

**République Algérienne Démocratique Et Populaire**

**Ministère De L'Enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique**

**Université Abou-Bekr Belkaid - Tlemcen-**



Faculté des sciences de la nature et de la vie, des sciences

De la terre et de l'univers

Département de Biologie

Laboratoire

Antibiotiques Antifongiques : Physico-Chimie, Synthèse Et Activité Biologique

**Mémoire présentée par**

**M<sup>elle</sup> LAHOUEL TOURIA**

En vue de l'obtention du

**Diplôme de Master**

En Sciences Biologiques

**Option : Biochimie**

**INFECTIONS FONGIQUES ET ANTIFONGIQUES :  
SITUATION EN ALGÉRIE**

Setenue le 07/07/2021 Devant le jury :

**Présidente** Mme Boucherit-Atmani Zahia

Professeur Université de Tlemcen

**Encadreur** Mr Seddiki Sidi Mohammed Lahbib

MCA Centre universitaire de Naâma

**Examineur** Mr Sghir Abdelfettah

MCA Centre universitaire de Tlemcen

**Année Universitaire : 2020-2021**

# *Dédicaces*



*À la mémoire de mes chers parents. Que Dieu accueille leurs âmes dans son vaste paradis.*

*À ma chère et tendre grande mère, nul mot ne parviendra jamais à exprimer l'amour que je porte, ton amour, ta patience, ton encouragement et tes prières ont été pour moi le gage de la réussite.*

*J'espère que ce travail soit à tes yeux fruit de tes efforts et un témoignage de ma profonde affection, qu'Allah te bénisse et t'alloue bonne santé, bonheur et longue vie afin que je puisse à mon tour te combler.*

*À mon père biologique et sa femme, à mes frères pour leurs précieux encouragements, à mes sœurs, ses maries et ses enfants,*

*À mon amie Fatima, je la remercie beaucoup de m'avoir aidée durant cette année, à mes collègues et à toutes les personnes qui m'ont aidé dans ce travail.*



**Touria**



# Remerciements

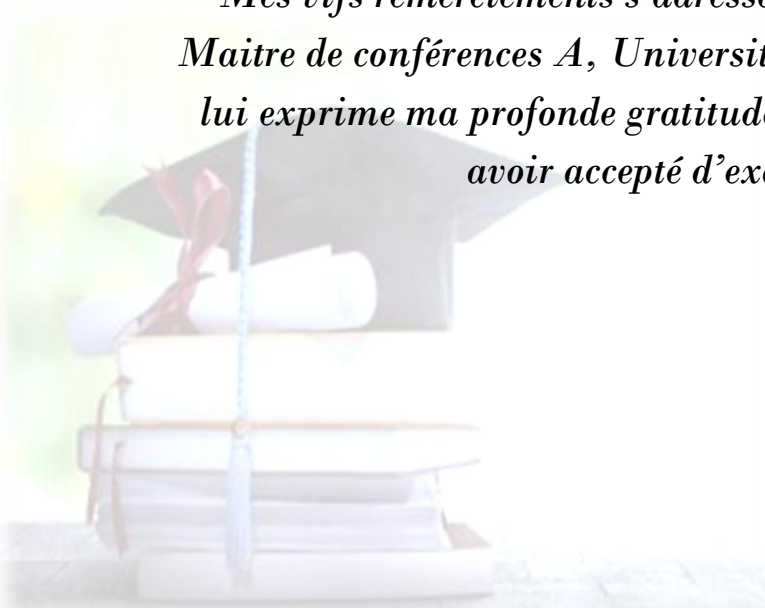


*Tout d'abord, je remercie Dieu de m'avoir donné la volonté, la force et le courage pour surmonter tous les obstacles et toutes les difficultés durant mes années d'étude et de m'avoir éclairée le chemin afin de réaliser ce travail.*

*Je tiens à exprimer mes remerciements à mon encadreur Mr Seddiki Sidi Mohammed Lahbib Maître de conférence A au centre universitaire de Naâma pour l'intéressant sujet qu'il m'a proposé, pour son soutien, ses conseils, sa sympathie, sa disponibilité tout au long de la réalisation de ce travail et pour toutes les corrections et les orientations apportées, je veux lui exprimer ma gratitude.*

*Je tiens à exprimer également mes sincères remerciements à Mme Boucherit-Atmani Zahia, professeur au département de biologie, faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers, Université Abou-bekr Belkaid de Tlemcen. Je la remercie pour son soutien et son encouragement. Je la remercie encore une fois d'avoir accepté de présider ce jury.*

*Mes vifs remerciements s'adressent aussi à Mr Seghir Abdelfettah, Maître de conférences A, Université Abou-bekr Belkaid de Tlemcen, Je lui exprime ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance pour avoir accepté d'examiner ce mémoire.*



إلى جانب الالتهابات البكتيرية ، تحتل العدوى الفطرية في الجزائر حاليًا مكانًا مهمًا ، لا سيما في المرضى الذين يعانون من نقص المناعة. الخمائر والفطريات الخيطية هي العوامل التي تمثل سببًا رئيسيًا لهذه العدوى التي يصعب علاجها غالبًا بمضادات الفطريات التقليدية. تعتبر مقاومة مضادات الفطريات ظاهرة تمثل مشكلة كبيرة في الجزائر ، وهي من الأسباب الرئيسية للوفاة. هذا العمل عبارة عن بحث ببيوغرافي عن دراسات ومسوحات وبائية أجريت على مستوى بعض المستشفيات الجامعية في الجزائر. إنه يجمع نتائج عينات العلاجات المضادة للفطريات والمقاومة الملحوظة فيما يتعلق بالجزئيات المستخدمة في الأقسام المختلفة. الكلمات المفتاحية: عدوى فطرية ، مضادات فطريات ، مقاومة ، الجزائر.

## Résumé

À coté des infections bactériennes, les infections fongiques en Algérie occupent actuellement une place importante, en particulier chez les patients immunodéprimés. Les levures et les champignons filamenteux sont les agents qui représentent une cause majeure de ces infections souvent difficile à traiter avec les antifongiques conventionnels. La résistance aux antifongiques est un phénomène qui représente un problème majeur en Algérie, c'est l'une des principales causes de décès. Ce travail est une recherche bibliographique sur les études et les enquêtes épidémiologiques menées au niveau de quelques CHU en Algérie. Il rassemble les résultats des prélèvements des traitements antifongiques et de la résistance notée vis-à-vis des molécules utilisées dans les différents services.

**Mots clés :** infection fongique, antifongiques, résistance, Algérie.

## Abstract

Along with bacterial infections, fungal infections in Algeria currently occupy an important place, in particular in immunocompromised patients. Yeasts and filamentous fungi are the agents that represent a major cause of these infections, which are often difficult to treat with conventional antifungals. Antifungal resistance is a phenomenon that represents a major problem in Algeria, it is one of the main causes of death. This work is a bibliographic research on studies and epidemiological surveys carried out at the level of some university hospitals in Algeria. It brings together the results of the samples of antifungal treatments and the resistance noted with respect to the molecules used in the various departments.

**Keywords:** fungal infection, antifungals, resistance, Algeria.

## Table des matières

<i>Dédicace</i> .....	
<i>Remerciement</i> .....	
<i>Résumé</i> .....	
<i>Liste de figures</i> .....	
<i>Liste des tableaux</i> .....	
<i>Introduction</i> .....	1
<i>Chapitre I :Les antifongiques</i> .....	2
1. Définition.....	3
2. Classification .....	3
2.1 Les polyènes .....	4
2.1.1 Historique .....	5
2.1.2 Structure.....	5
2.1.3 Mode d'action et spectre d'activité .....	6
2.2 Les azolés .....	7
2.2.1 Historique .....	7
2.2.2 Structure.....	7
2.2.3 Mode d'action et spectre d'activité .....	8
2.3 Les échinocandines .....	10
2.3.1 Historique .....	10
2.3.2 Structure.....	10
2.3.3 Mode d'action et spectre d'activité .....	10
2.4 Les fluoropyrimidines .....	11
2.4.1 Historique .....	11
2.4.2 Structure.....	11
2.4.3 Mode d'action et spectre d'activité .....	12
<i>Chapitre II :Résistance aux antifongiques</i> .....	13
1.Généralité.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2. Types de résistance .....	14

2.1	Résistance primaire (intrinsèque) .....	14
2.2	Résistance secondaire (acquise).....	14
2.3	Résistance clinique.....	15
3.	Mécanismes de résistances .....	15
3.1	Résistance aux polyènes .....	15
3.2	Résistance aux azolés .....	16
3.2.1	Altération de la cible des azolés.....	16
3.2.2	Surexpression de la cible des azolés (14 $\alpha$ -déméthylase).....	16
3.2.3	Déviation de la voie de biosynthèse des stérols .....	16
3.2.4	Expression des transporteurs d'efflux .....	17
3.3	Résistance à la 5- fluorocytosine .....	17
3.4	Résistance aux échinocandines .....	17
4.	Détection de la résistance .....	18
4.1	Définition.....	18
4.2	Indication et fiabilité de l'antifongigramme .....	18
4.3	Techniques d'antifongigramme .....	19
4.3.1	Techniques de références.....	19
4.3.2	Techniques alternatives .....	20
5.	Epidémiologie.....	21
	<i>Chapitre III :Antifongiques en Algérie</i> .....	24
1.	Profil de pays .....	25
2.	Infections fongiques .....	25
3.	Antifongiques en Algérie .....	28
4.	Résistance en Algérie.....	29
5.	Rôle de biofilm dans la résistance .....	31
	<i>Conclusion</i> .....	33
	<i>Référence bibliographique</i> .....	35

## Liste des figures

Figure N°1 : Sites d'actions des antifongiques (Million, 2006) .....	4
Figure N° 2 : Structure chimique de l'amphotericine B .....	6
Figure N° 3 : Structures respectives de triazolé et d'un imidazole .....	8
Figure N° 4 : Mode d'action des azolés (Dupont, 2001) .....	9
Figure N°5 : Structure chimique de Caspofungine .....	10
Figure N° 6 : Structure chimique de la 5-fluorocytosine et la 5-fluorouracile .....	11
Figure N° 7 : Méthode de microdilution .....	20
Figure N° 8 : Bandelette E-test® (BioMérieux) .....	21
Figure N°9 : Aspect d'une teigne chez un enfant .....	26
Figure N°10 : étapes de formation d'un biofilm microbien (Monore, 2007) .....	31
FigureN°11 : Mécanismes de résistance des biofilms fongiques (Ramage et al, 2012) .....	32

## Liste des Tableaux

Tableau 1: Principales techniques d'antifongigramme .....	19
---	----



---

# **Introduction**

---

L'incidence des infections fongiques a augmenté de façon dramatique au cours des dernières décennies. Ces infections sont associées à une élévation significative de la morbidité et de la mortalité des patients hospitalisés (Blanchet al., 2004). Le traitement des infections fongiques repose sur l'utilisation de molécules appartenant à 4 familles. Celles-ci agissent selon trois mécanismes cellulaires ; les polyènes et les dérivés azolés agissent au niveau de l'ergostérol, principal composant de la membrane plasmique des champignons, les échinocandines perturbent la synthèse de la paroi fongique en inhibant l'enzyme responsable de la synthèse de certains polysaccharides pariétaux et enfin, les fluocytosines analogues des bases pyrimidiques, inhibent la croissance fongique en perturbant la synthèse protéique et la réplication de l'ADN.

L'utilisation intensive de ces molécules a conduit, malheureusement, à une augmentation de l'incidence de la résistance aux antifongiques.

L'antifongogramme permet la détection de la résistance des agents pathogènes et l'évaluation des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) de divers antifongiques.

Ce travail est une recherche bibliographique sur les résultats de différentes études menées dans quelques CHU en Algérie. Il rassemble les données des enquêtes épidémiologiques de prélèvements effectués et les souches fongiques isolées ainsi que les résultats des tests d'antifongogrammes. Il vise à cerner le problème de la propagation et la résistance des agents pathogènes fongiques.

---

# **Chapitre I**

## **Les antifongiques**

---

## 1. Définition

Les infections fongiques (mycoses) sont dues aux champignons microscopiques, elles persistent et touchent fréquemment la peau, les cheveux et les ongles. Les molécules antifongiques constituent un arsenal thérapeutique de lutte contre ces infections. Les antifongiques sont des médicaments possédant la capacité de traiter les mycoses locales ou profondes, elles exercent une action fongicide ou fongistatique. Les fongicides sont des antifongiques qui détruisent les champignons susceptibles de se développer, alors que les fongistatiques sont considérés comme des antifongiques qui limitent leur développement (**Chabasse et al., 1999**).

## 2. Classification

Les antifongiques sont regroupés en plusieurs groupes selon leurs structures chimiques, leurs voies d'administrations, leurs origines et leurs modes d'actions.

Selon l'origine, les agents antifongiques sont classés en deux groupes ;les antifongiques naturels et ceux de synthèses. L'amphotéricine B, la Nystatine et la Griséofulvine sont synthétisés à partir de microorganismes ; cependant, le 5-fluorocytosine et les dérivés azolés sont issus de procédés chimiques.

