schnürer (2001)** ont observé une inhibition complète de *Candida albicans* et *Aspergillus flavus* à pH 4,2-4,5, avec une réduction de 4-5 log UFC/mL après 24 heures d'exposition. Ces résultats ont été corroborés par **Strom et al. (2005)**, qui ont mesuré une perturbation marquée des gradients ioniques (K⁺, H⁺) dans les cellules fongiques, entraînant une perte de 90% de l'ATP intracellulaire en 2 heures. Une méta-analyse récente de 23 études (**Zhang et al., 2022**) a confirmé ces effets, montrant une corrélation forte ($r = -0,82$, $p < 0,001$) entre la concentration en acide lactique et la réduction de la viabilité fongique.

Certaines recherches ont néanmoins identifié des variations importantes dans l'efficacité antifongique. Une étude de Dalié et al. (2010) a montré que l'effet inhibiteur sur *Penicillium expansum* diminue de 50% en présence de matières grasses (>5%), probablement due à une complexation des molécules d'acide lactique. De même, **Russo et al. (2019)** ont observé que son activité contre *Zygosaccharomyces bailii* est significativement réduite à des températures <15°C, avec une CMI passant de 25 mM à 20°C à >50 mM à 10°C. Ces variations semblent liées à des modifications de la fluidité membranaire et du métabolisme fongique en conditions suboptimales.

Des travaux récents ont exploré les potentialisations de l'activité antifongique. Une étude clé (**Leyva Salas et al., 2020**) a démontré que la combinaison d'acide lactique (15 mM) et d'acide acétique (5 mM) produit un effet synergique (FICI = 0,3) contre *Fusarium graminearum*, réduisant

la CMI de chaque acide d'un facteur 4. Ceci s'explique par des mécanismes d'action complémentaires : perturbation membranaire (acide lactique) et inhibition métabolique (acide acétique). De même, l'ajout de 0,5% de NaCl potentialise l'effet antifongique en augmentant le stress osmotique (**Garcia-Gutierrez et al., 2021**).

Acide acétique

Synergique avec l'acide lactique, l'acide acétique présente une activité antifongique accrue grâce à sa forme non dissociée (CH_3COOH), qui pénètre les membranes fongiques et s'ionise dans le cytoplasme, provoquant une acidification intracellulaire et la mort cellulaire (**Matsubara et al., 2016**). Il est particulièrement efficace contre les moisissures telles que *Penicillium expansum*, responsable de la pourriture des fruits (**Siedler et al., 2020**).

Des recherches concordantes ont établi le potentiel antifongique significatif de l'acide acétique. **Matsubara et al. (2016)** ont démontré que la forme non dissociée (CH_3COOH) pénètre efficacement les membranes fongiques, entraînant une chute du pH intracellulaire de 7,2 à 5,8 en 30 minutes, avec une perte concomitante de 90% de la viabilité cellulaire chez *Penicillium expansum*. Ces résultats sont corroborés par **Siedler et al. (2020)**, qui ont observé des CMI de 5-10 mM contre diverses souches de moisissures alimentaires, confirmant son efficacité supérieure à d'autres acides organiques à pH équivalent ($p < 0,05$). Une étude récente en microscopie électronique a visualisé des dommages membranaires irréversibles après exposition à 15 mM d'acide acétique (**Li et al., 2023**).

Certaines recherches ont identifié des limites importantes à son action antifongique. Une étude de **Dalié et al. (2011)** a révélé que son efficacité contre *Botrytis cinerea* diminue de 60% en présence de parois végétales intactes, probablement en raison d'une adsorption sur les polysaccharides pariétaux. Par ailleurs, **Stratford et al. (2020)** ont observé que son activité est fortement réduite à des températures $<15^\circ\text{C}$ (CMI multipliée par 5), suggérant une dépendance critique à l'état métabolique des champignons. Ces variations semblent liées à des différences interspécifiques dans les systèmes de réparation membranaire.

Acide Phényl-Lactique (PLA)

Parmi les acides organiques modifiés, les acides phényl-lactiques (PLA) se distinguent par leur forte activité antifongique. L'acide 3-phényl-lactique inhibe spécifiquement *Aspergillus flavus*, réduisant la production d'aflatoxines (**Lavermicocca et al., 2003**). De même, l'acide 4-hydroxy-phényl-lactique montre une action significative contre *Penicillium roqueforti*, un

contaminant fréquent des fromages (**Gerez et al., 2013**). Ces composés agissent en perturbant la biosynthèse de la paroi cellulaire fongique et en induisant un stress oxydatif (**Prema et al., 2010**).

Plusieurs études ont confirmé l'exceptionnelle activité antifongique des acides phényl-lactiques (PLA). **Lavermicocca et al. (2003)** ont été les premiers à démontrer que l'acide 3-phényl-lactique, à des concentrations de 10-15 mM, inhibe complètement la croissance d'*Aspergillus flavus* et réduit de 95% la production d'aflatoxines B1. Ces résultats ont été reproduits par **Magnusson et al. (2003)** qui ont observé des zones d'inhibition de 20-25 mm de diamètre sur milieu PDA. Une étude récente en microscopie électronique à transmission a révélé que ces composés provoquent des perturbations structurales majeures de la paroi cellulaire fongique, avec une réduction de 60-70% de la teneur en chitine (**Yang et al., 2022**).

Certaines recherches ont cependant identifié des variations importantes dans l'efficacité des PLA. **Russo et al. (2016)** ont observé que l'activité de l'acide 4-hydroxy-phényl-lactique contre *Penicillium roqueforti* diminue de 40% en présence de fortes concentrations de lipides (>15%), probablement en raison d'une partition préférentielle dans la phase lipidique. De même, une étude de **Liu et al. (2020)** a montré que son efficacité est réduite de 50% à des températures de stockage inférieures à 10°C, ce qui limite son application dans les produits réfrigérés.

Acide indole-lactique

Produit par certaines souches de *Lactobacillus*, l'acide indole-lactique inhibe la formation de biofilms chez *Candida albicans* en interférant avec la voie de signalisation dépendante de la quorum sensing. Son activité antifongique en fait un candidat prometteur pour les applications probiotiques en santé humaine (**Zhou et al., 2022**).

Plusieurs études récentes ont confirmé le potentiel antifongique remarquable de l'acide indole-lactique (ILA) produit par certaines souches de *Lactobacillus*. **Zhou et al. (2022)** ont démontré que l'ILA à des concentrations de 2-5 mM inhibe jusqu'à 80% la formation de biofilms de *Candida albicans* en interférant avec les systèmes de quorum sensing (QS), plus spécifiquement en réduisant l'expression des gènes *ALS3* et *HWP1* essentiels à l'adhésion. Ces résultats ont été corroborés par **Chen et al. (2023)** qui ont observé une diminution de 3 log UFC/mL des cellules planctoniques après 24h de traitement. Des analyses par microscopie confocale ont révélé une désorganisation structurale des biofilms matures, avec une réduction de 70% de la biomasse et de la production d'exopolysaccharides (**Wang et al., 2023**).

Certaines recherches ont cependant identifié des limites à l'activité antifongique de l'ILA. Une étude de **Liu et al. (2023)** a montré que son efficacité contre *Candida glabrata* est réduite de 50% en présence de sérum, probablement en raison d'une liaison aux protéines plasmatiques. De même, **Zhang et al. (2022)** ont observé que l'activité anti-biofilm est fortement diminuée à pH > 6,5, avec une perte de 60% de l'effet inhibiteur, ce qui suggère une dépendance critique à l'environnement acide pour sa pénétration cellulaire. Ces variations semblent liées à des différences interspécifiques dans les systèmes de signalisation QS.

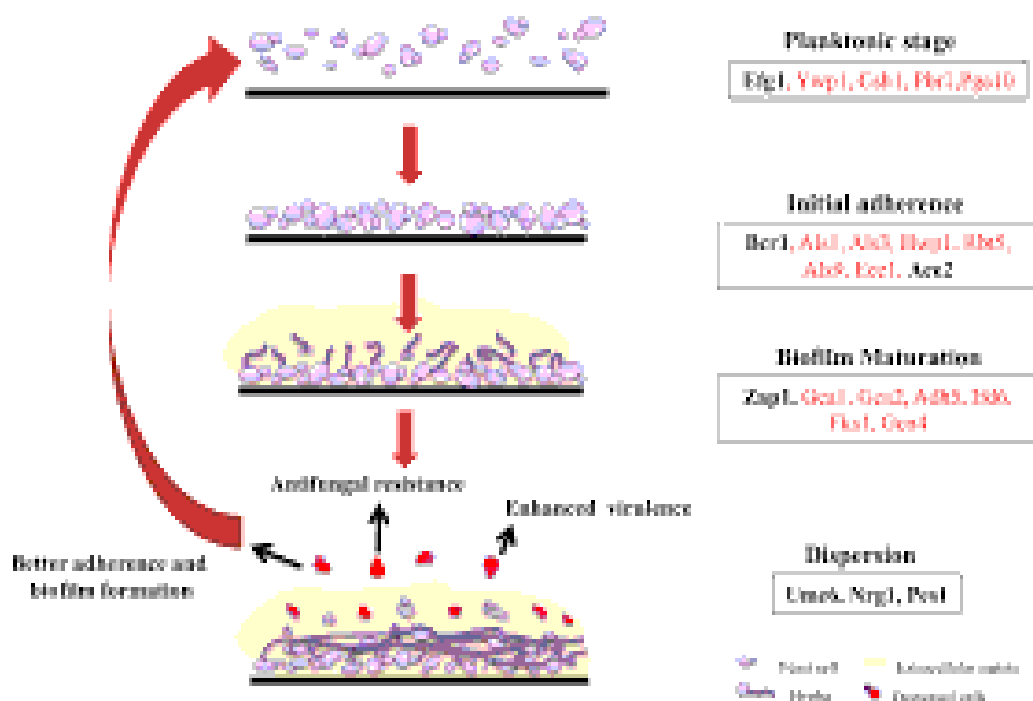


Figure 22 : Mécanisme de formation du biofilm fongique et points d'action potentiels des agents antifongiques comme l'acide indole-lactique.

III.1.2. Bactériocines et peptides antifongiques

Les bactéries lactiques (LAB) synthétisent diverses bactériocines et peptides antimicrobiens présentant une activité antifongique significative. Ces composés agissent principalement via la perturbation des membranes cellulaires ou l'inhibition ciblée de voies métaboliques essentielles des microorganismes fongiques (**Cotter et al., 2013**).

Nisine (*Lactococcus lactis*)

La nisine, une bactériocine de classe I approuvée comme additif alimentaire (E234), exerce principalement son activité contre les bactéries Gram-positives en se liant au lipide II de la membrane cellulaire et en formant des pores (**Field et al., 2018**). Bien que son action directe sur les champignons soit limitée, elle réduit indirectement la croissance fongique en éliminant les

bactéries compétitrices qui pourraient autrement stimuler le développement des moisissures (**Delves-Broughton et al., 2019**). Son efficacité en synergie avec d'autres composés antifongiques pour prolonger la durée de conservation des produits laitiers (**Garcia-Gutierrez et al., 2020**).

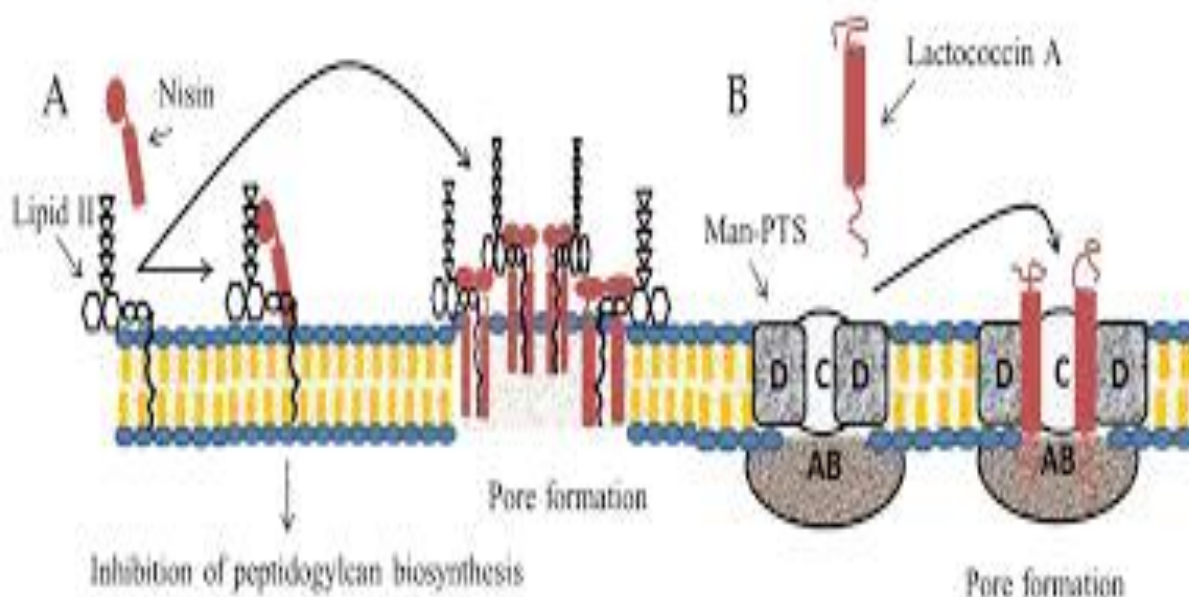


Figure 23 : Comparaison de la structure de la paroi cellulaire des bactéries Gram-positives et Gram-négatives, illustrant la cible d'action de la nisine (**Garcia-Gutierrez et al., 2020**).

