

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université De Tlemcen  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

**Département de Biologie**



**MEMOIRE**

Présentée par

**NACEUR Farah Fatiha**

**OUCEIFA Souad**

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

En Microbiologie et Contrôle de Qualité

**Thème**

*Les mécanismes de résistance des levures Candida  
aux antifongiques*

Soutenu le 07 juillet 2021, devant le jury composé de :

Examineur 1	Mme Bensalah	Maitre de Conférences B	Université de Tlemcen
Examineur 2	Mme Mesli Esma	Maitre de Conférences B	Université de Tlemcen
Encadreur	Mme Sari-Belkherroubi Lamia	Professeur	Université de Tlemcen

**Année universitaire : 2020/2021**

## **REMERCIEMENTS**

**On remercie Allah le tout puissant qui nous a donné la patience et la santé pour réaliser ce travail et atteindre notre objectif**

**On tient à remercier notre généreuse encadreuse Madame SARI-BELKHERRUBI LAMIA, professeur au département de biologie de la faculté des Sciences de Nature et de la Vie, Science de la Terre et de l'Univers de l'université Aboubekr Belkaid Tlemcen. Pour son aide précieux, sa gentillesse et ses conseils avisés et ses remarques professionnelles qui nous ont extrêmement aidés tout au long de notre travail.**

**On remercie Madame BENSALAH FATIMA, Maitre de conférences de classe B, au département de biologie, faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Science de la Terre et de la Vie de l'université Aboubekr Belkaid Tlemcen. Pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner et d'évaluer ce travail. Qu'elle reçoit ici l'assurance de notre respectueuse gratitude.**

**Nous adressons nos sincères remerciements à Madame MESLI ESMA, Maitre de conférences de classe B, au département de biologie, faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Science de la Terre et de la Vie de l'université Aboubekr Belkaid Tlemcen. Pour avoir accepté d'examiner et d'évaluer ce travail. Qu'elle reçoit ici l'assurance de notre respectueuse gratitude.**

**Nos vifs remerciements s'adressent aussi à tous nos enseignants durant nos cursus universitaire, qui nous ont soutenus jusqu'à la fin, notamment nos professeurs de la formation "Microbiologie et Contrôle de Qualité".**

## **DÉDICACES**

**A mes chers parents qui ont toujours fait leur rôle de soutien et d'inquiétude pour mes études et qui ont œuvrés pour ma réussite de part de leur amour infini et leurs sacrifices consentis, quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point de vous remercier.**

**'Puisse dieu vous protège et vous garde pour moi '**

**A mes chères sœur MERYEM et DJAMILA et mon cher frère ABDELKADER, pour leurs encouragements, en témoignage de mon affection fraternelle. Mes chers neveux ILYES et YASSINE, mes chères nièces MANEL et DJIHANE et leur père DJILALI.**

**Que dieu vous garde pour moi.**

**A tous ceux qui ne sont pas avec nous aujourd'hui, ma grand-mère, mes grand pères et mes oncles ABDEL GHANI et MOHAMMED dont j'aurai souhaité la présence, que dieu leurs fasse miséricordes et leurs accueil en son paradis.**

**A ma toute grande famille, mes chères oncles que j'aime, mes chères tantes, et mes chères cousines, que dieu les garde pour moi.**

**A ma chère adorable amie et sœur Farah qui a toujours était à mes côtés.**

**A mes tous mes amies et mes collègues notamment Farah Benguedih.**

**سواد**

## **DÉDICACES**

**A la mémoire de mon père ABDENACER dont j'aurai souhaité la présence, que dieu lui fasse miséricordes et lui accueil en son paradis.**

**A ma chère mère, mon exemple de gentillesse, de patience et de courage, merci maman pour ton soutien moral et financière, ce travail est dédié à ton amour.**

**‘‘Puisse dieu te protège et te garde pour moi ‘‘**

**A mes chers frères ABDELHAK et YASSINE et ma sœur MERYEM et son mari AHMED, mes belles sœurs IMANE et CHAIMAA pour leur soutien. Mes chères neveux ABDENACER, AYMEN et AMIR et ma nièce ASSIL, qu'ils trouvent ici l'expression de mes sentiments.**

**A ma chère grand-mère qui a toujours prier pour moi, a toute ma grande famille, mes oncles, mes tantes et leurs enfants, que dieu les garde pour moi.**

**A ma chère amie et sœur SOUAD que je remercie du fond de mon cœur.**

**A mon cher fiancé Nabil pour son aide précieux, a ma deuxième famille notamment ma deuxième mère et mon deuxième père, à KHADIJA et ses filles et bien sûr SARA, que dieu les garde pour moi.**

**A mes chers collègues notamment Farah Benguedih.**

**FARAH**

## ملخص

شهد داء المبيضات زيادة حادة خلال الثلاثين عاما الماضية، وأنواع جنس المبيضات المسؤولة عن هذه العدوى هي الفطريات الانتهازية، نوعها الغالب هو *C. albicans* في حين أن الأنواع غير البيضاء تشارك بشكل متزايد. يتم علاج داء المبيضات بعدد أقل من العوامل المضادة للفطريات، يرتبط فشل هذه العلاجات عموما بالمقاومة التي طورتها المبيضات تجاههم، والتي يتم الحفاظ عليها من خلال آليات مختلفة بما في ذلك تغيير الهدف واللدونة الجينية، تقيس هذه المراجعة البيولوجية آليات مقاومة مضادة للفطريات.

**الكلمات المفتاحية:** المبيضات؛ داء المبيضات؛ مضادات الفطريات؛ المقاومة.

## Résumé

Les candidoses ont vu une augmentation aiguë au cours des 30 dernières années, les espèces du genre *Candida* responsables de ces infections sont des micromycètes opportunistes dont l'espèce type est *C. albicans* alors que les espèces non albicans sont de plus en plus impliquées. Ces candidoses sont traitées par un nombre réduit d'agents antifongiques. L'échec de ces traitements est généralement lié à la résistance développée par les *Candida* envers ces derniers qui est maintenu par divers mécanismes notamment l'altération de la cible et la plasticité génomique. Cette revue bibliographique fait le point sur ces mécanismes de résistance aux antifongiques

**Mots clés :** *Candida sp*, candidoses, antifongiques, résistance.

## Abstract

Candidiasis have seen an acute increase over the past 30 years, the species of the genus *Candida* responsible for these infections are opportunistic micromycetes, the type species of which is *C. albicans*, while non-albicans species are increasingly involved. These candidiasis are treated with a reduced number of antifungal agents. The failure of these treatments is generally linked to the resistance developed by *Candida* towards them, which is maintained by various mechanisms including alteration of the target and genomic plasticity. This bibliographic review takes stock of these mechanisms of resistance to antifungals.

**Keywords:** *Candida sp*, Candidiasis, antifungals, resistance

## Liste des figures et des tableaux

<b>Figure 1:</b> Colonies macroscopiques d'espèces de <i>Candida</i> sur semoule de maïs Tween 80 et structure microscopique sur SDA.....	5
<b>Figure 2:</b> Morphologies majeurs de <i>Candida sp.</i> .....	6
<b>Figure 3:</b> Structure de la paroi cellulaire de <i>Candida albicans</i> .....	7
<b>Figure 4:</b> Les médicaments antifongiques polyènes.....	14
<b>Figure 5:</b> Modélisation tridimensionnelle du pore formé par l'amphotéricine B au sein de la bicouche lipidique de la membrane fongique.....	14
<b>Figure 6:</b> Mode d'action des polyènes.....	15
<b>Figure 7 :</b> Structures chimiques des principaux antifongiques azolés.....	16
<b>Figure 8 :</b> Mode d'action des azolés.....	19
<b>Figure 9 :</b> Voie de biosynthèse de l'ergostérol.....	20
<b>Figure 10 :</b> Structure chimique de la flucytosine.....	21
<b>Figure 11 :</b> Voie métabolique et mode d'action de la 5-fluorocytosine dans les cellules des levures.....	22
<b>Figure 12 :</b> Structure chimique de la terbinafine.....	23
<b>Figure 13 :</b> Mode d'action de chlorhydrate de terbinafine.....	23
<b>Figure 14 :</b> Structure chimique des échinocandines.....	24
<b>Figure 15 :</b> Mode d'action des échinocandines.....	25
<b>Figure 16 :</b> Mécanisme de résistance à l'amphotéricine B.....	28
<b>Figure 17 :</b> Mécanisme potentiels et réels de résistance aux azolés chez les champignons...	30
<b>Figure 18 :</b> Les pompes ABC et MFS représentatifs des espèces de <i>Candida</i> impliquées dans la résistance clinique aux azolés.....	31
<b>Figure 19 :</b> Mécanisme de résistance à la flucytosine.....	33
<b>Figure 20 :</b> Mécanisme de résistance aux échinocandines.....	34
<b>Figure 21 :</b> Test de microdilution en bouillon pour le fluconazole.....	37
<b>Tableau 1 :</b> La dispersion des principales espèces pathogènes du genre <i>Candida</i> .....	4
<b>Tableau 2 :</b> Les facteurs de risques prédisposant au développement de candidoses sévères..	10
<b>Tableau 3 :</b> Les seuils établit par le CLSI pour l'interprétation des CMI (mg/L).....	3

## Sommaire

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Synthèse bibliographique .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Morphologie et structure cellulaire.....</b>	<b>5</b>
1.1 Morphologie.....	5
1.2 Structure cellulaire.....	6
<b>2 Facteurs de virulence.....</b>	<b>8</b>
2.1 L'adhésion.....	8
2.2 Les enzymes lytiques.....	8
2.3 Le polymorphisme.....	8
2.4 La formation de biofilm.....	9
<b>3 Les candidoses.....</b>	<b>9</b>
3.1 Les candidoses superficielles.....	10
3.2 Les candidoses profondes (invasives).....	11
<b>4 Les antifongiques.....</b>	<b>12</b>
4.1 Les polyènes.....	12
4.2 Les dérivés azolés.....	15
4.3 La flucytosine.....	20
4.4 Les allylamines.....	22
4.5 Les échinocandines.....	24
<b>5 Notion d'échec thérapeutique.....</b>	<b>26</b>
<b>6 Mécanismes de résistance.....</b>	<b>27</b>
6.1 Mécanismes de résistance aux polyènes.....	27
6.2 Mécanismes de résistance aux dérivés azolés.....	28
6.2.1 Altération de la cible.....	29
6.2.2 La surexpression de la cible ERG11.....	29
6.2.3 La surexpression des pompes d'efflux.....	30
6.2.4 La déviation de la voie de synthèse des stérols.....	31
6.2.5 La plasticité génomique.....	32
6.3 Mécanismes de résistance à la flucytosine.....	32
6.4 Mécanismes de résistance aux allylamines.....	33
6.5 Mécanismes de résistance aux échinocandines.....	33

<b>Analyse de travaux antérieurs.....</b>	<b>37</b>
<b>Article 1.....</b>	<b>37</b>
<b>Article 2.....</b>	<b>39</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>41</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>42</b>



# **Introduction**

Depuis plusieurs années, la prévalence et la variété des infections fongiques sont en augmentation en parallèle avec l'élévation des atteints immunodépressives, ils représentent un véritable problème sanitaire lié également à un taux de mortalité et de morbidité élevées (**Ali Malayeri et coll., 2018**).

Il apparaît que ces infections touchent mondialement un nombre de 1.2 milliard d'individus avec un taux de mortalité d'environ 1.5 million par ans (**Fuentefria et coll., 2017**). Notamment avec l'apparition de nouvelles espèces étrangères à la communauté médicale et la réapparition avec de nouveaux aspects cliniques des espèces pathogènes préalablement existantes (**Chabasse et coll., 2009**).

Les 30 dernières années ont vu une augmentation aiguës des levures du genre *Candida* qui sont à l'origine d'infections nosocomiales et opportunistes (**Deorukhkar et coll., 2014**) résultant généralement du passage d'un microorganisme de son état saprophyte à un état pathogène (**Poulain, 1990**). Ces levures sont liées à un grand nombre d'atteintes cliniques allant d'une candidose superficielle vers une candidose intra-abdominale ou encore une candidémie (**Cortegiani et coll., 2018**).

Ces infections ont augmentées en raison des procédés médicaux dont la prescription anarchique des antibiotiques à large spectre, les chimiothérapies toxiques pour les cellules, en plus de l'utilisation abusée des cathéters veineux centraux. Aussi grâce à la capacité de ces levures à exprimer leur pathogénicité via divers options dont l'adhérence aux cellules hôtes, la transition en forme mycélienne et la sécrétion des enzymes lytiques qui font l'objet de développement de différentes cibles thérapeutiques (**Deorukhkar et coll., 2014**).

50 à 70 % des mycoses systémiques sont causées principalement par les espèces de cette levure (**De Oliveira Santos et coll., 2018**) dont *Candida albicans* est l'espèce pathogène la plus connue d'entre eux (**Yapar, 2014**).

Cependant, les infections causées par les espèces non albicans sont en émergence continue (**Chandra et Mukherjee, 2015**) y compris *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermondii* et *Candida kefyr*, qui font partie généralement de la flore commensale des surfaces muqueuses, de la cavité gastro-intestinale de l'homme et de la cavité génito-urinaire et buccale (**Tsega et Mekonnen, 2019**).

Face à l'accroissement rapide de l'incidence des candidoses, il a fallu effectuer plusieurs recherches basées sur le développement de traitement et la prévention de ces infections (**Martins et coll., 2014**). Ce traitement antifongique est lié principalement à la situation immunitaire, aux maladies que présente le sujet concerné et de l'espèce de *Candida* en cause

ainsi de leurs seuil de sensibilité. Les actions exercées par ces médicaments antifongiques représentent des paramètres cliniques essentiels pour la surveillance de ces infections **(Badiie et coll., 2017)**.

Malgré le large éventail d'arsenal thérapeutique, seul un nombre réduit de classes d'agents antifongiques sont utilisées à l'heure actuel pour la prise en charge des infections superficielles ou invasives à *Candida* **(Spampinato et Leonardi, 2013)**. Ces derniers sont répartis généralement en 5 classes selon leurs structures et leurs modes d'action dont les polyènes, les azoles, les pyrimidines et les échinocandines **(Hasim et Coleman., 2019)**.

L'utilisation abusive des antifongiques a également conduit à la sélection de résistance chez les espèces de *Candida* **(De Oliveira Santos et coll., 2018)**.

Cette résistance peut être naturelle ou acquise et survient suite au développement de nombreux mécanismes moléculaires. Cependant elle peut être à l'origine d'un échec thérapeutique associé à plusieurs facteurs qui dépendent par exemple de l'hôte et des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'antifongique, cet échec représente un véritable problème au niveau des hôpitaux **(Morace et coll., 2014)**, **(Nucci et Perfect., 2008)**.

Cela nous a incités à réaliser cette revue bibliographique sur les différents antifongiques utilisés dans le traitement de candidoses et plus particulièrement les candidoses profondes. Et de mettre en avant les différents mécanismes de résistance développés par la levure du genre *Candida* envers ces antifongiques.

# **Revue de la Bibliographie**

Les levures du genre *Candida* sont des micromycètes ubiquitaires qui provient généralement de l'environnement tel que l'air, les fruits, sol, produits alimentaires, produits laitiers, céréales et viandes. Certains d'entre eux font partie de la flore commensale humaine qui colonise de nombreux sites anatomiques dont le tube digestif, les voies aériennes supérieures et génito-urinaires. Ce genre regroupe environ 200 espèces, mais seulement une dizaine est impliquée dans le déclenchement de pathologies dont l'espèce type est *Candida albicans* (**Ripert, 2013**).

Ce sont des levures non pigmentés, non capsulés qui se multiplient par bourgeonnement, productrice de filaments tel que *C. albicans* ou non tel que *C. glabrata* (**Anofel, 2016**).

Sur le plan taxonomique, le genre *Candida* appartient au Règne des champignons, au Phylum des Ascomycètes, à la Classe des Saccharomycètes, à l'Ordre des Saccharomycetales et la Famille des Saccharomycetaceae (**Hameed et coll., 2018**).

Parmi les espèces pathogènes du genre *Candida* les plus souvent isolées lors d'une candidose sont :

*Candida albicans*, dont sa description initiale a été faite par Langenbeck en 1839, elle a porté plusieurs noms jusqu'à où Berkhout a proposé l'appellation de *C. albicans* (**Ripert, 2013**). C'est une espèce fréquente de la flore normale du tractus gastro-intestinale, génito-urinaire chez les sujets en bonne santé (Nobile et Johnson, 2015). Elle est génétiquement considérée comme une espèce hautement polymorphe (**Gow et Yadav, 2017**).

*Candida tropicalis* qui a été isolé pour la première fois chez un patient présentant une bronchomycose par Aldo Castellani en 1910 et a pris le nom d'*oïdium tropicale* (**Castellani, 1912**). D'un point de vue génétique elle a été définie comme étant une levure diploïde (**Blandin et coll., 2000**).

*C. tropicalis* est un commensal de la cavité buccale chez environ 50 à 70 % des individus sains. Elle est la 2<sup>ème</sup> espèce la plus virulente après *C. albicans* avec une haute capacité de production de biofilm et d'adhérence aux cellules épithéliales et endothéliales (**De Barros et coll., 2018**).

*Candida glabrata* qui en vue de son incapacité à former de pseudomycélium cette levure a été classée dans le genre *Torulopsis*. À la différence de *C. albicans*, *C. glabrata* possède un génome haploïde et présente une phylogénie beaucoup plus voisine de celle de la levure *saccharomyces cerevisiae* qu'au *C. albicans* (**Silva et coll., 2012**), (**Bolotin et coll., 2014**). C'est une levure ubiquitaire commensale de la cavité buccale, gastro-intestinal et vaginale (**Musa et coll., 2018**).

*Candida parapsilosis*, sa description originale avait lieu en 1928 par Ashford, contrairement au *C. albicans* et *C. tropicalis* qui sont considérées comme des parasites obligatoires de l'homme. *Candida parapsilosis* est largement distribuée dans la nature incluant plusieurs sources non humaines, elle fait partie de la flore normale de la peau humaine (Weems, 1992).

Elle est répartit en 3groupes : *C. parapsilosis* (groupe I), *C. orthopsilosis* (groupe II) et *C. metapsilosis* (groupe III) qui sont phénotypiquement identiques mais diffèrent sur le plan génétique (kallel et coll., 2016).

Les autres espèces sont généralement exogènes et peuvent s'implanter de manière accidentelle dans le tube digestif suite à leur ingestion et être occasionnellement à l'origine d'un processus infectieux (Develoux et Bretagne, 2005).

Le tableau 1 regroupe la dispersion des principales espèces pathogènes du genre *Candida* (Develoux et Bretagne, 2005).

**Le tableau 1 : Dispersion des principales espèces pathogènes du genre *Candida***

Le signe + désigne la fréquence de l'espèce au sein de l'habitat cité (Develoux et Bretagne, 2005).