Par ailleurs, il y'a des antifongiques à action locale, destinés contre les mycoses superficielles (peau et muqueuses), et des antifongiques systémiques, réservés au traitement des infections profondes et invasives.

Selon leur mode d'action, il existe quatre grands groupes d'antifongiques, les polyènes, les azolés, les échinocandines et les fluoropyrimidines (**Alfandari, 2009**). Parmi ces molécules, on distingue celles qui agissent sur la paroi cellulaires (échinocandines), celles qui agissent sur la membrane plasmique (polyènes, azolés) et d'autres qui agissent sur les acides nucléiques (fluoropyrimidines)(Figure N°1).

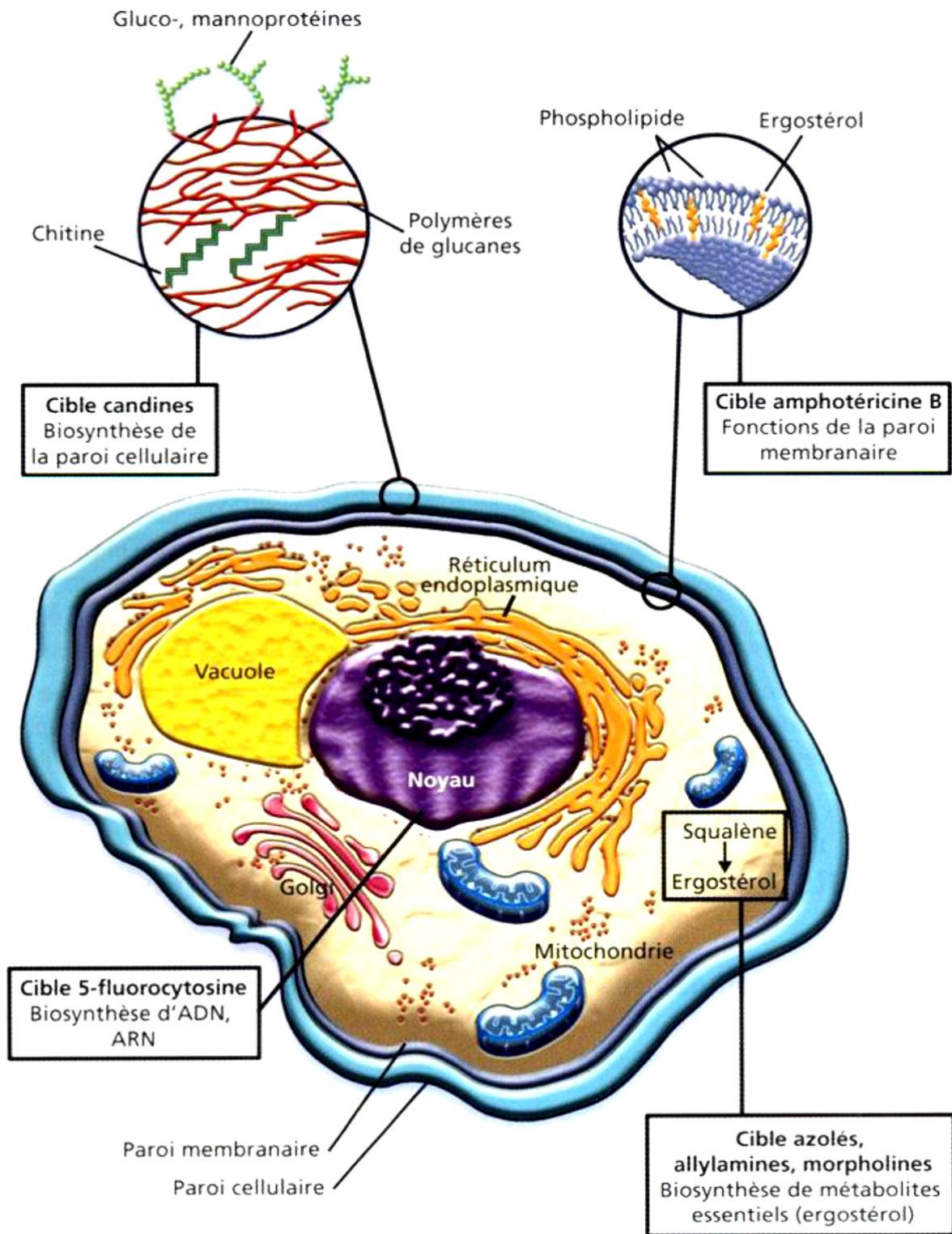


Figure N°1 : Sites d'action des antifongiques (Million, 2006)

## 2.1 Les polyènes

### 2.1.1 Historique

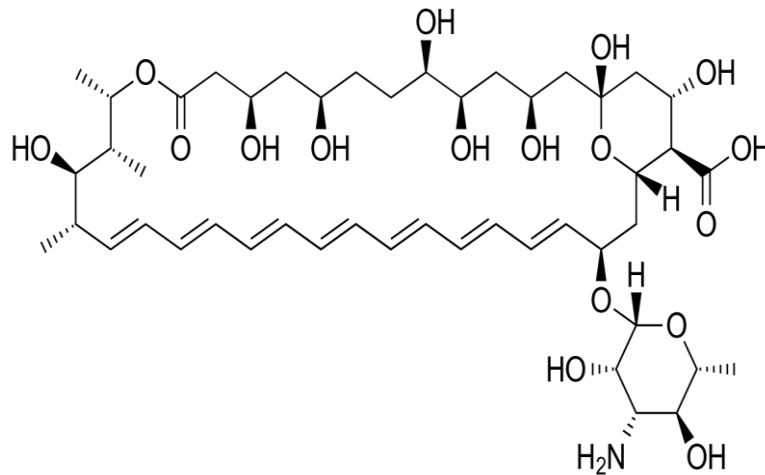
Selon Zotchev(2003), Il existe plus de 200 molécules appartenant à la classe chimique des polyènes, la plupart sont isolées chez des bactéries de genre *Streptomyces*. Les trois principaux polyènes utilisés en clinique sont l'amphotéricineB (AmB), la nystatine et la natamycine.

En 1950, Hazen et Brown ont découvert la nystatine, qui est produite par *Streptomyces noursei*, une bactérie filamenteuse isolée d'un prélèvement de sol. Puis, en 1959, Dutcher et ses collaborateurs isolent l'Amphotéricine B à partir de *Streptomyces nodosus*, prélevée d'un échantillon de sol de la rivière Orinoco au Vénézuéla (**Dutcher et al., 1959**). La natamycine, quant à elle ; est produite par *Streptomyces natalensis*.

La synthèse des polyènes par *Streptomyces* se fait par l'intermédiaire d'un cluster de gènes relativement bien conservés entre les différentes espèces de ce genre. Ce cluster contient des gènes codant plusieurs polykétides synthétases, des transporteurs membranaires de type ABC, des enzymes à cytochrome P450 et des enzymes chargées de la synthèse et de l'attachement du groupement mycosamine (**Caffrey et al., 2001**). Bien que les polyènes puissent être synthétisés chimiquement (**Nicolaou et al., 1988**), ils sont encore produits aujourd'hui, pour des raisons économiques, à partir de cultures de *Streptomyces spp.*

### 2.1.2 Structure

Les polyènes sont des molécules organiques cycliques amphotères, caractérisés par un groupe chromophore, d'où provient leur nom(Figure N°2).Celui-ci est formé de plusieurs doubles liaisons conjuguées, d'où leur caractère amphotère. Le cycle a une face macrolactone hydrophobe et des groupements hydroxyles sur l'autre face qui est hydrophile (**Lemke et al., 2005**).



**Figure N° 2 :** Structure chimique de l'amphotéricine B

### 2.1.3 Mode d'action et spectre d'activité

Les polyènes agissent sur la membrane plasmique des champignons ; ils se fixent sur l'ergostérol, principal composant de la membrane plasmique, ce qui permet la formation des canaux transmembranaires et par conséquent, la rupture de l'intégrité de la membrane. Ceci conduit à une fuite des composants intracellulaires d'où et la lyse et la mort de la cellule (**Chapman et al., 2011**).

Malgré sa relative toxicité lorsqu'il est administré à forte dose ; L'amphotéricine B est le traitement de référence pour combattre les infections fongiques invasives, (**Ellis, 2002**). Ceci est principalement due au fait que les cas de résistances à cette molécule sont rares. Son spectre d'action s'étend à de nombreux levures et champignons filamenteux, il a une bonne activité sur *Candidas spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*...etc (**Calop et al., 2008**). Cette molécule est également utilisée comme un antiparasitaire de premier ordre pour le traitement des leishmanioses et certaines amibiases (**Lemke et al., 2005**).

La nystatine et la natamycine ont une action antifongique sur les champignons du genre *Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus* et *Fusarium*. La nystatine est utilisée pour le traitement des candidoses cutanées, œsophagiennes ou vaginales. La natamycine est employée pour le traitement des kératoses fongiques et des infections fongiques de la cornée (**Zotchev, 2003**).

## 2.2 Les azolés

### 2.2.1 Historique

La première activité antifongique d'un composé azolé, le benzimidazole, est publiée par Wooley en 1944. Après l'introduction du chlormidazole en 1958, les chercheurs s'intéressent aux potentialités antifongiques de cette classe de molécules (**Maertens, 2004**). En effet, Au début des années 60, plusieurs composés sont développés, notamment clotrimazole, miconazole et éconazole.

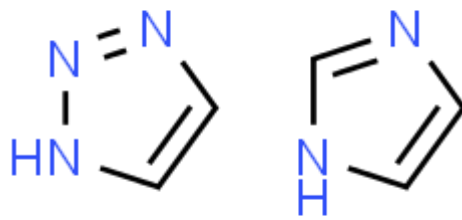
Le kétoconazole est le premier antifongique à usage systémique ; il est mis sur le marché en 1981. Il était le seul agent oral disponible pour le traitement des infections fongiques pendant de nombreuses années malgré une absorption très variable, une mauvaise tolérance digestive et de nombreuses interactions médicamenteuses avec l'absence de formulation parentérale (**Maertens, 2004**).

Le fluconazole est le premier triazolé autorisé sur le marché américain en 1990. Il est suivi, en 1992, par le développement de l'itraconazole dont l'absorption est variable et la tolérance digestive est limitée. Deux composés triazolés dits de « seconde génération », le voriconazole en 2002 et le posaconazole en 2006, sont mis sur le marché. Les molécules ayant une autorisation de mise sur le marché par la prise en charge des infections invasives sont toutes des triazolés ; notamment le fluconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole (**Pound et al., 2011**).

### 2.2.2 Structure

Les molécules azolés sont des molécules organiques cycliques lipophiles. Ils comprennent dans leur structure un imidazole ou un groupe triazolé relié à un carbone asymétrique (**Vandeputte et al., 2011**). Les imidazolés sont caractérisés par un hétérocycle à 5 atomes, dont 3 carbones et 2 azotes. Dans ce cycle, les atomes d'azote occupent la position une et trois. La structure de l'imidazole est présente dans différents éléments naturels tels que l'histidine, l'histamine et les acides nucléiques. Les triazolés possèdent, quant à eux, 3 atomes d'azote dans l'hétérocycle (**Odds et al., 2003**)(Figure N°3).





**Figure N° 3 :** Structures respectives de triazolé et d'imidazole

### 2.2.3 Mode d'action et spectre d'activité

Les antifongiques azolés ont pour cible d'action la membrane fongique, précisément la voie de biosynthèse de l'ergostérol, principal stérol de la membrane fongique.

Les azolés inhibent la lanostérol 14- $\alpha$  déméthylase, enzyme qui permet la transformation du lanostérol en ergostérol à cytochrome p450 et codée par le gène ERG11. L'inhibition est réalisée au niveau de la liaison de l'atome d'azote libre du cycle imidazolé ou triazolé à l'atome de fer de l'hème de l'enzyme (**Terril, 1999**).

Il en résulte alors une accumulation du 14- $\alpha$  méthylstérol et donc, une diminution de l'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique qui conduit à une inhibition de la croissance fongique (**Granier, 2000**) (Figure N° 4).