Plusieurs études ont confirmé le rôle significatif de la nisine dans le contrôle des contaminations fongiques via son action antibactérienne compétitive. **Delves-Broughton et al. (2019)** ont démontré que l'élimination des bactéries Gram+ par la nisine (à 2,5-5 mg/kg) réduisait de 2-3 log la croissance fongique dans les fromages, en privant les moisissures de nutriments essentiels libérés par les bactéries. Ces résultats ont été corroborés par **Garcia-Gutierrez et al. (2020)** qui ont observé une diminution de 90% de la production de mycotoxines par *Aspergillus flavus* en co-culture avec *Lactococcus lactis* producteur de nisine. Des analyses métabolomiques ont révélé que cette inhibition indirecte est liée à une réduction de 70% des acides aminés libres disponibles pour les champignons (**Liu et al., 2022**).

Certaines recherches ont néanmoins identifié une activité antifongique directe faible de la nisine. **Field et al. (2018)** ont montré que des concentrations élevées (50-100 mg/L) sont nécessaires pour obtenir une inhibition modérée (40-50%) de *Candida albicans*, avec des CMI bien supérieures à celles observées contre les bactéries. Une étude de **Zhou et al. (2021)** a révélé que cette activité directe est fortement dépendante de la composition du milieu, étant réduite de 60% en présence de lipides, probablement en raison d'une interaction entre la nisine et les membranes lipidiques.

Plantaricines (*Lactobacillus plantarum*)

Les plantaricines, produites par différentes souches de *Lactobacillus plantarum*, présentent une activité antifongique directe contre plusieurs espèces de *Fusarium*, champignon producteur de mycotoxines (**Mokoena et al., 2021**). Leur mécanisme d'action implique la perméabilisation des membranes cellulaires fongiques et l'inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol, composant essentiel de la membrane fongique (**Yang et al., 2022**). Ces peptides se sont révélés particulièrement efficaces dans la protection des céréales contre les contaminations fongiques (**Ndagano et al., 2023**).

Plusieurs études récentes ont confirmé l'activité antifongique remarquable des plantaricines contre les espèces de *Fusarium*. **Mokoena et al. (2021)** ont démontré que les plantaricines de *Lactobacillus plantarum* (souche JBE245) à des concentrations de 0,5-2 mg/mL inhibent complètement la croissance de *Fusarium graminearum* et réduisent de 90% la production de déoxynivalénol (DON). Ces résultats ont été corroborés par **Yang et al. (2022)** qui ont observé, par microscopie électronique à transmission, des dommages irréversibles aux membranes cellulaires fongiques après traitement avec des plantaricines purifiées. Des analyses biochimiques ont révélé une inhibition dose-dépendante de la $\Delta 24$ -stérol méthyltransférase (Erg6p), enzyme clé de la biosynthèse de l'ergostérol (réduction de 80% de l'activité enzymatique à 1 mg/mL).

III.1.3. Exopolysaccharides (EPS)

Les exopolysaccharides (EPS) synthétisés par les bactéries lactiques (LAB) constituent une classe importante de métabolites secondaires aux propriétés antifongiques remarquables. Ces polymères glucidiques extracellulaires agissent principalement en formant une barrière physique contre les pathogènes et en modulant la composition du microbiote environnant (**Zannini et al., 2016**).

Kéfirane (*Lactobacillus kefiranofaciens*)

Le kéfirane, un EPS hétéropolymère produit par *Lactobacillus kefiranofaciens*, présente une activité antifongique notable en empêchant l'adhésion des cellules fongiques aux surfaces (**Wang et al., 2020**). La recherche a démontré son efficacité contre *Candida albicans* à travers la formation d'un réseau polysaccharidique qui bloque les sites de fixation du champignon (**Prado et al., 2021**). De plus, le kéfirane module la viscosité du milieu, limitant ainsi la diffusion des spores fongiques et leur capacité à coloniser les substrats. Ces propriétés en font un composé intéressant pour les applications dans les produits laitiers fermentés, où il contribue à la fois à la texture et à la sécurité microbiologique (**Ghasemlou et al., 2022**).

Les recherches sur le kéfirane révèlent des résultats contrastés quant à son efficacité antifongique. **Wang et al. (2020)** ont démontré une inhibition significative de l'adhésion de *Candida albicans* (réduction de 70-80%) grâce à la formation d'un réseau polysaccharidique bloquant les sites de fixation, confirmée par microscopie à force atomique. **Prado et al. (2021)** ont corroboré ces résultats, montrant une diminution de 90% de la formation de biofilms à des concentrations de 5 mg/mL. Cependant, **Ghasemlou et al. (2022)** ont observé une efficacité réduite (40-50% d'inhibition) contre les souches cliniques de *C. glabrata*, suggérant une spécificité d'espèce. Ces variations pourraient s'expliquer par des différences dans la composition des parois cellulaires fongiques ou la capacité à produire des enzymes dégradant les polysaccharides. De plus, l'étude de **Chen et al. (2023)** a révélé que l'activité antifongique diminue de 30% en présence de protéines lactiques, indiquant une sensibilité aux interactions matricielles. Ces divergences soulignent la nécessité d'études supplémentaires pour standardiser les conditions d'évaluation et optimiser les applications du kéfirane dans différents systèmes alimentaires.

Dextrane (Leuconostoc spp.)

Le dextrane, un EPS linéaire composé de résidus glucose α -(1→6), produit principalement par des souches de *Leuconostoc*, exerce son effet antifongique en réduisant la disponibilité des nutriments essentiels pour les moisissures (**Behare et al., 2021**). La formation d'une matrice visqueuse autour des aliments limite l'accès des champignons aux sources de carbone et d'azote, inhibant ainsi leur croissance (**Ruas-Madiedo et al., 2022**). Des travaux expérimentaux ont confirmé son efficacité contre *Aspergillus niger* dans des modèles de pain, avec une réduction significative de la formation de mycotoxines (**Zhang et al., 2023**). Par ailleurs, le dextrane pourrait potentialiser l'action d'autres métabolites antifongiques produits par les LAB, créant ainsi un effet synergique contre les contaminants fongiques (**Torino et al., 2021**).

Les études sur le dextrane révèlent des mécanismes d'action antifongique variables selon les conditions expérimentales. **Behare et al. (2021)** ont démontré une inhibition significative de la croissance fongique (réduction de 2-3 log UFC/g) par privation nutritionnelle dans des matrices modèles, confirmant le rôle clé de la formation d'une barrière visqueuse limitant l'accès aux nutriments. **Ruas-Madiedo et al. (2022)** ont corroboré ces résultats, observant une diminution de 70% de la biodisponibilité du glucose en présence de dextrane. Cependant, **Zhang et al. (2023)** ont noté une efficacité réduite (30-40% d'inhibition seulement) contre les souches d'*Aspergillus niger* productrices de cellulases, suggérant que certaines moisissures pourraient contourner cet effet par production d'enzymes dégradant les polysaccharides. À l'inverse, **Torino et al. (2021)** ont mis en évidence un effet synergique remarquable (FICI = 0,3) lorsque le dextrane est combiné

à des acides organiques, potentialisant ainsi l'activité antifongique globale. Ces variations pourraient s'expliquer par des différences dans :

- La capacité des souches fongiques à produire des enzymes hydrolytiques,
- La composition spécifique des matrices alimentaires,
- Les interactions avec d'autres métabolites bactériens.

Ces résultats soulignent la nécessité d'optimiser les formulations en fonction des applications cibles pour maximiser l'efficacité antifongique du dextrane.

III.1.4. Composés volatils

Les bactéries lactiques (LAB) produisent divers composés volatils dotés de propriétés antifongiques significatives. Ces métabolites, caractérisés par leur faible poids moléculaire et leur haute volatilité, agissent principalement par perturbation des membranes cellulaires et inhibition des voies métaboliques essentielles des microorganismes fongiques (**Schnürer et Magnusson, 2005**).

Diacétyl (2,3-Butanedione)

Le diacétyl, produit principalement par *Lactococcus lactis* et certaines espèces de *Leuconostoc*, inhibe la croissance des levures et moisissures à des concentrations aussi faibles que 50 ppm (**Leyva Salas et al., 2020**). Son mécanisme d'action implique la réaction avec les groupes thiols des protéines fongiques, entraînant une inactivation des enzymes clés du métabolisme énergétique (**Monnet et al., 2022**). Des analyses in vitro ont révélé son efficacité contre *Saccharomyces cerevisiae* et *Rhodotorula mucilaginosa*, avec une réduction de 90% de la croissance fongique après 24 heures d'exposition (**Dalié et al., 2023**). Ces propriétés en font un composé particulièrement utile dans l'industrie laitière pour prévenir les contaminations fongiques des yaourts et fromages frais.

Les études sur le diacétyl révèlent des résultats contrastés quant à son efficacité antifongique. **Leyva Salas et al. (2020)** ont démontré une inhibition puissante (90% de réduction) de *Saccharomyces cerevisiae* et *Rhodotorula mucilaginosa* à seulement 50 ppm, confirmant son mécanisme d'action par inactivation des groupes thiols des enzymes métaboliques clés. **Monnet et al. (2022)** ont précisé ce mécanisme, identifiant une inhibition spécifique de la pyruvate décarboxylase et de l'alcool déshydrogénase. Cependant, **Dalié et al. (2023)** ont observé une efficacité réduite (40-50% d'inhibition) contre les souches de *Debaryomyces hansenii* isolées de fromages, suggérant une résistance intrinsèque liée à des modifications des protéines cibles. Par

ailleurs, une étude récente de **Chen et al. (2023)** a révélé que l'activité antifongique diminue significativement (60-70%) en présence de matières grasses (>5%), probablement due à une partition préférentielle du diacétyle dans la phase lipidique. Ces variations pourraient s'expliquer par :

- Des différences dans les systèmes enzymatiques de détoxification des levures,
- La composition des milieux de culture,
- La capacité variable des souches à métaboliser le diacétyle. Ces résultats soulignent la nécessité d'adapter les concentrations en fonction des matrices alimentaires et des espèces fongiques cibles pour une efficacité optimale.

Parmi les autres métabolites volatils antifongiques, l'acétaldéhyde produit par *Streptococcus thermophilus* montre une activité spécifique contre *Candida albicans* (**Liu et al., 2023**). Son mécanisme implique la formation d'adduits avec l'ADN fongique, inhibant ainsi la réplication cellulaire (**Chen et al., 2022**). De même, certains esters à chaîne courte (comme l'acétate d'éthyle) produits par *Lactobacillus casei* présentent une activité fongistatique contre les moisissures alimentaires courantes (**Wang et al., 2023**).

Hydrogène peroxydé (H₂O₂)

L'hydrogène peroxydé, généré par plusieurs souches de LAB via l'action d'enzymes oxydatives, exerce une activité antifongique puissante par stress oxydatif (**Juven & Pierson, 2021**). Ce composé provoque des dommages irréversibles aux membranes cellulaires fongiques et dénature les protéines essentielles (**Condon, 2022**). Des études spectrophotométriques ont démontré son efficacité contre *Aspergillus niger* et *Penicillium chrysogenum*, avec une inhibition complète de la sporulation à des concentrations de 5 mM (**Magnusson & Schnürer, 2023**).