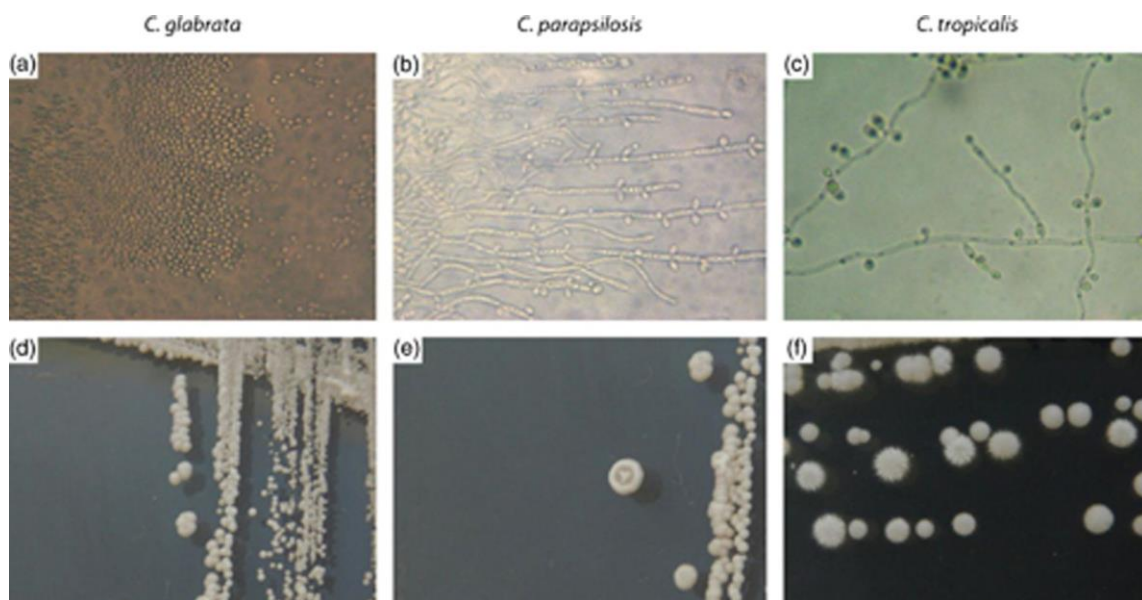
Espèce	Fréquence	Etat saprophyte
<i>C. albicans</i>	+++	Tube digestif
<i>C. glabrata</i>	++	Tube digestif Voies génito-urinaires
<i>C. parapsilosis</i>	++	Peau
<i>C. tropicalis</i>	++	Sol Végétaux Eau
<i>C. krusei</i>	++	Produits laitiers Bière
<i>C. guilliermondii</i>	+	Produits alimentaires
<i>C. kefyr</i>	+	Produits laitiers
<i>C. lusitaniae</i>	+	Tube digestif des animaux
<i>C. famata</i>	+	Milieu extérieur (air)

## 1. Morphologie et structure cellulaire

### 1.1 Morphologie

Les *Candida* sont des champignons microscopiques qui partagent la forme d'un thalle constitué de spores, issue d'une reproduction asexuée où la cellule mère produit de façon multipolaire des cellules filles qui portent le nom de blastospores ou blastoconidies dont la taille varie entre (3,5 à 6µm jusqu'à 6 à 10 µm). Sur gélose Sabouraud Dextrose (SDA) (figure 1), les colonies de *Candida* reflètent une couleur crème à jaune, avec une texture lisse, luisante ou sèche, ou ridée et terne et qui varient généralement selon l'espèce (**Silva et coll., 2012**).

Les espèces de ce genre forment un pseudomycélium à savoir un vrai mycélium à l'exception de *Candida glabrata*, en plus de ces formes, *C. albicans* et *C. dubliniensis* sont capables de développer la forme des chlamydo-spores (**Ripert, 2013**).

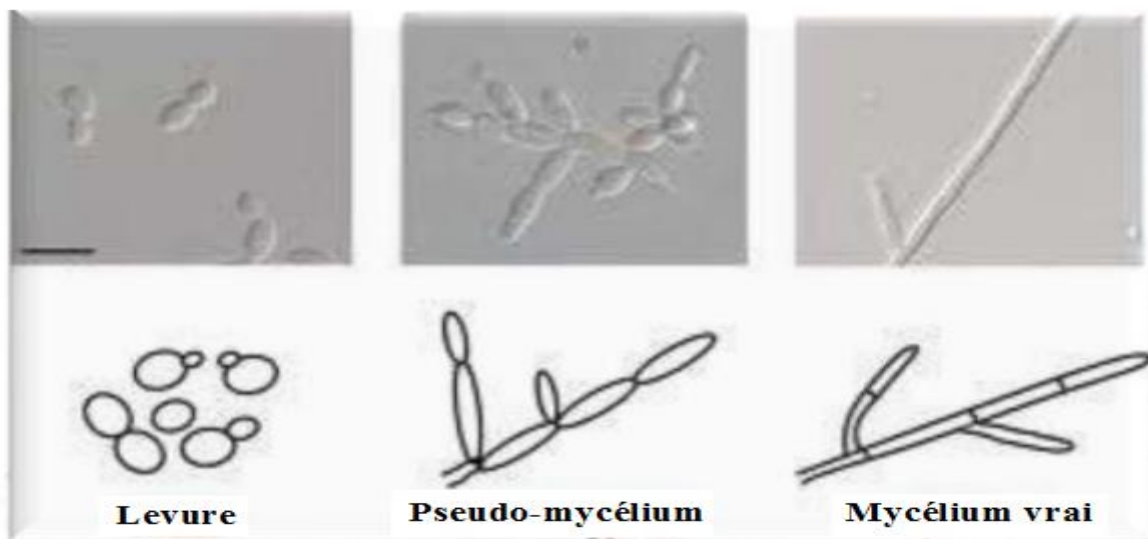


**Figure 1. Structures microscopiques : (a) *Candida. glabrata*; (b) *Candida. parapsilosis*; (c) *Candida. tropicalis* ; colonies macroscopique : (d) *C. glabrata*; (e) *C. parapsilosis*; (f) *C. tropicalis* d'après (Silva et coll., 2012).**

Pour rappel le Pseudomycélium est une forme filamenteuse résultant du bourgeonnement successif d'une cellule mère à une cellule fille qui continue à s'allonger sans se détacher de la cellule apparentée, le développement des blastospores au niveau des constrictions récemment formées aboutit à la création de chaînes ramifiées. Alors qu'un Vrai mycélium qui est une structure développée surtout chez *C. albicans*, ainsi que chez d'autres espèces dont *C. dubliniensis* et *C. tropicalis*, est une longue structure tubulaire résultant de l'allongement de

bourgeon déjà formé, le diamètre de cette structure est également plus petit que celui de la cellule mère. Au cours de cette phase, la blastospore et le tube germinatif restent attachés, ensuite, la formation de cloisons au niveau du tube germinatif donne des articles septés ce qui le distingue du pseudomycélium, ce tube continuera ainsi sa maturation et finira par donner un mycélium (**Ripert, 2013**). (Figure 2).

Quant aux Chlamydo-spores sont des cellules de grande taille arrondies à parois épaisses, isolées ou associées en amas. Elles sont également produites dans les bordures des filaments sur des milieux en déficits de nutriments (**Staub et coll., 2006**).



**Figure 2. Morphologies majeurs de *Candida sp* d'après (Ali Hameed et coll., 2018).**

## 1.2 Structure cellulaire

Les levures font parties des champignons eucaryotes unicellulaires qui diffèrent totalement des cellules bactériennes, leurs organites sont quasiment identiques à celles des cellules eucaryotes développées. Les mitochondries, le réticulum endoplasmique, le noyau, la vacuole et le cytosquelette sont les constituants les plus essentiels (**Walker et White, 2011**).

La paroi est une structure dynamique (figure 3) caractérisée d'une intense plasticité répartie en diverses couches modifiables selon le cycle de vie de la levure, constituée principalement de glucane, chitine, mannane et de mannoprotéines. Ces constituants représentent des cibles importantes pour l'innovation de nouvelles thérapies (**Reyna-Beltrán et coll., 2019**).

La paroi cellulaire est responsable d'un arsenal de fonctions dont le maintien de viabilité cellulaire, la préservation contre différents stress environnementales et la surveillance des échanges cellulaires. Elle joue un rôle de médiateur dans les interactions hôte-pathogène grâce aux adhésines et aux récepteurs pariétaux (**Garcia-Rubio et coll., 2020**).

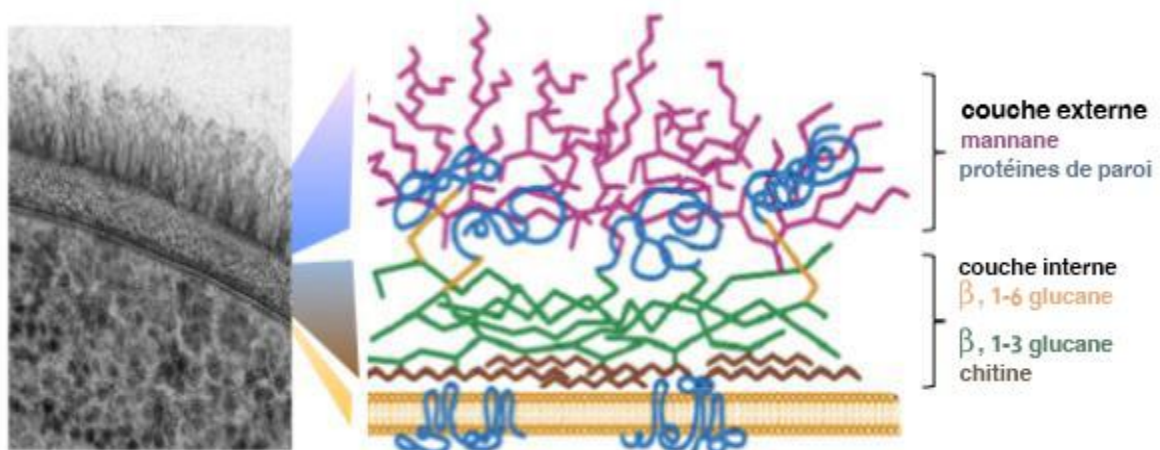


Les glucanes pariétaux sont des polymères de glucose attachés par des liaisons osidique de type  $\beta$ -1,3 et/ou  $\beta$ -1,6 (Ruiz-Herrera et coll., 2006). La teneur en glucane dans la couche intermédiaire est lié à l'activité de l'enzyme 1,3  $\beta$ -glucane synthase. Afin d'empêcher sa reconnaissance par le système immunitaire, ce dernier est couvert par le mannane (Sem et coll., 2016).

La chitine est localisée dans la couche interne dont environ 2% du poids sec de la paroi de ces levures est occupé par la chitine. Le N-acétyl-glucosamine est convertit en chitine sous l'action de l'enzyme chitine synthase (Garcia-Rubio et coll., 2020), qui est considérée comme une cible adéquate dans le contrôle des infections mycosiques (Ruiz-Herrera, 2006). De plus, la différence majeure qui distingue la levure de la forme hyphale est la quantité élevée de chitine dans ce dernier par rapport à la forme levure (Garcia-Rubio et coll., 2020).

Le mannane compte environ 40% du poids sec de la paroi cellulaire et joue un rôle clé dans le phénomène d'adhésion, ainsi que dans la reconnaissance immunitaire (Hammad et coll., 2018), et donc la première biomolécule qui interagit avec les cellules dendritique de l'hôte infecté et active à la suite les réponses immunitaires déterminantes de la pathologie, cependant, les mannanes propres à *Candida albicans* sont les moins immunogènes et n'induisent que la production d'interféron (IFN)- $\gamma$  (Nguyen et coll., 2018).

La paroi cellulaire contient également dans sa couche externe des mannoprotéines qui sont composées de fragments d'oligosaccharides (O-glycosylés) et de polysaccharides N-glycosylés. Ces deux fragments représentent un maillon important dans les interactions du pathogène avec l'hôte (Paulovičová et coll., 2015).



**Figure3. Structure de la paroi cellulaire de *Candida albicans* d'après (Gow et coll., 2011).**

La membrane plasmique de genre *Candida* est la cible de nombreux antifongiques. Elle est composée majoritairement de phospholipides et de stérols dont l'ergostérol (**Hameed et coll., 2018**). La synthèse de ce dernier a lieu dans le réticulum endoplasmique sous l'action de lanostérol-14 $\alpha$ -déméthylase (ERG11) (**Garnaud et Cornet, 2020**).

## **2. Facteurs de virulence**

La pathogénicité des levures du genre *Candida* est liée à plusieurs facteurs de virulence. Ces derniers représentent l'ensemble des caractères indispensables au développement de l'infection tel que l'adhésion et la formation de biofilms (**Silva et coll., 2012**).

### **2.1 L'adhésion**

L'adhérence aux surfaces de l'hôte est une étape primordiale dans le phénomène d'invasion des tissus. Un ensemble de signaux contrôle et produit ce phénomène dans le champignon et dans l'environnement en même temps. Les cellules de *Candida* se fixe premièrement par les biais des facteurs non spécifiques qui sont soutenu à la suite par des adhésines dont les fameuses ALS pour « Agglutinine-like sequence » qui interviennent dans l'adhésion et l'invasion des cellules notamment les cellules épithéliales et endothéliales (**Poulain, 2013**), (**Sardi et coll., 2013**).

### **2.2 Les enzymes lytiques**

Les importantes enzymes extracellulaires exprimés notamment chez *C. albicans* sont généralement classées en nombres de 3 dont les aspartyl protéinases sécrétées, les enzymes phospholipases B et les lipases dont les aspartyl protéinases sécrétées codées par une famille de 10 gènes Aspartyl Protéinases Sécrétés (ASP). Il a été montré que plusieurs espèces de *Candida* tel que *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* et *C. dubliniensis* possèdent aussi ces gènes (**Naglik et coll., 2003**).

Les protéases et lipases sont les plus essentielles, car elles sont responsables de la lyse des protéines et des phospholipides qui sont les composés majeurs de la membrane cellulaire de l'hôte, induisant ainsi la perméabilité membranaire et la mort cellulaire (**Ramos et coll., 2016**).

D'autres enzymes appelées les hémolysines, sont impliquées dans la lyse des hématies par la destruction de leur membrane cellulaire, cela conduit à la libération d'hémoglobine essentiel pour la croissance de ces levures. De plus, les hémolysines contribuent à la dissémination facile de *Candida sp* à travers la circulation sanguine (**Ramos et coll., 2016**).

### **2.3 Le polymorphisme**

Le genre de *Candida* est un champignon doué d'un caractère polymorphe après leur passage d'une forme unicellulaire (dimorphisme). L'espèce *Candida albicans* a la capacité de

former des bourgeons, des pseudohyphes ou encore des vrais hyphes à parois analogues. *C. tropicalis* partage les mêmes formes avec *C. albicans* malgré qu'une minorité d'études a montrée son importance en matière de virulence. Par contre *C. glabrata* est la seule espèce dépourvue du caractère polymorphe **(Deorukhkar et Roushani, 2017)**.

La formation d'hyphes joue un rôle clé dans la facilitation d'invasion des tissus et de la résistance à la phagocytose **(Deorukhkar et Roushani, 2017)**. La voie de signalisation par protéine kinase est majoritairement responsable de leur formation **(Talapko et coll., 2021)**.

## **2.4 La formation de biofilm**

La majorité des microorganismes dans leurs habitats sont fixés aux surfaces sous forme de biofilm dont environ 65% de la totalité des infections d'origine microbienne sont associées à la formation de biofilm **(Seneviratne et coll., 2008)**.

Il existe généralement 3 étapes séquentielles qui contribuent à la formation des biofilms de *Candida* dont la première est le prétraitement du substrat, la deuxième est l'attachement des cellules aux surfaces et finalement la colonisation et la formation de matrice. La matrice de *C. albicans* est constituée d'hydrates de carbone, de protéines, de phosphore et d'hexosamines **(Chandra et Mukherjee, 2015)**.

Deorukhkar et Roushani (2017) ont montré dans une étude récente que *C. tropicalis* possède une plus grande capacité de former un biofilm que *C. albicans*. À l'instar de *C. tropicalis* les autres espèces non albicans sont aussi capables de développer le mode de vie en biofilm **(Deorukhkar et Roushani, 2017)**.

## **3. Les candidoses**

Les candidoses sont des infections opportunistes endogènes, le plus fréquemment rencontrées, qui affectent à la fois l'homme et l'animal, dont le spectre clinique peut aller d'une lésion superficielle (cutanéomuqueuse) à une lésion invasive trouvée chez les individus présentant des facteurs de risque **(Anofel, 2016)**.

Plusieurs facteurs favorisent l'évolution des infections sévères à *Candida* (tableau 2), parmi le large éventail de ces facteurs quelques-unes sont distinctives et nécessitent une concentration spécifique **(Eggimann et Pittet, 2002)**. Pour les candidoses invasives les facteurs de risques sont principalement l'antibiothérapie à large spectre, les traitements stéroïdiens, les cathéters veineux centraux, l'utilisation de la nutrition parentérale, l'invasion des muqueuses, les interventions chirurgicales au niveau de l'abdomen, néphropathie et faible poids de naissance (< 1 kg) **(Ruhnke et coll., 2011)**.

**Le tableau 2 : Les facteurs de risque prédisposant au développement de candidoses sévères (Eggimann et Pittet, 2002).**

Facteurs majeurs	Facteurs mineurs
Colonisation de plusieurs sites corporels Antibiothérapie à large spectre Immunosuppression Neutropénie Brûlures étendues (>50 %) Perforation digestive Chirurgie abdominale majeure Chirurgie de l'appareil urinaire (endoprothèse) Traumatisme majeur (ISS >20) Altération sévère du transit Nutrition parentérale Hémodialyse Score APACHE II > 20	Ages extrêmes (prématurés et vieillards) Diabète Insuffisance rénale Intervention chirurgicale récente Sonde viscérale Multiples accès intravasculaires Séjour en réanimation (>7j) Candidurie >10 <sup>5</sup> UFC /ml

### **3.1 Les candidoses superficielles**

Les candidoses superficielles regroupent les infections qui touchent les tissus cutanéomuqueux, sont due majoritairement à *C. albicans*. Les autres espèces tel que *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* peuvent aussi être à l'origine de ces infections (**Hay, 1999**).

Elles incluent Les candidoses cutanées qui se manifestent au niveau des mains par des lésions de plis cutanées (l'intertrigo) qui est le plus fréquemment trouvé à l'inverse de l'intertrigo des pieds. D'autres manifestations sont possibles tel que les candidoses anales (la candidose génito-fessière du nourrisson) et les candidoses unguéales (onychomycoses) qui affectent les angles et leurs périphéries (onyxis et périonyxis) (**Anofel, 2016**).

La candidose oropharyngée où on distingue 3 aspects cliniques dont le muguet qui est caractérisé par des plaques géantes, blanchâtres, collectées sur le fond de l'érythème, la perlèche ; ou nécroses au niveau des bordures des lèvres, avec la possibilité d'association à une chéilite et la forme érythémateuse ; ou inflammation atrophique du revêtement muqueux (**Kempf et coll., 2011**).

La candidose digestive représentée principalement par les infections de l'œsophage où elles constituent la forme la plus fréquente de ces candidoses dans le cas d'immunosuppression **(Naito et coll., 1988)**.

Les candidoses vaginales sont les plus connues car elles affectent 75 % des femmes en activité sexuelle. Il existe des vulvo-vaginites aiguës, vulvo-vaginites modérés, des vulvo-vaginites latentes et des candidoses vulvo-vaginales récidivantes. Les candidoses génitales sont faiblement rencontrées chez l'homme et sont sexuellement transmissibles incluant la balanite et la balanoposthite. Les candidoses génitales chez les enfants apparaissent après une antibiothérapie ou après une diarrhée sévère **(Viguié-Vallanet, 2005)**.

### **3.2 Les candidoses profondes (invasives)**

On dit qu'une candidose est disséminée lorsqu'elle touche minoritairement deux organes solides et profonds non adjacents après son passage dans la circulation sanguine **(Bleriot, 1995)**. Elles sont marquées par la dissémination des cellules de *Candida* dans presque la totalité de l'organisme ce qui conduit à la production des abcès au niveau des organes vitaux **(Dabas, 2013)**.

Parmi toutes les espèces de *Candida*, seulement 5 sont impliqués dans la plupart des candidoses invasives citons : *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* et *C. krusei*, tandis que l'émergence d'un nouveau pathogène dans certaines zones géographique a été également mentionnée « *Candida auris* » **(Pappas et coll., 2018)**.