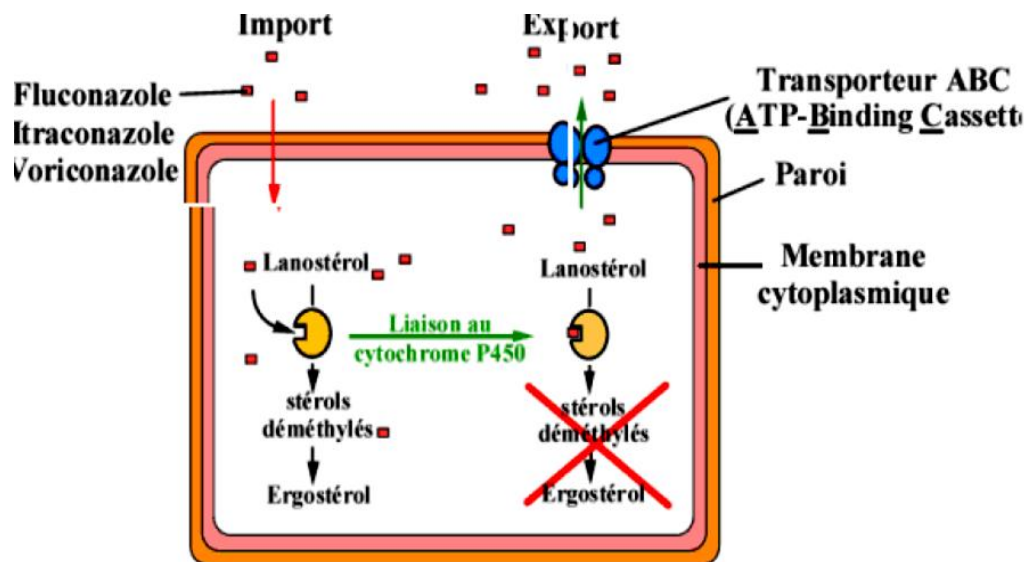


Figure N° 4 : Mode d'action des azolés (Dupont, 2001)

Les antifongiques de la famille des azolés présentent un large spectre d'activité et sont actifs sur la plupart des levures du genre *Candida*. Chacune des molécules azolés a des spécificités propres concernant certaines espèces de levures et de champignons filamenteux (Sabatelli et al., 2006).

Le Miconazole est actif sur les levures sauf *Candida glabrata* et les agents des mycoses exotique (Audonneau et Schmutz, 2001). Le kétoconazole est caractérisé par un large spectre, il est actif sur les champignons levuriformes tel que *Candida* à l'exception de *Candida glabrata*, *Histoplasma*, *Blastomyces* ainsi que sur les champignons filamenteux, la plupart des champignons dimorphiques (Dannaoui, 2009). Le fluconazole a un spectre d'activité plus étroit, limité essentiellement à *Candida* alors que certaines espèces y soient peu sensibles comme *Candida glabrata* ou naturellement résistantes comme *Candida krusei* (Dupont, 1996).

L'itraconazole possède un spectre d'activité globalement similaire au fluconazole mais élargi aux *Aspergillus*. Le voriconazole possède une activité importante sur la plupart des espèces de *Candida*, en particulier sur les espèces résistantes au fluconazole comme *Candida krusei* et sur de nombreux champignons filamenteux tel que *Aspergillus*, *Fusarium* et *Scedosporium* (Andes et al., 2011).

## 2.3 Les échinocandines

### 2.3.1 Historique

Les échinocandines représentent la classe d'antifongiques systémiques efficace de lutte contre les infections fongiques invasives (**Denning, 2002**). En effet, l'apparition de la caspofungine en 2001 (**Mallié et Bastide, 2001**), l'anidulafungine en 2007 et la micafungine en 2008 a changé le schéma thérapeutique antifongique (**Van, 2011**).

### 2.3.2 Structure

Les échinocandines sont des peptides cycliques à haut poids moléculaire, de structure apparentée, avec noyaux hexapeptides cycliques identiques et des chaînes aliphatiques de différentes tailles (**Turner et Current, 1997**) (Figure N°5).

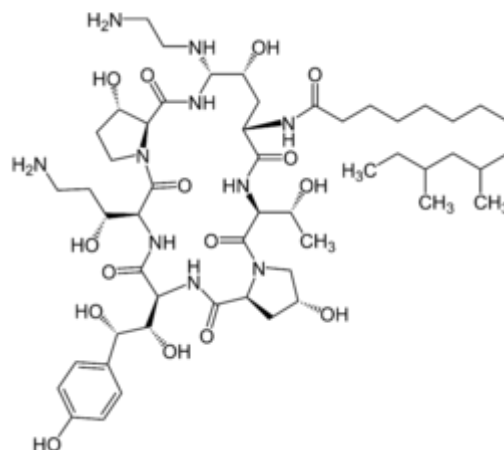


Figure N°5 : Structure chimique de Caspofungine

### 2.3.3 Mode d'action et spectre d'activité

Les échinocandines possèdent un mode d'action original. Ces lipopeptides ciblent la paroi fongique par l'inhibition non compétitive de la sous-unité catalytique FKsp de la  $\beta$ -(1-3)-glucane synthétase. Cette enzyme catalyse la polymérisation de l'uridine diphosphate glucose en  $\beta$ -(1-3)-glucane, un des composants structuraux responsables du maintien, de l'intégrité et de la rigidité de la paroi fongique (**Kurtz et Douglas, 1997 ; Marco et al., 1998**). Le blocage de la  $\beta$ -(1-3)-glucane synthétase permet une fragilisation de la paroi, ce qui se traduit par une fuite des composants intracellulaires, aboutissant à la lyse de la cellule fongique (**Stone et al., 2002**).

Les échinocandines possèdent un spectre d'action étendu englobant *Candidas spp.* (Chen et al., 2011), *Aspergillus spp.*, et *Pneumocystis carinii*. Les mucorales, *Trichosporon spp* sont également sensibles. En revanche ; *Cryptococcus neoformans* est résistante aux échinocandines (Ingham et Shneeberger, 2012).

## 2.4 Les fluoropyrimidines

### 2.4.1 Historique

Les fluoropyrimidines, dont les seuls représentants actuellement utilisés chez l'homme appartiennent à la 5-fluorocytosine et le 5-fluorouracile. La 5-fluorocytosine a été synthétisée pour la première fois en 1957 par Duchinsky et ses collaborateurs, à des fins antitumorales (Duchinsky et al., 1957). En 1963, l'équipe de Grunberg découvre le potentiel antifongique de cette molécule sur des modèles murins de candidose et de cryptococcose (Grunberg et al., 1963). En 1968, la 5-fluorocytosine est utilisée chez l'homme avec succès pour traiter une candidose systémique et, ensuite, une méningite à cryptocoque (Tassel et Madoff, 1968).

### 2.4.2 Structure

Les fluoro-pyrimidines, 5-fluorocytosine et 5-fluorouracile, sont des analogues structuraux respectifs de la cytosine et de l'uracile (Figure N°6). Ces molécules jouent le rôle d'antis métabolites (Vandeputte, 2008). La 5-fluorocytosine et la 5-fluorouracile sont des dérivés fluorés de la pyrimidine ; cependant, la 5-fluorouracile n'est pas utilisée chez l'homme pour ces vertus antifongiques sauf dans le cadre d'une chimiothérapie (Vermes et al., 2000).

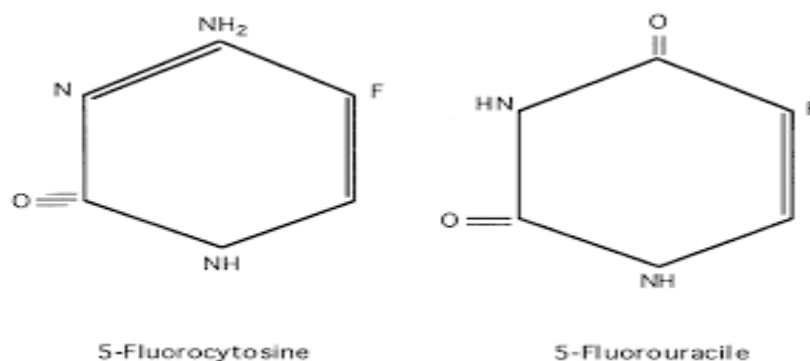


Figure N° 6 : Structure chimique de la 5 –fluorocytosine et la 5-fluorouracile

### 2.4.3 Mode d'action et spectre d'activité

La 5- fluorocytosine pénètre la cellule fongique grâce à une enzyme, la cytosine perméase (E<sub>cyp</sub> 2p). Elle est convertie en 5-fluorouracile sous l'action d'une autre enzyme, la cytosine désaminase (E<sub>cy</sub> 1p). Ensuite, le 5-fluorouracile est converti par l'UMP pyrophosphorylase en acide 5-fluorouridylique (FUMP), une fois le FUMP est phosphorylé il peut incorporer l'ARN fongique et entraîner l'arrêt de la production protéique (**Polack et Scholer, 1975**).

Le 5-fluorouracile peut être aussi converti en acide 5-fluorodéoxyuridine monophosphaté ; celui ci inhibe l'enzyme impliquée dans la synthèse d'ADN, la thymidilate synthétase (**Diasioet al., 1978**). La 5-fluorocytosine possède un spectre d'activité étendu, elle est utilisée contre *Candida*, *Cryptococcus*, *Phialophora*, *Cladosporium*. Elle est également efficace contre les infections des espèces filamenteuses appartenant au genre *Aspergillus* et les protozoaires tels que *Leishmania* et *Acanthamoeba* (**Scholer, 1980**).

---

**Chapitre II :**  
**Résistance aux antifongiques**

---

## 1. Généralité

En clinique, certains agents pathogènes présentent une résistance aux antifongiques, cependant, ceux sensibles peuvent acquérir des résistances au cours des traitements. Une résistance est alors considérée quand l'infection fongique persiste. La résistance aux antifongiques est un phénomène au cours de laquelle l'infection fongique progresse malgré un traitement adapté (**Granier, 2003**).

Le concept de la résistance aux antifongiques est préoccupant, il est attribué à l'utilisation abusive et souvent prolongée d'agents antifongiques. Les souches fongiques développent divers stratégies pour résister aux molécules antifongiques. Ceci dit que différents types de résistance existent (**Rene et Thierry, 1999**).

## 2. Types de résistance

Trois types de résistances sont répertoriés, primaire, secondaire et clinique.

### 2.1 Résistance primaire (intrinsèque)

Cette résistance est naturellement présente chez toutes les souches d'une même espèce. Elle se réfère à la sensibilité naturelle à un antifongique donné sans exposition préalable à ce dernier, elle fait intervenir les caractéristiques génétiques et biochimiques d'une espèce fongique (**Granier, 2003**).

La résistance primaire peut être due à une faible affinité entre l'antifongique et sa cible ou alors, à une diminution des concentrations de l'antifongique dans la cellule et ce, suite à leur expulsion par les pompes efflux. Ce type de résistance est bien connu chez *Candida krusei*, cette levure est naturellement résistante au fluconazole. La résistance naturelle de *Aspergillus terreus* à l'amphotéricine B et celle de *Microsporium gypseum* est également décrite (**Nardoni et al., 2013**).

### 2.2 Résistance secondaire (acquise)

La résistance acquise est généralement moins fréquente que la résistance primaire ; elle suit un processus dynamique qui survient seulement après l'exposition de l'organisme à l'antifongique. Le développement d'une résistance chez un isolat, appartenant à une espèce habituellement sensible à l'antifongique, est induit par un processus de sélection génétique (**Cuenca- Estrella, 2014**).

### 2.3 Résistance clinique

La résistance clinique correspond à la progression ou à la rechute d'une infection fongique malgré une thérapie antifongique. Ce type de résistance est souvent lié à des facteurs dits « Cliniques » pour expliquer cet échec thérapeutique (**Sanglard et Odds, 2002**).

Certains facteurs peuvent provenir du patient, tels que l'état du système immunitaire, la présence de cathéters, le non-respect de la posologie ou l'existence d'un abcès mal-drainé (**White et al., 1998**). Les paramètres pharmacologiques sont également considérés ; la dose inappropriée, la nature fongistatique, la mauvaise absorption, la distribution ou le métabolisme de l'antifongique et les interactions indésirables entre les médicaments prescrits sont des paramètres intervenants (**White et al., 1998 ; Canuto et Rodero, 2000**). Par ailleurs, il existe des facteurs liés aux champignons tels que l'inoculum initial important, la formation du biofilm et la résistance microbiologique naturelle et /ou acquise.

### 3. Mécanismes de résistances

La résistance aux antifongiques diffère d'un champignon à un autre. Les mécanismes de résistance sont multiples et concernent l'altération du transport des molécules antifongiques, la modification de leurs cibles, la surexpression de celles-ci et la surexpression de pompes membranaires d'efflux qui réduisent rapidement la concentration d'antifongiques dans la cellule fongique (**Cuenca-Estrela, 2014**).

#### 3.1 Résistance aux polyènes

La résistance aux polyènes est un phénomène relativement rare (**Pffaler et Yu, 2001**). Cette résistance est due à la disparition de leurs cibles d'actions, l'ergostérol. Celui-ci est nécessaire à l'intégrité de la membrane cellulaire fongique et donc, à la survie cellulaire. Cette disparition va réduire l'interaction avec les polyènes d'où la résistance (**Ellis, 2002**). En plus, certaines cellules fongiques subissent une mutation de la voie de biosynthèse de l'ergostérol et produisent ainsi des composés pour lesquels les polyènes ont une très faible affinité (**Ellis, 2002**). Par rapport aux souches sensibles, l'analyse des stérols de la membrane des souches résistantes a révélé une prédominance des stérols intermédiaires, l'éburicol et lanostérol (**Barker et al., 2004**). De plus, ces mêmes auteurs ont montré une différence d'expression des gènes de résistance chez ces souches.