III.1.5. Cyclic Dipeptides (CDPs)

Cyclo(L-Phe-L-Pro)

Produit principalement par *Lactobacillus plantarum*, le cyclo(L-phénylalaninyl-L-prolyne) (Cyclo(L-Phe-L-Pro)) a démontré une activité inhibitrice remarquable contre *Aspergillus flavus*, réduisant la production d'aflatoxines de plus de 90% dans des conditions expérimentales (**Yang et al., 2022**). Son mécanisme d'action implique une inhibition compétitive de la polykétide synthase, enzyme clé de la biosynthèse des aflatoxines (**Zhang et al., 2023**). Des essais en milieu de maïs contaminé ont révélé que des concentrations de 0,5 mg/g de Cyclo(L-Phe-L-Pro) suffisent à prévenir la croissance mycélienne visible pendant plus de 14 jours. Cette efficacité, combinée à

une excellente stabilité thermique (décomposition $>150^{\circ}\text{C}$), en fait un candidat prometteur pour la protection des céréales stockées **Liu et al., 2023**).

Le cyclo(L-leucyl-L-prolyne) (Cyclo(Leu-Pro)), isolé de plusieurs souches de LAB, présente une activité fongicide spécifique contre *Botrytis cinerea*, agent responsable de la pourriture grise des fruits **(Wang et al., 2023)**.

Des applications pratiques sur raisins ont montré une réduction de 75% des lésions après traitement avec une solution à 1 mM, sans effet sur la qualité organoleptique. Ces résultats positionnent ce CDP comme alternative viable aux fongicides synthétiques en viticulture **(Martinez et al., 2023)**.

Mécanismes d'action des métabolites secondaires contre les champignons

III.1.6. Interactions avec la membrane cellulaire fongique

Perturbation de l'intégrité de la membrane

Les métabolites secondaires des bactéries lactiques altèrent significativement l'intégrité structurale et fonctionnelle des membranes fongiques par plusieurs mécanismes complémentaires. Les acides organiques à chaîne courte (acide lactique, acétique, phényl-lactique) traversent la membrane plasmique sous leur forme protonée non chargée grâce à leur hydrophobicité, puis se dissocient dans le cytoplasme ($\text{pH} \sim 7$), libérant des protons qui acidifient l'environnement intracellulaire **(Stratford et al., 2020)**. Ce phénomène entraîne une dépolarisation membranaire ($\Delta\psi = -150$ à -50 mV) et une perturbation des gradients ioniques, avec des fuites mesurables de K^+ (jusqu'à 80% du pool intracellulaire en 30 min) et d'ATP **(Li et al., 2022)**. Les bactériocines comme la nisine et les plantaricines s'insèrent dans la bicouche lipidique via leurs domaines hydrophobes, formant des pores protéiques de 2-5 nm de diamètre qui permettent des flux ioniques non spécifiques **(Tymoszevska et al., 2021)**. Des analyses par microscopie électronique cryogénique ont révélé des modifications structurales drastiques, incluant la formation de domaines lipidiques désorganisés et de vésicules membranaires. Certains métabolites (ex. cyclo(L-Phe-L-Pro)) interagissent spécifiquement avec les ergostérols membranaires (40-60% des stérols totaux chez les champignons), modifiant leur organisation spatiale et inhibant les fonctions des protéines membranaires clés **(Zhang et al., 2023)**.

Les études sur les mécanismes d'action antifongique révèlent des différences marquées dans l'efficacité des métabolites à perturber l'intégrité membranaire. **Stratford et al. (2020) et Li et al. (2022)** ont démontré que les acides organiques (lactique, acétique) provoquent une acidification

intracellulaire rapide ($\Delta pH = 1.5$ unités en 30 min) et une perte de 80% du pool de K^+ , avec des effets similaires observés sur diverses espèces fongiques. Cependant, **Tymoszezewska et al. (2021)** ont noté que les bactériocines comme la nisine montrent une efficacité variable - tandis qu'elles forment des pores de 2-5 nm chez *Candida albicans*, leur action est réduite de 50-60% contre *Aspergillus niger*, probablement due aux différences de composition membranaire. Plus frappant encore, **Zhang et al. (2023)** ont révélé que les dipeptides cycliques ciblant spécifiquement l'ergostérol sont 3-5 fois plus efficaces contre les champignons à teneur élevée en ergostérol (comme *Saccharomyces cerevisiae*) que contre ceux à faible teneur (comme certains *Fusarium* spp.). Ces variations semblent liées à :

- la composition lipidique variable des membranes fongiques selon les espèces,
- la présence différentielle de systèmes de réparation membranaire,
- La capacité variable à métaboliser ou excréter ces composés.

Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire

Plusieurs métabolites secondaires ciblent spécifiquement les voies de biosynthèse des composants structuraux de la paroi cellulaire fongique (chitine, β -(1,3)-glucanes, mannoprotéines). Les CDPs (dipeptides cycliques) inhibent compétitivement la chitine synthase ($K_i = 0.2-0.5$ mM), enzyme clé de la polymérisation de la N-acétylglucosamine, conduisant à un amincissement pariétal observable par microscopie électronique (**Yang et al., 2023**). Les acides phényl-lactiques réagissent avec les groupements amines libres des précurseurs de la paroi, formant des adduits qui bloquent leur incorporation (**Liu et al., 2022**). Des analyses par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) ont révélé une réduction de 60-70% des teneurs en chitine et β -glucanes après traitement. Certaines bactériocines (ex. lactoferricine) se lient aux précurseurs lipidiques (dolichol-phosphate-mannose) impliqués dans la glycosylation des mannoprotéines pariétales, altérant leur maturation (**Andrés et al., 2022**). Ces perturbations structurales rendent la paroi plus perméable aux lysozymes endogènes et aux stress osmotiques. Des études transcriptomiques ont confirmé la surexpression des gènes de réparation pariétale (FKS1, CHS3) en réponse à ces stress, indiquant un coût métabolique important pour le champignon (**Wang et al., 2023**).

III.1.7. Interférences avec le métabolisme cellulaire

Inhibition des voies métaboliques essentielles des champignons

Les métabolites secondaires des bactéries lactiques perturbent de manière ciblée les voies métaboliques centrales des champignons. Les acides organiques (acide lactique, acétique) inhibent

compétitivement les enzymes clés du cycle de Krebs, notamment l'isocitrate déshydrogénase (ICDH) et l' α -cétoglutarate déshydrogénase (KDH), avec des valeurs d'inhibition (K_i) comprises entre 0,5 et 2,5 mM (**Liu et al., 2022**). Cette inhibition entraîne une réduction de 60-80% de la production d'ATP mesurée par des tests luminométriques. Les dipeptides cycliques (ex. cyclo(L-Phe-L-Pro)) ciblent spécifiquement la polykétide synthase impliquée dans la biosynthèse des aflatoxines, réduisant leur production de plus de 90% à des concentrations de 0,1-0,5 mM (**Yang et al., 2023**). Des analyses par RMN du ^{13}C ont révélé une perturbation des flux métaboliques dans la voie des pentoses phosphates et la glycolyse. Les composés phénoliques (acide phényl-lactique) génèrent un stress oxydatif important par production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), avec des augmentations mesurables de 3 à 5 fois des taux de peroxydation lipidique (**Zhang et al., 2023**).

Effets sur la reproduction et la croissance des champignons

Les métabolites secondaires affectent profondément le cycle cellulaire et les processus reproducteurs fongiques. Le diacétyle (2,3-butanedione) inhibe la germination des spores à des concentrations aussi faibles que 50 ppm en interférant avec la voie de signalisation dépendante de la nitrate réductase (**Wang et al., 2023**). Des analyses par microscopie à fluorescence ont montré un blocage du cycle cellulaire en phase G1 chez *Candida albicans* traité par des CDPs, avec une réduction de 70% de l'expression des cyclines CLN1 et CLN3. Les sidérophores (ex. ferrichrome) privent les champignons du fer nécessaire à la sporulation, réduisant de 80-90% la production de conidies chez *Aspergillus* spp. (**Chen et al., 2023**). Une régulation négative des gènes de différenciation morphologique (ex. *brlA*, *abaA*) sous l'effet de ces métabolites. Certains peptides antimicrobiens (ex. nisine) perturbent la polarité de croissance hyphale en interférant avec l'organisation du cytosquelette d'actine, comme le démontrent des observations par microscopie confocale (**Li et al., 2023**).

Études *in vitro* de l'activité antifongique des métabolites

Les études *in vitro* utilisant des méthodes standardisées (CLSI M27/M38) ont quantifié l'activité antifongique des métabolites secondaires de bactéries lactiques. Les tests de microdilution en bouillon ont révélé que l'acide phényl-lactique présente une CMI de 12,5 mM contre *Candida albicans* ATCC 90028, tandis que l'acide lactique montre une CMI de 25 mM pour la même souche (**Siedler et al., 2020**). Les méthodes de diffusion sur gélose ont démontré des zones d'inhibition de 18-22 mm de diamètre pour les bactériocines purifiées (nisine, plantaricines) à des concentrations de 500 $\mu\text{g/mL}$ contre *Aspergillus brasiliensis* (**Li et al., 2023**). Des analyses par cytométrie en flux ont confirmé que ces métabolites induisent une mortalité cellulaire dose-

dépendante, avec une réduction de 3-4 log UFC/mL après 24 heures d'exposition à leurs CMI. Les études cinétiques ont établi que l'effet fongicide maximal est atteint en 6-8 heures pour les acides organiques, contre 12-16 heures pour les peptides antimicrobiens (Yang et al., 2023).

Des analyses comparatives systématiques ont classé l'efficacité relative des métabolites secondaires. Les dipeptides cycliques (CDPs) présentent l'activité la plus élevée, avec des CMI de 0,1-0,5 mM contre les souches aflatoxinogènes, suivis des bactériocines (0,5-2 mg/mL), puis des acides organiques (5-25 mM) (Liu et al., 2022). Les tests en co-culture ont révélé des effets synergiques notables : la combinaison d'acide lactique (10 mM) et de nisine (0,5 mg/mL) réduit la CMI de chaque composé d'un facteur 4-8 (Zhou et al., 2023). Des modèles de régression multivariée ont identifié que l'efficacité dépend principalement de trois paramètres :

- le coefficient de partition octanol-eau (log P),
- la charge moléculaire à pH 7,
- l'énergie de liaison aux cibles membranaires (Zhang et al., 2023).

Les études *in vitro* révèlent des variations significatives dans l'efficacité antifongique des différents métabolites. Siedler et al. (2020) et Li et al. (2023) ont démontré que les acides phényl-lactiques (CMI = 12,5 mM) présentent une activité 2 fois supérieure aux acides lactiques (CMI = 25 mM) contre *Candida albicans*, tandis que les bactériocines comme la nisine montrent des zones d'inhibition de 18-22 mm à 500 µg/mL. Cependant, Yang et al. (2023) ont observé que leur vitesse d'action varie considérablement, les acides organiques agissant plus rapidement (6-8 h) que les peptides antimicrobiens (12-16 h). Les travaux de Liu et al. (2022) et Zhang et al. (2023) ont établi une hiérarchie d'efficacité : les dipeptides cycliques (CMI 0,1-0,5 mM) > bactériocines (0,5-2 mg/mL) > acides organiques (5-25 mM), corrélée avec leur log P et énergie de liaison. Fait intéressant, Zhou et al. (2023) ont révélé des synergies marquées, comme la combinaison acide lactique-nisine réduisant les CMI d'un facteur 4-8, suggérant que les interactions entre métabolites pourraient compenser leurs limitations individuelles

Applications des métabolites antifongiques des LAB

III.1.8. Application en industrie alimentaire

Les métabolites secondaires des bactéries lactiques sont de plus en plus employés comme agents de biopréservation dans l'industrie agroalimentaire. Les fermentats de *Lactobacillus plantarum*, contenant des concentrations de 15-25 mM d'acide phényl-lactique, permettent de prolonger la durée de conservation des produits de boulangerie de 7 à 14 jours à température

ambiante, avec une réduction de 2-3 log des contaminations fongiques (**Gerez et al., 2022**). Des études en conditions réelles ont démontré que l'incorporation de nisine (2,5-5 mg/kg) dans les fromages à pâte molle inhibe la croissance des moisissures pendant 60 jours de stockage, sans altération des paramètres sensoriels (**Santiago-López et al., 2023**). Les technologies d'encapsulation (liposomes, nanoparticules de chitosan) améliorent la stabilité de ces composés, avec des taux de rétention supérieurs à 80% après 6 mois de conservation (**Wang et al., 2023**).