*C. albicans* est responsable de 50 % des candidémies, mais les espèces non albicans ont également émergées **(Toubas, 2013)**, de plus cette infection est considérée comme infection nosocomiale et est responsable d'un taux important de morbidité et de mortalité **(Kim et coll., 2020)**.

La candidose du système nerveux central est une infection associée au système nerveux central qui fait partie des candidoses systémiques disséminées **(Rabah et coll., 1998)**. Elle représente une fraction rare dans les infections à *Candida* et se manifeste par la diffusion des microabcès, des abcès du parenchyme et des lésions au niveau des vaisseaux. Elles sont rarement isolées chez les adultes mais très fréquentes chez les nouveau-nés **(Develoux et Bretagne, 2005)**.

Les endocardites fongiques atteignent les individus ayant déjà une maladie cardiaque, elles sont aussi rencontrées chez les individus à cœur sain mais qui présentent d'autres facteurs de risque. Les *Candida* sont responsables des 2/3 des cas dont *C. parapsilosis* est le plus dominant après *C. albicans* **(Bertholom, 2012)**.

Les myocardites à *Candida* surviennent chez les sujets qui ont été opérés au niveau du cœur, ces myocardites sont généralement asymptomatiques (**Albakri, 2019**).

#### **4. Les antifongiques**

Un agent antifongique est un agent médicamenteux responsable de l'élimination sélective des champignons pathogènes d'un organisme hôte, sans toxicité significative pour ce dernier (**Dixon et Walsh, 1996**).

Le retard qu'a subi l'évolution de la thérapie antifongique par rapport à la thérapie antibactérienne est une résultante de la répartition cellulaire des organismes mis en jeu, la cellule fongique et la cellule humaine sont les deux des eucaryotes dont la majorité des agents toxiques présentent une toxicité à la fois pour la première et pour la deuxième (**Dixon et Walsh, 1996**).

Les caractéristiques de l'infection dont le site de l'infection, la sensibilité de l'espèce fongique à divers antifongiques, ainsi que les propriétés pharmacocinétiques du médicament (absorption, élimination et toxicité) sont des critères indispensables dans le choix du traitement antifongique (**Leoffler et Stevens, 2003**).

La majorité des agents antifongiques expriment leurs actions sur la structure cellulaire des champignons dont certains influencent la biosynthèse de l'ergostérol ou son intégrité et d'autres perturbent la paroi des cellules. Ces antifongiques sont réparties en 5 familles y compris les polyènes, les azolés, les allylamines, les échinocandines ainsi que la flucytosine (**Chen et Sorelle, 2007**).

##### **4.1 Les polyènes**

Les polyènes (figure 4) sont les premiers antibiotiques qui ont montrés une activité antifongique notamment avec l'apparition de nouvelles molécules dont la nystatine et l'amphotéricine B au cours des années cinquante, ce qui a permis d'avoir de nouvelles options pour lutter contre les différentes mycoses (**Zotchev, 2003**).

La découverte primaire de la nystatine a été en 1951 par Hazen et Brown autant que premier polyène, mais sa structure covalente n'a eu la confirmation qu'en 1970 et 1971 (**Volpon et Lancelin, 2002**). Ce polyène est produit par *Streptomyces noursei* (**Brautaset et coll., 2000**). Les formulations disponibles de ce dernier sont également la forme liposomale et la forme conventionnelle (**Ali Malayeri et coll., 2018**).

En 1956, les caractères antifongiques de l'amphotéricine B ont été approuvés par Gold et coll (**Asif, 2018**). *Streptomyces nodosus* était l'actinomycète producteur, sa mise sur le marché a été en 1960 sous forme d'une suspension colloïdale portant le nom de Fungizone® (Cavassin et coll., 2021). Mais en raison de sa haute néphrotoxicité et ses effets indésirables cette

formulation autrement nommée Désoxycholate d'amphotéricine B a obligé l'introduction de nouvelles formes moins toxiques comme le complexe lipidique à deux phospholipides et l'amphotéricine B liposomique qui est la formulation la plus fiable en matière de toxicité et d'efficacité (**Mesa-Arango et coll., 2012**).

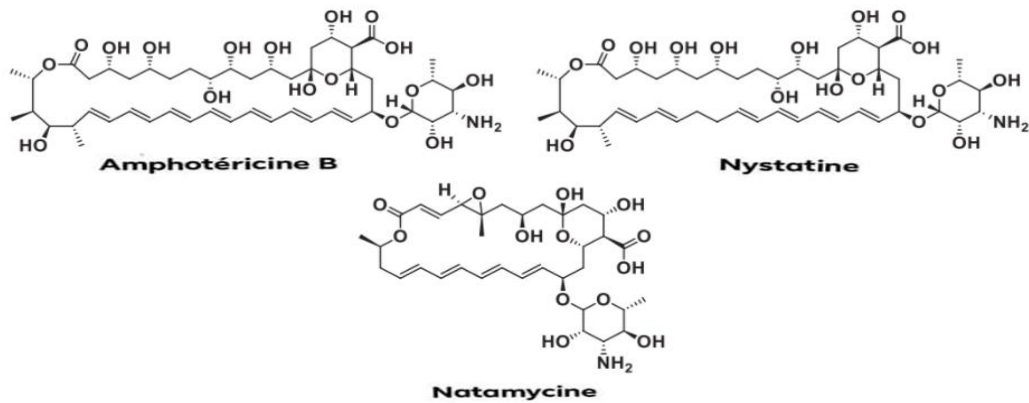
Les polyènes Sont doués d'une structure cyclique macrolide dont leur nomination est basée sur les doubles liaisons conjuguées qui constituent cette structure (**Dixon et Walsh, 1996**).

La nystatine est constituée de 4 doubles liaisons conjuguées (**Bonaly et coll., 1985**). Elle est caractérisée par son action fongicide, son efficacité et son large spectre d'activité, elle est utilisée dans le traitement des candidoses vulvo-vaginale (**Zhang et coll., 2018**).

L'amphotéricine B est constitué d'un anneau macrocyclique de 38 membres issus d'une lactonisation et doué d'une chaîne à doubles liaisons conjuguées (heptaène), opposée d'une chaîne à 7 groupement hydroxyles libres ce qui lui donne une propriété amphiphile (**Cavassin et coll., 2021**). Il possède une action fongicide et un spectre d'activité extrêmement étendu capable de couvrir la majorité des mycètes opportunistes et endémique à l'exception de quelque espèce notamment *Candida lusitaniae*. Il est doué d'une grande efficacité envers les levures *Candida* (**Carle, 2003**).

Il s'agit d'une poudre jaune, qui n'a pas de solubilité dans l'eau et l'alcool contrairement aux solvants organiques dont le poids moléculaire est d'environ 924,09 (**Aguilar et coll., 2015**). Cet antifongique est administré pour les sujets à risque élevé en cas de candiduries asymptomatique provoquées par les espèces non albicans résistantes aux fluconazole (FRNACA) (**Behzadi et coll., 2015**).

La natamycine est un autre polyène antifongique d'une petite structure (tétraène), caractérisé par un spectre d'action étendu et une absence de l'apparition de résistance (**Welscher et coll., 2008**). Elle porte le nom de Piramicine ou Tennectine, elle est produite par les souches d'actinomycètes notamment *streptomyces natalensis*. Son nom commercial diffère selon chaque pays dont le Natamax(Danemark), Delvocide (Holland), Natacyne (Etats-Unis et Canada), Miconacina (Mexique) et le Silver elephant Natamycine (China) (**Lulle et coll., 2016**). Il s'agit d'une poudre blanche à crème qui est faiblement soluble dans la majorité des solvants dont le poids moléculaire est de 665,75 (**Stark et Tan, 2003**).

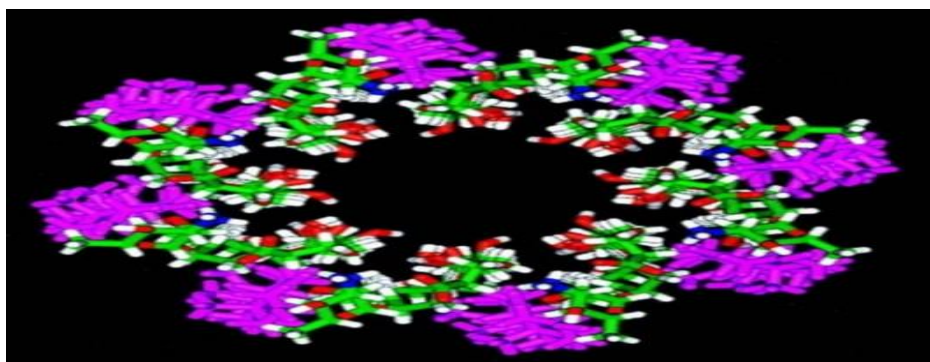


**Figure 4. Les antifongiques polyéiniques d’après (Vardanyan et Hrubby, 2016).**

Concernant le mode d’action des polyènes, des études initiales sur l’action biologique des polyènes ont montrées que ces molécules expriment leurs effets sur les stérols membranaires (Zotchev, 2003).

La propriété amphotère qui caractérise leur structure les aide à s’attacher à la double couche lipidique et produire des pores. Les données de résonance nucléaires magnétiques montrent que 8 unités d’amphotéricine B développent des liaisons avec 8 molécules d’ergostérols via leurs fractions hydrophobes tandis que les parties hydrophiles entraînent la formation d’un canal centrale d’un diamètre allant de 70 à 100µm (Mesa-Arango et coll., 2012).

La production de pores et des canaux au niveau membranaire conduisent à une fuite des éléments présents à l’intérieur de la cellule comme par exemple les ions Potassium, Ammonium et autres électrolytes ce qui entraîne la lyse des cellules (Cavassin et coll., 2021).



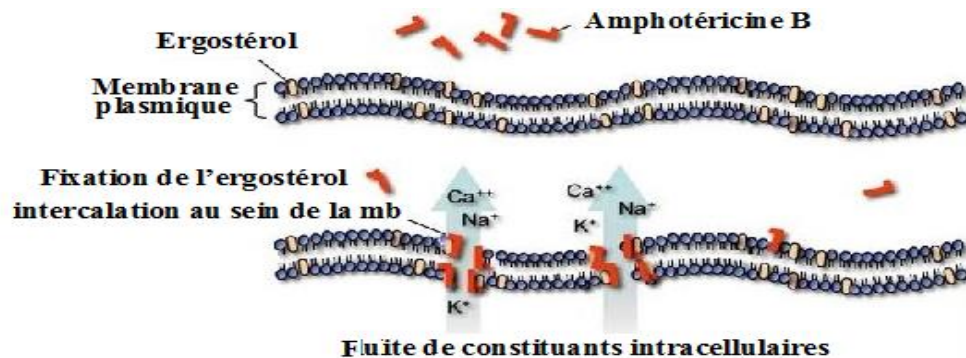
**Figure 5. Modélisation tridimensionnelle du pore formé par l’amphotéricine B au sein de la bicouche lipidique de la membrane fongique, d’après (Lemke et coll., 2005).**

**Amphotéricine B : blanc (H), vert (C), rouge (O), bleu (N); ergostérol : rose.**



Plusieurs études ont indiquées que les polyènes ont la capacité d'entraîner un stress oxydatif particulièrement chez *C. albicans* et que leur puissance peut être diminuée en cas d'hypoxie (Vandeputte et coll., 2012).

D'autres études ont suggérées que l'amphotéricine B est capable d'appliquer son action via deux mécanismes dont l'un complète l'autre ; la perméabilisation des membranes et séquestration des stérols (Mesa-Arango et coll., 2012).



**Figure 6. Mode d'action des polyènes d'après (Desoubeaux et Chandener, 2010).**

**Les polyènes (amphotéricine B, en rouge) se fixent à l'ergostérol (en beige), un composé de la membrane plasmique proche du cholestérol animal. Cette fixation entraîne une dépoliarisation de la bicouche phospholipidique et la formation de pores qui vont engendrer la lyse du champignon par fuite de divers ions, oses et protéines (flèche turquoise).**

#### 4.2 Les dérivés azolés

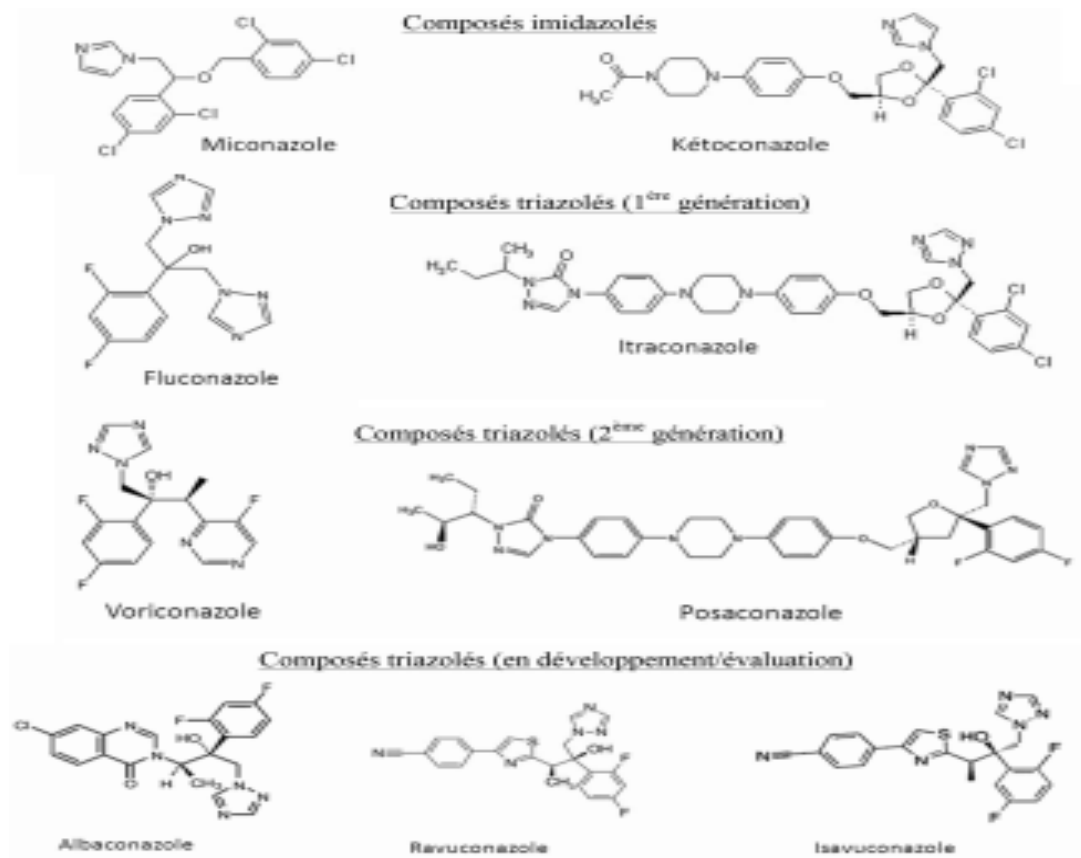
L'introduction des imidazoles dont le clotrimazole et le miconazole été en 1969, après le développement du kétoconazole en 1977, il est devenu une référence entre les azolés. La découverte de deux triazoles à administration *per os* dont le fluconazole et l'itraconazole été en 1982 et 1984 respectivement, le voriconazole a été introduit en 2000 suivi par le posaconazole en 2002 après une période de développement qui a duré de 1990 jusqu'à 1999(Asif, 2018).

Les azolés sont des agents antifongiques qui portent dans leur structure des cycles azolés composés de deux ou trois azotes, divisés en deux classes distinctes qui sont les imidazoles et les triazoles (Sheehan et coll., 1999). Les premiers sont des composés à deux atomes d'azotes dans le cycle azole à l'inverse des deuxièmes qui sont des composés à trois atomes d'azotes (Maertens, 2004).

Le clotrimazole, kétoconazole et le miconazole appartiennent à la classe des imidazoles alors que le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole et posaconazole appartiennent à la classe des triazoles (Owens et coll., 2010). Ils sont présents sous forme d'une poudre non soluble dans l'eau mais ont une certaine solubilité dans les solvants organiques dont l'alcool et le chloroforme (Aguilar et coll., 2015).

Le kétoconazole et l'itraconazole sont impliqués dans le traitement de grandes lésions de candidoses vulvo-vaginales, en outre, le fluconazole (Triflucan/ Beagyne) est déconseillé pour la femme en période de grossesse et d'allaitement (Viguié-Vallanet, 2005).

Les imidazoles de première génération (miconazole et clotrimazole) sont plus actifs que la nystatine dans le traitement du muguet (Bortolussi et coll., 2007).



**Figure 7. Structures chimiques des principaux antifongiques azolés d'après (Morio et Le Pape, 2014).**

Le miconazole est un dérivé qui provient de la synthèse d'imidazole, doué d'un large spectre d'activité à la fois contre les mycètes et les bactéries et considéré comme traitement efficace dans les mycoses topiques notamment la candidose vaginale (Cope, 1980).

Il est connu par sa mauvaise absorption digestive et tolérance, il n'est plus indiqué dans le traitement des infections invasives (**Bleriot, 1995**) à cause de sa toxicité et ses effets secondaires rapportées sur le cœur et le foie. Dans certains pays (Etats-Unis) le miconazole est disponible sous forme de crème 2 à 4 % en vente libre (**Barash et Griffin, 2008**).

Le clotrimazole est un antifongique à large spectre d'activité administré pour le traitement des mycoses notamment les infections à *Candida albicans*. Plusieurs sociétés mondiales le commercialisent comme médicament générique sous divers noms. Chimiquement il est constitué de 4 cycles aromatiques associés à un carbone tétraédrique dont l'un de ses cycles est un noyau imidazole. Il possède une activité fongistatique plutôt que fongicide mais la résistance à celui-ci est devenue un problème en particulier chez les sujets immunodéprimés (**Crowley et Gallagher, 2014**).

Le kétoconazole est un agent antifongique appartenant à la classe des imidazoles qui possède des propriétés anti-inflammatoires et des propriétés lipophiles (**Baddley et Pappas, 2012**). La diminution de réponse au traitement et l'aggravation des infections fongiques en plus de la toxicité de cet antifongique ont imposés le développement de nouvelles générations représentées par les triazoles (**Maertens, 2004**).

La première génération des triazoles englobe le fluconazole et l'itraconazole. Le fluconazole présente une bonne activité générale vis-à-vis les espèces de *Candida* tandis qu'il est moins actif contre quelque espèces non albicans. Il est utilisable sous les deux formes ; orales et intraveineuse (**Chen et Sorelle, 2007**).

Pas moins de 5 études randomisées ont confirmées l'usage du fluconazole dans les septicémies à *Candida* en comparaison avec l'amphotéricine B, la puissance générale a été similaire pour les 2 traitements avec une mortalité et une toxicité plus élevée de l'amphotéricine B (**Montravers et coll., 2008**). Le fluconazole par voie intraveineuse est utilisé pour les malades qui ne supportent pas des traitements par voie orale dans le cas de candidoses œsophagiennes (**Mohamed et coll., 2019**).

L'itraconazole est largement utilisé depuis plus d'une trentaine d'années (**Head et coll., 2015**). Il est plus actif sur la majorité des espèces *Candida* avec des Concentrations Minimales Inhibitrices plus hautes pour *C. glabrata* et *C. krusei* (**Nett et Andes, 2015**). Il est développé sous une formulation intraveineuse (**Yoshida et coll., 2020**). Le fluconazole et l'itraconazole par voie orale sont importants pour le traitement antifongique des candidoses unguéales (onychomycoses) (**Nivoix et coll., 2018**).