### 3.2 Résistance aux azolés

L'usage intensif et prolongé des azolés a entraîné l'apparition de phénomène de résistance menant souvent à l'échec thérapeutique (**Bennett et al., 2004**). Cependant, les mécanismes de résistance aux azolés sont similaires à ceux des polyènes. Ceux-ci s'observent suite à l'altération de la cible des azolés résultant d'une ou de plusieurs mutations, la surexpression de la cible, la déviation de la voie de biosynthèse des stérols et la diminution de la concentration intra cellulaire en antifongique par un phénomène d'efflux actif, résultant de la surexpression des transporteurs multi drogue (**Verweij et al., 2009 ; Howard et Arendrup, 2011**).

#### 3.2.1 Altération de la cible des azolés

Ce mécanisme de résistance repose sur la survenue de mutations sur le gène *ERG11* qui code pour le  $14\alpha$ -déméthylase (**Kelly et al., 1999 ; Lamb et al., 2000**). Cette mutation se traduit par une modification de la séquence en acides aminés de la lanostérol  $14\alpha$ -déméthylase, suffisant à empêcher la liaison entre l'antifongique et l'enzyme. Plusieurs mutations détectées pour leur rôle dans la résistance ont été identifiées chez *Cryptococcus neoformans* (**Lamb et al., 1995**), *Candida albicans* (**Sanglard et al., 1998**) et *Candida tropicalis* (**Vandeputte et al., 2005**).

#### 3.2.2 Surexpression de la cible des azolés ( $14\alpha$ -déméthylase)

La surexpression du gène *ERG11* peut aboutir à la résistance. Dans ce mécanisme, la résistance aux azolés peut résulter d'une multiplication du nombre de copies de la cible la  $14\alpha$ -déméthylase, et donc les azolés ne seront pas en quantité suffisante pour inhiber la conversion du lanostérol en ergostérol (**De Backer et al., 2001**).

#### 3.2.3 Déviation de la voie de biosynthèse des stérols

Ce phénomène complexe est moins observé chez les isolats cliniques résistants aux antifongiques azolés. Il est dû à la présence de mutations altérant la fonctionnalité de certaines protéines de cette voie de biosynthèse, propice pour assurer la viabilité de la cellule. Il s'agit majoritairement de mutations sur le gène *ERG3*, codant la C5 désaturase. L'impact d'autres perturbations de la voie de biosynthèse de l'ergostérol est exceptionnel (**Reynes, 1997**).

### 3.2.4 Expression des transporteurs d'efflux

Les transporteurs d'efflux sont des transporteurs membranaires ubiquitaires ; leur rôle est de rejeter à l'extérieur des cellules une grande variété de substances dont les médicaments. Par ce mécanisme de résistance, la cellule fongique diminue la concentration intracellulaire en antifongique et ce, suite à la surexpression des transporteurs d'efflux ; cette diminution rend l'antifongique moins efficace. Il existe deux classes de transporteurs d'efflux relatives à la résistance aux azolés. Il s'agit des transporteurs de la cassette ABC (ATP-binding Cassette Superfamily), qui utilisent l'ATP comme source d'énergie pour l'expulsion des antifongiques. De plus, les transporteurs de la superfamille MFS (Major Facilitator Superfamily), utilisent un gradient de proton comme source d'énergie (**Michaelis et Berkower, 1995**). Cependant, les protéines ABC interviennent avec tous les azolés, alors que les MFS sont plus spécifiques au fluconazole (**Vandeputte, 2008**).

### 3.3 Résistance à la 5- fluorocytosine

La résistance à la 5-fluorocytosine est un phénomène relativement fréquent (**Polack et Scholar, 1975**). Cette résistance peut être intrinsèque, c'est-à-dire caractéristique d'une espèce, ou alors acquise par la sélection de mutants résistants après l'exposition à l'antifongique (**Normark et Schonebeck, 1972**).

Deux mécanismes de résistance à cette molécule sont catégorifiés. Le premier mécanisme est une altération de métabolisme de la molécule ou de son métabolite actif, la 5-fluorouracile. Celui-ci est lié à des mutations du gène FCY1 codant la cytosine désaminase, responsable de la conversion en 5-fluorouracile ou du gène FURI, responsable de la conversion de 5-fluorouracile en 5-fluorouridine monophosphate (**Francis et Walsh, 1992**). Le deuxième mécanisme est une diminution de la pénétration intra cellulaire de la 5-fluorocytosine. Celui-ci est lié à des mutations du gène FCY2 qui code pour la cytosine perméase.

### 3.4 Résistance aux échinocandines

Stevens et al., en 2004, considéraient la résistance aux échinocandines comme un phénomène très rare. En effet, les isolats cliniques du genre *Candida* sont majoritairement sensibles à cette classe d'antifongiques (**Espinel-Ingroff, 2003 ; Pfaller et al., 2008**).

En revanche, certaines souches ont pu échapper à l'effet antifongique des échinocandines. Le mécanisme moléculaire qui est à l'origine de cette résistance, chez *Candida albicans* et

*Saccharomyces cerevisiae*, revient à une mutation ponctuelle sur les gènes FKS1 et/ou FKS2 (Park et al., 2005). L'analyse de ces mutations a permis de définir deux régions appelées « Hots spots » dont l'intégrité est essentielle (Perlin, 2007). Chez les autres espèces tel que *Candida glabrata* (Park et al., 2005 ; Katiyar et al., 2006), *Candida krusei* (Kahn et al., 2007) et *Aspergillus fumigatus* (Gardiner et al., 2005 ; Rocha et al., 2007), des mutations dans les « Hots spots » ont également été mise en évidence.

Par contre la résistance acquise chez *Cryptococcus neoformans* aux échinocandines n'est pas liée à une mutation des gènes FKS1 et FKS2. Le mécanisme de résistance chez cette espèce semble lié à la composition de la paroi en polysaccharides qui diffère de celle des autres champignons (Maligie et Selitrennikoff, 2005).

Paradoxalement, certaines levures et champignons filamenteux sont capables de croître en présence de fortes concentrations en échinocandines, bien supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) (Stevens et al., 2005 ; Perlin, 2007). Cet effet paradoxal est dû à une adaptation physiologique du micro-organisme, il est médiée par la voie de signalisation responsable du maintien de l'intégrité de la paroi (Stevens et al., 2006 ; Cota et al., 2007).

#### 4. Détection de la résistance

La détection de la résistance des agents pathogènes aux antifongiques se fait par l'établissement, *in vitro*, d'un test antifongogramme.

##### 4.1 Définition

L'antifongogramme est un test utilisé pour distinguer les souches résistantes de celles sensibles, celui-ci est complété par la détermination des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI). La CMI est la plus faible concentration d'un antifongique qui empêche la croissance d'une souche donnée après incubation (Nicolas et Pierre, 2000).

##### 4.2 Indication et fiabilité de l'antifongogramme

L'antifongogramme ne doit pas être considéré comme un test systématique utilisé dans tous les cas de résistance. Il est principalement utilisé dans les cas d'infections profondes, d'infections cutanéomuqueuses secondaire, d'isolement de levures à partir de malades immunodéprimés ou hospitalisés dans les services de risques et au cas d'échec thérapeutique malgré un traitement adapté (Linas et Cassaing, 2001).

La détection de la résistance pour un isolat donné nécessite la réalisation de tests microbiologiques et la comparaison des valeurs des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) avec celles des autres isolats de la même espèce fongique(Grillot, 1996).

Les résultats de l'antifongigramme obtenus *in vitro* dépendent de nombreux facteurs. Effectivement, les méthodes macrodilution ou de microdilution et la méthode de diffusion en gélose ; ainsi que les conditions physico-chimiques et de culture donnent certains résultats distincts(Gavallo, 2007).

### 4.3 Techniques d'antifongigramme

Différentes techniques sont actuellement disponibles pour tester la sensibilité des champignons aux antifongiques. Certaines sont commercialisées ; alors que chacune présente des avantages et des inconvénients (**Tableau N° 1**).

**Tableau 1:** Principales techniques d'antifongigramme

Technique	Principe	Avantage	Inconvénients
CLSI-EUCAST	Microdilution liquide Macrodilution	Méthodes de référence	Non commercialisées Complexe Necessitent controle de qualité
E-Test	Diffusion en gélose	Commercialisée Simple, Validée	Couteuse
Autres	Variable	Certaines commercialisées	Non validée(excepté Sensititre Yeast One®)

#### 4.3.1 Techniques de références

Deux techniques de référence sont utilisées pour la détermination de la sensibilité aux antifongiques des champignons rencontrés en pathologie. Il s'agit du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), et du European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). L'objectif principal de ces deux techniques est d'obtenir des résultats reproductibles capables de distinguer les souches sensibles des souches résistantes.

La CLSI et l'EUCAST sont des techniques basées sur des méthodes de dilution, le plus souvent en milieu liquide. Leur principe est d'incuber une suspension du champignon à tester

en présence d'une série de concentration croissantes de l'antifongique et de déterminer, ainsi, la concentration minimale inhibitrice (Figure N° 7).

Le CLSI et l'EUCAST sont très proches, cependant ces techniques diffèrent par la taille de l'inoculum, la composition du milieu, le temps d'incubation et la révélation des CMI (Espinell et al., 2005)

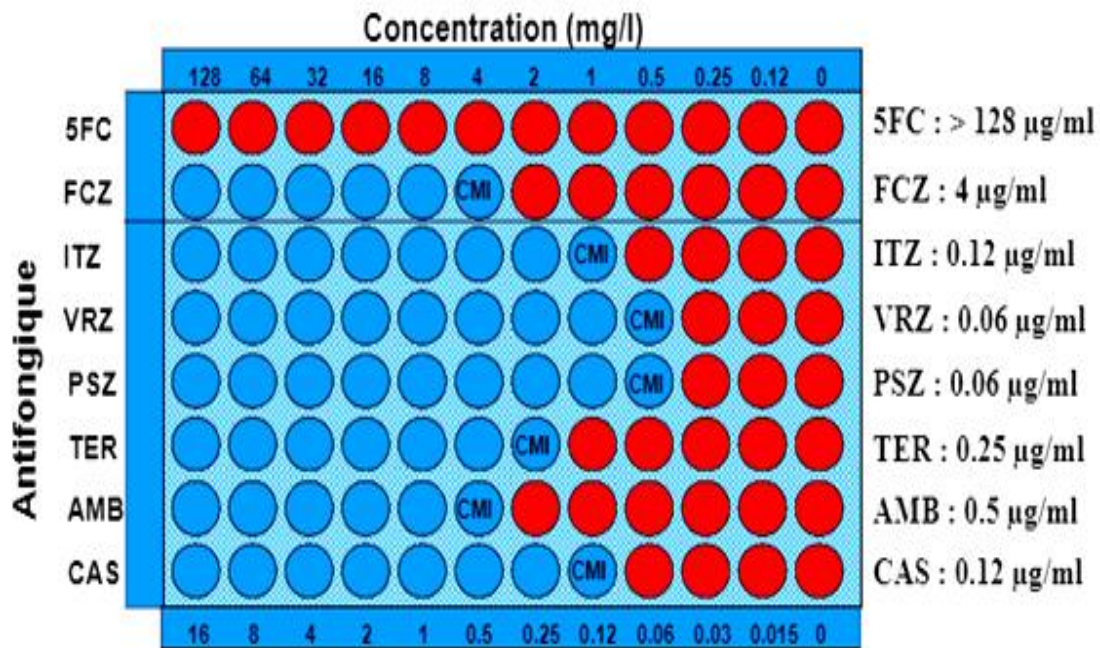


Figure N° 7 : Méthode de microdilution

- Croissance
- Inhibition
- CMI Concentration Minimal Inhibitrice

#### 4.3.2 Techniques alternatives

E-test est une technique alternative utilisée pour déterminer la sensibilité aux antifongiques. Cette technique, apparue dans les années 1990, a été utilisée d'abord comme une technique d'antibiogramme (Sanchez et al., 1992), puis rapidement a été adaptée aux antifongiques (Paugam et al., 1995). Celle-ci est basée sur un principe de diffusion en milieu gélosé ; une bandelette graduée imprégnée d'un gradient exponentiel d'antifongique est déposée sur une gélose ensemencée avec la souche à tester (Figure N° 8).

Le verso des bandelettes est imprégné d'un gradient exponentiel et continu d'antifongique, le recto, gradué, représente une échelle de concentration permettant la lecture d'une CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ).

E-test est une technique commercialisée, elle présente une excellente corrélation avec la technique CLSI. Son avantage est d'être simple et reproductible ; elle est mieux adaptée aux laboratoires de microbiologie cliniques (Dannaoui, 2004).

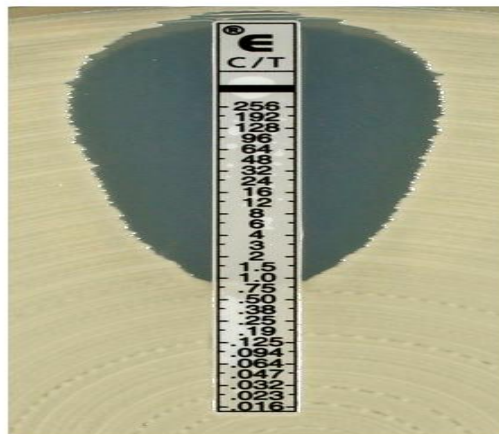


Figure N° 8 : Bandelette E-test® (Bio Mérieux)

De nombreuses autres techniques de détermination de la sensibilité aux antifongiques in vitro ont été utilisées. Pour juger de la fiabilité d'un test, il est indispensable de connaître ses performances par rapport aux techniques de référence CLSI et/ou EUCAST. Seule la technique Sensitre Yeast One® permet de tester les nouveaux antifongiques (échinocandines, posaconazole) (Pfaller et al., 2004) et donne des résultats concordants avec la technique de référence du CLSI (Espinel-Ingroff et al., 2004).