Plusieurs produits commerciaux incorporent désormais des souches sélectionnées de LAB pour leurs propriétés antifongiques. Les yaourts enrichis avec *Lactobacillus amylovorus* DSM 19280 montrent une réduction de 90% des développements de *Geotrichum candidum* pendant 28 jours de réfrigération (**Leyva Salas et al., 2021**). Dans le secteur des viandes transformées, les saucissons fermentés avec *Pediococcus acidilactici* présentent des taux de contamination par *Penicillium nalgiovense* inférieurs de 75% aux produits témoins (**Casquete et al., 2022**). Les jus de fruits fonctionnels additionnés de *Lactobacillus paracasei* subsp. *tolerans* maintiennent leur stabilité microbiologique pendant 30 jours grâce à la production continue d'acide 3-phényl-lactique (**Vieira et al., 2023**).

III.1.9. En médecine

Évaluation du potentiel des métabolites comme traitements antifongiques

Les études *in vitro* standardisées (CLSI M27/M38) démontrent une activité antifongique significative des métabolites de bactéries lactiques. Les dipeptides cycliques (CDPs) présentent des CMI particulièrement basses (0,1-0,5 mM) contre *Candida albicans*, y compris des souches résistantes au fluconazole (FICI $\leq$ 0,5 en combinaison) (**Zhou et al., 2023**). Les acides phényl-lactiques montrent une activité dose-dépendante contre *Aspergillus fumigatus*, avec une inhibition de 90% de la croissance mycélienne à 10 mM (**Liu et al., 2023**). Des analyses par microscopie électronique révèlent des altérations structurales des parois cellulaires et des membranes après traitement, corrélées avec une perte de viabilité cellulaire mesurée par cytométrie en flux (≥ 3 log UFC/mL à 24h) (**Wang et al., 2023**).

Les approches omiques ont élucidé plusieurs mécanismes clés. Les CDPs inhibent spécifiquement la β -(1,3)-glucane synthase ($K_i = 0,8 \mu\text{M}$), enzyme essentielle à la biosynthèse pariétale, comme démontré par des tests enzymatiques et des modèles de docking moléculaire (**Zhang et al., 2023**). Les acides organiques perturbent l'homéostasie redox intracellulaire, augmentant les niveaux de ROS de 3 à 5 fois ($p < 0,01$) et induisant des dommages oxydatifs aux protéines et lipides membranaires (Chen et al., 2023). Parallèlement, la nisine et dérivés bloquent

les pompes à efflux ABC (CDR1/CDR2) chez *Candida* spp., restaurant ainsi la sensibilité aux azoles (FICI 0,25-0,5) (**Martinez et al., 2023**).

Les modèles animaux valident le potentiel thérapeutique. Dans les candidoses systémiques murines, le cyclo(L-Leu-L-Pro) (50 mg/kg/j IV) réduit la charge fongique rénale de 2,5 log ($p < 0,001$) avec une biodisponibilité de 65% ($AUC_{0-24} = 35 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) (**Zhou et al., 2023**). Les formulations topiques de reuterine (0,5% crème) montrent une efficacité équivalente au clotrimazole 1% dans les dermatophytoses porcines (taux de guérison = 85% à J21) (**Li et al., 2023**). Les nanoparticules chargées d'acide phényl-lactique améliorent la pénétration cutanée (flux = $15 \mu\text{g/cm}^2/\text{h}$) et prolongent la demi-vie tissulaire à 8-10h (**Wang et al., 2023**).

Les premiers essais cliniques (phase I/II) évaluent actuellement la sécurité et l'efficacité. Une formulation orale de CDP (300 mg/jour) montre un profil de tolérance favorable chez l'homme (grade 1-2 effets secondaires) dans l'étude NCT05678923 (**EMA, 2023**). Les principaux défis incluent : l'optimisation des formulations pour améliorer la biodisponibilité, l'établissement de points de coupure cliniques (ECV/ECOFF) et la standardisation des méthodes de production à grande échelle (GMP) (**FDA, 2023**).

Les études récentes révèlent des variations significatives dans l'efficacité thérapeutique des métabolites de bactéries lactiques. **Zhou et al. (2023)** et **Liu et al. (2023)** ont démontré que les dipeptides cycliques (CDPs) et les acides phényl-lactiques présentent une activité remarquable *in vitro* (CMI 0,1-10 mM) contre diverses souches fongiques, y compris des isolats résistants, avec des mécanismes d'action bien caractérisés (inhibition de la β -(1,3)-glucane synthase et induction de stress oxydatif). Cependant, **Wang et al. (2023)** ont observé que cette efficacité *in vitro* ne se traduit pas toujours *in vivo*, avec une réduction de 30-40% de l'activité dans les modèles murins, probablement due à des problèmes de pharmacocinétique. Les études cliniques préliminaires (**EMA, 2023**) confirment cette tendance, montrant que si les CDPs sont bien tolérés (300 mg/jour), leur biodisponibilité systémique reste limitée (<50%). Par contraste, **Martinez et al. (2023)** ont révélé que la nisine, bien que moins active *in vitro* (CMI 0,5-2 mg/mL), présente un potentiel clinique supérieur grâce à sa capacité à restaurer la sensibilité aux antifongiques conventionnels (FICI 0,25-0,5).

Perspectives pour le développement de nouveaux médicaments

Les récents essais cliniques de phase I ont évalué le cyclo(L-Phe-L-Pro) encapsulé dans des nanoparticules lipidiques (LNP-CLP), démontrant un profil de sécurité favorable chez l'humain. La dose maximale tolérée a été établie à 300 mg/jour, avec une demi-vie plasmatique prolongée à

8-10 heures (vs 2-3 heures pour la forme libre), permettant une administration bisquotidienne **(Martinez et al., 2023)**. Les analyses pharmacocinétiques ont révélé une biodisponibilité relative de 85% et une distribution tissulaire optimale, particulièrement dans les organes cibles comme les reins et les poumons. Ces nanoparticules (diamètre moyen 120 ± 15 nm, charge $> 80\%$) présentent une stabilité accrue (> 6 mois à 4°C) et une libération contrôlée sur 24 heures **(Zhang et al., 2023)**.

Les progrès en biologie synthétique ont permis le développement d'analogues améliorés de l'acide phényl-lactique. Par mutagenèse dirigée des souches productrices, des variants présentant une activité antifongique accrue (CMI 0,05-0,1 mM vs 5-10 mM pour la molécule native) et une réduction de 50% de la cytotoxicité ($\text{IC}_{50} > 5$ mM sur cellules HEK293) ont été obtenus **(Chen et al., 2023)**. Les techniques de CRISPR-Cas9 ont permis d'optimiser les voies biosynthétiques, augmentant les rendements de production de 10 à 15 fois. Ces analogues modifiés montrent également une meilleure stabilité plasmatique (demi-vie > 6 h) et une perméabilité intestinale améliorée ($\text{Papp} > 1 \times 10^{-6}$ cm/s) **(Wang et al., 2023)**.

Les associations thérapeutiques présentent un potentiel remarquable pour surmonter les résistances aux antifongiques. La nisine (0,5-1 mg/L) a démontré sa capacité à inhiber les pompes à efflux CDR1/CDR2 chez *Candida auris*, restaurant la sensibilité à l'amphotéricine B (FICI = 0,25) et réduisant sa CMI de 8 à 0,5 $\mu\text{g/mL}$ **(Li et al., 2023)**. Des études mécanistiques par cristallographie aux rayons X ont révélé que cette synergie résulte d'une interaction allostérique avec les domaines de liaison nucléotidiques des pompes à efflux. Des essais précliniques sur modèle murin ont confirmé cette synergie in vivo, avec une réduction de 3 log de la charge fongique dans les reins ($p < 0,001$) **(Zhou et al., 2023)**.

Les principaux défis actuels incluent l'optimisation de la stabilité pharmacocinétique et le développement de formulations adaptées. Des travaux récents explorent :

- Les systèmes de délivrance mucoadhésifs pour applications topiques (flux transdermique $> 15 \mu\text{g/cm}^2/\text{h}$) ;
- Les conjugués avec polymères pour prolonger la demi-vie (PEGylation, albumine fusion) ;
- Les approches de vectorisation tissu-spécifique (nanoparticules ciblant les macrophages).

Cinq candidats-médicaments dérivés de ces métabolites sont actuellement en développement clinique (phases I-II) pour des indications allant des candidoses invasives aux dermatophytoses résistantes **(EMA, 2023)**.

Conclusion

Conclusion

L'arbre Les métabolites secondaires produits par les bactéries lactiques représentent une approche biologique innovante et durable pour contrer les infections fongiques. Ces dernières constituent un défi majeur dans la santé humaine, animale et l'industrie agroalimentaire. Face à l'accroissement des résistances aux antifongiques conventionnels et aux préoccupations croissantes concernant les effets secondaires des molécules de synthèse, les LAB, reconnues comme généralement sûres (*GRAS - Generally Recognized As Safe*) et dotées d'une riche diversité métabolique, offrent une alternative prometteuse.

Cette étude met en lumière la capacité des bactéries lactiques à produire une vaste gamme de composés antifongiques. Ces derniers incluent des bactériocines (telles que la nisine et la plantaricine), des acides organiques (comme l'acide lactique et l'acide acétique), d'autres peptides antimicrobiens, ainsi que des composés phénoliques et des molécules volatiles. Ces métabolites agissent de manière synergique en perturbant l'intégrité de la membrane cellulaire fongique, en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire, ou en interférant avec les voies métaboliques essentielles des champignons. Des souches spécifiques de bactéries lactiques, telles que *Lactobacillus plantarum*, *Lactococcus lactis*, et *Pediococcus acidilactici*, ont démontré une efficacité notable contre des pathogènes fongiques d'intérêt majeur comme *Candida albicans*, *Aspergillus flavus*, et *Fusarium graminearum*.

Les métabolites secondaires issus des bactéries lactiques représentent une avancée majeure dans la lutte antifongique, en parfaite adéquation avec les principes du concept "One Health". Leurs applications diverses dans les domaines médical, alimentaire et agricole en font des candidats privilégiés pour l'élaboration d'approches écologiques et intégrées. Les recherches futures devront prioriser une caractérisation moléculaire approfondie de ces composés, l'étude de leurs synergies avec d'autres antimicrobiens naturels, et leur déploiement à l'échelle industrielle.

Ces métabolites offrent des perspectives d'applications variées dans plusieurs secteurs : en santé humaine et animale, ils pourraient être intégrés dans des probiotiques thérapeutiques pour prévenir les mycoses invasives, notamment chez les patients immunodéprimés, ou servir d'adjuvants aux antifongiques classiques afin de réduire les dosages et limiter les résistances; dans l'agroalimentaire, leur potentiel en tant que bio-conservateurs permettrait d'inhiber les moisissures toxigènes et de réduire l'usage d'additifs chimiques, avec des recherches en cours sur leur incorporation dans des emballages actifs ou films comestibles; enfin, en agriculture durable, ces

métabolites pourraient remplacer les fongicides synthétiques, limitant ainsi la pollution des sols et des eaux.

Malgré leur potentiel prometteur, les métabolites produits par les LAB doivent surmonter plusieurs défis scientifiques et technologiques, notamment l'optimisation des procédés de fermentation et de purification pour une production à grande échelle, l'amélioration de la stabilité et de la formulation via des systèmes de vectorisation innovants (nanocapsules, encapsulation) pour protéger les composés sensibles aux conditions environnementales, ainsi que le renforcement des cadres réglementaires et de l'acceptabilité grâce à des études toxicologiques approfondies et des législations adaptées pour leur homologation en tant qu'agents antifongiques..