Le voriconazole est le premier triazole de la deuxième génération qui a été approuvé par l'US Food and Drug Administration (FDA). Il s'agit d'un produit synthétique du fluconazole

où une pyrimidine a remplacé un anneau triazole ainsi qu'un groupement  $\alpha$ - méthyle a été additionné ce qui a conduit à l'augmentation de l'activité par rapport à celle du fluconazole **(Johnson et kauffman, 2003)**. In vitro il possède une activité contre les espèces de *Candida*, le voriconazole comme l'itraconazole sont fongistatiques contre Ces espèces de *Candida* **(Greer, 2003)**.

Il est administré *per os* sous forme de comprimés et sous forme de poudre pour les suspensions buvables. Le voriconazole intraveineux est solubilisé dans l'éther sulfobutylique bêta-cyclodextrine sodique (SBECD). La pharmacocinétique de cet agent est non linéaire, il présente ainsi une diffusion tissulaire étendue dont le métabolisme est hépatique et l'élimination est rénale **(Pemán et coll., 2006)**.

Le posaconazole (Noxafil) a une activité qui inclue les levures *C. krusei*, *C. glabrata* **(Bretagne, 2008)**. C'est un antifongique orale qui possède un caractère lipophile, il est alors utilisé avec un repas bien gras ou avec un complément alimentaire **(Morris, 2009)**. Actuellement 3 formes sont présentes ; une suspension buvable, un comprimé à libération prolongé et une formulation intraveineuse qui est administrée seulement pour les sujets à partir de 18 ans, il est admis pour la thérapie de la candidose oropharyngée **(Chen et coll., 2020)**.

Pour ce qui est du mode d'action des dérivés azolés, la cible principale de ces antifongique et l'ergostérol qui est le stérol majeur des membranes des cellules fongiques dont ils altèrent la synthèse de ce dernier par l'inhibition du lanostérol déméthylase dépendant du cytochrome P450 qui est indispensable pour la transformation du lanostérol en ergostérol (figure 8 et 9) **(Wood et coll., 1994)**.

Les antifongiques azolés sont caractérisés par la haute sélectivité envers les enzymes cytochrome P450 des champignons par rapport aux cytochromes P450 propres aux mammifères, où il y a inhibition du fonctionnement du cytochrome fongique par la liaison d'un seul atome azoté à l'atome du fer de l'hème présent dans le site actif de l'enzyme **(Nannotte, 2018)**.

La diminution de la quantité d'ergostérol qui provient de cette action implique un impact à la fois sur les fonctions globales de l'ergostérol ce qui empêche la croissance des cellules et leur prolifération. Cette diminution altère aussi les fonctions ATP ases affectant l'acidification vacuolaire **(Prasad et coll., 2016)**.

L'inhibition de la 14 $\alpha$ -déméthylase provoque l'accumulation des formes stérols méthylés toxiques conduisant ainsi à l'entraînement du stress au niveau des membranes **(Prasad et coll., 2016)**. Le lanostérol accumulé entraîne l'altération de la perméabilité de la membrane,

affecte la chaîne respiratoire et le processus synthétique de la chitine impliquant la mort des cellules fongiques (Nannotte, 2018).

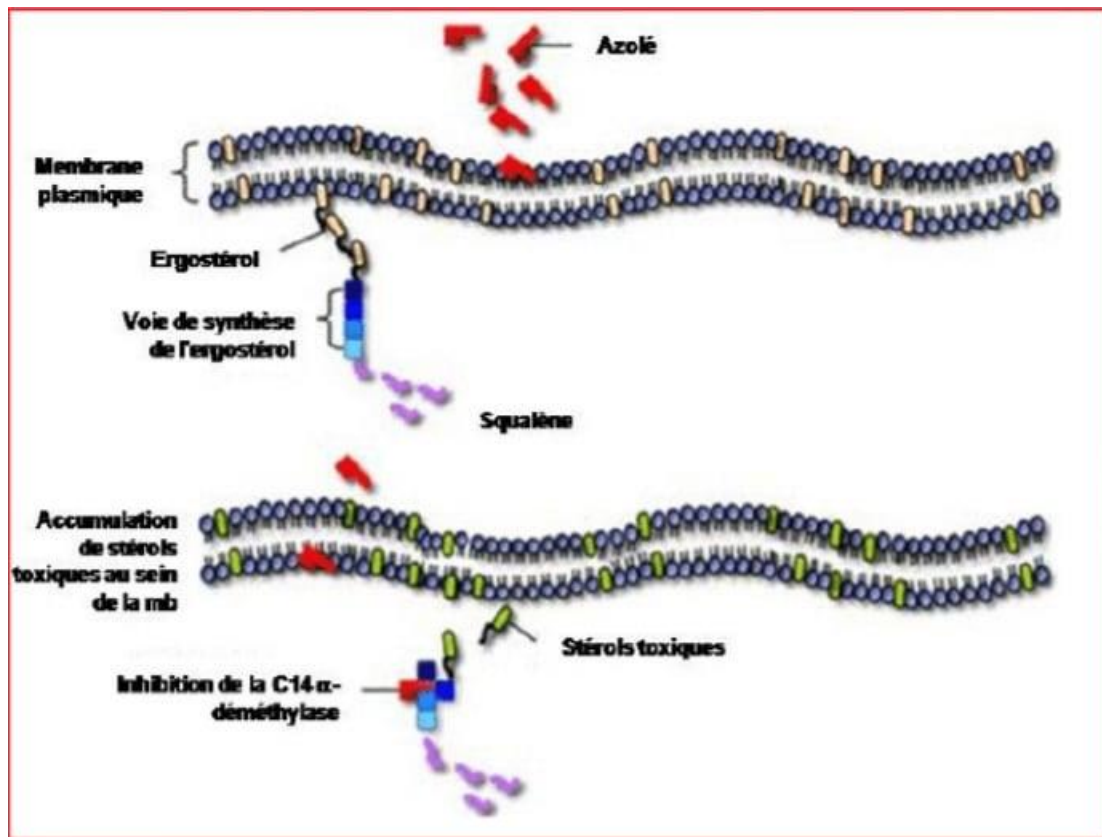
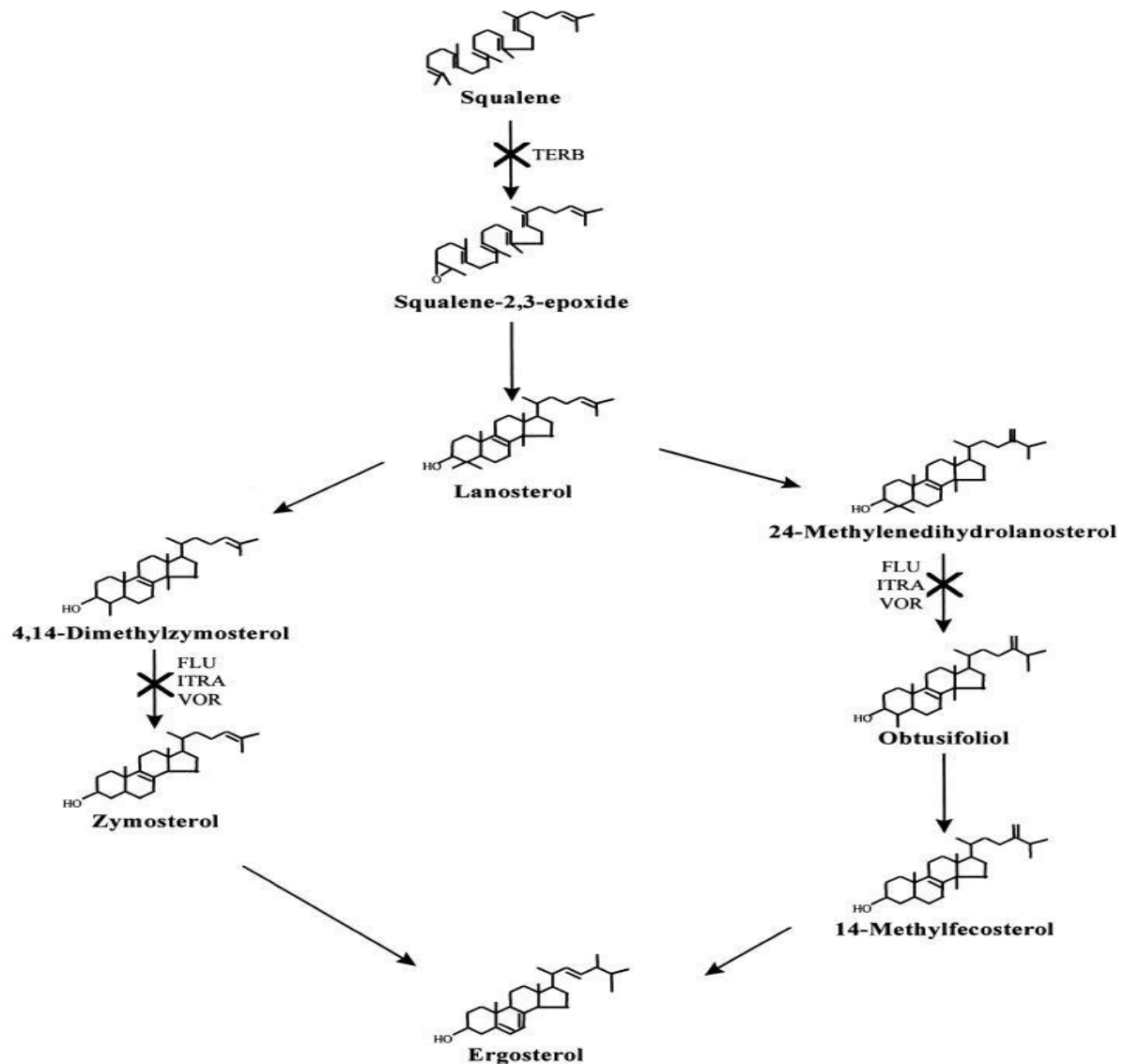


Figure 8. Mode d'action des azoles d'après (Desoubeaux et Chandener, 2010). Les azoles (en rouge) agissent en bloquant la c14  $\alpha$ -déméthylase cyt P450- dépendante, une enzyme qui synthétise l'ergostérol (en beige) à partir du lanostérol, un dérivé du squalène (en violet). L'inactivation de cette enzyme entraîne l'accumulation de stérols intermédiaires toxiques (en vert). La perméabilité membranaire s'en trouve altérée et la croissance fongique devient défectueuse.



**Figure 9. Voie de biosynthèse de l'ergostérol. Les étapes aux quelles divers agents antifongiques exerçant leurs activités inhibitrices sont présentées. TERB, terbinafine ; GRIPPE, fluconazole ; ITRA, itraconazole ; VOR, voriconazole d'après (Ghannoum et Rice, 1999).**

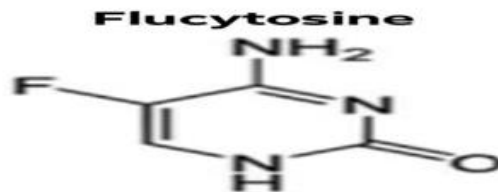
### 4.3 La flucytosine

La synthèse primaire de la flucytosine comme agent antitumoral éventuel avait lieu en 1957, la démonstration de son efficacité vis-à-vis *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans* a été faite par des études murines en 1963 (Loyse et coll., 2013).

La Food and Drug Administration (FDA) avait approuvé la flucytosine en 1971 dans le cadre de traitement de mycoses, une version générique unique a été mise sur le marché américain en 2011 (sigmapharm) (Harsanyi et coll., 2017).

Structuralement, il s'agit d'un analogue de pyrimidine fluoré, sa structure est en relation avec celle de 5 fluouracil et de la fluxouridine. Son utilisation à l'États-Unis est par voie orale, tandis qu'en Europe il est beaucoup plus utilisé par voie intraveineuse (**Francis et Walsh, 1992**).

La 5 flucytosine est devenue active dans la candidose expérimentale sur la souris, il a été indiqué pour le traitement des infections humaines à *Candida* (**Vermes, 2000**).



**Figure10.**Structure chimique de la flucytosine d'après (Nett et Andes, 2015).

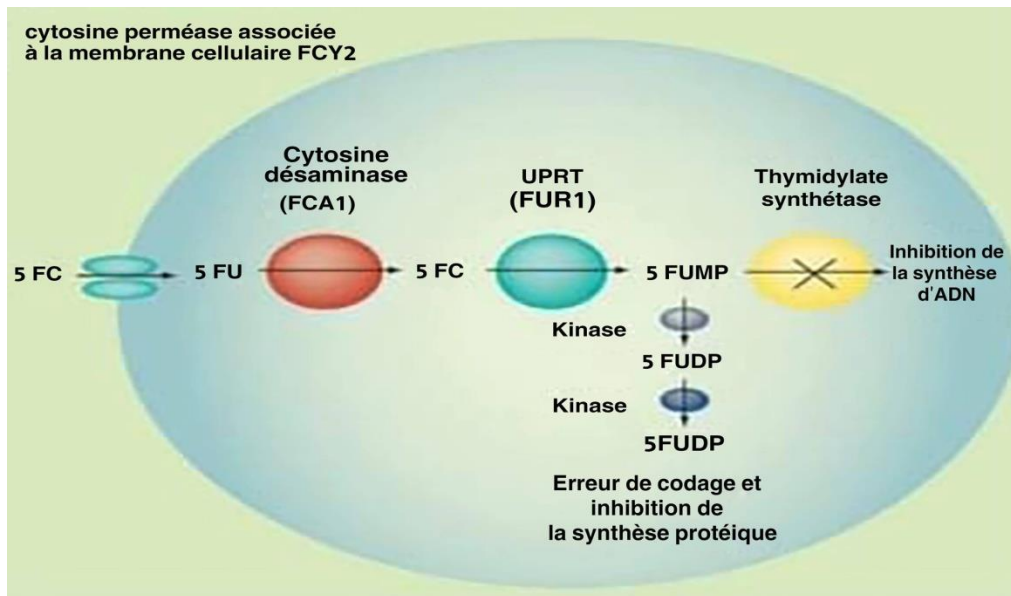
En raison de sa petite taille et sa grande solubilité dans l'eau, cette molécule diffuse d'une façon très rapide dans la quasi-totalité du corps, son élimination est rénale, par contre elle n'est qu'étroitement métabolisée au niveau hépatique (**Vermes, 2000**).

L'utilisation de cet antifongique en monothérapie est également déconseillée à fin d'éviter le risque de résistance développée contre les médicaments individuels, pour cette raison elle est utilisée en combinaison avec d'autres antifongiques dont la séquence standardisée est celle en association avec l'amphotéricine B dans les infections systémiques à *Candida* comme par exemple les candidoses urinaires (**Fisher et coll., 2011**).

Les champignons sensibles à la flucytosine sont ceux qui possèdent la cytosine désaminase inexistante dans les cellules hôtes. Cette enzyme permet la conversion rapide de la flucytosine en 5 fluouracile (**Bennett, 1977**).

L'absorption de la 5 fluorocytosine à l'intérieur des cellules fongiques se fait par la cytosine perméase qui représente le système de transporteurs commun à l'adénine, l'hypoxanthine et la flucytosine, ceux-ci entrent en compétition pour ce système, cette étape est très importante pour l'action limitée de la 5 fluorocytosine (figure 10). La 5 Fluouracile résultante de la désamination de la 5 fluorocytosine s'incorpore dans l'ARN des cellules fongiques à la place de l'uracile provoquant une perturbation de la synthèse protéique. La synthèse de l'ADN est inhibée par la transformation de la 5 fluorocytosine en acide 5- fluorodesoxyuridylique qui inhibe de façon non compétitive l'enzyme thymidylate synthase, ce qui emmène à l'altération de l'ADN fongique (**Ashbee et Gillece, 2014**). L'action nulle de la flucytosine sur les cellules

humaines est due à l'absence de la cytosine désaminase chez les mammifères (**Edlind et Katiyar, 2010**).

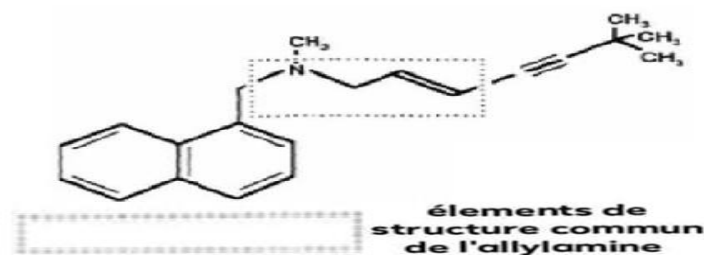


**Figure 11.**Voie métabolique et mode d'action de la 5-fluorocytosine dans les cellules de levures d'après (Coleman et coll., 2010).

#### 4.4 Les allylamines

La découverte des allylamines était juste après les imidazoles en 1974 (**Asif, 2018**). Cette découverte était accidentelle où une réaction chimique imprévue avait produit une molécule dont la structure chimique est nouvelle. La caractéristique commune de toutes les molécules de la classe d'allylamines est la présence dans leur structure d'une fonction allylamine tertiaire : un atome d'azote associé à une double liaison voisine (**Birnbaum, 1990**).

Cette classe comprend principalement deux molécules dont la naftifine qui est utilisée pour un traitement topique et la terbinafine dans l'usage peut être à la fois topique et systémique par voie orale (**Dupont, 1988**).



**Figure12.**Structure chimique de la terbinafine d'après (Birnbaum, 1990).



La naftifine et la terbinafine présentent une large activité sur les champignons pathogène notamment pour les levures du genre *Candida* dont l'activité varie d'une espèce à l'autre et d'une souche à l'autre (Ryder et Miet, 1992).

En outre, la terbinafine possède ainsi une activité fongistatique sur *C. albicans* (Contet-Audonneau et Schmutz, 2001). La terbinafine possède une bonne absorption et est caractérisée par une forte association aux protéines du plasma grâce aux liaisons non spécifiques et insaturables, elle est introuvable dans la sueur et donc elle est principalement éliminée par les urines (Nivoix et coll., 2018).

Les allylamines ont un mode d'action représenté par le blocage des étapes initiales de la synthèse de l'ergostérol, cette action s'exprime par le réassemblage de squalène à l'intérieur des cellules et l'inexistence des autres stérols (François et coll., 2005).

Les allylamines possèdent une activité inhibitrice de la squalène époxidase, cet antifongique réagit avec une partie lipophile de l'enzyme (Ryder et Mieth, 1992). Des concentrations élevées de squalène induisent une augmentation de perméabilité membranaire ce qui conduit à une altération de la structure cellulaire. La lyse des cellules fongique est due à l'accumulation du squalène plutôt qu'à l'épuisement d'ergostérol (François et coll., 2005).

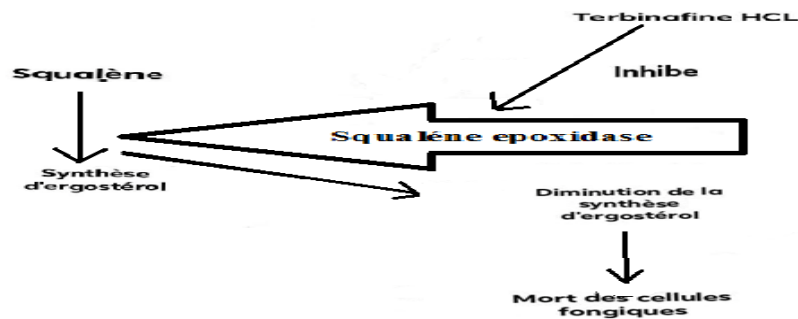
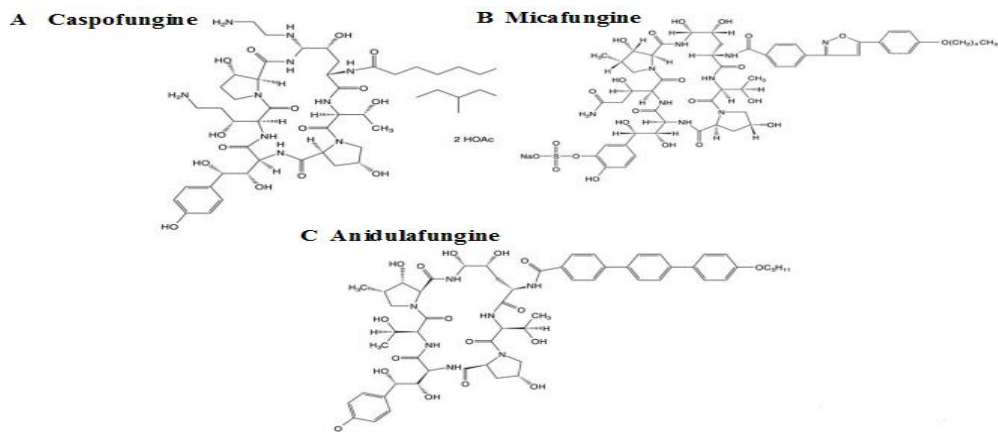


Figure 13. Mode d'action de Chlorhydrate de terbinafine d'après (Gaba et coll., 2015).