## 5. Epidémiologie

La prévalence et l'incidence des infections fongiques ne sont connues qu'à partir des informations publiées, qui ne couvrent le plus souvent qu'une région géographique et concernent surtout les cas cliniques enregistrés dans les dispensaires.

L'épidémiologie de la résistance aux antifongiques est un sujet en pleine évolution. Du fait de la variété d'antifongiques disponibles limitée et d'une augmentation du nombre des patients à risque, la pression antifongique est de plus en plus importante. Plusieurs études ont été menées dans le monde.



En 2012, une enquête de prévalence des mycoses superficielles en milieu scolaire périurbain et rural au Mali a été réalisée sur 190 élèves (milieu périurbain) et 200 élèves (milieu rural) de 5 à 15 ans.

La fréquence des teignes était de (38,4%) en milieu périurbain contre (18%) en milieu rural. Cinq espèces étaient identifiées : *Trichophyton soudanense*, *Microsporum audouinii*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton soudanense* et *Microsporum audouinii* à (Goita, 2012).

Sept ans après une étude est menée au Sénégal sur 336 échantillons reçus pour examen mycologiques, 68(20,2%) étaient positifs pour *Candida*. Les espèces de *Candida* les plus identifiées étaient *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida dubliniensis* et *Candida kefyr*. La majorité des isolats était sensible au ketoconazole, fluconazole, amphotéricine B et fluorocytosine. Les taux de sensibilité étaient inférieurs pour itraconazole et miconazole. Une souche de *Candida albicans* était résistante à la fluorocytosine, une souche de *Candida glabrata* et *Candida tropicalis* étaient résistantes à l'itraconazole (Sylla et al., 2019).

En Tunisie, une étude est menée dans le laboratoire de parasitologie-mycologie de l'hôpital Charles Nicolle de janvier 2016 à juin 2020, sur des patients hospitalisés aux différentes unités de réanimation et qui ont présenté au moins une hémoculture positive à *Candida*.

Une candidémie a été diagnostiquée chez 43 malades, 25 hommes et 18 femmes. L'espèce la plus fréquemment isolée était *Candida albicans* (chez 19 malades) suivie par *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* (9 cas chacune).

Il a été noté une résistance à l'amphotéricine B chez une souche de *Candida tropicalis* et une sensibilité diminuée dans 5 cas (3 *Candida parapsilosis* et 2 *Candida tropicalis*). Deux souches ont été résistantes au fluconazole (1 *Candida parapsilosis* et 1 *Candida tropicalis*).

Toutes les souches testées vis-à-vis du voriconazole et de la Caspofungine étaient sensibles. Huit patients avaient au moins un site colonisé par une levure du genre *Candida* dont 7 espèces étaient concordantes avec celles isolées dans l'hémoculture (Alaoui et al., 2020).

En Algérie, une enquête épidémiologique est réalisée au laboratoire de mycologie médicale de l'institut Pasteur sur une période de 27 ans (1992 -2019). L'étude a concerné les patients hospitalisés dans différents services du pays, dont la moyenne d'âge est de 41 ans.

Cette étude a révélé une atteinte cryptococcique chez 51,09%. Le sexe masculin est plus touché un sexe Ratio de 2,89. La tranche d'âge de 20-40ans est la plus concernée par cette atteinte fongique. Des cas suivie de la tranche d'âge 41-60 ans avec 32,85%des cas. Par ailleurs, sur l'ensemble des patients ayant contractés la cryptococcose, le facteur de risque lié à l'infection par le VIH est retrouvé dans 64,27% cas.

Cliniquement, la méningo-encéphalite fébrile à *Cryptococcus* était la forme clinique prédominante. La forme méningée était plus fréquente chez les patients VIH positifs (60%). *Cryptococcus neoformans* est l'espèce incriminée dans(77,77%) des cas.

L'Amphotéricine B s'est révélé l'antifongique de choix en traitement d'attaque, le fluconazole, quant à lui, en traitement d'entretien (**Hamroun, 2020**).



---

# **Chapitre III :**

## **Antifongiques en Algérie**

---

L'Algérie est le plus grand pays du continent Africain, il est connu par son vaste désert (80%) et de démographie localisée majoritairement dans la partie nord du pays.

### 1. Profil de pays

Selon les données démographiques (ONES), la population de l'Algérie en 2019 était estimée à 43,5 millions de personnes avec un nombre des naissances de 1,034 millions. La répartition des naissances vivantes donne 104 garçons pour 100 filles. Les hommes représentent 50,6% de la population, 28% ont moins de 15 ans et 16,4% pour les personnes de 50 ans. L'espérance de vie chez les hommes est de 72 ans alors que chez les femmes de 75 ans. Le système de santé en Algérie est basé sur la gratuité des soins pour tous les citoyens. Il existe en Algérie 14 centres hospitaliers universitaires (CHU), la wilaya d'Alger compte à elle seule 4 CHU, Oran 2, et les autres sont réparties entre 8 wilayas ; Constantine, Oran, Annaba, Blida, Tizi-Ouzou, Batna, Sétif, Sidi Bel Abbès et Tlemcen (**Abid, 2017**).

### 2. Infections fongiques

L'incidence des infections fongiques superficielles et profondes dans le monde a augmenté de façon considérable (**Aoufi, 2005**).

Les pathogènes fongiques induisent des infections qui peuvent être grave chez les populations humains. Ils causent des problèmes mineurs de la peau, mais peuvent infecter également les tissus profonds et induisent des infections plus graves permettant à la maladie de se propager dans le corps (**Carle, 2003**).

En Algérie, les maladies fongiques sont actuellement marquées chaque année. L'onychomycose, les mycoses des ongles, les dermatophytes et les teignes sont des infections cutanées dominantes, des mycoses superficielles (**Ilham et Touabti, 2012**). Le genre *Epidermophyton*, infecte les cheveux et les poils, il présente un problème de santé publique en Algérie, notamment chez les enfants d'âge scolaire (**Bendjaballah et Djazer, 2011**) (Figure N°9).



**Figure N°9 :** Aspect d'une teigne chez un enfant

Les dermatophytes du cuir chevelu, causée par *Microsporum canis* et *Trichophyton violaceum*, provoquent l'apparition progressive de taches rondes avec des squames sèches et/ou d'alopecie (**Arrache et al., 2015**).

Kérion de Celse causée par *Trichophyton mentagrophytes* est une autre fongémie superficielle signalée en Algérie (**Chelgham et al., 2011**). Cette infection cutanée se caractérise par le développement de lésions croûteuses douloureuses pouvant évoluer vers des abcès et laisser une alopecie cicatricielle. Une étude publiée en Constantine sur un total de 5602 prélèvements de cuir chevelu réalisé, 2084 se sont révélés positifs, soit une fréquence de 37,20%. Les enfants de moins de 11 ans sont les plus touchés (95%). Cependant les garçons sont touchés plus que les filles avec une légère prédominance masculine Sexe-ratio=1,02 (**Benmezdad et al., 2012**). Les études publiées en différents wilayas ont montré une prévalence variable d'une région à l'autre : Alger (24,6%) (**Bendjaballah et Djazer, 2014**), Tipaza (64,4%) (**Bendjaballah et Djazer, 2011**), Blida (66,4%) (**Chekiri et Denning, 2015**).

Chaque année, au moins 568900 (1,41%) d'algériens ont une infection fongique invasive ; l'aspergillose invasive à 2865 cas par an, dont 47 cas ont un cancer sous-jacent, alors que 2818 sujets ont des complications respiratoires (**Chekiri-Talbi et Denning, 2017**). Cette infection est causée par certaines formes de champignons pathogènes du genre *Aspergillus*.

Les aspergilloses pulmonaires invasives sont préoccupant notamment chez les patients immunodéprimés enternes de morbi-mortalité en particulier ceux atteints d'hémopathie maligne. L'incidence de ces aspergilloses pulmonaires chez le patient neutropénique dans le nord de pays est de 7,7% diagnostiquée par détection de l'antigène par Elisa (**Chekiri, 2013**).

Malgré les progrès thérapeutiques elles ont un très mauvais pronostic avec une mortalité de 50 à 95% et augmente le cout de prise en charge (**Blot, 2003**).

Une étude est menée sur 208 malades en neutropénie sévère, seize de ces patients neutropénies étaient positifs et ont décédé d'une leucémie aigue. Un seul cas est considéré prouvé avec une microscopie positive d'expectoration et de culture à *Aspergillus fumigatus*. *Aspergillus flavus* et *Aspergillus niger* étaient plus fréquents que l'*Aspergillus fumigatus* dans l'environnement local du patient (**Chekiri, 2013**).

La cryptococcose est une infection provoquée par des levures qui appartiennent au complexe d'espèce *Cryptococcus neoformans* / *Cryptococcus gattii*, levures encapsulées, retrouvées dans l'environnement en particulier les excréments de pigeons, les arbres et le sol, cette infection affecte particulièrement les sujets infectés par le VIH, la pénétration dans l'organisme se fait essentiellement par voie respiratoire par inhalation de levures ou spores présentes dans l'environnement(**Emmon, 1955**).

En Algérie, pour les différents cas de cryptococcose publiés ou communiqués lors des journées scientifiques, les auteurs se sont limités au diagnostique de la cryptococcose, par l'identification du genre et de l'espèce de *Cryptococcus neoformans*.

Le diagnostic est basé sur un examen microscopique à l'encre de chine et la sérologie est basée sur la détection de l'antigène glucuronoxylomannane. L'incidence des patients atteints de VIH qui avaient une cryptococcose de janvier à mars 2015 était de 5,6% ce qui présente 1 à 4 cas par an (**Zait et al., 2016**). Une étude est menée sur 24 patients, 18(75%) étaient séropositifs au VIH, 25% des cas des cryptococcoses en Algérie ne sont pas liés au VIH, comme cela a également été décrit chez 4 patients (**Tattevin, 2012**).

Les infections fongiques invasives dues au genre *Candida sp* constituent une cause majeure de morbi-mortalité chez les patients immunodéprimés (**Ascioglu et al., 2002 ; Alangaden, 2011**) et sont fréquemment associées à l'implantation de cathéters vasculaires dans le milieu hospitalier et se classent au troisième rang des infections associées aux soins (**kojic et Darouiche, 2004 ; Alem et al., 2006**). *Candida albicans* est l'espèce fongique la plus isolée (**kalkanci et al., 2007 ; Miceli et al., 2011**), les *candida non albicans*, telle que *Candida glabrata* , *Candida parapsilosis* et *Candida tropicalis*, sont trouvés aussi dans les isolats cliniques(**Boucherit et al., 2011 ; Quindos, 2014**).

A Alger, 65 des 463(14,1%) d'hémocultures positives ont développé *Candida*, principalement *Candida parapsilosis* (36,6%) puis *Candida albicans* (31,6%), *Candida tropicalis* (23, 3%), *Candida krusei* (3,3%) et *Candida lusitaniae*(1,6%) (**Arrache et al., 2016**). A Oran, dans l'ouest de l'Algérie, la colonisation des cathéters a révélé une *Candida parapsilosis* dans 64% des cas suivis par *Candida albicans* 12 %, 8% pour *Candida glabrata* et *Candida krusei*(**Seddiki et al., 2015**).

En Algérie, comme les autres pays, il existe des mycoses chroniques de longue durée, évolutives, souvent associés à une invalidité et à la menace de complications graves.

L'Aspergillome ou Aspergillose pulmonaire chronique (APC) est une affection respiratoire complexe, l'espèce le plus souvent responsable de cette maladie est *Aspergillus fumigatus*(**Camuset et Cadranel, 2007**). L'Aspergillome survient comme complication chez des malades porteurs de tuberculose pulmonaire (**Germaud et al., 2001**).

Une étude est menée dans une série de 39 cas d'Aspergillome ont été diagnostiqués par sérologie et radiologie en dix ans (1999 à 2009) au laboratoire de parasitologie –mycologie de CHU Mustapha d'Alger, une incidence de 3,9 cas par an, un âge moyen de 49,5 ans et un sex-ratio de 1,2. La tuberculose était le diagnostic sous-jacent le plus fréquent (79,4%) (**Zidouni, 2012**).

La sporotrichose est une mycose subaiguë provoquée par un champignon dimorphique ; *Sporothrix schenckii*. Elle est caractérisée par une atteinte cutanéolymphatique, les formes disséminées ne se rencontrent que chez les sujets immunodéprimés (**Chabasse et al., 1999**).

Le principal mode de contamination consiste en l'effraction cutanée ou muqueuse à la suite de blessures par échardes de morsures, ou griffures animales ou même de piqûres d'arthropodes, ce qui explique la localisation fréquente aux membres supérieurs.