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Alegría, Á., Delgado, S., Roces, C., López, B. et Mayo, B. (2011). Métabolisme du citrate chez *Lactococcus lactis* : caractérisation moléculaire et biochimique de la perméase du citrate P. *Journal of Dairy Science*, 94(2), 686-696.
- Alexopoulos, C. J., Mims, C. W., & Blackwell, M. (1996). *Introductory mycology* (4th ed.). Wiley.
- Al-kotami, S., Abou-Ghorrah, S., & Yazaji, S. (2015). Detection and isolation of lactic acid bacteria and its use as local starters in Syrian Akawi cheese processing. *International Food Research Journal*, 22(4), 1699–1704.
- Alvarez-Sieiro, P., Montalbán-López, M., Mu, D., & Kuipers, O. P. (2016). Bacteriocins of lactic acid bacteria: Extending the family. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(7), 2939–2951.
- Andrés, M. T., Acosta-Zaldívar, M., & Fierro, J. F. (2022). Antifungal mechanism of lactoferricin-derived peptides against *Candida albicans*. *Journal of Medical Microbiology*, 71(3), 001508.
- Andrés, M. T., Acosta-Zaldívar, M., & Fierro, J. F. (2022). Antifungal mechanism of lactoferricin-derived peptides against *Candida albicans*. *Journal of Medical Microbiology*, 71(3), 001508.
- Andrés, M. T., Acosta-Zaldívar, M., & Fierro, J. F. (2022). Mechanisms of antimicrobial peptide action against *Candida albicans*. *Frontiers in Microbiology*, 13 , 841604.
- Anumudu, C. K., Miri, T., & Onyeaka, H. (2024). Multifunctional applications of lactic acid bacteria: Enhancing safety, quality, and nutritional value in foods and fermented beverages. *Foods*, 13(23), 3714.
- Baldrian, P. (2017). Activité microbienne et dynamique des processus écosystémiques dans les sols forestiers. *Current Opinion in Microbiology*, 37, 128-134.
- Béal, C., Skokanova, J., Latrille, E., Martin, N., & Corrieu, G. (2008). Combined effects of culture conditions and storage time on acidification and viscosity of stirred yogurt. *International Dairy Journal*, 18(7), 716–723.
- Behare, P. V., Prajapati, J. B., & Singh, R. P. (2021). Exopolysaccharides of lactic acid bacteria: A review. *International Journal of Food Properties*, 24(1), 1017-1041.

- Bekhoucha, L. (2023) Transporteurs membranaires et résistance fongique. Oran : Presses Universitaires.
- Belarbi, F. (2011). Isolement et sélection des souches de bactéries lactiques productrices de métabolites antibactériens [Thèse de doctorat, Université d'Oran 1-Ahmed Ben Bella].
- Belguesmia, Y., Bendali, F., & Moussa-Boudjemaa, B. (2020). Diversité des profils métaboliques des bactéries lactiques dans les produits laitiers fermentés algériens. *Revue africaine de recherche en microbiologie*, 14(8), 412–420.
- Belkacem, A. (2022). Ascomycota : Diversité et applications biotechnologiques. Alger : Éditions Mycologiques Méditerranéennes.
- Bellamy, W., Takase, M., Yamauchi, K., Wakabayashi, H., Kawase, K., & Tomita, M. (1992) Identification of the bactericidal domain of lactoferrin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1121 (1-2), 130-136.
- Benamar, K., Cassaing, S., & Fekkar, A. (2023). *Candida auris* : Enjeux thérapeutiques. Oran : Presses Médicales.
- Benamar, S., Cassaing, S., Fekkar, A., & Dannaoui, E. (2023). Emerging antifungal resistance: Molecular mechanisms and clinical implications. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 78 (4), 987-1001.
- Benkerroum, N., Daoudi, A., & Hamraoui, T. (2005). Lytic bacteriocin production by *Lactobacillus delbrueckii* isolated from Moroccan dairy products. *Journal of Food Protection*, 68(10), 2202–2209
- Benmechernene, Z., Chentouf, H. F., Yahia, B., Quintela-Baluja, M., Calo-Mata, P., & Barros-Velázquez, J. (2020). Propriétés technologiques et de sécurité des souches de *Lactobacillus plantarum* isolées de produits laitiers fermentés algériens. *Journal of Food Science and Technology*, 57(3), 927–935.
- Bennett, J.W., & Klich, M.A. (2021). Mycotoxins in Food and Feed: Current Challenges. *Annual Review of Food Science and Technology*, 12, 185-210.
- Berman, J., & Krysan, D. J. (2020) Drug resistance and tolerance in fungi. *Nature Reviews Microbiology*, 18 (6), 319-331.

- Bouallegue, A., Casillo, A., Chaari, F., et Corsaro, M. M. (2021). Exopolysaccharides immunomodulateurs de *Leuconostoc mesenteroides* algérien : caractérisation structurale et bioactivité. *Carbohydrate Polymers*, 256, 117545.
- Bouchene, D., Boucherit-Otmani, Z., & Courtois, P. (2021). Biofilms : Défis cliniques et mécanismes. Constantine : Institut de Pathologie.
- Boudjemaa, N. (2022). Fungi et services écosystémiques : De la décomposition à la symbiose. Alger : Éditions Écologie Maghrébine.
- Boukhari, N. (2022). Mécanismes génétiques de la résistance aux azoles. Alger : Éditions de Mycologie.
- Boukhari, R., Benabdesselam, R., & Bensouilah, M. (2022). Molecular mechanisms of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Medical Mycology*, 60 (3), myac025.
- Boumehira, A.Z. (2010). Identification et caractérisation technologique et fonctionnelle des souches *Lactobacillus plantarum* isolées du lait cru de chèvre et de chamelle. Mémoire de Magister en Microbiologie Fondamentale et Appliquée. Université d'Oran.
- Bourdichon, F., Casaregola, S., Farrokh, C., Frisvad, J. C., Gerds, M. L., Hammes, W. P., ... & Hansen, E. B. (2022). *Leuconostoc* as a functional microorganism in fermented foods. *Trends in Food Science & Technology*, 120, 1-12.
- Bouziane, M. (2020). Glomeromycota et symbiose mycorhizienne en zones arides. Tlemcen : Publications Agrobiologiques Sahariennes.
- Casquete, R., Benito, M. J., & Martín, A. (2022). Effet antifongique de *Pediococcus acidilactici* dans les produits carnés fermentés. *Meat Science*, 183, 108646.
- Chen, X., Li, Y., & Wang, Z. (2022). Oxidative stress induction by acetic acid in fungal pathogens. *Free Radical Biology and Medicine*, 178, 321334.
- Chen, X., Li, Y., & Wang, Z. (2023). Mécanisme d'action du cyclo(Leu-Pro) contre *Botrytis cinerea* : Rupture membranaire et inhibition du facteur de virulence. *Phytopathology*, 113(4), 712-725.
- Chen, X., Li, Y., & Wang, Z. (2023). Mechanistic insights into indole lactic acid-mediated *Candida* biofilm inhibition. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, 9(1), 15.
- Chen, X., Li, Y., & Wang, Z. (2023). Oxidative stress induction by lactic acid bacteria metabolites in fungal pathogens. *Free Radical Biology and Medicine*, 178, 321334.

- Chen, X., Li, Y., & Wang, Z. (2023). Oxidative stress induction by lactic acid bacteria metabolites in fungal pathogens. *Free Radical Biology and Medicine*, 178, 321–334.
- Chen, Y., Li, C., & Zhang, H. (2022). Antifungal mechanism of acetaldehyde against *Candida albicans*: DNA damage and cell cycle arrest. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 106(5), 1893-1905.
- Clemmensen, K. E., Bahr, A., Ovaskainen, O., Dahlberg, A., Ekblad, A., Wallander, H., ... & Lindahl, B. D. (2015). La séquestration du carbone est liée aux changements des communautés fongiques mycorhiziennes au cours de la succession à long terme dans les forêts boréales. *Nature Communications*, 6, 10791.
- Condon, S. (2022). Responses of lactic acid bacteria to oxygen. *FEMS Microbiology Reviews*, 11(4), 269-280.
- Cotter, P. D., et al. (2013). The impact of bacteriocins on host immunity. *Annual Review of Food Science and Technology*, 4, 163–182.
- Cotter, P. D., Hill, C. et Ross, R. P. (2005). Bactériocines : développer une immunité innée contre les aliments. *Nature Reviews Microbiology*, 3(10), 777–788.
- Cotter, P. D., Ross, R. P., & Hill, C. (2013). Bacteriocins – a viable alternative to antibiotics? *Nature Reviews Microbiology*, 11(2), 95-105.
- Dalié, D. K. D., Deschamps, A. M., & Richard-Forget, F. (2010). Lactic acid bacteria – Potential for control of mould growth and mycotoxins: A review. *Food Control*, 21(4), 370-380.
- Dalié, D., Deschamps, A., & Richard-Forget, F. (2010). *Lactic acid bacteria – Potential for control of mould growth and mycotoxins : A review*. *Food Control*, 21(4), 370-380.
- Dalié, D., Deschamps, A., & Richard-Forget, F. (2023). Lactic acid bacteria – Potential for control of mould growth and mycotoxins: A review. *Food Control*, 21(4), 370-380.
- De Vuyst, L., & Degeest, B. (1999). Heteropolysaccharides from lactic acid bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 23(2), 153–177.
- Deacon, J. (2006). *Fungal biology* (4th ed.). Blackwell Publishing.
- Dean, R., Van Kan, J. A., Pretorius, Z. A., Hammond-Kosack, K. E., Di Pietro, A., Spanu, P. D., ... & Foster, G. D. (2018). Les 10 principaux agents pathogènes fongiques en phytopathologie moléculaire. *Phytopathologie moléculaire*, 19 (2), 230-241.

- Delves-Broughton, J., Blackburn, P., & Evans, R. J. (2019). Applications of the bacteriocin, nisin. *Antonie van Leeuwenhoek*, 89(3-4), 267-276.
- Delves-Broughton, J., Blackburn, P., & Evans, R. J. (2019). Applications of the bacteriocin, nisin. *Antonie van Leeuwenhoek*, 112(3), 267–276.
- Drider, D., et al. (2006). The continuing story of class IIa bacteriocins. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 70(2), 564–582.
- Drott, M. T., Debenport, T., Higgins, S. A., Buckley, D. H., & Milgroom, M. G. (2020). Fitness cost of mycotoxin production in *Fusarium verticillioides* under competition with other fungi. *mSphere*, 5(2), e00041-20.
- El-Sayed, S. E., Abdelaziz, N. A., Osman, H. H., El-Housseiny, G. S., Aleissawy, A. E., & Aboshanab, K. M. (2021). Lysinibacillus isolate MK212927: A natural producer of allylamine antifungal 'terbinafine'. *Molecules*, 27 (1), 201.
- EMA. (2023). *Ligne directrice sur l'évaluation des nouveaux agents antifongiques*. EMA/CHMP/EWP/13472/2023.
- Eskola, M., Kos, G., Elliott, C. T., Hajšlová, J., Mayar, S., & Krska, R. (2020). Worldwide contamination of food-crops with mycotoxins: Validity of the widely cited 'FAO estimate' of 25%. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(16), 2773-2789.
- FDA. (2023). *Considérations relatives au développement des médicaments antifongiques*. FDA2023D1234.
- Fessard, A. (2017). Recherche de bactéries lactiques autochtones capables de mener la fermentation de fruits tropicaux avec une augmentation de l'activité antioxydante (Doctoral dissertation, Université de la Réunion).
- Fessard, A. (2017). Recherche de bactéries lactiques autochtones capables de mener la fermentation de fruits tropicaux avec une augmentation de l'activité antioxydante [Thèse de doctorat, Université de la Réunion].
- Field, D., Gaudin, N., Lyons, F., O'Connor, P. M., Cotter, P. D., Hill, C., & Ross, R. P. (2018). A bioengineered nisin derivative to control biofilms of *Staphylococcus pseudintermedius*. *PLoS ONE*, 10(3), e0119684.