#### 4.5 Les échinocandines

L'anidulafungine a été la première échinocandine produite en 1974 ensuite la caspofungine en 1989 et la micafungine en 1990. Leur application en pratiques médicaux a débutée en 2001 pour la caspofungine, 2005 pour la micafungine et 2006 pour l'anidulafungine dans le territoire Américain (Pilmis et coll., 2013).

D'un point de vue structural, les échinocandines sont des hexapeptides cycliques non ribosomiaux dotés d'une chaîne latérale lipophile (Hüttel, 2020).



**Figure 14. Structure chimique des échinocandines. A, Caspofungine :  $C_{52}H_{88}N_{10}O_{15} \times 2C_2H_4O_2$ ; masse moléculaire =1213.4. B, Micafungine :  $C_{56}H_{71}N_9O_{23}S$  ; masse moléculaire =1292.26. C, Anidulafungine :  $C_{58}H_{73}N_7O_{17}$ ; masse moléculaire =1140.2. d'après (Aguilar-zapata, et coll., 2015).**

La caspofungine est un lipopeptide hydrosoluble et dérivé semi-synthétique issue des cultures des mycètes *Glarea iozoyensis*, dérive de la pneumocandine B et est considérée comme étant la première sous-classe de la famille des échinocandines. Elle est fongistatique et possède une activité élevée in vitro vis-à-vis toutes les espèces de *Candida* (Dupont, 2003).

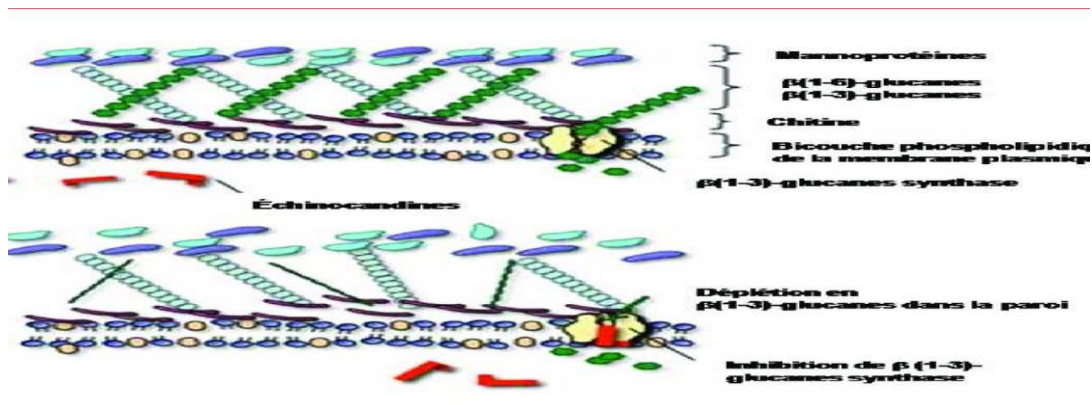
La micafungine est un lipopeptide semi-synthétique soluble dans l'eau, synthétisé également par les mycètes tellurique *Coleophoma emperti* (Dupont, 2010). L'indication de la micafungine est possible dans le cadre des traitements des infections invasives et œsophagiennes à *Candida* et aussi pour la prophylaxie des candidoses couramment observées chez les sujets avec un système immunitaire affaibli (Wasmann, et coll., 2018).

L'anidulafungine est la plus ancienne échinocandine utilisée dans le traitement des infections œsophagiennes à *Candida*, des candidémies et des infections tissulaires profondes à *Candida*. Elle possède une forte activité fongicide in vitro vis-à-vis un grand nombre d'espèces de *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. famata*, *C. rugosa* et *C. stellanoidea*) (Vazquez et Sobelle, 2006). De plus elle peut être plus efficace in vitro envers *Candida parapsilosis* par rapport à la caspofungine et la micafungine (Mayr et coll., 2011). Elle peut être aussi plus active envers les *Candida* qui présentent une résistance intrinsèque aux dérivés azolés notamment *Candida krusei* et à l'amphotéricine B dont *Candida lusitaniae* (Vazquez et Sobelle, 2006). Elle a des caractéristiques pharmacocinétiques qui la différencient des autres échinocandines dont la capacité d'élimination de cet antifongique se produit par une dégradation chimique lentement effectuée (Mayr et

**coll., 2011).** Elle est présente sous forme de poudre insoluble dans l'eau à l'inverse de la caspofungine et la micafungine (**Aguilar et coll., 2015**).

Toutes les échinocandines ont un très bon profil en matière de tolérance ainsi que leurs interactions médicamenteuses sont faibles pour les sujets sous associations médicamenteuses par rapport aux autres antifongiques (**Pilmis et coll., 2013**).

Les échinocandines ciblent de manière non compétitive la biosynthèse de l'enzyme (1,3)- $\beta$ -D glucane synthétase (Cazenave et coll., 2010). Les échinocandines expriment leur action en s'associant de façon non compétitive à la sous-unité catalytique du complexe inhibant ainsi la synthèse du B-(1,3)- D glucane (**Patil et Majumdar, 2017**). L'épuisement du B-(1,3)-D glucane provoque la perturbation de la paroi cellulaire suivi d'une perte de capacité à résister au stress osmotique (**De Oliveira Santos, et coll., 2018**).



**Figure 15. Mode d'action des échinocandines d'après Desoubbeaux et Chandener, 2010.**

Les échinocandines (en rouge) bloquent la-(1,3)-D-glucane synthase (en beige), un complexe enzymatique responsable de la polymérisation des chaînes de-(1,3)-D-glucanes (en vert) de la paroi fongique. L'intégrité de la paroi recouvrant normalement la bicouche phospholipidique membranaire s'en trouve altérée, entraînant la mort du champignon.

## **5. Notions d'échec thérapeutique et résistance aux antifongiques**

L'échec de la thérapie antifongique pour les sujets présentant un développement clinique d'une infection fongique systémique malgré la prise en charge de cette dernière est constamment estimé, mais parfois la mise en place d'une définition est également une difficulté car les données cliniques (symptômes et signes) n'ont pas toujours de spécificité, pour cela, le diagnostic le plus fiable reste basé sur les résultats de cultures cliniquement positives et sur la positivité constante des cultures supplémentaires (**Nucci et Perfect, 2008**).

L'absence de détermination de la période exacte de la thérapie que les spécialistes doivent patienter pour le contrôle de la réponse à cette dernière est une autre complication de diagnostic de cet échec, cependant, il est probable que la réponse aux thérapies en cas de candidémie est plus rapide que celle en cas d'aspergillose invasive **(Nucci et Perfect, 2008)**.

Il existe plusieurs facteurs qui contribuent à l'échec thérapeutique dont la biodisponibilité de l'antifongique. À titre d'exemple, dans les infections du system nerveux central, la mise en place du traitement est difficile parce que les échinocandines ne diffusent pas à travers la barrière sang-cerveau de façon suffisante et donc les niveaux d'antifongiques suffisants ne sont pas obtenus **(Bhattacharya et coll., 2020)**.

Les patients ayant une déficience immunitaire sont les plus exposés à l'avortement du traitement car la présence du traitement antifongique doit être en parallèle avec la réponse immunitaire de l'hôte pour une meilleure lutte contre la maladie **(Perlin et coll., 2017)**.

La pression exercée par le système immunitaire et le médicament antifongique sélectionne des souches résistantes qui se dispersent en suite chez une fraction d'individus **(Inamadar et Shivanna, 2017)**. L'absorption, la distribution des agents antifongiques et leur métabolisme sont des critères pharmacocinétique capables de rendre le traitement moins efficace. L'efficacité du traitement est aussi associée au degré de complication de l'infection et à la charge des agents causales, sans oublier les effets secondaires qui sont responsables d'une autre part de l'altération du traitement, la 5 flucytosine est une exemple très connu, dont son utilisation ancienne en monothérapie dans les traitements de *Candida* entraîne des effets secondaires comme la colite, l'hépatotoxicité et la suppression de la moelle osseuse, à l'inverse des échinocandines et des azolés qui possèdent des effets secondaires minimaux **(Bhattacharya et coll., 2020)**.

Les *Candida* qui ont la capacité de former des biofilms sur les matériaux médicaux comme les cathéters sont résistants également à la pénétration de divers médicaments antifongiques **(Bhattacharya et coll., 2020)**.

La résistance aux agents antifongiques se présente sous forme clinique ou microbiologique ou comme association des deux formes **(Pfaller, 2012)**.

La résistance microbiologique reflète l'insensibilité obtenue par les résultats des tests *in vitro* de la levure à un médicament antifongique où les Concentrations Minimale Inhibitrice de l'agent antifongique sont supérieurs au seuil de sensibilité universel de ce germe, ce type de résistance a la possibilité d'être soit intrinsèque ou acquise **(Kanafani et Perfect, 2008)**. La première est un caractère présent de façon naturelle chez les champignons qui n'ont pas été préalablement exposé à l'antifongique, soulignons l'exemple de *C. krusei* qui est

constamment résistant au fluconazole, alors que la deuxième est synonyme de l'apparition d'une résistance envers un médicament antifongique chez une souche faisant partie d'une espèce ayant une sensibilité naturelle à ce dernier (**Dannaoui, 2013**).

On parle d'une résistance clinique lorsque l'agent pathogène est bloqué par une concentration élevée d'antifongique, celle-ci est liée à un échec thérapeutique (**Pfaller, 2012**) elle correspond aussi à la non amélioration ou encore la complication d'une atteinte fongique malgré l'application du traitement et donc ceci est égale à l'échec thérapeutique (**Maubon et Morio, 2018**).

Les caractéristiques génotypique et phénotypique de la levure, la formation du biofilm, l'activité fongistatique de l'antifongique, sa posologie et sa pharmacocinétique, les associations thérapeutiques, le site et la sévérité de la maladie, l'état immunitaire du malade à savoir son état de non-conformité sont les principales facteurs contribuant à l'apparition et au développement de résistance dans les espèces de *Candida* (**Krishnasamy et coll., 2018**).

## **6. Mécanismes de résistance**

Il y a généralement trois mécanismes majoritaires conduisant au phénomène de résistance aux agents antifongiques chez *Candida* dont :

La réduction de la densité d'antifongique à l'intérieur de la cellule, la réduction de cohésion entre l'antifongique et sa propre cible et l'altération de quelques étapes de synthèse d'ergostérol. De plus, l'expression accrue de la cible et la plasticité génomique des levures *Candida* également impliquées en parallèle. Il est connu déjà que divers mécanismes peuvent être présents en même temps particulièrement chez les souches avec des Concentration Minimale Inhibitrice hautes (**Morio et Maubon, 2018**).

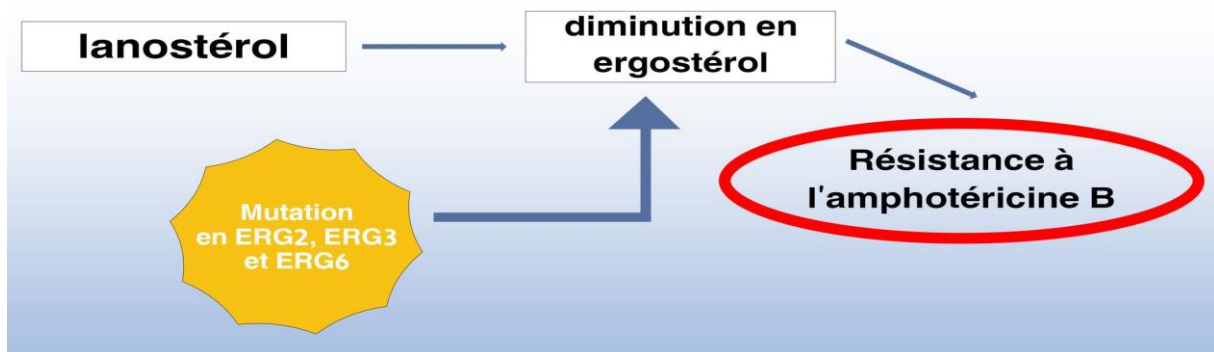
### **6.1 Mécanisme de résistance aux polyènes**

Bien que la résistance acquise envers les polyènes est rarement rencontrée, quelque espèces telle que *C. lusitaniae* ont la capacité de développer une résistance. La résistance intrinsèque à l'amphotéricine B est un phénomène exceptionnel qui apparait seulement chez certaines espèces moins fréquentes de *Candida* notamment *C. haemulonii* et *C. pseudohaemulonii* (**Dannaoui, 2013**).

Les modifications quantitatives d'ergostérol membranaire et qualitatives (redirection et masquage) sont à l'origine d'apparition de résistance. L'amphotéricine B implique son action sur l'ergostérol qui est synthétisé par un ensemble d'enzymes dont les principales sont C-8 stérol isomérase productrice d'épistérol à partir du fécostérol dont le gène ERG2 est le gène régulateur de son activité, et la C-5 stérol désaturase codée par ERG3 transforme l'épistérol en ergostérol (**Sheikh et coll., 2013**).

Des mutations au niveau des gènes ERG2 et ERG3 entraînent une résistance à cet antifongique, la résistance envers l'amphotéricine B est également observée chez les souches cliniques de *C. albicans* avec une altération de ces gènes et une diminution dans la quantité d'ergostérol (Sheikh et coll., 2013).

L'augmentation de l'activité des enzymes catalases responsables de la réduction des atteintes oxydatives constitue un autre mécanisme de résistance à l'amphotéricine B (Scorzoni et coll., 2017).



**Figure 16.** Mécanisme de résistance à l'amphotéricine B d'après (Krishnasamy et coll., 2018).

## 6.2 Mécanismes de résistance aux dérivés azolés

Sur le plan moléculaire, les mécanismes qui entraînent une résistance aux azolés sont nombreux à savoir l'altération de la cible, la surexpression de la cible erg11, la déviation de la voie de synthèse des stérols, la Surexpression des pompes d'efflux et La plasticité génomique (Anibal et coll., 2010).

### 6.2.1 Altération de la cible

L'enzyme lanostérol 14 $\alpha$ -déméthylase dépendant du cytochrome P450 (ERG11) est la cible particulière des antifongiques azolés, une fois l'azole se lie à la fraction fer ferrique (Fe<sup>3+</sup>) du site d'attachement à l'hème il inhibe le substrat original du lanostérol 14 $\alpha$ -déméthylase conduisant ainsi à l'altération de la voie de synthèse de l'ergostérol (Cowen et coll., 2014).

Le blocage de l'intégration des azolés résultant des substitution d'acides aminés au niveau de la cible présente un mécanisme de résistance à ces antifongiques fréquemment rencontré chez *Candida* où pas moins de 140 substitutions étaient soulignées dans les souches ayant une résistance, plusieurs d'entre eux ont une action supplémentaire. Il est à noter que chez *C. albicans* il existe deux mutations très fréquentes en R467K et le G464S à côté du site

d'association à l'hème, les altérations ERG11 sont moins exprimées par rapport à l'accroissement d'efflux chez cette espèce (**Cowen et coll., 2014**).

Des substitutions en A114S, Y 132H, Y132F, K143R, Y257H et K 143Q confèrent une élévation de résistance de 4 fois plus au fluconazole et au voriconazole (**Xiang et coll., 2013**).

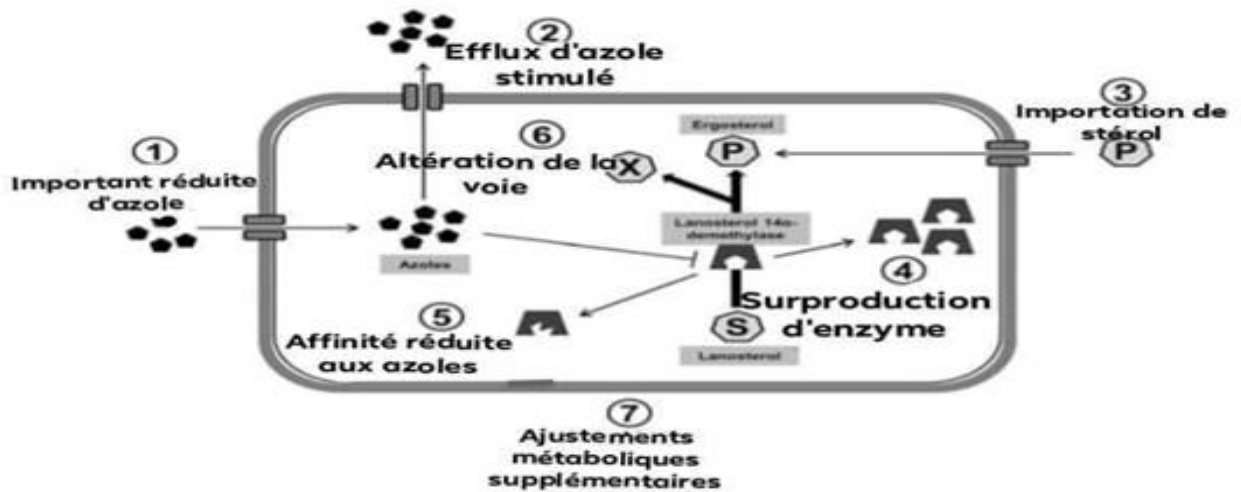
### **6.2.2 La surexpression de la cible ERG11**

Un second mécanisme de résistance aux azolés est représenté par la surexpression d'ERG11 qui code pour l'enzyme lanostérol 14 $\alpha$ -déméthylase. Il a été observé en premier pour l'espèce *C. albicans* et ultérieurement chez d'autres espèces dont *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* (**Morio et Le Pape, 2014**).

Au niveau moléculaire, ce phénomène est généralement la résultante d'une dérégulation au cours de la transcription et/ou de la multitude des copies génétiques provenant du réarrangement du génome, les facteurs Upc2 et Ecm22 sont les facteurs transcriptionnels de la famille des protéines à doigt de zinc responsable d'évaluation de l'expression de gène de synthèse d'ergostérol de *Saccharomyces cerevisiae*. Ces facteurs entrent en liaison avec les séquences cis-régulatrices SRE localisées dans les endroits promoteurs des gènes de synthèse d'ergostérol (ERG2, ERG3/ERG11). Cependant l'espèce *C. albicans* possède seulement le gène Upc2 semblable à ces activateurs transcriptionnels (**Morio et Le Pape, 2014**).

Le N-terminal d'Upc2p se lie à l'ADN alors que le C-terminal activateur/ régulateur est le site de liaison de l'ergostérol, une fois que ce dernier est attaché, une régulation négative de la transcription d'Upc2 aura lieu (**Bhattacharya et coll., 2020**).