En Algérie, cette maladie est rarement diagnostiquée (**Benmezdad et al., 2012**) ; 10 cas diagnostiqués depuis 1999. L'un des ces cas est observé en 1997, il s'agit d'un personne de 30 ans, agriculteur de profession dans la wilaya de Jijel.

### 3. Antifongiques en Algérie

En Algérie comme dans d'autres pays du monde, l'utilisation des antifongiques dépend de leur présence ou non sur le marché. De plus, la pharmacocinétique complexe et variable d'un antifongique rend difficiles les études cliniques proposant des recommandations ; mais, il conviendra de suivre cette pharmacocinétique car la sensibilité des souches de champignons risque d'évoluer défavorablement (**Blanchet et al., 2004**). Par ailleurs, le coût de traitement est

un élément important dans la stratégie thérapeutique. Le coût revient par le fluconazole est plus élevé que celui de l'amphotéricine B, le voriconazole et la caspofungine coûtent trois fois plus cher que le fluconazole, c'est pourquoi l'amphotéricine B est le traitement de référence des mycoses invasives (**Aseandei et Luchian, 2008**). La toxicité d'un antifongique est également un paramètre important ; l'utilisation des analogues nucléosidiques, représentés par la 5-fluorocytosine, a toujours été limitée du fait de leur toxicité médullaire potentielle et par le développement rapide de résistance, surtout en cas d'utilisation en monothérapie (**Groll et Banacloche, 2003**).

Le kétoconazole, le Fluconazole, le Voriconazole, le Posaconazole, la Nystatine, l'Amphotericine B et la Caspofungine sont les antifongiques systémiques les plus utilisés en Algérie notamment à Tlemcen, Sidi bel Abbas, Tiziouzou (**donnés fournis par les responsables des pharmacies du C.H.U**).

#### 4. Résistance en Algérie

Au laboratoire de parasitologie-mycologie de CHU Mustapha d'Alger, une étude rétrospective, portée sur 463 hémocultures pratiquées chez 326 malades, a révélé l'implication de levures identifiées par les mini-galeris Auxa-color (Biorad) et PNA-FISH Yeast Traffic Light (Advan DX).

Les tests de sensibilité aux antifongiques réalisés par Fungitest, ont permis de ressenser 64,6% d'isolats sensibles. En revanche, *Candida parapsilosis* (18%) et *Candida tropicalis* (14%) ont montré une résistance à l'amphotéricine B. De plus, *Candida tropicalis* a résisté au fluconazole (**Arrache et al., 2016**).

A l'ouest d'Algérie, l'activité antifongique de l'amphotéricine B et du fluconazole testée sur 37 souches isolées des différents cathéters après leur retrait des patients admis au CHU de Sidi Bel Abbas, s'est révélée très réduite chez les souches sessiles de *Candida* par rapport à leurs homologues planctoniques. Cette résistance est trente-deux fois plus élevée vis-à-vis de l'amphotéricine B et cent vingt-huit fois vis-à-vis du fluconazole (**Seddiki et al., 2015**).

Dans l'est de pays, l'étude réalisée au sein du laboratoire de parasitologie du centre hospitalo-universitaire militaire de Constantine a porté sur l'infection urinaire levurosique chez des patients diabétiques. Celle-ci a révélé 50% de cas positifs. L'identification biochimique et physiologique a permis d'obtenir quatre espèces : *Candida albicans* (55%), *Candida glabrata* (22%), *Candida dubliniensis* (17%) et *Candida tropicalis* (6%).

*Candida albicans* est l'espèce la plus fréquemment rencontrée, ce qui rejoint les résultats de la majorité des études qui rapportent la prédominance de cette espèce dans les candidoses invasives chez les patients diabétiques et non-diabétiques. Les facteurs de virulence de cette levure sont multiples dont la résistance aux antifongiques (**Akalin et al., 2004 ; Silva et al., 2012 ; Falahati et al., 2016**).

Cette étude a montré une prédominance féminine 72% soit un sexe ratio de 2,6. Selon l'âge, la tranche supérieure à 60 ans est la plus touchée avec 44% de cas ; les patients les plus touchés sont des personnes âgées.

Les patients hospitalisés au service interne (endocrinologie) sont les plus exposés à la candidurie comparés à ceux dont le motif de consultation est externe avec un pourcentage de 78%. Chez les patients hospitalisés en court séjour, porteurs d'une sonde vésicale et traités par antibiotiques, *Candida albicans* est principalement identifiée, tandis que chez les patients non-sondés *Candida tropicalis* et *Candida glabrata* prédominent.

Pour les azolés, *Candida albicans* résistante au kétoconazole, miconazole, éconazole et mitronidazole. Elle présente, cependant une sensibilité à l'itraconazole et le clotrimazole.

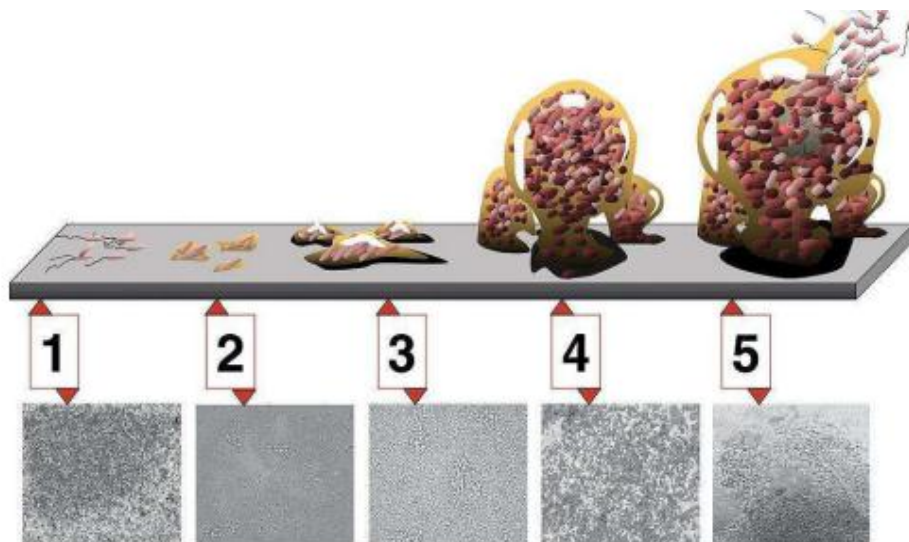
Pour les polyènes, cette espèce est sensible à l'amphotéricine B alors qu'elle est résistante à la nystatine ; en revanche elle est résistante à la flucytosine qui appartient aux dérivés pyrimidiques et à la griséofulvine. D'après cette étude, il en ressort que l'itraconazole, le clotrimazole, l'amphotéricine B sont les antifongiques de choix pour traiter la candidose urinaire chez les patients diabétiques (**Boussekine, 2018**).



### 5. Rôle de biofilm dans la résistance

Le terme de biofilm a été proposé en 1978 pour désigner une communauté de microorganismes altérée à une surface enrobés d'une matrice hydratée, riche en polymères extracellulaires (Costerton et al., 1978).

Les biofilms peuvent se développer sur une grande variété des surfaces, incluant les tissus vivants et les dispositifs médicaux. Selon Stoodly et al., (2002), la formation du biofilm se déroule en cinq étapes ;le transport et l'attachement des cellules vers un substrat, l'adhésion des cellules de façon réversible avec la production des substances exopolymériques (EPS), la croissance microbienne et l'évolution de l'architecture du biofilm avec le développement des micro-colonies primaires, la maturation du biofilm avec le développement des colonies et le détachement de colonies de biofilm en réponse aux conditions hydrodynamiques (Figure N°10).



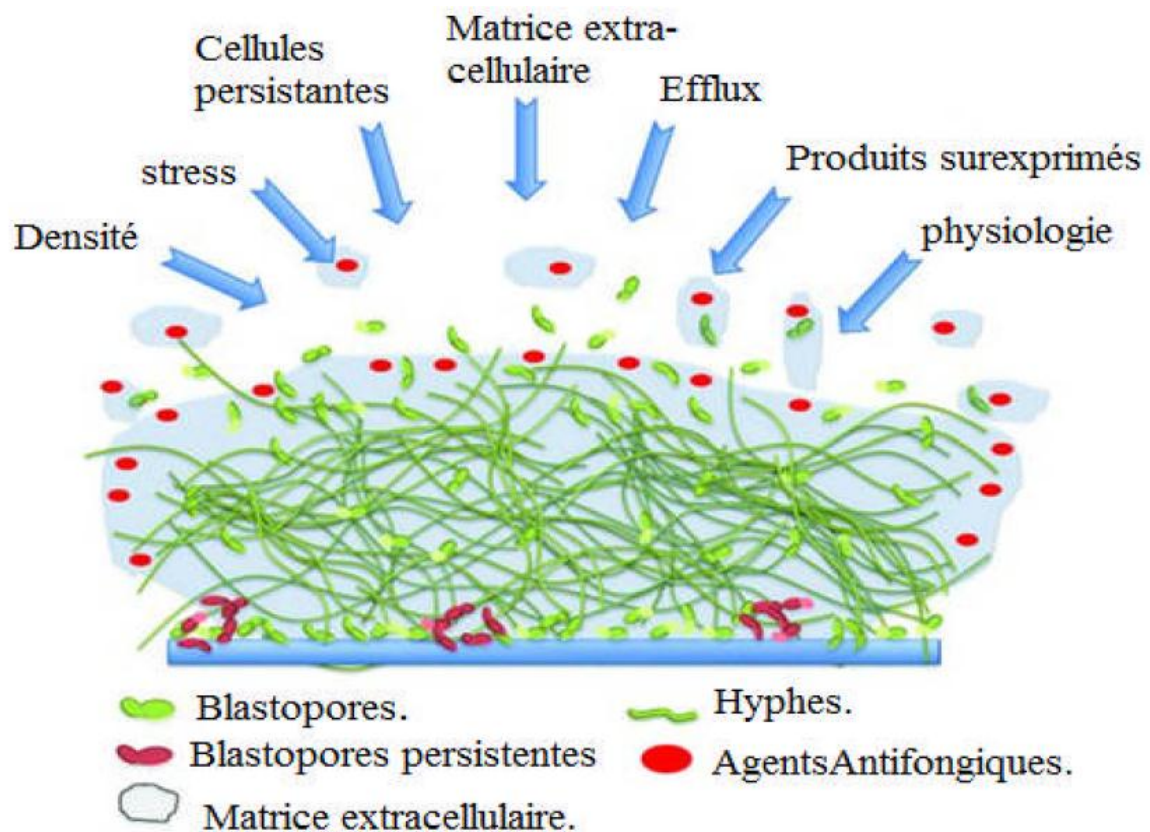
**Figure N°10** : étapes de formation d'un biofilm

Le mécanisme de résistance du biofilm aux antifongiques a été mis en évidence dès 1994 par Hawser et Douglas. il s'agit d'un phénomène multifactoriel (FigureN°11) impliquant notamment, la densité cellulaire à l'intérieur du biofilm, le rôle et l'épaisseur de la matrice d'exopolysaccharide, le taux de stérols de la membrane fongique, le ralentissement de la croissance fongique, le pénurie en nutriments et l'expression de gènes de résistance, en particulier ceux codant pour des pompes d'efflux et la présence de cellules dites persistantes (Seneviratne et al., 2008 ; Lebeaux et Ghigo, 2012).

La matrice extracellulaire peut fournir une meilleure protection contre les agressions environnementales, y compris les défenses immunitaires de l'hôte et les thérapies



antimicrobiennes (Nett et Andes, 2014). La régulation des pompes à efflux a été également décrite comme un facteur causal dans la résistance des biofilms (Soto, 2013).



**Figure N°11** : Mécanismes de résistance des biofilms fongiques (Ramage et al., 2012)

Les biofilms à *Candida* représentent une source potentielle d'échec thérapeutique et de récurrences de l'infection (Cateau et al., 2012). Chez *Candida albicans* la surexpression des gènes CDR (*Candida* Drug Resistance) contribue à l'élimination de nombreux types d'azolés, alors que celle des gènes MDR (Multi Drug Résistance) semble spécifique au fluconazole (Mathé et Van Dijck, 2013).

---

# Conclusion

---

Avec l'augmentation des situations d'immunodéprimés, les infections fongiques sont devenues une cause importante de mortalité. Ces infections sont déterminées par deux types de micro-organismes, les champignons filamenteux et les levures. Le traitement des infections fongiques en Algérie repose sur l'utilisation des molécules antifongiques disponibles ; il s'agit notamment de Kétoconazole, Fluconazole, Voriconazole, Posaconazole, Nystatine, l'amphotéricine B et la Caspofungine. Cependant ces antifongiques ne sont pas efficaces pour lutter contre les pathologies. Les résultats de la majorité des études rapportent la dominance de *Candida* spp et *Aspergillus* spp. En effet, la résistance de ces champignons est reportée vis-à-vis de certains agents antifongiques, tel que l'amphotéricine B, le Fluconazole, le kétoconazole, le miconazole...