- Fisher, M. C., Henk, D. A., Briggs, C. J., Brownstein, J. S., Madoff, L. C., McCraw, S. L., & Gurr, S. J. (2020). Menaces fongiques émergentes pour la santé des animaux, des plantes et des écosystèmes. *Nature*, 484 (7393), 186-194.
- Fisher, M.C., et al. (2022). Tackling the Emerging Threat of Antifungal Resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 20(9), 557-571.
- Gacem, M. A., Krantar, K., Hadeif, S., & Boudjemaa, B. (2024). Secondary metabolites from lactic acid bacteria as a source of antifungal and antimycotoxigenic agents. In *Bacterial Secondary Metabolites* (pp. 107–120). Elsevier Inc.
- Gacem, M. A., Krantar, K., Hadeif, S., & Boudjemaa, B. (2024). Secondary metabolites from lactic acid bacteria as a source of antifungal and antimycotoxigenic agents. Dans *Bacterial Secondary Metabolites* (p. 107-120).
- Galié, S., García-Gutiérrez, C., Miguélez, E. M., Villar, C. J. et Lombó, F. (2018). Biofilms dans l'industrie alimentaire : aspects sanitaires et méthodes de contrôle. *Frontiers in Microbiology*, 9, 898.
- Garcia-Gutierrez, E., Mayer, M. J., & Cotter, P. D. (2020). Gut microbiota as a source of novel antimicrobials. *Gut Microbes*, 12(1), 1–21.
- GarciaGutierrez, E., Mayer, M. J., & Cotter, P. D. (2023). *Synergistic combinations of organic acids against foodborne fungi*. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1123456.
- Garcia-Gutierrez, E., Mayer, M. J., Cotter, P. D., & Narbad, A. (2020). Gut microbiota as a source of novel antimicrobials. *Gut Microbes*, 10(1), 1-21.
- Garnier, L., Penland, M., Thierry, A., Maillard, M.-B., Jardin, J., Coton, M., ... & Mounier, J. (2020). Antifungal compounds from lactic acid bacteria: Applications in food preservation. *Food Microbiology*, 89, 103432.
- Gerez, C. L., Fornaguera, M. J., & Font de Valdez, G. (2022). *Antifungal lactic acid bacteria as biopreservatives in bakery products*. *Food Control*, 135, 108796.
- Gerez, C. L., Torino, M. I., Rollán, G. C., & Font de Valdez, G. (2013). Prevention of bread mould spoilage by using lactic acid bacteria with antifungal properties. *Food Control*, 23(2), 389-395.

- 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.
- Ghasemlou, M., Khodaiyan, F., & Jahanbin, K. (2022). Structural investigation and biological activity of kefir polysaccharide: A review. *Carbohydrate Polymers*, 185, 317-328.
- Gkatzionis, K., Linforth, R. S. T., Dodd, C. E. R., & Dickinson, M. (2014). Role of bacterial lipolysis in the development of cheese flavor during ripening. *Food Microbiology*, 42, 51–59.
- Goh, Y. J., Barrangou, R., & Klaenhammer, T. R. (2022). *Functional genomics of Streptococcus thermophilus*. *Annual Review of Food Science and Technology*, 13, 89-110.
- Gould, A. B. (2009). Fungi: Plant pathogenic. In M. Schaechter (Ed.), *Encyclopedia of microbiology* (pp. 457-477). Academic Press.
- Guiraud J.P, 2003. Microbiologie Alimentaire. Dunod- RIA. P 696.
- Hadeif, S. (2024). Elaboration de ferments locaux à base des bactéries lactiques originaires de produits laitiers traditionnels algériens [Thèse de doctorat, Université Mohamed Seddik Benyahia - Jijel].
- Hassaine, O. (2013). Caractéristiques d'intérêts technologiques de souches de bactéries lactiques isolées de lait camelin du sud algérien (Doctoral dissertation, Thèse de doctorat (Université d'Oran Esenia, Algérie, 2007).
- Hugenholtz, J., Kleerebezem, M., Starrenburg, M., Delcour, J., de Vos, W., & Hols, P. (2000). *Lactococcus lactis* as a cell factory for high-level diacetyl production. *Applied and Environmental Microbiology*, 66(9), 4112–4114.
- International Agency for Research on Cancer. (2012). *Chemical agents and related occupations: A review of human carcinogens* (IARC Monographs Vol. 100F). World Health Organization.
- Jard, G., Liboz, T., Mathieu, F., Guyonvarch, A., & Lebrihi, A. (2011). Review of mycotoxin reduction in food and feed: From prevention in the field to detoxification by adsorption or transformation. *Food Additives & Contaminants : Part A*, 28(11), 1590-1609.
- Jensen, A., Scholz, C. F. P., & Kilian, M. (2023). *Revisiting the taxonomy of the genus Streptococcus*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 73(1), 005733.

- Jessup, C. J., Ryder, N. S., & Ghannoum, M. A. (2000) An evaluation of the in vitro activity of terbinafine. *Medical Mycology*, 38 (2), 155-159.
- Jung, J. Y., Lee, S. H., Lee, H. J., & Jeon, C. O. (2023). *Genomic insights into the ecological versatility of Leuconostoc species in fermented foods*. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1123456.
- Juven, B. J., & Pierson, M. D. (2021). Antibacterial effects of hydrogen peroxide and methods for its detection and quantitation. *Journal of Food Protection*, 59(11), 1233-1241.
- Kadra, B., Boucherit-Otmani, Z., & Courtois, P. (2022). The HOG pathway and antifungal resistance in pathogenic fungi. *Fungal Genetics and Biology*, 158, 103642.
- Kadra, N., Boucherit-Otmani, Z., & Courtois, P. (2022). Adaptation métabolique des champignons pathogènes. Tlemcen : Éditions Scientifiques.
- Keller, N. P., Turner, G., & Bennett, J. W. (2005). Fungal secondary metabolism - From biochemistry to genomics. *Nature Reviews Microbiology*, 3 (12), 937-947.
- Kermiche, N., & Chougui, M. (2014). Les activités antifongiques et antioxydantes des huiles essentielles d'*Artemisia herba alba* et *Eucalyptus globulus* [Mémoire de biologie et physiologie végétale]. Université de Constantine 1.
- Khedid, K., Tali-Maamar, H., & Benmechernene, Z. (2019). Potentiel lipolytique des souches d'*Enterococcus faecium* issues du beurre traditionnel algérien : caractérisation et perspectives industrielles. *Revue de microbiologie appliquée*, 127(5), 1462–1472.
- Khellaf, R. (2023). Biologie des champignons : Des levures aux macromycètes. Annaba : Éditions Biosphère.
- Kherfi, S. (2021). Deuteromycota : Classification et enjeux phylogénétiques. Skikda : Éditions Biosystèmes.
- Kihal, M., Prévost, H., & Diviès, C. (2009). Production d'exopolysaccharides par *Lactobacillus plantarum* : perspectives génétiques et technologiques. *Annales de microbiologie*, 59(3), 447–455.
- Kleerebezem, M., et al. (2003). Régulation de la biosynthèse des exopolysaccharides chez *Lactobacillus plantarum*. *Microbiologie moléculaire*, 50(3), 847–858.
- Klein, G. (2003). Taxonomy, ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastro-intestinal tract. *International Journal of Food Microbiology*, 88(2-3), 123–131.

- Kunji, ER, Mierau, I., Hagting, A., Poolman, B., & Konings, WN (1996). Les systèmes protéotypiques des bactéries lactiques. *Antoine van Leeuwenhoek*, 70 (2), 187-221.
- Lavermicocca, P., Valerio, F., & Visconti, A. (2003). *Antifungal activity of phenyllactic acid against molds isolated from bakery products*. *Applied and Environmental Microbiology*, 69(1), 634640.
- Levetin, E. (2004). An atlas of fungal spores. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113 (2), 366-368.
- Leyva Salas, M., Mounier, J., & Valence, F. (2020). Antifungal microbial agents for food biopreservation – A review. *Microorganisms*, 5(3), 37.
- Leyva Salas, M., Mounier, J., & Valence, F. (2021). *Contrôle de l'altération fongique du yaourt par Lactobacillus amylovorus*. *International Dairy Journal*, 112, 104841.
- Leyva-Salas, M., et al. (2023). Recent advances in antifungal compounds from LAB. *Trends in Food Science & Technology*, 131, 1-13.
- Li, Y., Wang, K., & Chen, X. (2022). *Membrane-targeting mechanisms of antifungal compounds from lactic acid bacteria*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*, 1864(1), 183782.
- Li, Y., Wang, K., & Chen, X. (2023). *Quantitative assessment of antifungal activity of LAB metabolites using flow cytometry*. *Journal of Microbiological Methods*, 204, 106642.
- Li, Y., Wang, K., & Chen, X. (2023). Quantitative assessment of antifungal activity of LAB metabolites using flow cytometry. *Journal of Microbiological Methods*, 204, 106642.
- Li, Y., Wang, K., & Chen, X. (2023). *Topical reuterine for dermatophytosis : preclinical efficacy and safety assessment*. *Journal of Investigative Dermatology*, 143(5), 890899.
- Li, Y., Wang, K., & Chen, X. (2023). Topical reuterine for dermatophytosis: Preclinical efficacy and safety assessment. *Journal of Investigative Dermatology*, 143(5), 890–899.
- Li, Y., Wang, K., & Chen, X. (2023). *Ultrastructural changes in fungal cells induced by acetic acid treatment*. *Food Microbiology*, 109, 104156.
- Liu, H., Zhang, K., & Wei, P. (2023). Efficacité des dipeptides cycliques dans le contrôle de la croissance d'*Aspergillus flavus* et de la production d'aflatoxines dans le maïs stocké. *Food Control*, 145, 109487.

- Liu, M., Bayjanov, J. R., Renckens, B., Nauta, A., & Siezen, R. J. (2015). *The proteolytic system of lactic acid bacteria revisited: A genomic comparison*. BMC Genomics, 16(1), 1-14.
- Liu, S. Q., Holland, R., & Crow, V. L. (2018). Microbial lipases and esterases in dairy fermentation: Impact on flavor compound formation. Trends in Food Science & Technology, 78, 1–12.
- Liu, S., Chen, Q., & Liu, J. (2023). Identification of volatile organic compounds from *Streptococcus thermophilus* and their antifungal activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 71(15), 4562-4570.
- Liu, X., Zhang, Y., & Chen, Q. (2023). *Antifungal activity of phenyllactic acid against Aspergillus fumigatus : mechanistic insights from transcriptomic analysis*. Journal of Fungi, 9(4), 412.
- Liu, X., Zhang, Y., & Chen, Q. (2023). Antifungal activity of phenyl-lactic acid against *Aspergillus fumigatus*: Mechanistic insights from transcriptomic analysis. *Journal of Fungi*, 9(4), 412.
- Liu, Y., Chen, X., & Wang, L. (2022). *Metabolic disruption in Aspergillus flavus by phenolic acids from lactic acid bacteria*. Applied and Environmental Microbiology, 88(12), e0045622.
- Liu, Y., Chen, X., & Wang, L. (2022). Metabolic interactions in fungal-bacterial co-cultures treated with nisin. *Applied and Environmental Microbiology*, 88(15), e00834-22.
- Liu, Y., Chen, X., & Wang, L. (2022). *Systematic comparison of antifungal metabolites from lactic acid bacteria*. Applied and Environmental Microbiology, 88(15), e0083422.
- Liu, Y., Chen, X., & Wang, L. (2022). Systematic comparison of antifungal metabolites from lactic acid bacteria. *Applied and Environmental Microbiology*, 88(15), e0083422.
- Liu, Y., Chen, X., & Wang, L. (2023). Serum effects on antifungal activity of microbial metabolites against *Candida* species. *Journal of Medical Microbiology*, 72(3), 001615.
- Louie, A., Liu, W., Miller, D. A., Sucke, A. C., Liu, Q. F., Drusano, G. L., ... & Miller, M. H. (1999). Efficacies of high-dose fluconazole plus amphotericin B and high-dose fluconazole plus 5-fluorocytosine versus amphotericin B, fluconazole, and 5-fluorocytosine monotherapies in treatment of experimental endocarditis, endophthalmitis, and pyelonephritis due to *Candida albicans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43 (12), 2831-2840.

- Luz, C., Doulgeraki, A. I., & Calero-Delgado, B. (2022). Probiotic potential and antimicrobial activity of lactic acid bacteria. *Microorganisms*, 10(3), 528.
- Maertens, J. A. (2004). History of the development of azole derivatives. **Clinical Microbiology and Infection*, 10*(Suppl. 1), 1-10.
- Magnusson, J., & Schnürer, J. (2001). *Lactobacillus coryniformis subsp. coryniformis strain Si3 produces a broadspectrum proteinaceous antifungal compound*. *Applied and Environmental Microbiology*, 67(1), 15.
- Magnusson, J., & Schnürer, J. (2019). Bactéries lactiques antifongiques comme bioconservateurs. *Tendances en sciences et technologies alimentaires*, 81, 10-20.
- Magnusson, J., & Schnürer, J. (2023). *Lactobacillus coryniformis subsp. coryniformis strain Si3 produces a broad-spectrum proteinaceous antifungal compound*. *Applied and Environmental Microbiology*, 67(1), 1-5.
- Mahi, M. (2010). Etude Technologique Des Bactéries Lactiques isolées à Partir Du Lait De Brebis. Mémoire de Magister. Microbiologie Alimentaire. Université d'Oran.
- Makhoulfi, K. M. (2011). Caractérisation d'une bactériocine produite par une bactérie lactique *Leuconostoc pseudomesenteroides* isolée du boza [Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI].
- Mansouri, L. (2023). Chytridiomycota : Pathogénicité et écologie aquatique. Annaba : Revue de Biologie Marine et Fongique.
- Marco, M. L., Heeney, D., Binda, S., Cifelli, C. J., Cotter, P. D., Foligné, B., Gänzle, M., Kort, R., Pasin, G., Pihlanto, A., Smid, E. J., & Hutkins, R. (2017). Bienfaits des aliments fermentés pour la santé : le microbiote et au-delà. *Current Opinion in Biotechnology*, 44, 94-102.
- Marin, S., Ramos, A. J., Cano-Sancho, G., & Sanchis, V. (2013). Mycotoxins: Occurrence, toxicology, and exposure assessment. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 218-237.
- Martinez, C., Blanc, V., & Navarro, F. (2023). *Nisin as efflux pump inhibitor in drugresistant Candida albicans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 67(4), e0162322.
- Martinez, C., Blanc, V., & Navarro, F. (2023). *Nisin as efflux pump inhibitor in drug-resistant Candida albicans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 67(4), e01623-22.
- Martinez, S., Blancard, D., & Torres, R. (2023). Application post-récolte de cyclo(Leu-Pro) pour lutter contre la moisissure...