Les mutations Caupc2p qui ont été identifiées chez des souches pharmacorésistantes sont nombreuses dont G648D, G648S, A643T, A643V, Y642F, G304R, A646V et W478C, sept d'entre eux ont été responsables d'augmentation d'expression de CaERG11. En plus de ce dernier, des mutations de Gain de fonction (GOF) au niveau Caupc2 conduit à une expression accrue des autres gènes entrant dans la voie d'ergostérol, à titre d'exemple ; CaERG2, Ca ERG3, CaERG5, CaERG6, CaERG9 et CaERG10 sont exprimés grâce à la mutation A643V GOF dans Caupc2 (ce type de mutation n'induit qu'une multiplication par deux de la résistance à ces antifongiques) (**Bhattacharya et coll., 2020**).



**Figure 17. Mécanismes potentiels et réels de résistance aux azolés chez les champignons.**

Les mécanismes réels comprennent 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7. Un mécanisme potentiel est représenté par 1 d'après (Zavrel et coll., 2017).

### 6.2.3 La surexpression des pompes d'efflux

L'activation des pompes d'efflux à association membranaire constitue un mécanisme de résistance très fréquent, ces pompes d'efflux sont aptes de reconnaître différentes molécules chimiques conférant ainsi une résistance multi-drogue (MDR). Il existe deux systèmes d'efflux représentés par la superfamille ATP Binding et la superfamille MFS pour Major Facilitator Superfamily (Cowen et coll., 2014).

Les CDR sont les gènes qui codent pour la première superfamille tandis que les MDR sont les gènes codant pour la deuxième superfamille. Il est rapporté que l'implication des pompes d'efflux à CDR entraîne une résistance à la quasi-totalité des azolés, les pompes à MDR sélectionne une résistance au fluconazole (Sanguinetti et coll., 2015).

Les transporteurs ABC sont des ATP dépendantes constituées de deux domaines transmembranaires (TMS) pour Transmembrane Span et de deux domaines cytoplasmiques MPD pour Nucleotid-Binding-Domains responsable de l'hydrolyse d'ATP (Cowen et coll., 2014).

Chez *C. albicans* il existe 28 transporteurs ABC et environ les deux tiers chez *C. glabrata*. La classe PDR de *C. albicans* regroupe les transporteurs CDR1 et CDR2 et autres. Lorsque les CDR1 et CDR2 sont régulés à la hausse, ils conduisent à une élévation d'efflux et également une diminution d'azolés ce qui confère une résistance à ce dernier. Cgcdr1, Cgcdr2 et Cgsnq2 sont d'autres protéines ABC particulières qui interviennent dans cette résistance chez *C. glabrata* (Cowen et coll., 2014). Les régulateurs spécifiques TAC1 de



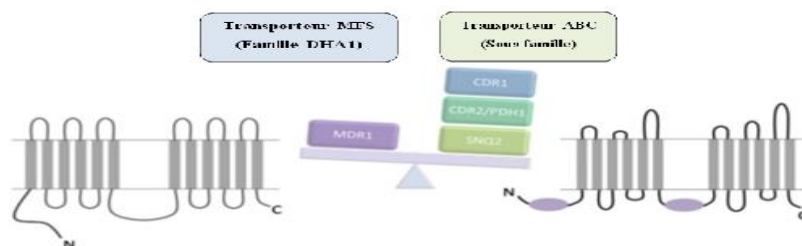
CDR1 et CDR2 déterminent les degrés de transporteurs PDR (pléotropique) (**Arendrup et Patterson, 2017**).

Une autre alternative conduisant à la résistance aux azolés chez *C. glabrata* utilise « des petite mutants » caractérisés par un déficit d'ADN mitochondrial et un dysfonctionnement des mitochondries expliquant ainsi la surexpression des gènes de la protéine ABC, la modification de la morphologie et l'accroissement de cette résistance (**Ksiezopolska et Gabaldón, 2018**).

La superfamille MFS est la seconde majeure classe des pompes d'efflux multi-drogues qui intervient dans la résistance aux azolés. Le Mrr1 est un facteur transcriptionnel contrôlant l'expression des MFS, celui-ci possède une régulation à la hausse avec le MDR1 chez les souches pharmacorésistantes aux antifongiques. La surexpression du MDR dans les souches appartenant à l'espèce *C. albicans* ayant une résistance au fluconazole est la conséquence majeure des mutations de gain de fonction du facteur Mrr1p accompagnée de la disparition d'hétérozygotie (**Costa-de-Oliveira et Rodrigues, 2020**).

Par contre les protéines MDR n'induisent pas une résistance envers le posaconazole, l'itraconazole ou l'isavuconazole (**Arendrup et Patterson, 2017**).

Par conséquent il apparait que les mutations GOF des facteurs transcriptionnels TAC1 et MRR1 régule positivement les pompes d'efflux d'antifongiques CDR1/CDR et MDR1 (**Jensen et coll., 2015**). Chez *C. glabrata* les mutations GOF ont lieu dans le gène PDR1 qui régule positivement les transporteurs (Cdrr1, Cdr2, Snq2 et Qdr2) entraînent une résistance acquise inattendue aux azolés (**Pais et coll., 2019**).



**Figure 18. Les pompes ABC et MFS représentatifs des espèces de candida impliquées dans la résistance clinique aux azolés d'après (Prasad et coll., 2019).**

#### 6.2.4 La déviation de la voie de synthèse des stérols

C'est un mécanisme moins impliqué chez les souches cliniques, il est basé sur l'apparition de mutations qui endommagent l'activité de quelques enzymes intervenant dans la synthèse d'ergostérol. Ces mutations surviennent habituellement sur le gène ERG3 qui code pour l'enzyme C5 désaturase menant à l'agrégation de 14 $\alpha$ -méthylfecostérol qui est un produit non

nocif pour la cellule fongique à la place du produit toxique qui provient du blocage d'Erg11 par ces antifongiques, c'est ce qui a été montré chez de nombreuses espèces du genre *Candida* (Maubon et Morio, 2018).

Le remplacement de l'ergostérol par le stérol non toxique rend d'une part la membrane des cellules active et d'autre part arrête l'action d'endommagement exercé par les azolés sur la membrane (Krishnasamy et coll., 2018).

### 6.2.5 La plasticité génomique

Les aneuploïdies, la perte d'hétérozygotie (LOH) et la réorganisation des chromosomes représentent les altérations du génome qui sont probablement responsables de l'expression de cibles antifongiques, de pompes d'efflux et de divers facteurs participant à la résistance. L'activité fongistatique des azolés entraînent des perturbations dans la quantité d'ADN et dans la forme des cellules via une chaîne d'évènements absurde du cycle de la cellule aboutissant à la sélection d'aneuploïdie (Lee et coll., 2020).

Une aneuploïdie particulière au niveau du bras gauche du chromosome 5 est la plus dominante. Ce segmentaire général d'aneuploïdie repose en un isochromosome constitué d'un double bras gauche homologue du chromosome 5 (ch5) entourant un centromère (i (5I)), le gain et la perte de résistance dépendent faiblement de la disparition et du gain de (i (5I)) (Lee et coll., 2020).

Une résistance accrue aux azolés est causée par une posologie élevée d'ERG11 et TAC1 localisés dans la région (i (5L)) chez les isolats résistants comportant cette région (Robbins et coll., 2017).

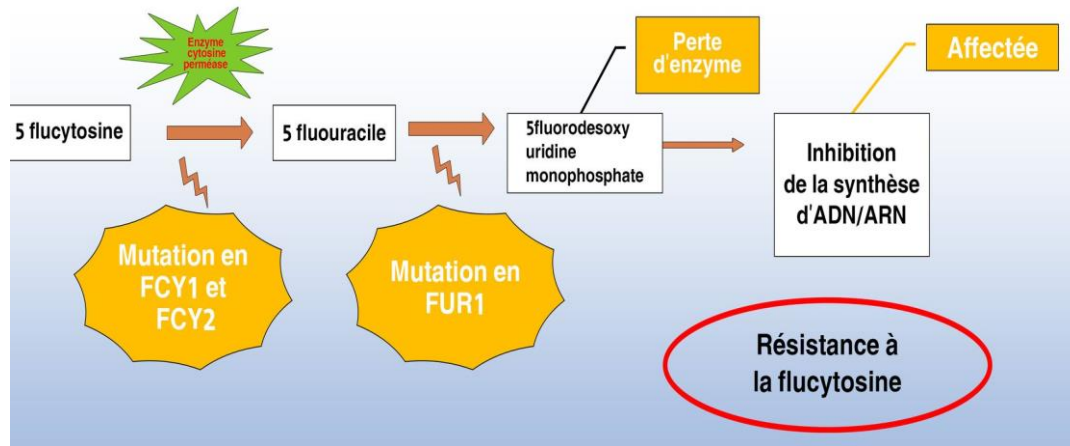
### 6.3 Mécanismes de résistance à la flucytosine

Environ 10% des souches cliniques de *C. albicans* ont une résistance primaire envers la 5 flucytosine même si elles ne sont pas préalablement exposées aux antifongiques (Scorzoni et coll., 2017).

L'apparition de résistance à cet antifongique est rapide quand elle est administrée en monothérapie et est associée à une insuffisance de pénétration causé par l'endommagement de l'enzyme purine-cytosine-perméase ou encore de son métabolisme causé par la perturbation de l'enzyme cytosine désaminase ou de l'UMP pyrophosphorylase au niveau cellulaire (Guillot et Dannaoui, 2016).

La résistance à la 5 flucytosine est lié principalement à des mutations au niveau des gènes FCY2 codant l'enzyme perméase, FCY1 codant l'enzyme cytosine désaminase et FUR1 codant l'uracile phosphoribosyltransférase (Arendrup et Patterson, 2017). Ces mutations peuvent entraîner une diminution de l'activité de ces enzymes ou encore leur inactivation

totale, la diminution des enzymes cytosine perméase FCY2, uracile phosphoribosyltransférase FUR1 et cytosine désaminase FCY1 aboutit à une résistance élevée à cet antifongique, néanmoins, l'inactivation de l'enzyme perméase (FCY2) chez l'espèce *C. albicans* n'a pas été soulignée jusqu'à ces dernières années (Zavrel et coll., 2017).



**Figure 19.**Mécanisme de résistance à la flucytosine d'après (Krishnasamy et coll., 2018).

#### 6.4 Mécanismes de résistance aux allylamines

La résistance aux allylamines tel que la terbinafine est faiblement observée et est associée habituellement à des mutations ponctuelles au niveau du gène codant l'enzyme squalène époxidase provoquant ainsi des substitutions d'acides aminés particuliers dans cet enzyme, ceci est également important dans les étapes de biosynthèse d'ergostérol (Łagowski et coll., 2020).

Cette résistance est associée aux gènes qui codent pour les transporteurs membranaires de type CAR1, AGP2 et HOL3 chez *C. albicans*. Lorsque ces gènes sont régulés positivement ceci aboutit à l'élimination d'antifongique localisé au niveau intracellulaire. Il semblerait que la résistance aux allylamines est semblable à celle rencontrée dans la résistance aux azolés par les pompes d'efflux (Bondaryk et coll., 2013).

#### 6.5 Mécanismes de résistance aux échinocandines

Le mécanisme majeur de résistance aux échinocandines est développé dès sa mise en pratique (Grossman et coll., 2014). Cette résistance est à l'origine d'échec thérapeutique, elle est assurée via des substitutions étroites d'acides aminés au niveau des sous-unités FKS de l'enzyme glucane synthase (Perlin, 2015).

Les mutations FKS se font au niveau des régions « hot spot » qui sont deux régions FKS1 à haute conservation et qui contiennent dans leur composition des unités Phe641, Pro649 et

Arg1361 comme chez *C. albicans* par exemple et au niveau des régions FKS1 (FKS1p) en acides aminés Ser629 et FKS2 en Phe659 et Ser663 chez *C. glabrata* (Garnaud et cornet, 2020),(Perlin, 2015).

La résistance croisée est aussi conférée par ce type de substitution d'acides aminés, en revanche la FKS3 n'intervient pas dans l'apparition de résistance aux échinocandines. Les résultats de mutations de FKS1p et FKS2p sont la réduction de sensibilité des *Candida* à cette classe d'antifongique avec des Concentration Minimale Inhibitrice élevées et une diminution dans l'activité du glucane synthase (Patil et Majumdar, 2017).

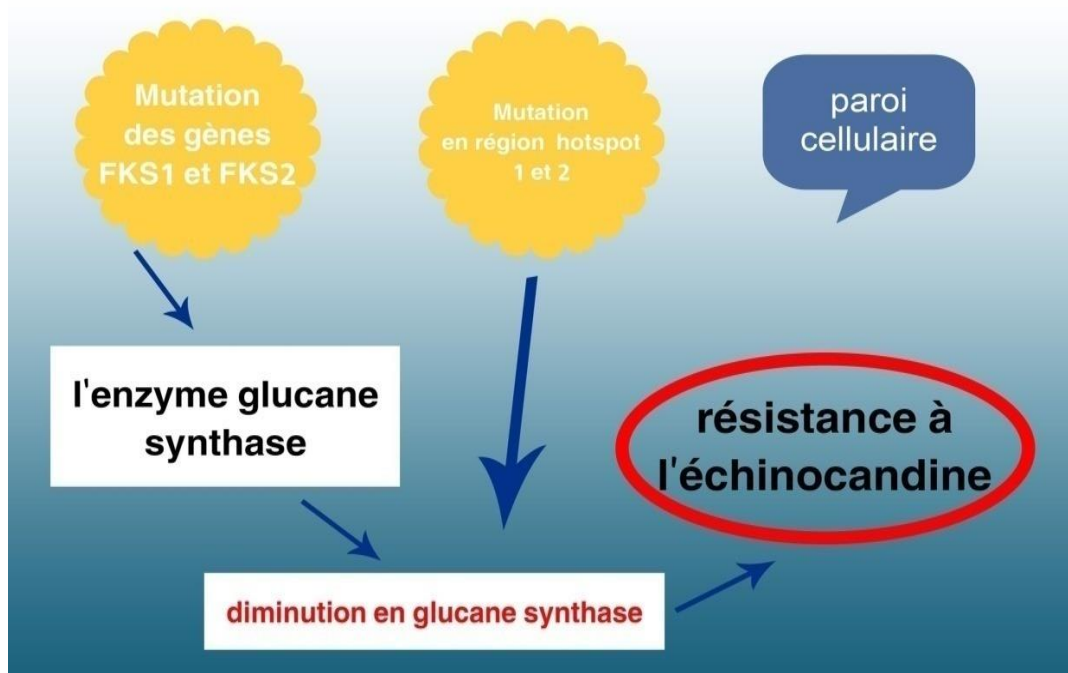


Figure 20.Mécanisme de résistance aux échinocandines d'après (Krishnasamy et coll., 2018).

# **Analyse de travaux antérieurs**

**Article 1 : Cathétérisme et risque infectieux fongique au centre hospitalo-universitaire de Tlemcen : épidémiologie et sensibilité aux antifongiques. (2014) Seghir A, Boucherit-Otmani Z, Belkherroubi-Sari L, Boucherit K.**

Les travaux de Seghir et coll (2014) ont portés sur l'étude in vitro de la sensibilité des souches de *Candida* isolées du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Tlemcen, à deux antifongiques qui sont l'amphotéricine B et la caspofungine. Pour cela ils ont appliqué la méthode de microdilution sur microplaque standardisée par le Clinical and Laboratory standards Institute M27-A3 (CLSI). La méthode décrite par le *Clinical and Laboratory Standards Institute M27- A3 (CLSI)* est une méthode de référence qui permet de tester l'efficacité des antifongiques et de déterminer les Concentrations Minimales Inhibitrices correspondantes (Cuenca-Estrella, 2014). Le milieu de culture préconisé pour cette technique est le bouillon Roswell Park Memorial Institut 1640 (RPMI 1640) (sigma). Ce milieu est tamponné à pH 7. L'inoculum est utilisé à une concentration finale allant de  $0,5 \times 10^3$  à  $2,5 \times 10^3$  cellules/mL. Pour chaque souche à tester, une série de dilutions doubles de l'antifongique est réalisée. Pour cela, 50  $\mu$ L d'une solution d'antifongique avec des dilutions réalisées dans un ordre décroissant (de 0.03 à 16  $\mu$ g /mL pour d'amphotéricine B et de 0.015 et 8  $\mu$ g/mL pour la caspofungine) à partir d'une solution mère d'antifongique à 64  $\mu$ g/mL, dans chaque puits jusqu'à la fin de la ligne de la microplaque. 100  $\mu$ L d'une culture de *Candida sp* sont ajoutés dans chaque puits.

Les microplaques sont scellées et placées dans une étuve à 37°C pendant 48 heures. Les Concentrations Minimales Inhibitrices sont déterminées à l'œil nu. Pour l'interprétation des résultats des seuils ont été établit par le CLSI.

A partir des prélèvements effectués sur les 151 cathéters seulement 29 était colonisés et 35 souches de *Candida* étaient plantées sur ces derniers dont 7 *C. albicans* (20%), 21 *C. parapsilosis* (60%), 5 *C. glabrata* (14.3%) et 2 *C. famata*.

Les résultats de cette étude ont montré que les CMI variaient entre 1 et 2  $\mu$ g/mL pour *C. parapsilosis* et *C. famata*, entre 0.5 et 2  $\mu$ g/mL pour *C. albicans* et entre 0.25 et 1  $\mu$ g/mL contre *C. glabrata*, cependant, toutes leurs isolats avaient des concentration minimales inhibitrices qui ne dépassaient pas 2  $\mu$ g/mL pour la caspofungine dont elles variaient entre 0.125 et 2  $\mu$ g/mL pour les souches de *C. parapsilosis* tandis qu'elles aient inférieures pour les autres espèces.

Les résultats des tests de sensibilités obtenus ont montré que la CMI à l'amphotéricine B est de 2 mg/mL envers la grande majorité des souches de *C. parapsilosis*. Selon le CLSI, les souches pour lesquelles les CMI à l'amphotéricine B sont égales ou supérieures à 2 mg/mL

sont des souches non sensibles à cet antifongique. Le taux des souches de *C. parapsilosis* isolées résistantes à l'amphotéricine B est important. Selon Pfaller et coll (2004), les levures *C. glabrata* avec des CMI 2 µg/mL représentent moins de 1 % des isolats aux États-Unis et environ 4,4 % en Europe.

Pour ce qui est du seuil de sensibilité pour la caspofungine, il est de 2 mg/mL selon les normes de CLSI. Ainsi la totalité des isolats sont sensibles, cependant, la littérature décrit des CMI naturellement élevées pour *C. parapsilosis* à 2 µg/mL (Pfaller et coll, 2003).

Pour conclure ces auteurs ont rejoint les conclusions de Boktour et coll, (2004), à savoir que le traitement antifongique en monothérapie serait insuffisant pour une prise en charge optimale et serait associé à un taux de mortalité plus élevé chez les patients atteints de fongémie mixte.

**Article 2: Prevalence of virulence factors and antifungal susceptibility testing of *Candida* species isolated from clinical specimens. (2018). Selvaraj S, Pramodhini S., Shanmugam J, Bhuvaneshwar D**

Les travaux de Selvaraj et coll (2018) ont portés sur l'évaluation de sensibilité de 80 souches de *Candida* isolées de patients hospitalisés en soins intensifs à 5 antifongiques à savoir l'amphotéricine B, l'itraconazole, le fluconazole, la caspofungine et le voriconazole. Pour cela, ils ont utilisé la méthode d'Etest.

La méthode de l'E-test consiste à déposer une bandelette imprégnée de quantités précises d'antifongiques sur une plaque gélosée ensemencées avec la souche à tester. Les zones d'inhibition qui apparaissent après l'incubation déterminent les concentrations minimales inhibitrices (Song et coll., 2015).

Les concentrations minimales inhibitrices utilisées étaient de 0.002 à 32 µg/mL pour l'amphotéricine B, de 0.016 à 256 µg/mL pour le fluconazole, et de 0.002 à 32 µg/mL pour le voriconazole, l'itraconazole et la caspofungine.