---

# **Référence bibliographique**

---

## Références bibliographiques

---

1. **Abid L. (2017)** Organisation actuelle du système national de santé et perspectives.  
[http://www.sante.dz/colloque/doc/03-organisation\\_systeme\\_s\\_abid.pdf](http://www.sante.dz/colloque/doc/03-organisation_systeme_s_abid.pdf).
2. **Akahn H., Ener B., Kahveci F., Akçağlar S., Gürcan Ş. and Töre O. (2004)** Persistence of candiduria in ICU catheterized patients is not linked to adherence and proteolytic activities of *Candida* strains. *Intensive care, medicine* ; 30(5) :972-975
3. **Alangaden G.J. (2011)** Nosocomial fungal infections : epidemiology, Infection control, and prevention. *Clin Infect Dis N Am* ; 25 :201-25.
4. **Alaoui D., Dallali A., Cheikhrouhou S., Bouchekoua M., Trabelsi S. and Khaled S. (2020)** Candidémie en milieu de réanimation : épidémiologie et profil de sensibilité.
5. **Alem M.A.S., Oteef M.D.Y., Flowers T.H. and Douglas L.J. (2006)** Production of tyrosol by *Candida albicans* biofilms and its role in quorum sensing and biofilm development. *Eukaryot Cell* 5,1770-1779.
6. **Alfandari S. (2009)** Association d'antifongiques : rationnel, données cliniques, indications. *Infections Fongiques Sévères*.
7. **Andes D.R. and Dismukes W.E. (2011)** Azoles in essentials of Clinical Mycology, pp ;61-94.
8. **Arrache D., Madani KH., Achir I., Younsi N., Zebdi A., Bouahri L., et al. (2016)** Fongémies diagnostiquées au laboratoire de parasitologie-mycologie de CHU Mustapha d'Alger, Algérie. *J Mycol Med* ; 237-8
9. **Arrache D., Sebai K., Talzazet L., Zait H., Madani K. and Hamrioui B. (2015)** Profil épidémiologique des teignes du cuir chevelu. *J Mycol Med* ; 25 :243-4
10. **Arndt C.A.S., Walsh T.J., Mc Cully C.T., Balis F.M., Pizzo P.A. and Polack D.G., (1988)** Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid : implications for treating fungal infections of the central nervous system. *J. Infect. Dis* ; 157 :178-180

## Références bibliographiques

---

11. **Ascioglu S., Rex J.H., De Pauw B., Bennett J.E., Bille J., Crokaert F. and al. (2002)** Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants : an international consensus. *Clin Dis* ; 34 :7-14.
12. **Aseandei A. and Luchian T. (2008)** Ion selectivity, transport properties and dynamics of amphotericin B channels studied over a wide range of acidity changes. *Colloids and Surfaces Biointerfaces* 67 :99-106.
13. **Audonneau N.C. and Schmutz J.L (2001)** Antifongiques et mycoses superficielles, *Revue Française des laboratoires* ; Elsevier, Paris N°332.
14. **Aoufi H. (2005)** Le profil épidémiologique et diagnostique des mycoses au CHU de Rabat (étude menée à partir des services de parasitologie2001-2003).Thèse Médecine N°242.
15. **Barker K.S.,Crisp S., Wiederhold N., lewis R.E., Bareither B., Eckstein J., Barbuch R., Bard M. and Rogers P.O. (2004)**Genome-wide expression profiling reveals genes associated with amphotericineB and fluconazole resistance in experimentally induced antifungal resistant isolates of *Candida albicans*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 54(2) : 376-385.
16. **Bendjaballah-Laliam A. and Djazer H. (2011)** Teignes du cuir chevelu à l'ouest d'Alger (Wilaya de Tipaza). *J Mycol Med* ; 23 : 81.
17. **Bennett J.E., Izumikawa K. and Marr K.A. (2004)** Mechanism of Increased Fluconazole Resistance in *Candida glabrata*during Prophylaxis, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48 :1773-1777.
18. **Benmezdad A., Moulahem T., Benyazzar M., Djaballah M., Bledjoudi W. and Fendri A.H. (2012)** Tineacapitis in the university hospital in Constantine (Algeria). *J Mycol Med* ; 22 : 354-6.

## Références bibliographiques

---

19. **Bendjaballah-Laliam A., and Djazer H. (2014)** Epidémiologie des teignes du cuir chevelu de la banlieue de Tipaza, Algérie. *J Mycol Med* ; 24 :141-3
20. **Blanchet B., Huet E., Astier A. (2004)** Suivre thérapeutique des médicaments antifongiques. *Pharmacocinétique des médicaments infectieux : Revue Française des laboratoires* 365 :39-47.
21. **Blot F. (2003)** Pronostic des infections en oncohématologie ; 235 :47.
22. **Boucherit-Atmani Z., Seddiki S.M.L., Boucherit K., Sari-Belkharoubi L. and Kunkel D. (2011)** *Candida albicans* biofilms formed into catheters and probes and their resistance to amphotericine B. *J Mycol Med* ; 21 :182-187.
23. **Boussekine S. (2018)** Les mycoses urinaires chez les patients diabétiques.
24. **Caffrey P., Lynch S., Flood E., Finnan S. and Oliynyk M. (2001)** Amphotéricine B biosynthesis in streptomyces nodosus : deductions from analysis of polyketide synthase and late genes. *Chem. Biol.* 8 :713-723.
25. **Calop J., Limat S. and Fernandez C. (2008)** Pharmacie clinique et thérapeutique. 3<sup>ème</sup> ed. Paris : Elsevier Masson, 1308 p.
26. **Camuset J. and Cadranel J. (2007)** Infections aspergillaires broncho-pulmonaires du sujet non immunodéprimé. In : Azoulay E, Cadranel J, Camuset J, Dupont B, Fournier S, Herbrech R, et al., editors. *Repères sur les infections fongiques*. Paris : b2p ; 2007.P.1-96.
27. **Canuto M.M. et Rodero F.G. (2002)** Antifungal drug resistance to azole and polyene. *The Lancet Infectious Diseases* 2 :550-563.
28. **Carles S. (2003)** Les antifongiques dans le traitement des infections invasives. *Pharmactur* 36(1) :25-41.
29. **Cateau E., Rodier M.H., Imbert C. (2012)** Candidoses associées aux cathétèrs : Quelle place pour les verrous antifongiques ? *Médecine Science* 28 :740-245.

## Références bibliographiques

---

30. **Chabasse D., Guiguen C. and Contet-Audonneau N. (1999)** Mycologie médicale. Collection abrégée. Paris : Masson.
31. **Chapman S.W., Cleary J.D. and Rogers P.D.(2011)** Amphotéricine B. In Essentials in Clinical Mycology, pp. 41-55.
32. **Chekiri M. (2013)** Aspergillose et Candidose invasive dans deux services à haut risque au CHU Blida. (Doctorat thesis) Algeria : pharmacy department- Blida university.
33. **Chekiri-Talbi M. et Denning D. (2017)** Estimation des infections fongiques en Algérie. ; 2-5.
34. **Chekiri-Talbi M. et Denning D. (2015)** Etiological profile and epidemiology of tinea capitis in the région of Metidja (Blida) in Algeria.
35. **Chelgham I., Belkhelfa S., Achachi S., Aissaoui I. and Mohamdi N. (2011)** Les mycoses superficielles : à propos des cas diagnostiqués dans la région des Aures (Batna)/ Algerie de 2002 à 2011. J Mycol Med ; 22 :113.
36. **Chen S.C., Slavin M.A. and Sorrel T.C. (2011)** Echinicandin antifungal drugs in fungal infections : a comparison. Drugs ; 71 :11-4041.
37. **Costerton J.W., Geesey G.G. and Cheng K.J. (1978)** How bacteria stick.
38. **Cota J.M., Grabinski J.L., Talbert R.L., Burgess D.S., Rogers P.D., Edind T.D. and Wiederhold N.P. (2007)** Increases in SLT2 expression and chitin content are associated with incomplete killing of *Candida glabrata* by Caspofungin. Antimicrob. Agents Chemother.52 :1144-1146.
39. **Cuenca-Estrella M. (2014)** Antifungal drug resistance mechanisms in pathogenic fungi : from bench to bedside. Clinical Microbiology Infection ; 20 : 54-9.
40. **Dannaoui E. (2004)** Intérêt des tests de sensibilité in vitro dans la prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives, Conférence de consensus commune SFAR,



## Références bibliographiques

---

- SPILF, SRLF. Prise en charge des candidoses et aspergilloses de l'adulte. Elsevier :52-59.
41. **Dannaoui E. (2009)** Principaux antifongiques systémiques classification, mécanismes d'action et de résistance, spectre, indications. DIU Stratégies Thérapeutiques en Maladies Infectieuses.
42. **De Backer M.D., Ilyina T., X.J.Ma., Vandoninck S., Luyten W.H. and Vanden H. (2001)** Genomic profiling of the response of *Candida albicans* to itraconazole treatment using a DNA microarray. Antimicrob. Agents Chemother.45 : 1600-1670.
43. **Denning D.N. (2002)** Echinocandins : a new class of antifungal. J. Antimicrob. Chemother. 49 :889-891.
44. **Diasio R.B., Lakings D.E. and Bennett J.E. (1978)** Evidence of conversion of 5-fluorocytosine to 5-fluorouracil in humans : possible factor in 5-fluorocytosine clinical toxicity. Antimicrob. Agents Chemother.14 :903-908.
45. **Dupont B. (1996)** Les nouveaux antifongiques table ronde. Nouveaux anti-infectieux. Arch pidiatr 1996 ; 3 : 306 s-308s© Elsevier, Paris.
46. **Dupont B. (2001)** Choix et emploi des médicaments antifongiques. La revue du praticien ;N°7 ;51 :752-756.
47. **Duschinsky R., Plevin E. and Heidelberger C. (1957)** The synthesis of 5-fluoropyrimidines.J.Am. Chem.Soc.79 :4559-4560.
48. **Dutcher J.D., Gold W., Pagano J.F. and Vendepatte J. (1959)** Amphotericin B, its production and its salts. Us patent 2908 611.
49. **Ellis D. (2002)** Amphotericine B : spectrum and resistance.Journal of Antimicrobial Chemotherapy.49 :7-10.
50. **Emmons C.W. (1955)** Saprophytic sources of *Cryptococcus neoformans* associated with the pigeon (*Columba livita*). Am JHyg 62 :227-232.

## Références bibliographiques

---

51. **Espinel-Ingroff A. (2003)** *In vitro* antifungal activities of andilafungin and micafungin, licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12,052 fungal isolates : Review of the literature. *Rev.Iberoam.Micol.*20 :121-136.
52. **Espinel-Ingroff A., Pfaller M., Messer S.A. and al. (2004)** Multicenter comparison of the sensitive Yeast One colorimetric antifungal panel with the NCCLS M27-A2 reference method for testing new antifungal agents against clinical isolates of *Candida spp.* *J Clin Microbiol* ;42 :718-21.
53. **Falahati M., Farahyar S., Akhlaghi L., Mahmoudi S., Sabzian K., Yarahmadi M. and Aslani R. (2016)** Characterization and identification of candiduria due to *Candida* species in diabetic patients. *Current medical mycology* 2(3), 10-14.
54. Francis P. and Walsh T.J.(1992) Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients. New insights into safety, pharmacokinetics and antifungal therapy. *Infect Dis* 15 :1003-1018.
55. **Gardiner R.E., Souteropoulos P., Park S. and Perlin D.S. (2005)** Characterization of *Aspergillus fumigatus* mutants with reduced susceptibility to caspofungin. *Med.Mycol.*43 :S299-S305.
56. **Granier F. (2003)** Antifongiques : Classes thérapeutiques, mécanismes d'action, problème de résistance. *Antibiotiques* ; 5 :39-48, Masson, Paris
57. **Granier F. (2000)** Les infections fongiques invasives. *La presse médicale*, 29 :20 51.
58. **Gavallo J.D. (2007)** Médecine et armées, revue du service de santé d'armées T35-N°2.
59. **Germaud P., Renaudin K., Danner I., Morin O. and Lajartre A.Y. (2001)** Aspergillose broncho-pulmonaires : les nouveaux enjeux. *Rev Mal Respir* ; 18 :257-66.
60. **Goita S.M. (2012)** Prévalence des mycoses superficielles en milieu scolaire péri-urbain et rural au Mali.(Bamako) :USTTB.