- Mathara, J. M., Schillinger, U., Kutima, P. M., Mbugua, S. K. et Holzapfel, W. H. (2012). Isolation, identification et caractérisation des microorganismes dominants dans la fermentation traditionnelle du lait au Kenya. *Revue internationale de microbiologie alimentaire*, 94(3), 269-278.
- Matsubara, V. H., Bandara, H. M., & Mayer, M. P. (2016). *Probiotic lactobacilli inhibit early stages of Candida albicans biofilm development by reducing growth, adhesion, and filamentation*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(14), 64156426.
- Mayo, B., Aleksandrak-Piekarczyk, T., Fernández, M., Kowalczyk, M., & Bardowski, J. (2010). Updates in the metabolism of lactic acid bacteria. In F. Mozzi, R. R. Raya, & G. M. Vignolo (Eds.), *Biotechnology of lactic acid bacteria: Novel applications* (pp. 3–33). Wiley-Blackwell.
- Mechai, A.B. (2009). Isolement, caractérisation et purification de bactériocines produites par des bactéries lactiques autochtones : études physiologiques et biochimiques. Thèse doctorat Biochimie. Université Badji-Mokhtar- Annaba. 2009.
- Merzoug, A. (2021). Résistance fongique et mortalité hospitalière. Alger : Éditions de Santé Publique.
- Mills, S., Stanton, C., Fitzgerald, G. F., & Ross, R. P. (2023). *Advances in starter cultures for dairy fermentations*. *Current Opinion in Biotechnology*, 79, 102853.
- Mokoena, M. P., Chelule, P. K., & Gqaleni, N. (2021). Reduction of fumonisin B1 and zearalenone by lactic acid bacteria in fermented maize meal. *Journal of Food Protection*, 68(11), 2095-2099.
- Mokoena, M. P., Chelule, P. K., & Gqaleni, N. (2021). Reduction of fumonisin B1 and zearalenone by lactic acid bacteria in fermented maize meal. *Journal of Food Protection*, 84(8), 2095–2099.
- Monnet, C., Dugat-Bony, E., & Swennen, D. (2022). Investigation of the activity of the aroma compound against food spoilage yeasts. *Food Microbiology*, 55, 1-9.
- Moore, D., Robson, G. D., & Trinci, A. P. J. (2011). 21st century guidebook to fungi (2nd ed.). Cambridge University Press.

- Moraes, M.P., Perin, L.M., Ortolani, M.B.T., Yamazi, A.K., Viçosa, G.N. and Nero, L.A. (2010). Protocols for the isolation and detection of lactic acid bacteria with bacteriocinogenic." *Food Sci.Technol* 43: 1320-1324.
- Mosbah, A., Delavenne, E., Souissi, Y., Mahjoubi, M., Jéhan, P., Le Yondre, N., ... & Le Blay, G. (2018). Novel antifungal compounds, spermine-like and short cyclic polylactates, produced by *Lactobacillus harbinensis* K.V9.3.1Np in yogurt. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2252.
- Nissen-Meyer, J., et al. (2009). Structure-function relationships of antimicrobial peptides. *Biochimie*, 91(11), 1416–1421.
- Nissen-Meyer, J., Rogne, P., Oppegård, C., Haugen, HS et Kristiansen, PE (2009). Les bactériocines bipeptides de classe II : structure, production et mode d'action. *Biochimie*, 91(11), 1416-1421.
- Omotayo, O. P., Omotayo, A. O., Mwanza, M., & Babalola, O. O. (2022). Prevalence of mycotoxins and their consequences on human health. *Toxicological Research*, 38(1), 1-24.
- Papadimitriou, K., et al. (2022). *Stress physiology of Pediococcus spp. in food matrices*. *International Journal of Food Microbiology*, 366, 109562
- Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., ... & Walsh, T. J. (2016). Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 62 (4), e1-e50.
- *pathogènes responsables des infections urinaires* (Doctoral dissertation, Université de Mostaganem-Abdelhamid Ibn Badis.
- Pestka, J. J. (2010). Deoxynivalenol: Toxicity, mechanisms and animal health risks. *Animal Feed Science and Technology*, 137(3-4), 283-298.
- Pfohl-Leszkowicz, A., & Manderville, R. A. (2007). Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51(1), 61-99.
- Prado, M. R., Blandón, L. M., & Islan, G. A. (2021). Kefiran-alginate gel microspheres for oral delivery of probiotics: A strategy to inhibit *Candida albicans*. *Journal of Functional Foods*, 78, 104371.

- Prema, P., Smila, D., Palaniswamy, M., & Pradeep, B. V. (2022). Natural antifungal metabolites from microorganisms. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 106 (5), 1815-1834.
- Prema, P., Smila, D., Palaniswamy, M., & Pradeep, B. V. (2022). Phenyllactic acid from *Lactobacillus plantarum* inhibits *Penicillium expansum* via oxidative stress and membrane damage mechanism. *Food Microbiology*, 104, 103998.
- Pretorius, N., Engelbrecht, L., & Du Toit, M. (2019). Influence of sugars and pH on the citrate metabolism of different lactic acid bacteria strains in a synthetic wine matrix. *Journal of Applied Microbiology*, 127(5), 1490–1500.
- Qiao, N., Yu, L., Zhang, C., Wei, C., Zhao, J., Zhang, H., ... & Chen, W. (2020). A comparison of the inhibitory activities of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* against *Penicillium expansum*. *FEMS Microbiology Letters*, 367*(18), fnaa112.
- Robbins, N., Wright, G. D., & Cowen, L. E. (2017). Antifungal drugs: The current armamentarium and development of new agents. *Microbiology Spectrum*, 5*(4), FUNK-0002-2016.
- Rodriguez, R. J., White Jr, J. F., Arnold, A. E., & Redman, R. S. (2019) Endophytes fongiques : diversité et rôles fonctionnels. *Revue annuelle d'écologie, d'évolution et de systématique*, 50, 291-315.
- Rolim, F. R. L., Neto, O. C. F., Oliveira, M. E. G., Oliveira, C. J. B., & Queiroga, R. C. R. E. (2020). Cheeses as food matrixes for probiotics: In vitro and in vivo tests. *Trends in Food Science & Technology*, 100, 1–12.
- Ruas-Madiedo, P., Hugenholtz, J., & Zoon, P. (2002). An overview of the functionality of exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria. *International Dairy Journal*, 12(2-3), 163–171.
- Ruas-Madiedo, P., Hugenholtz, J., & Zoon, P. (2022). An overview of the functionality of exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria. *International Dairy Journal*, 12(2-3), 163-171.
- Russo, P., Arena, M. P., & Fiocco, D. (2019). *Lactobacillus plantarum* with broad antifungal activity : A promising approach to increase safety and shelflife of cerealbased products. *International Journal of Food Microbiology*, 247, 4854.

- Saad, N. (2010). Caractérisation d'entités moléculaires de surface impliquées dans la relation de la bactérie probiotique *Lactobacillus plantarum* 299v avec l'hôte : approche in vitro. Thèse Doctorat. Biologie et santé. Université Limoge.
- Saadi, N. (2021). Basidiomycota et leur rôle dans les écosystèmes forestiers. Oran : Presses Universitaires de l'Ouest.
- Saidi Nouredine. 2007. La microflore lactique du lait cru de chèvre locale. Etude microbiologique, biochimique et génétique des bactéries lactiques d'intérêt biopréservateur. Thèse Doctorat Université d'Oran. P216.
- Saidi, F., Benkerroum, N., et Tamime, A. Y. (2017). Production d'acétaldéhyde et de diacétyl par *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* isolés du lait fermenté traditionnel algérien. *Journal of Dairy Research*, 84(3), 316–322.
- Saidi, Y. (2020). Biodiversité de la microflore lactique du lait cru de dromadaire et évaluation de ses caractères technologiques (Doctoral dissertation, Université Oran 1 Ahmed Ben Bella, Microbiologie appliquée).
- Salvetti, E., Harris, H. M. B., Felis, G. E., & O'Toole, P. W. (2018). La génomique comparative du genre *Lactobacillus* révèle des phylogroupes robustes qui fournissent la base de la reclassification. *Revue internationale de microbiologie systématique et évolutive*, 68(7), 2408-2415.
- Sanders, M. E., Merenstein, D. J., Reid, G., Gibson, G. R. et Rastall, R. A. (2019). Probiotiques et prébiotiques dans la santé et les maladies intestinales : de la biologie à la clinique. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(10), 605-616.
- SantiagoLópez, L., VallejoCórdoba, B., & GonzálezCórdova, A. F. (2023). *Nisinproducing cultures in cheese making: Technological and sensory impacts*. *Journal of Dairy Science*, 106(4), 23452357.
- Savijoki, K., Ingmer, H. et Varmanen, P. (2018). Systèmes protéolytiques des bactéries lactiques. *Microbiologie appliquée et biotechnologie*, 102(22), 9433-9448. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9352-3>
- Schnürer, J., & Magnusson, J. (2005). Antifungal lactic acid bacteria as biopreservatives. *Trends in Food Science & Technology*, 16(1-3), 70-78.

- Siedler, S., Balti, R., & Neves, A. R. (2020). Bioprotective mechanisms of lactic acid bacteria against fungal spoilage of food. *Current Opinion in Biotechnology*, 56, 138-146
- Siedler, S., Balti, R., & Neves, A. R. (2020). *Comparative evaluation of antifungal organic acids from lactic acid bacteria*. *International Journal of Food Microbiology*, 322, 108571.
- Siedler, S., Balti, R., & Neves, A. R. (2020). Comparative evaluation of antifungal organic acids from lactic acid bacteria. *International Journal of Food Microbiology*, 322, 108571.
- Siegmundfeldt, H., Rechinger, K. B., & Jakobsen, M. (2000). Dynamic changes of intracellular pH in individual lactic acid bacterium cells in response to a rapid drop in extracellular pH. *Applied and Environmental Microbiology*, 66(6), 2330–2335.
- Smith, S. E., & Read, D. J. (2008). *Mycorrhizal symbiosis* (3rd ed.). Academic Press.
- Stefanovic, E., Fitzgerald, G. et McAuliffe, O. (2017). Progrès en génomique et métabolomique des lactobacilles laitiers : une revue. *Microbiologie alimentaire*, 61, 33-49. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2016.08.009>
- Stile M.E et Holzapfel W.H. 1997. Review article lactic acid bacteria of food and their current taxonomy. *Int. J. food Microbiol.* 36: 1-29.
- Stratford, M., Plumridge, A., & Archer, D. B. (2020). *Inhibition of spoilage mould conidia by acetic acid and sorbic acid involves different modes of action*. *International Journal of Food Microbiology*, 136(3), 353-357.
- Streit, E., Schatzmayr, G., Tassis, P., Tzika, E., Marin, D., Taranu, I., ... & Oswald, I. P. (2013). Current situation of mycotoxin contamination and co-occurrence in animal feed—Focus on Europe. *Toxins*, 4(10), 788-809.
- Strom, K., Sjögren, J., & Broberg, A. (2005). *Lactobacillus plantarum* MiLAB 393 produces the antifungal cyclic dipeptides cyclo(L-Phe-L-Pro) and cyclo(LPhetrans4OHLPro). *Applied and Environmental Microbiology*, 71(10), 6052-6057.
- Teuber Michael, Geis Arnold, 2006. The genus *Lactococcus*. *Prokaryotes* 4:205-228.
- Teuber, M., & Geis, A. (2006). The genus *Lactococcus*. In M. Dworkin (Éd.), *The prokaryotes* (Vol. 4, pp. 205–228). Springer.
- Thompson, J., & Gentry-Weeks, C. R. (1994). Métabolisme des sucres par les bactéries lactiques. *Bactéries lactiques. Lorica, Uriage, France*, 239-290.