Les résultats obtenus par cette étude ont montré que le taux de résistance était 33.8 % à l'itraconazole, de 13.7% à l'amphotéricine B, et de seulement de 5% et 2.5% au fluconazole au voriconazole respectivement. De même la résistance à la caspofungine n'était que de 2.5% Ils ont également observé que la résistance au fluconazole prédisait une résistance au voriconazole.

Pour conclure ces auteurs ont mis en évidence qu'au cours de ces dernières années, l'augmentation des mycoses et l'utilisation généralisée d'antifongiques de façon empirique ont induit l'émergence de souches résistantes. C'est pourquoi, le besoin de tests de sensibilité antifongique *in vitro* augmente de nos jours pour sélectionner un traitement antifongique approprié et efficace. Le traitement doit être commencé seulement pour ceux qui ont des symptômes cliniques et après confirmation avec le diagnostic de laboratoire.



**Tableau 3 : Les seuils établis par le CLSI pour l'interprétation des CMI (mg/L) d'après (Morio et Le Pape, 2014).**

Antifongiques	Espèce (s)	Concentrations minimales inhibitrices (µg/mL)	
		CLSI M27-A3	
		S	R
Fluconazole	<i>C. albicans</i>	≤ 2	≥ 8
	<i>C. glabrata</i>	-	≥ 64
	<i>C. tropicalis</i>	≤ 2	≥ 8
	<i>C. krusei</i>	-	-
	<i>C. parapsilosis</i>	≤ 2	≥ 8
Voriconazole	<i>C. albicans</i>	≤ 0.125	≥ 1
	<i>C. glabrata</i>	-	-
	<i>C. tropicalis</i>	≤ 0.125	≥ 1
	<i>C. krusei</i>	≤ 0.5	≥ 2
	<i>C. parapsilosis</i>	≤ 0.125	≥ 1
Anidulafungine	<i>C. albicans</i>	≤ 0.25	≥ 1
	<i>C. glabrata</i>	≤ 0.12	≥ 0.5
	<i>C. tropicalis</i>	≤ 0.25	≥ 1
	<i>C. krusei</i>	≤ 0.25	≥ 1
	<i>C. parapsilosis</i>	≤ 2	≥ 8
Caspofungine	<i>C. albicans</i>	≤ 0.25	≥ 1
	<i>C. glabrata</i>	≤ 0.12 <sup>3</sup>	≥ 0.5
	<i>C. tropicalis</i>	≤ 0.125	≥ 1
	<i>C. krusei</i>	≤ 0.25 <sup>3</sup>	≥ 1
	<i>C. parapsilosis</i>	≤ 2	≥ 8
Micafungine	<i>C. albicans</i>	≤ 0.25	≥ 1
	<i>C. glabrata</i>	≤ 0.06	≥ 0.25
	<i>C. tropicalis</i>	≤ 0.25	≥ 1
	<i>C. krusei</i>	≤ 0.25	≥ 1
	<i>C. parapsilosis</i>	≤ 2	≥ 8
Amphotéricine B	<i>C. albicans</i>	≤ 2	≥ 2
	<i>C. glabrata</i>	≤ 2	≥ 2
	<i>C. tropicalis</i>	≤ 2	≥ 2
	<i>C. krusei</i>	≤ 2	≥ 2
	<i>C. parapsilosis</i>	≤ 2	≥ 2

# Conclusion

Les candidoses représentent un problème majeur de santé publique principalement chez les sujets immunodéprimés en raison de l'augmentation de la résistance envers les agents antifongiques. Les cathéters vasculaires peuvent être une source majeure de contamination qui conduit au développement de ces infections dont la plupart des souches y isolées était généralement résistantes à l'amphotéricine B et présentent une sensibilité prédite envers la caspofungine. Les méthodes Etest et CLSI sont des méthodes facilement réalisables permettant la détermination de sensibilité des levures à différents antifongiques en précisant les différentes concentrations minimales inhibitrices.

La nécessité de tests de sensibilité aux antifongiques in vitro a également élevée à ce jour à fin d'orienter la thérapie antifongique.

Une compréhension correcte de mécanismes moléculaires de résistance et des facteurs contribuant au développement de cette résistance ainsi que l'amplification de nouvelles substances bioactives permet de résoudre ce problème.

# **Références bibliographiques**

- Aguilar, C., Jullien, V., Alanio, A., Bretagne, S., Frange, P., Lanternier, F., Lortholary, O. (2015). Antifongiques. EMC- Maladies infectieuses, 32(1), 1-22.
- Aguilar-Zapata, D., Petraitiene, R., & Petraitis, V. (2015). Echinocandins: The Expanding Antifungal Armamentarium. *Clinical Infectious Diseases*, 61(suppl\_6), S604-S611.
- Albakri, A. (2019). Fungal cardiomyopathy: A review and pooled analysis of pathophysiology, diagnosis and clinical management. *Research and Review Insights*, 3(1).
- Ali Malayeri, F., Rezaei, A., & Raiesi, O. (2018). Antifungal agents: Polyene, azole, antimetabolite, other and future agents. *Journal of Basic Research in Medical Sciences*, 5(2), 48-55.
- Hameed, A.R., Sabah.M.Ali., Luma.T.Ahmed. (2018). Biological study of Candida species and virulence factor:International Journal of Advanced Research in Engineering & Technology, 1(4), 8-16
- Anibal, P. C., Sardi, J. D. C. O., Peixoto, I. T. A., Moraes, J. J. D. C., & Höfling, J. F. (2010). Conventional and alternative antifungal therapies to oral candidiasis. *Brazilian Journal of Microbiology*, 41(4), 824-831.
- Anofel. Association française des enseignants de Parasitologie et mycologie. (2016). Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicale. Elsevier Masson SAS. France
- Arendrup, M. C., & Patterson, T. F. (2017). *Multidrug-Resistant Candida: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment*. *The Journal of Infectious Diseases*, 216(suppl\_3), S445–S451.
- Ashbee, H.R., Gillece, M.H. (2014). « Pharmacogenomics of Antifungal Agents », dans le chapitre 38: Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine., Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine, S. Padmanabhan (Ed.) Academic Press (Elsevier Inc), 879-900
- Asif, M. (2018). Review on Antimicrobial Agents. *Organic & Medicinal Chemistry International Journal*, 1(5).

- Baddley, J. W., & Pappas, P. G. (2005). Antifungal Combination Therapy. *Drugs*, 65(11), 1461-1480.
- Badiee, P., Badali, H., Boekhout, T., Diba, K., Moghadam, A. G., Hossaini Nasab, A., Jafarian, H., Mohammadi, R., Mirhendi, H., Najafzadeh, M. J., Shamsizadeh, A., & Soltani, J. (2017). Antifungal susceptibility testing of *Candida* species isolated from the immunocompromised patients admitted to ten university hospitals in Iran: comparison of colonizing and infecting isolates. *BMC Infectious Diseases*, 17(1).
- Barasch, A., & Griffin, A. V. (2008). Miconazole revisited: new evidence of antifungal efficacy from laboratory and clinical trials. *Future Microbiology*, 3(3), 265-269.
- Behzadi, P., Behzadi, E., & Ranjbar, R. (2015). Urinary tract infections and *Candida albicans*. *Central European Journal of Urology*, 68.
- BENNETT, J. E. (1977). *Flucytosine*. *Annals of Internal Medicine*, 86(3), 319.
- Bertholom, C. (2012). Les endocardites fongiques. *Option/Bio*, 23(469), 14.
- Bhattacharya, S., Sae-Tia, S., & Fries, B. C. (2020). Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance. *Antibiotics*, 9(6), 312.
- Birnbaum, J. E. (1990). *Pharmacology of the allylamines*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 23(4), 782–785.
- Blandin, G., Ozier-Kalogeropoulos, O., Wincker, P., Artiguenave, F., & Dujon, B. (2000). *Genomic Exploration of the Hemiascomycetous Yeasts: 16.Candida tropicalis*. *FEBS Letters*, 487(1), 91–94.
- Bleriot, J. P. (1995). Candidoses systémiques et antifongiques azolés. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 25, 44-49.
- Boktour MR, Kontoyiannis DP, Hanna HA, Hachem RY, Girgawy E, Bodey GP, et al. Multiple-species candidemia in patients with cancer. *Cancer* 2004;101:1860—5.
- Bolotin-Fukuhara, M., & Fairhead, C. (2014). *Candida glabrata: a deadly companion?* *Yeast*, 31(8), 279–288.
- Bonaly, R., Dari, L., Kubiak, C., Lejeune, C., Lematre, J., & Poulain, D. (1985). Altérations des parois de *Candida albicans* cultivé en présence de doses sublétales de nystatine. *Annales de l'Institut Pasteur / Microbiologie*, 136(2), 181-193.

- Bondaryk, M., Kurzątkowski, W., & Staniszevska, M. (2013). Antifungal agents commonly used in the superficial and mucosal candidiasis treatment: mode of action and resistance development. *Advances in Dermatology and Allergology*, 5, 293-301.
- Bortolussi, R., & Martin, MD, S. (2007). Les antifongiques dans le traitement des infections pédiatriques courantes. *Paediatrics & Child Health*, 12(10), 879-883.
- Brautaset, T., Sekurova, O. N., Sletta, H., Ellingsen, T. E., Strøm, A. R., Valla, S., & Zotchev, S. B. (2000). Biosynthesis of the polyene antifungal antibiotic nystatin in *Streptomyces noursei* ATCC 11455: analysis of the gene cluster and deduction of the biosynthetic pathway. *Chemistry & Biology*, 7(6), 395-403.
- Bretagne, S. (2008). *Posaconazole : un nouvel antifongique pour quelles indications ? Antibiotiques*, 10(1), 42-49.
- C. Vigié-Vallanet. (2005). Les mycoses génitales vulvo-vaginal candidiasis. *Correspondances en pelvi-périnéologie*, 5(1), 20-27
- Carle, Sylvie. (2003). Les antifongiques dans le traitement des infections invasives. *Pharmactuel*. 36(1), 25-41.
- Castellani, A. (1912). *OBSERVATIONS ON THE FUNGI FOUND IN TROPICAL BRONCHOMYCOSIS. The Lancet*, 179(4610), 13-15.
- Cavassin, F. B., Baú-Carneiro, J. L., Vilas-Boas, R. R., & Queiroz-Telles, F. (2021). Sixty years of Amphotericin B: An Overview of the Main Antifungal Agent Used to Treat Invasive Fungal Infections. *Infectious Diseases and Therapy*, 10(1), 115-147.
- Cazenave, B., Lanternier, F., Lortholary, O. (2010). Nouveaux antifongiques systémiques. *La Lettre de l'Infectiologue*, 25(5), 178-184
- Chabasse, D., Pihet, M., & Bouchara, J. P. (2009). Émergence de nouveaux champignons pathogènes en médecine : revue générale. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2009(416), 71-86.
- Chandra, J., & Mukherjee, P. K. (2015). *Candida Biofilms: Development, Architecture, and Resistance. Microbiology Spectrum*, 3(4).
- Chang, Y. L., Yu, S. J., Heitman, J., Wellington, M., & Chen, Y. L. (2016). New facets of antifungal therapy. *Virulence*, 8(2), 222-236.
- Chen, L., Krekels, E. H. J., Verweij, P. E., Buil, J. B., Knibbe, C. A. J., & Brüggemann, R. J. M. (2020). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Posaconazole. *Drugs*, 80(7), 671-695.

- Chen, S. C. A., & Sorrell, T. C. (2007). Antifungal agents. *Medical Journal of Australia*, 187(7), 404-409.
- Coleman, D. C., Moran, G. P., McManus, B. A., & Sullivan, D. J. (2010). Mechanisms of antifungal drug resistance in *Candida dubliniensis*. *Future Microbiology*, 5(6), 935-949.
- Contet-Audonnet, N., & Schmutz, J.-L. (2001). *Antifongiques et mycoses superficielles. Revue Française Des Laboratoires*, 2001(332), 37–48.
- COPE, J. E. (1980). Mode of Action of Miconazole on *Candida albicans*: Effect on Growth, Viability and K<sup>+</sup> Release. *Microbiology*, 119(1), 245-251.
- Cortegiani, A., Misseri, G., Fasciana, T., Giammanco, A., Giarratano, A., & Chowdhary, A. (2018). Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*. *Journal of Intensive Care*, 6(1).
- Costa-de-Oliveira, S., & Rodrigues, A. G. (2020). *Candida albicans* Antifungal Resistance and Tolerance in Bloodstream Infections: The Triad Yeast-Host-Antifungal. *Microorganisms*, 8(2), 154.
- Cowen, L. E., Sanglard, D., Howard, S. J., Rogers, P. D., & Perlin, D. S. (2014). Mechanisms of Antifungal Drug Resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(7), a019752.
- Crowley, P., & Gallagher, H. (2014). Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future. *Journal of Applied Microbiology*, 117(3), 611-617.
- Cuenca-Estrella, M. (2014). Antifungal drug resistance mechanisms in pathogenic fungi: from bench to bedside. *Clinical Microbiology and Infection*, 20, 54-59.
- Dabas, P.S. (2013). An approach to etiology, diagnosis and management of different types of candidiasis. *Journal of Yeast and Fungal Research*, 4(6), 63-74.
- Dannaoui, É. (2006). Méthodologie d'évaluation de la sensibilité in vitro aux antifongiques. *Therapies*, 61(3), 201-207.
- Dannaoui, É. (2013). *Résistance des Candida aux antifongiques : détection et mécanismes. Revue Francophone Des Laboratoires*, 2013(450), 71–77.
- De Barros, P. P., Rossoni, R. D., Freire, F., Ribeiro, F. de C., Lopes, L. A. das C., Junqueira, J. C., & Jorge, A. O. C. (2018). *Candida tropicalis* affects the virulence profile of *Candida albicans*: an in vitro and in vivo study. *Pathogens and Disease*, 76(2).



- De Oliveira Santos, G. C., Vasconcelos, C. C., Lopes, A. J. O., de Sousa Cartágenes, M. D. S., Filho, A. K. D. B., do Nascimento, F. R. F., Ramos, R. M., Pires, E. R. R. B., de Andrade, M. S., Rocha, F. M. G., & de Andrade Monteiro, C. (2018). Candida Infections and Therapeutic Strategies: Mechanisms of Action for Traditional and Alternative Agents. *Frontiers in Microbiology*, 9.
- Deorukhkar, S. C., & Roushani, S. (2017). Virulence Traits Contributing to Pathogenicity of Candida Species. *Journal of Microbiology & Experimentation*, 5(1).
- Deorukhkar, S. C., Saini, S., & Mathew, S. (2014). Virulence Factors Contributing to Pathogenicity of Candida tropicalis and Its Antifungal Susceptibility Profile. *International Journal of Microbiology*, 2014, 1-6.
- Desoubaux, G., Chandener, J. (2010). Aspergillus and aspergillus diseases. *Feuille de Biologie*, 51(293), 53-63
- Develoux, M., & Bretagne, S. (2005). Candidoses et levures diverses. *EMC - Maladies Infectieuses*, 2(3), 119-139.
- Dixon, DM et Walsh, TJ (1996). « Antifungal agents », dans le chapitre 76: Medical microbiology, 4<sup>th</sup> edition. , ed S. Baron (Galveston, TX : The University of Texas Medical Branch at Galveston)
- Dupont, B. (1988). *Les antimycosiques en 1988. Médecine et Maladies Infectieuses*, 18(5), 274–281.
- Dupont, B. (2003). *Nouveaux antifongiques : voriconazole et caspofungine. Archives de Pédiatrie*, 10, s592–s598.
- Dupont, B. (2010). *Micafungine. Journal de Mycologie Médicale*, 20(3), 194–205.
- Edlind TD, Katiyar SK.(2010). Mutational analysis of flucytosine resistance in Candida glabrata. *Antimicrob Agents Chemother*.54(11) 4733-4738 .
- EGGIMANN, P., & PITTET, D. (2002). *Candidoses en réanimation Candidiasis and intensive care patients. Réanimation*, 11(3), 209–221.
- Fisher, J. F., Sobel, J. D., Kauffman, C. A., & Newman, C. A. (2011). Candida Urinary Tract Infections—Treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 52(suppl\_6), S457-S466.
- Francis, P., & Walsh, T. J. (1992). Evolving Role of Flucytosine in Immunocompromised Patients: New Insights into Safety, Pharmacokinetics, and Antifungal Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 15(6), 1003-1018.

- Francois, I., Aerts, A., Cammue, B., & Thevissen, K. (2005). *Currently Used Antimycotics: Spectrum, Mode of Action and Resistance Occurrence. Current Drug Targets*, 6(8), 895–907.
- Fuentefria, A., Pippi, B., Dalla Lana, D., Donato, K., & de Andrade, S. (2017). Antifungals discovery: an insight into new strategies to combat antifungal resistance. *Letters in Applied Microbiology*, 66(1), 2-13.
- Gaba, B., Fazil, M., Khan, S., Ali, A., Baboota, S., & Ali, J. (2015). Nanostructured lipid carrier system for topical delivery of terbinafine hydrochloride. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 53(2), 147-159.
- Garcia-Rubio, R., de Oliveira, H. C., Rivera, J., & Trevijano-Contador, N. (2020). The Fungal Cell Wall: Candida, Cryptococcus, and Aspergillus Species. *Frontiers in Microbiology*, 10.
- Garnaud, C., & Cornet, M. (2020). Membrane et paroi fongiques : des rôles clés dans la résistance aux antifongiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(519), 50-58.
- 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.
- Gow, N. A. R., & Yadav, B. (2017). Microbe Profile: Candida albicans: a shape-changing, opportunistic pathogenic fungus of humans. *Microbiology*, 163(8), 1145-1147.
- Greer, N. D. (2003). Voriconazole: The Newest Triazole Antifungal Agent. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 16(2), 241-248.
- Grossman, N. T., Chiller, T. M., & Lockhart, S. R. (2014). Epidemiology of Echinocandin Resistance in Candida. *Current Fungal Infection Reports*, 8(4), 243-248.
- Guillot, J., & Dannaoui, E. (2016). La résistance aux antifongiques : importance en médecine humaine et vétérinaire. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 4, 314.
- Hammad, N. M., El Badawy, N. E., Ghramh, H. A., & Al Kady, L. M. (2018). Mannose-Binding Lectin: A Potential Therapeutic Candidate against Candida Infection. *BioMed Research International*, 2018, 1-8.

- Harsanyi, A., Conte, A., Pichon, L., Rabion, A., Grenier, S., & Sandford, G. (2017). One-Step Continuous Flow Synthesis of Antifungal WHO Essential Medicine Flucytosine Using Fluorine. *Organic Process Research & Development*, 21(2), 273-276.
- Hasim, S., & Coleman, J. J. (2019). Targeting the fungal cell wall: current therapies and implications for development of alternative antifungal agents. *Future Medicinal Chemistry*, 11(8), 869-883.
- Hay, R. J. (1999). *The management of superficial candidiasis*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 40(6), S35–S42.
- Head, S. A., Shi, W., Zhao, L., Gorshkov, K., Pasunooti, K., Chen, Y., Deng, Z., Li, R. J., Shim, J. S., Tan, W., Hartung, T., Zhang, J., Zhao, Y., Colombini, M., & Liu, J. O. (2015). Antifungal drug itraconazole targets VDAC1 to modulate the AMPK/mTOR signaling axis in endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(52), E7276-E7285.
- Hüttel, W. (2020). Echinocandins: structural diversity, biosynthesis, and development of antimycotics. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 105(1), 55-66.
- Inamadar, A., & Shivanna, R. (2017). Clinical failure of antifungal therapy of dermatophytoses: Recurrence, resistance, and remedy. *Indian Journal of Drugs in Dermatology*, 3(1), 1-3.
- Jensen, R. H., Astvad, K. M. T., Silva, L. V., Sanglard, D., Jørgensen, R., Nielsen, K. F., Mathiasen, E. G., Doroudian, G., Perlin, D. S., & Arendrup, M. C. (2015). Stepwise emergence of azole, echinocandin and amphotericin B multidrug resistance in vivo in *Candida albicans* orchestrated by multiple genetic alterations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(9), 2551-2555.
- Johnson, L. B., & Kauffman, C. A. (2003). *Voriconazole: A New Triazole Antifungal Agent*. *Clinical Infectious Diseases*, 36(5), 630–637.
- Jose, R. L., Savio, Jayanthi.(2017).Candidemia isolates, identification and antifungal susceptibility testing: a study from a tertiary care centre. *Indian J Microbiol Res*. 4(4), 464-467.
- Kallel, A., Rabhi, I., Abdellatif, S., Bellakhal, S., Ladeb, S., Ben-Hassen, A., Fakhfakh, N., Belhadj, S., & Kallel, K. (2016). Complexe *Candida parapsilosis* : résultats préliminaires de l'identification moléculaire de 26 souches. *Journal de Mycologie Médicale*, 26(1), 67.