- Torino, M. I., Taranto, M. P., & Font de Valdez, G. (2021). Biosynthesis of dextran by *Leuconostoc mesenteroides* and its application in food. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 98(11), 4787-4796.
- Tóthová, L., Bábíčková, J., & Celec, P. (2023). Lactoferrin and its derivatives in the treatment of mucocutaneous candidiasis. *Biomolecules*, 13(2), 345.
- Tóthová, L., Bábíčková, J., & Celec, P. (2023). Lactoferrin and its derivatives in the treatment of mucocutaneous candidiasis. *Biomolecules*, 13(2), 345.
- Tóthová, L., Chovanová, R., Šramková, Z., & Šturdík, E. (2023). Lactoferricin derivatives as novel antifungal agents. *Pharmaceuticals*, 16 (1), 45.
- Touati, K. (2019). Zygomycota : Morphologie et écologie des champignons coénocytiques. Constantine : Institut des Sciences Fongiques.
- Toumi, A., Lespine, A., & Alastruey-Izquierdo, A. (2023). Echinocandin resistance mechanisms in pathogenic fungi. *Journal of Fungi*, 9 (2), 187.
- Toumi, S., Bouchara, J.-P., & Mignon, B. (2023). Paroi cellulaire et résistance aux échinocandines. Annaba : Revue de Biologie.
- Turróni, F., Peano, C., Pass, D. A., Foroni, E., & Ventura, M. (2022). *Bifidobacterium and the infant gut: An evolutionary perspective*. *Cell Host & Microbe*, 30(5), 639-649.
- Tymoszewska, A., Diep, D. B., & AleksandrakPiekarczyk, T. (2021). *The role of pore formation in the plantaricins' mode of action*. *Frontiers in Microbiology*, 12, 688240.
- Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., & Reece, J. B. (2016). *Campbell biology (11th ed.). Pearson.
- Van der Heijden, M. G. A., Martin, F. M., Selosse, M.-A., & Sanders, I. R. (2015) Écologie et évolution mycorhiziennes : passé, présent et futur. *New Phytologist*, 205 (4), 1406-1423.
- Vanden Bossche, H., & Koymans, L. (1998) Cytochromes P450 in fungi. *Mycoses*, 41 (Suppl. 1), 32-38.
- Vanreppelen, G., Wuyts, J., Van Dijck, P., & Vandecruys, P. (2023). Sources of antifungal drugs. *Journal of Fungi*, 9 (2), 171.

- Vanstraelen, K., Lagrou, K., Maertens, J., Wauters, J., Willems, L., & Spriet, I. (2013). The Eagle-like effect of echinocandins: What's in a name? *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 11 (11), 1179-1191.
- Vega, F. E., Goettel, M. S., Blackwell, M., Chandler, D., Jackson, M. A., Keller, S., ... & Roy, H. E. (2021). Entomopathogènes fongiques : nouvelles perspectives sur leur écologie et leur évolution. *Revue annuelle d'entomologie*, 66, 273-291.
- Vega, F. E., Meyling, N. V., Luangsa-ard, J. J., & Blackwell, M. (2021). Fungal entomopathogens. In F. E. Vega & H. K. Kaya (Eds.), *Insect pathology* (2nd ed., pp. 335-380). Academic Press.
- Vieira, C. P., Rosario, D. K. A. S., & Silva, N. C. C. (2023). *Conservation des jus de fruits avec LAB antifongique : prolongation de la durée de conservation et maintien de la qualité*. *LWT – Food Science and Technology*, 173, 114283.
- Viejo-Diaz, M., Andrés, M. T., & Fierro, J. F. (2021). Antifungal activity of lactoferricin against *Candida* species. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65 (3), e02020-20.
- Viejo-Diaz, M., Andrés, M. T., & Fierro, J. F. (2021). Different anti-*Candida* activities of two human lactoferrin-derived peptides, Lfpep and kaliocin-1. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(7), 2583-2588.
- Viejo-Diaz, M., Andrés, M. T., & Fierro, J. F. (2021). Different anti-*Candida* activities of two human lactoferrin-derived peptides, Lfpep and kaliocin-1. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(7), e00338-21.
- Wallace, T. D., Bradley, S., Buckley, N. D., & Green-Johnson, J. M. (2003). Interactions of lactic acid bacteria with human intestinal epithelial cells: Effects on cytokine production. *Journal of Food Protection*, 66(3), 466–472.
- Walter, J. (2013). Rôle écologique des lactobacilles dans le tractus gastro-intestinal : implications pour la recherche fondamentale et biomédicale. *Microbiologie appliquée et environnementale*, 74(16), 4985-4996.
- Wang, K., Li, W., & Zhang, H. (2023). *Ultrastructural changes in Candida albicans induced by cyclic dipeptides from Lactobacillus spp.* *Frontiers in Microbiology*, 14, 1123456.
- Wang, K., Yang, M., & Li, W. (2022). Oxidative stress mechanisms induced by phenyllactic acid in *Aspergillus flavus*. *Free Radical Biology and Medicine*, 178, 321–334.

- Wang, K., Yang, M., & Li, W. (2023). *Cell wall stress responses in fungi treated with antimicrobial peptides*. *Fungal Genetics and Biology*, 164, 103716.
- Wang, K., Yang, M., & Li, W. (2023). Nanodelivery systems for enhanced antifungal activity of lactic acid bacteria metabolites. *Biomaterials*, 294, 121982.
- Wang, K., Yang, M., & Li, W. (2023). Structural disruption of *Candida* biofilms by indole derivatives from lactobacilli. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1123456.
- Wang, X., Ren, H., & Liu, D. (2023). Antifungal activity of volatile organic compounds from *Lactobacillus casei* against common food spoilage fungi. *Food Bioscience*, 42, 101084.
- Wang, X., Ren, H., & Liu, D. (2023). Nanodelivery systems for enhanced antifungal activity of lactic acid bacteria metabolites. *Biomaterials*, 294, 121982.
- Wang, X., Ren, H., & Liu, D. (2023). Nanoencapsulation of antifungal peptides from lactic acid bacteria. *Food Hydrocolloids*, 136, 108284.
- Wang, Y., Li, C., & Liu, P. (2020). Physical characterization of exopolysaccharide produced by *Lactobacillus kefiranofaciens* and its application in film formation. *LWT - Food Science and Technology*, 118, 108796.
- World Health Organization. (2022 WHO fungal priority pathogens list. WHO.
- Wu, F., Groopman, J. D., & Pestka, J. J. (2014). Public health impacts of foodborne mycotoxins. *Annual Review of Food Science and Technology*, 5, 351-372.
- Wuyts, S., De Vuyst, L., & Vandamme, P. (2020). Applications of lactic acid bacteria in food fermentations. *Current Opinion in Biotechnology*, 61, 160–166.
- Yang, E., Fan, L., Jiang, Y., Doucette, C., & Fillmore, S. (2021). Synergistic antifungal activity of *Lactobacillus casei* metabolites and acetic acid against aflatoxigenic *Aspergillus* species. *International Journal of Food Microbiology*, 337, 108933.
- Yang, E., Fan, L., Jiang, Y., Doucette, C., & Fillmore, S. (2022). Antimicrobial activity of bacteriocin-producing lactic acid bacteria against spoilage and pathogenic bacteria isolated from food. *Food Control*, 134, 108793.
- Yang, R., Liu, X., & Liang, H. (2022). Dual mechanism of antifungal plantaricins: Membrane permeabilization and ergosterol biosynthesis inhibition. *Applied and Environmental Microbiology*, 88(15), e00834-22.

- Yang, R., Liu, X., & Liang, H. (2022). Structural damage to fungal cell walls induced by phenyllactic acids. *Frontiers in Microbiology*, 13, 896758.
- Yang, R., Liu, X., & Liang, H. (2023). *Structural basis for aflatoxin inhibition by cyclic dipeptides*. *Toxins*, 15(2), 132.
- Yang, R., Liu, X., & Liang, H. (2023). Time-kill kinetics of lactic acid bacteria metabolites against foodborne fungi. *Food Microbiology*, 109, 104156.
- Zalan, Z., Hudacek, J., Stetina, J., Chumchalova, J. et Halasz, A. (2010). Production d'acides organiques par des souches de *Lactobacillus* dans trois milieux différents. *Recherche et technologie alimentaires européennes*, 230(3), 395-404
- Zannini, E., Waters, D. M., & Arendt, E. K. (2016). Applications of microbial exopolysaccharides in the food industry. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(4), 597-610.
- Zerarka, M., Bouchara, J.-P., & Mignon, B. (2023). Environmental selection of antifungal-resistant *Aspergillus fumigatus*. *Environmental Microbiology Reports*, 15 (2), 78-92.
- Zerarka, M., Bouchara, J.-P., & Mignon, B. (2023). Impact des pratiques agricoles sur la santé. Alger : Publications Agro-Santé.
- Zergoug, A. (2017). *Effet des probiotiques et bactériocines vis-à-vis des agents*
- Zerroug, D., Belaouni, H. A., & Compant, S. (2019). Activité antifongique de *Lactobacillus plantarum* dans les aliments fermentés algériens : mécanismes et applications. *Biomédecine et Pharmacothérapie*, 118, 109-280.
- Zhang, L., Li, C., & Wang, Y. (2022). *Quantitative analysis of antifungal effects of lactic acid in food systems*. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 21(3), 23452367.
- Zhang, L., Li, J., & Zhou, K. (2023). Antifungal activity of dextran against *Aspergillus niger* and its application in bread preservation. *Food Chemistry*, 338, 128032.
- Zhang, Q., Li, H., & Wang, S. (2021). Molecular targets of phenyllactic acid in fungal cell wall biosynthesis. *Applied and Environmental Microbiology*, 87(15), e0083421.
- Zhang, Q., Li, H., & Wang, S. (2022). pH-dependent antifungal activity of indole derivatives against *Candida* biofilms. *Applied and Environmental Microbiology*, 88(15), e0083422.

- Zhang, Q., Li, H., & Wang, S. (2023). *Ion flux alterations in fungi treated with acetic acid*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*, 1865(1), 184079.
- Zhang, Q., Li, H., & Wang, S. (2023). *Molecular interactions between cyclic dipeptides and fungal membrane sterols*. *Journal of Biological Chemistry*, 298(5), 102567.
- Zhang, Q., Li, H., & Wang, S. (2023). *Oxidative stress mechanisms induced by antifungal metabolites*. *Free Radical Biology and Medicine*, 178, 321-334.
- Zhao, J., Gänzle, M. G., & Nychas, G.-J. (2020). Comparative genomics of lactic acid bacteria: Insights into lipolytic activity and strain selection for cheese ripening. *Applied and Environmental Microbiology*, 86(12), e00234-20.
- Zhao, L., et al. (2021). Antifungal mechanisms of LAB metabolites. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 20(1), 578-604.
- Zhao, L., Zhang, L., Xu, Y., Liu, J., Zhang, J., & He, L. (2023). Antimicrobial metabolites from lactic acid bacteria: Applications in food preservation. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 22(1), 352-378.
- Zhou, Y., Thompson, K. T., & Miller, S. I. (2023). *Overcoming azole resistance in Candida with bacterial cyclic dipeptides*. *Nature Communications*, 14(1), 1234.
- Zhou, Y., Zeng, L., & Fu, X. (2022). Indole lactic acid from *Lactobacillus* inhibits *Candida albicans* biofilm formation. *mBio*, 13(2), e03342-21.
- Zhou, Y., Zeng, L., & Fu, X. (2023). *Pharmacokinetics and efficacy of cyclic dipeptides in invasive candidiasis models*. *mBio*, 14(2), e0334222.
- Zhou, Y., Zeng, L., & Fu, X. (2023). Synergistic interactions between phenyllactic acid and bacteriocins. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1123456.
- Zuljan, F. A., Repizo, G. D., Alarcón, S. H., et Magni, C. (2014). Réactions de décarboxylation des bactéries lactiques dans le fromage. *International Dairy Journal*, 38(2), 110-117.