- Kanafani, Z. A., & Perfect, J. R. (2008). Resistance to Antifungal Agents: Mechanisms and Clinical Impact. *Clinical Infectious Diseases*, 46(1), 120-128.
- Kato, H., Iizawa, Y., Nakamura, K., Gyoten, K., Hayasaki, A., Fujii, T., Murata, Y., Tanemura, A., Kuriyama, N., Azumi, Y., Kishiwada, M., Mizuo, S., Usui, M., Sakurai, H., & Isaji, S. (2018). The Critical Role of Biliary Candidiasis in Development of Surgical Site Infections after Pancreatoduodenectomy: Results of Prospective Study Using a Selective Culture Medium for Candida Species. *BioMed Research International*, 2018, 1-8.
- Kempf, E., Scotté, F., & Krakowski, I. (2011). Mucites et candidoses. *Oncologie*, 13(7), 429-436.
- Kim, E. J., Lee, E., Kwak, Y. G., Yoo, H. M., Choi, J. Y., Kim, S. R., Shin, M. J., Yoo, S. Y., Cho, N. H., & Choi, Y. H. (2020). Trends in the Epidemiology of Candidemia in Intensive Care Units From 2006 to 2017: Results From the Korean National Healthcare-Associated Infections Surveillance System. *Frontiers in Medicine*, 7.
- Krishnasamy, L., Krishnakumar, S., Kumaramanickavel, G., & Saikumar, C. (2018). Molecular Mechanisms of Antifungal Drug Resistance in Candida Species. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. Published.
- Ksiezopolska, E., & Gabaldón, T. (2018). Evolutionary Emergence of Drug Resistance in Candida Opportunistic Pathogens. *Genes*, 9(9), 461.
- Łagowski, D., Gnat, S., Nowakiewicz, A., Osińska, M., & Dyla, M. (2020). Intrinsic resistance to terbinafine among human and animal isolates of Trichophyton mentagrophytes related to amino acid substitution in the squalene epoxidase. *Infection*, 48(6), 889-897.
- Lee, Y., Puumala, E., Robbins, N., & Cowen, L. E. (2020). Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in Candida albicans and Beyond. *Chemical Reviews*, 121(6), 3390-3411.
- Lemke, A., Kiderlen, A. F., & Kayser, O. (2005). Amphotericin B. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 68(2), 151-162.
- Leoffler, J., & Stevens, D. A. (2003). Antifungal Drug Resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 36(Supplement\_1), S31-S41.

- Loyse, A., Dromer, F., Day, J., Lortholary, O., & Harrison, T. S. (2013). Flucytosine and cryptococcosis: time to urgently address the worldwide accessibility of a 50-year-old antifungal. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(11), 2435-2444.
- Lule, V. K., Garg, S., Tomar, S. K., Khedkar, C. D., & Nalage, D. N. (2016). Food Intolerance: Lactose Intolerance. dans: *Encyclopedia of Food and Health*, Ed: Benjamin Caballero, Paul M. Finglas, Fidel Toldrá, (Elsevier Ltd), 43–48.
- Maertens, J. (2004). History of the development of azole derivatives. *Clinical Microbiology and Infection*, 10, 1-10.
- Martins, N., Ferreira, I. C. F. R., Barros, L., Silva, S., & Henriques, M. (2014). Candidiasis: Predisposing Factors, Prevention, Diagnosis and Alternative Treatment. *Mycopathologia*, 177(5-6), 223-240.
- Maubon, D., Morio, F. (2018). Résistance des micromycètes aux antifongiques. *EMC-Maladies infectieuses*, 16(1), 1-14
- Mayr, A., Aigner, M., & Lass-Flörl, C. (2011). Anidulafungin for the treatment of invasive candidiasis. *Clinical Microbiology and Infection*, 17, 1-12.
- Mesa-Arango, A. C., Scorzoni, L., & Zaragoza, O. (2012). It only takes one to do many jobs: Amphotericin B as antifungal and immunomodulatory drug. *Frontiers in Microbiology*, 3.
- Mohamed, A. A., Lu, X. L., & Mounmin, F. A. (2019). Diagnosis and Treatment of Esophageal Candidiasis: Current Updates. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019, 1-6.
- Montravers, P., Chtere, V., Augustin, P., & Etchegoyen, L. (2008). *Nouvelles approches thérapeutiques des infections fongiques : place des nouvelles molécules. Antibiotiques*, 10(1), 25–34.
- Morace, G., Perdoni, F., & Borghi, E. (2014). Antifungal drug resistance in *Candida* species. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2(4), 254-259.
- Morio, F., Le Pape, P. (2014). Résistance de *Candida* spp. aux antifongiques. dans chapitre 16 : Actualités Permanentes en Microbiologie Clinique, ed : Eska, 1-34
- Morris, M. I. (2009). *Posaconazole: A new oral antifungal agent with an expanded spectrum of activity. American Journal of Health-System Pharmacy*, 66(3), 225–236.
- Musa, K., A Ahmed, M., NM Shahpudin, S., ZM Kamal, L., Sandai, R., Tabana, Y., & Sandai, D. (2018). Resistance of *Candida glabrata* to drugs and the host immune system. *Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 3(3).

- Naglik, J. R., Challacombe, S. J., & Hube, B. (2003). Candida albicans Secreted Aspartyl Proteinases in Virulence and Pathogenesis. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 67(3), 400-428.
- Naito, Y., Yoshikawa, T., Oyamada, H., Tainaka, K., Morita, Y., Kogawa, T., ... Kondo, M. (1988). Esophageal candidiasis. *Gastroenterologia Japonica*, 23(4), 363–370.
- Nannotte, A. C. (2018). Les Antifongiques azolés dans le chapitre 14 : *Pharmacologie des anti-infectieux*, Elsevier Masson SAS
- Nett, J. E., & Andes, D. R. (2016). Antifungal Agents. *Infectious Disease Clinics of North America*, 30(1), 51–83.
- Nguyen, T. N. Y., Matangkasombut, O., & Ritprajak, P. (2018). Differential dendritic cell responses to cell wall mannan of *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, and *Candida dubliniensis*. *Journal of Oral Science*, 60(4), 557-566.
- Nivoix, Y., Levêque, D., Herbrecht, R., Ubeaud-Séquier, G. (2018). « Traitement des infections fongiques invasives et superficielles ». dans le chapitre 51 : *Pharmacie clinique et thérapeutique*, Elsevier Masson SAS, 893-924
- Nobile, C. J., & Johnson, A. D. (2015). Candida albicans Biofilms and Human Disease. *Annual Review of Microbiology*, 69(1), 71-92.
- Nucci, M., & Perfect, J. (2008). When Primary Antifungal Therapy Fails. *Clinical Infectious Diseases*, 46(9), 1426-1433.
- Owens, Jamekia N., Skelley, Jessica W., Kyle, Jeffrey A. (2010). The Fungus among Us: An Antifungal Review. *Us Pahrn*, 35(8), 44-56
- Pais, P., Galocha, M., Viana, R., Cavalheiro, M., Pereira, D., & Teixeira, M. C. (2019). Microevolution of the pathogenic yeasts *Candida albicans* and *Candida glabrata* during antifungal therapy and host infection. *Microbial Cell*, 6(3), 142-159.
- Pappas, P. G., Lionakis, M. S., Arendrup, M. C., Ostrosky-Zeichner, L., & Kullberg, B. J. (2018). Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1).
- Patil, A., & Majumdar, S. (2017). Echinocandins in antifungal pharmacotherapy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 69(12), 1635-1660.
- Paulovičová, L., Paulovičová, E., Karelin, A. A., Tsvetkov, Y. E., Nifantiev, N. E., & Bystrický, S. (2015). Immune cell response to *Candida* cell wall mannan derived branched  $\alpha$ -oligomannoside conjugates in mice. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 48(1), 9–19.

- Pemán, J., Salavert, M., Cantón, E., Jarque, I., Romá, E., Zaragoza, R., Viudes, N., & Gobernado, M. (2006). Voriconazole in the management of nosocomial invasive fungal infections. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2(2), 129-157.
- Perlin, D. S. (2015). Echinocandin Resistance in *Candida*. *Clinical Infectious Diseases*, 61(suppl\_6), S612-S617.
- Perlin, D. S., Rautemaa-Richardson, R., & Alastruey-Izquierdo, A. (2017). The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(12), e383–e392.
- Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ. Geographic variation in the susceptibilities of invasive isolates of *Candida glabrata* to seven systemically active anti-fungal agents: a global assessment from the ARTEMIS Antifungal Surveillance Program conducted in 2001 and 2002. *J Clin Microbiol* 2004;42:3142—6.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, et al. In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and four licensed systemic anti-fungal agents against *Candida* species infrequently isolated from blood. *J Clin Microbiol* 2003;41:78—83.
- Pfaller, M. A. (2012). Antifungal Drug Resistance: Mechanisms, Epidemiology, and Consequences for Treatment. *The American Journal of Medicine*, 125(1), S3-S13.
- Pilmis, B., Lopes, A., Lortholary, O., & Charlier, C. (2013). *Les échinocandines : mise au point. Journal Des Anti-Infectieux*, 15(2), 83–94.
- Poulain, D. (1990). *Candidoses : bases moléculaires de l'adaptation parasitaire de protistes pathogènes opportunistes. Annales de Parasitologie Humaine et Comparée*, 65, 125–130.
- Poulain, D. (2013). *Candida albicans, plasticité et pathogénie. Revue Francophone Des Laboratoires*, 2013(450), 37–46.
- Prasad, R., Nair, R., & Banerjee, A. (2019). *Multidrug transporters of Candida species in clinical azole resistance. Fungal Genetics and Biology*, 103252.
- Prasad, R., Shah, A. H., & Rawal, M. K. (2016). *Antifungals: Mechanism of Action and Drug Resistance. Yeast Membrane Transport*, 327–349.
- Rabah, R., Rupski, Haas, (1998). Arteritis and fatal subarachnoid hemorrhage complicating occult *Candida* meningitis: unusual presentation in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med*, 122(11), 1030-1033.

- Ramos, L. S., Branquinha, M. H., & Santos, A. L. S. (2016). Different classes of hydrolytic enzymes produced by multidrug-resistant yeasts comprising the *Candida haemulonii* complex. *Medical Mycology*, 55(2), 228-232.
- Reyna-Beltrán, E., Isaac Bazán Méndez, C., Iranzo, M., Mormeneo, S., & Pedro Luna-Arias, J. (2019). *The Cell Wall of Candida albicans: A Proteomics View. Candida Albicans*.
- Ripert, C. (2013). *Mycologie médicale 5<sup>ème</sup>* (Lavoisier), Paris.
- Robbins, N., Caplan, T., & Cowen, L. E. (2017). Molecular Evolution of Antifungal Drug Resistance. *Annual Review of Microbiology*, 71(1), 753-775.
- Ruhnke, M., Rickerts, V., Cornely, O. A., Buchheidt, D., Glöckner, A., Heinz, W., ... Groll, A. H. (2011). *Diagnosis and therapy of Candida infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. Mycoses*, 54(4), 279–310.
- Ruiz-Herrera, J., Victoria Elorza, M., Valentín, E., & Sentandreu, R. (2006). Molecular organization of the cell wall of *Candida albicans* and its relation to pathogenicity. *FEMS Yeast Research*, 6(1), 14-29.
- Ryder, N. S., & Mieth, H. (1992). *Allylamine Antifungal Drugs. Current Topics in Medical Mycology*, 158–188.
- Sang, Y. B.; Suh, M. K.; Ha, J. Y.; & Kim, H. (2015). Antifungal Susceptibility Testing with Etest for *Candida* Species Isolated from Patient with Oral Candidiasis *Annals of Dermatology*. 27(6), 715;
- Sanguinetti, M., Posteraro, B., & Lass-Flörl, C. (2015). Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses*, 58, 2-13.
- Sardi, J. C. O., Mendes Giannini, M. J. S., Bernardi, T., Scorzoni, L., & Fusco-Almeida, A. M. (2013). *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *Journal of Medical Microbiology*, 62(1), 10–24.
- Scorzoni, L., de Paula e Silva, A. C. A., Marcos, C. M., Assato, P. A., de Melo, W. C. M. A., de Oliveira, H. C., Costa-Orlandi, C. B., Mendes-Giannini, M. J. S., & Fusco-Almeida, A. M. (2017). Antifungal Therapy: New Advances in the Understanding and Treatment of Mycosis. *Frontiers in Microbiology*, 08.
- Seghir, A; Boucherit-Otmani, Z; Belkherroubi-Sari, L; Boucherit, K. (2014). *Journal de Mycologie Médicale* .24,e179-e184.



- Selvaraj,S;Pramodhini,S;Shanmugam,J;Bhuvaneshwar,D.(2018).Indian Journal of Microbiology Research.5(1),106-109.
- Sem, X., Le, G. T. T., Tan, A. S. M., Tso, G., Yurieva, M., Liao, W. W. P., Lum, J., Srinivasan, K. G., Poidinger, M., Zolezzi, F., & Pavelka, N. (2016).  $\beta$ -glucan Exposure on the Fungal Cell Wall Tightly Correlates with Competitive Fitness of *Candida* Species in the Mouse Gastrointestinal Tract. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 6.
- Seneviratne, C., Jin, L., & Samaranayake, L. (2008). Biofilm lifestyle of *Candida*: a mini review. *Oral Diseases*, 14(7), 582-590.
- Sheehan, D. J., Hitchcock, C. A., & Sibley, C. M. (1999). Current and Emerging Azole Antifungal Agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(1), 40-79.
- Sheikh, N., Jahagirdar, V., Kothadia, S., and Nagoba, B. (2013). Antifungal drug resistance in *Candida* species. *Eur. J. Gen. Med.* 10, 254–258.
- Silva, S., Negri, M., Henriques, M., Oliveira, R., Williams, D. W., & Azeredo, J. (2012). *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 36(2), 288–305.
- Spampinato, C., & Leonardi, D. (2013). *Candida* Infections, Causes, Targets, and Resistance Mechanisms: Traditional and Alternative Antifungal Agents. *BioMed Research International*, 2013, 1-13.
- Staib, P., & Morschhäuser, J. (2007). Chlamydospore formation in *Candida albicans* and *Candida dubliniensis*? an enigmatic developmental programme. *Mycoses*, 50(1), 1-12.
- Stark, J., & Tan, H. S. (2003). Natamycin. *Food Preservatives*, 179-195.
- Talapko, J., Juzbašić, M., Matijević, T., Pustijanac, E., Bekić, S., Kotris, I., & Škrlec, I. (2021). *Candida albicans*—The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *Journal of Fungi*, 7(2), 79.
- Toubas, D. (2013). Epidémiologie des candidoses invasives. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2013(450), 27-36.
- Tsega, A., & Mekonnen, F. (2019). Prevalence, risk factors and antifungal susceptibility pattern of *Candida* species among pregnant women at Debre Markos Referral Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19(1).

- Vandeputte, P., Ferrari, S., & Coste, A. T. (2012). Antifungal Resistance and New Strategies to Control Fungal Infections. *International Journal of Microbiology*, 2012, 1-26.
- Vardanyan, R., & Hruby, V. (2016). *Antifungal Drugs. Synthesis of Best-Seller Drugs*, 677–686.
- Vazquez, J. A., & Sobel, J. D. (2006). *Reviews Of Anti-infective Agents: Anidulafungin: A Novel Echinocandin. Clinical Infectious Diseases*, 43(2), 215–222.
- Vermes, A. (2000). Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46(2), 171-179.
- Vigiúé-Vallanet, C.(2005).Les mycoses génales vulvo-vaginal candidiasis. *Correspondances en pelvi-périnéologie*,5(1),20-27.
- Volpon, L., & Lancelin, J. M. (2002). Solution NMR structure of five representative glycosylated polyene macrolide antibiotics with a sterol-dependent antifungal activity. *European Journal of Biochemistry*, 269(18), 4533-4541.
- Walker, G. M., & White, N. A. (2011).Introduction to Fungal Physiology. Dans: Kavanagh, K. (Ed), *Fungi: Biology and Applications* (pp. 1-36). West Sussex, UK: John Wiley and Sons Ltd
- Wasmann, R. E., Muilwijk, E. W., Burger, D. M., Verweij, P. E., Knibbe, C. A., & Brüggemann, R. J. (2017). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Micafungin. *Clinical Pharmacokinetics*, 57(3), 267-286.
- Weems, J. J. (1992). *Candida parapsilosis: Epidemiology, Pathogenicity, Clinical Manifestations, and Antimicrobial Susceptibility. Clinical Infectious Diseases*, 14(3), 756-766.
- Welscher, Y.M.T.,M.T.,Napel,H.H.T.,Balagué,M.M.,Souza,C.M.,Riezman,H.,de Krujff,B;,&Breukink,E.(2008).Natamycin Blocks Fungal Growth by Binding Specifically to Ergosterol without Permeabilizing the Membrane.*Journal of Biological Chemistry* ,283(10),6393-6401.
- Wood, A. J., Como, J. A., & Dismukes, W. E. (1994). Oral Azole Drugs as Systemic Antifungal Therapy. *New England Journal of Medicine*, 330(4), 263-272.
- Xiang, M. J., Liu, J. Y., Ni, P. H., Wang, S., Shi, C., Wei, B., Ni, Y. X., & Ge, H. L. (2013). Erg11 mutations associated with azole resistance in clinical isolates of *Candida albicans*. *FEMS Yeast Research*, 13(4), 386-393.

- Yapar, N. (2014). Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 95.
- Yoshida, I., Saito, A. M., Tanaka, S., Choi, I., Hidaka, M., Miyata, Y., Inoue, Y., Yamasaki, S., Kagoo, T., Iida, H., Niimi, H., Komeno, T., Yoshida, C., Tajima, F., Yamamoto, H., Takase, K., Ueno, H., Shimomura, T., Sakai, T., . . . Nagai, H. (2020). Intravenous itraconazole compared with liposomal amphotericin B as empirical antifungal therapy in patients with neutropaenia and persistent fever. *Mycoses*, 63(8), 794-801.
- Zavrel, M., Esquivel, B. D., & White, T. C. (2017). *The Ins and Outs of Azole Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms of Transport. Handbook of Antimicrobial Resistance*, 423–452.
- Zhang, X., Li, T., Chen, X., Wang, S., & Liu, Z. (2018). Nystatin enhances the immune response against *Candida albicans* and protects the ultrastructure of the vaginal epithelium in a rat model of vulvovaginal candidiasis. *BMC Microbiology*, 18(1).
- Zotchev, S. (2003). Polyene Macrolide Antibiotics and their Applications in Human Therapy. *Current Medicinal Chemistry*, 10(3), 211-223.