## Références bibliographiques

---

61. **Grillot R. (1996)** Tests de détermination de sensibilité aux antifongiques : actualités et perspectives. Réan Urg., 5,13S-17S.
62. **Groll A.H. and Gea-Banacloche J.C. (2003)** Clinical pharmacology of antifungal compound. Infect Dis Clin North Am 17 :159-191.
63. **Grunberg E., Titsworth E. and Bennett M.(1963)** Chemotherapeutic activity of 5-fluorocytosine-Antimicrob-Agents Chemother. 3 :566-568.
64. **Hamroune Z. (2020)** Epidémiologie de la cryptococcose en Algérie.
65. **Hawser S.P. and Douglas L.J. (1994)**Biofilm formation by *Candida* species on the surface of catheter materials *in vitro*.Infection and Immunity 62(3) :915-921.
66. **Hazen E.L. and Brown R. (1950)**Two antifungal agents produced by a soil actinomycete. Science. 112 :423.
67. **Howard S.J. and Andrendrup M.C. (2011)** Aquired antifungal drug resistance in *Aspergillus fumigatus* : epedimiology and detection.Med Mycol 49,S90-95.
68. **Ilham A. et Touabti A. (2012)** Les onychomycoses au laboratoire de parasitologie CHU Sétif : étude sur dix ans. J Mycol Med ;23 :81-2.
69. **Ingham C.J.and Shneeberger P.M. (2012)** Microcolony Imaging of *Aspergillus fumigatus* Treated with Echinocandins Reveals Both Fungistatic and Fungicidal Activities. PLoS One7, e35478.
70. **Kahn J.N., Garcia-Effron G., Hsu M.J., Marr K.A. and Perlin D.S.(2007)** Acquired echinocandin resistance in a *Candida krusei* isolate due to modification of glucan synthase. Antimicrob. Agents Chemother.51 :1876-1878.
71. **Kalkanci A., Berk E., Aykan B., Caglar K., Hizel K., Arman D., et al. (2007)** Epidemiology and antifungal suceptibility of *Candida* species isolated from hospitalized patients. J Mycol Med ; 17 :16-20.

## Références bibliographiques

---

72. **Katiyar S., Pfaller M. and Edlind T. (2006)** *Candida albicans* and *Candida glabrata* clinical isolates exhibiting reduced echinocandin susceptibility. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50 :2892-2894.
73. **Kelly S.L., Lamb D.C. and Kelly D.E. (1999)** Substitution in *Candida albicans* sterol 14 alpha. Demethylase confers fluconazole résistance by preventing binding to heam. *FEMS Microbiol Lett* 180, 171-175.
74. **Kojic EM., Darouiche R.O. (2004)** *Candida* infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev* ;17 :255-67.
75. **Kurtz M.B. and Douglas C.M. (1997)** Lipopeptide inhibitors of fungal glucan synthase. *J.Med. Vet. Mycol.* 35 :79-86.
76. **Lamb D.C., Corran B.C., Baldwin j., Kwon-Crung. and Kelly S.L. (1995)** Resistant P45051A1 activity in azole antifungal tolerant *Cryptococcus neoformans* from AIDS patients *FEBS Lett.* 368 :326-330.
77. **Lamb D.C., Kelly D.E., White T.C. and Kelly S.L. (2000)** The R467 K amino acid substitution in *Candida albicans* sterol 14 alpha-demethylase causes drug resistance through reduced affinity. *Antimicrob Agents Chemother* 44,63-67.
78. **Lebeaux D. and Ghigo J.M. (2012)** Infections associées aux biofilms : quelles perspectives thérapeutiques issues de la recherche fondamentale ? *Médecine Science* 28 :727-739.
79. **Lemke A., Kiderlen., A.F. and Kayser O. (2005)** Amphotericine B. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 68 :151-162.
80. **Linas M.D. and Cassaing S. (2001)** Méthodes d'évaluation in vitro des antifongiques : étude comparatives des différents tests ; *Revue Française des Laboratoires*, N°332.

## Références bibliographiques

---

81. **Maertens J.A. (2004)** History of the development of azole derivatives. Clin Microbiol Infect 101,1-10.
82. **Maligie M.A. and Selitrennikoff C.P. (2005)** Cryptococcus neoformans resistance to echinocandins : (1, 3) $\beta$ -glucan synthase activity is sensitive to echinocandins. Antimicrob. Agents Chemother. 49 :2851-2856.
83. **Mallié M. and Bastide J.M. (2001)** Nouveaux antifongiques et leurs stratégies de recherche, Revue Française des Laboratoires ; Elsevier N°332.
84. **Marco F., Pfaller M.A., Messer S.A. and Jones R.N. (1998)** Activity of MK-0991(L-743,872), a new echinocandin, compared with those of LY303366 and four other antifungal agents tested against blood stream isolates of *Candida spp.* Diagn. Microbial Infect. Dis. 32 :33-37.
85. **Mathé L. and Van Dijck P. (2013)** Recent insights into *Candida albicans* biofilm resistance mechanisms. Current Genetics 59 :251-264.
86. **Meceli M.H., Diaz J.A. and Lee S.A. (2011)** Emerging opportunistic yeast infections. Lancet Infect Dis 11 :142-51.
87. **Michaelis S. and Berkower C. (1995)** Sequence comparison of yeast ATP binding cassette (ABC) proteins. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 60 :291-309.
88. **Million L. (2006)** Antifongiques, Traitement des mycoses invasives, DIU chimiothérapie anti-infectieuse, <http://medecinepharmacie.univ-fcomte.fr/cours-enligne/DU/chimiotherapie-anti-infectieuse/antifongiques/Millo.pdf>.
89. **Monroe D.O.N. (2007)** Looking for Chinks in the Armor of Bacterial Biofilms. PLoS Biol, 5(11), e307.
90. **Nardoni S., Mugnaini L., Papini R., Fiaschi M. and Mancianti F. (2013)** Canine and feline dermatophytosis due to *Microsporum gypseum* : a retrospective study of

## Références bibliographiques

---

- clinical data and the rapy outcome with griseofulvin. Journal de Mycologie Médicale ; 23 :164-7.
91. **Nett J.E. and Andes D. (2014)** The Rôle of Biofilm Matrix in Mediating Antifungal Resistance. Handbook of Antimicrobial Resistance :1-14.
92. **Nicolaou K.C., Daines R.A., Ogawa Y.and Chakraborty T.K. (1988)** Total synthesis of amphotericin B : 3 final stages. J.Am.Chem. Soc-110 :4696-4705.
93. **Nicolas L. and Pierre B. (2000)** Infection à dermatophytes de la peau glabre et des plis. La revue du praticien ; (50) :655-660.
94. **Normark S. and Schonebeck J. (1972)** *In vitro* studies of 5-fluorocytosine resistance in *Candida albicans* and *Torulopsis glabrata*. Antimicrob. Agents Chemother.2 :114-121.
95. **Odds F.C., Brown A.J. and Gow N.A. (2003)** Antifungal agents : mechanisms of action. Trends in microbiology ; 11(6) :272-9.
96. **Park S., Kelly R., Kahn J.N., Robles J., Hsu M.J., Register E., Li W., Vyas V., Fan H., Abruzzo G., Flattery A., Gill C., Ghrebet G., Parent S.A., Kurtz M., Teppler H., Douglas C.M. and Perlin D.S. (2005)** Specific substitutions in the echinocandin target FKs1p account for reduced susceptibility of rare laboratory and clinical *Candida sp.* isolates. Antimicrob. Agents Chemother.49 : 3264-3273.
97. **Paugam A., Lassal H., Tourte-Schaefer C. and Dupouy-Camet J. (1995)** Evaluation d'une nouvelle technique d'antifongigramme : Le Etest. Etude de la sensibilité au fluconazole de souches de *Candida* référencées. J Mycol Med ; 5 :163-4.
98. **Perlin D.S. (2007)** Resistance to echinocandins class antifungal drugs. Drugs Res. Updates 10 :121-130.
99. **Pfaller M.A. and Yu W.L. (2001)** Antifungal susceptibility testing : new technology and clinical applications. Infect.Dis.Clin.N.Am.15 :1227-1261.

## Références bibliographiques

---

100. **Pfaller M.A., Espinel-Ingroff A. and Jones R.N. (2004)** Clinical evaluation of the Sensititre Yeast One colorimetric antifungal plate for antifungal susceptibility testing of the new triazoles voriconazole, posaconazole, and ravuconazole. *J Clin Microbiol* ;42 :4577-80.
101. **Pfaller M.A., Boyken L., Hollis R.J., Kroeger J., Messer A., Tendolkar S. and Diekema D.J. (2008)** *In vitro* susceptibilities of invasive isolates of *Candida spp.* to anidulafungin, caspofungin, and micafungin : six years of global surveillance. *J. Clin. Microbiol.*46 :150-156.
102. **Polack A. and Scholer H.J. (1975)** Mode of action of 5-fluorocytosine and mechanisms of resistance. *Chemotherapy* 21 :113-130.
103. **Pound M.W., Townsend M.L., Dimondi V., Wilson D. and Drew R.H. (2011)** Overview of treatment options for invasive fungal infections. *Med Mycol* 49,561-580.
104. **Quindos G. (2014)** Epidémiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol* ; 31 :42-8.
105. **Ramage G., Rajendran R., Sherry L. and Williams C. (2012)** Fungal biofilm resistance *International Journal of Microbiology* :52-8521.
106. **Rene G. and Thierry N. (1999)** Antifongique et antifongigramme. *Le cahier scientifique*, 244 :26-29.
107. **Reynes J. (1997)** Les résistances aux antifongiques : le revue du praticien ;47 :1748-1752.
108. **Rocha E.M.F., Garcia-Effron G., Park S.S. and Perlin D.S. (2007)** A ser 678 pro substitution in FKs 1p confers resistance to echinocandin drugs in *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51 :4174-4176.
109. **Sabatelli F., Patel R., Man P.A., Norris C.C., Hare R., Loebenberg D., Black T.H. and Nicholas P.M. (2006)** *In vitro* activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole,

## Références bibliographiques

---

- voriconazole, and amphotéricine B against a large collection of clinically important molds and yeast. *Antimicrob Agents Chemother* ; 50, 2009-2015.
110. **Sanchez M.L., Barrett M.S. and Jones R.N. (1992)** The E-Test applied to susceptibility tests of gonococci, multiply-resistant enterococci, and Enterobacteriaceae producing potent beta-lactamases. *Diagn Microbiol infect Dis* ; 15 :459-63.
111. **Sanglard D., Ischer F., koymans L. and Bille J. (1998)** Amino acid substitutions in the cytochrome P-450 lanostérol 14alpha-demethylase (CYP51A1) from azole-résistant *Candida albicans* Clinical isolates contribute to résistance to azole antifungal agents. *Antimicrob-Agents Chemother.*42 :241-253.
112. **Sanglard D. and Odds F.C. (2002)** Resistance of *Candida* species to antifungal agents : molécular mechanisms and clinical conséquences. *Lancet Infect Dis* ; 2,73-85.
113. **Scholar H.J. (1980)** Flucytosine, p. 35-106. In D.C.E Speller (ed.), *Antifungal Chemotherapy*. Wioley, Chichester.
114. **Seddiki S.M.L., Boucherit-Otmani Z., Boucherit K. and Kunkel D. (2015)** Fungal infectivities of implanted catheters due to *Candida sp.* Biofilms formation and resistance. *J Mycol Med* ;25 :130-5.
115. **Seneviratne C.J., Jin L. and Samaranayake L.P. (2008)** Biofilm lifestyle of *Candida* : a mini review. *Journal of Oral Diseases* 14 :582-590.
116. **Silva S., Negri M., Henrique M., Oliveira R., Williams D.W. and Azeredo J. (2012)** *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis* : biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiology Reviews* ; 36(2) :288-305.
117. **Soto S.M.(2013)** Rôle of efflux pumps in the antibiotic resistance of bacteria embedded in a biofilm-*Virulence* 4 :223-229.



## Références bibliographiques

---

118. **Stevens D.A., Espiritu M. and Parmar R. (2004)** Paradoxical effect of caspofungin :  
Reduced activity against *Candida albicans* at high drug concentrations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48(9) : 3407-3411.
119. **Stevens D.A., Ichinomiya M., Koshi Y. and Horiuchi H. (2006)** Espace of *Candida* from caspofungin inhibition at concentrations above the MIC (paradoxical effect) accomplished by increased cell wall chitin ; evidence for  $\beta$ -1,6 glucan synthesis inhibition by caspofungin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50 :3160-3161.
120. **Stevens D.A., White T.C., Perlin D.S. and Selitrennikoff C.P (2005)** Studies of the paradoxical effect of caspofungin at high concentrations. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis* 51 :173-178.
121. **Stoodley P., Sauer K., Davies D.G. and Costerton J.W.(2002)** Biofilms as Complex Differentiated Communities. *Annual Review of Microbiology*, 56(1), 187-209.
122. **Stone E.A., Fung H.B. and Kirschenbaum H.L. (2002)** Caspofungin : an echinocandin antifungal agent. *Clin. Ther.* 24 :351-77 ; discussion 329.
123. **Sylla K., Roger C. and Leon A. (2019)** Distribution of *Candida* species and their susceptibility to antifungal drugs in Dakar, Sénégal ;4 (4) :50-5.
124. **Tassel D. and Madoff M.A. (1968)** Treatment of *Candida* sepsis and *Cryptococcus* meningitis with 5-fluorocytosine. A new antifungal agent. *JAMA* 206 :830-832.
125. **Tattevin P. (2012)** Cinquièmes Journées internationales d'infectiologie de Sétif Algérie. *Lett Infectiol ; XXVII* : 4.
126. **Terrell CL. (1999)** Antifungal agents. Part II. The azoles. *Mayo Clin Proc* ; 74 :78-100.
127. **Turner W.W. and Current W. (1997)** *Biotechnology of Antibiotics*. New. York.

## Références bibliographiques

---

128. **Vandeputte P., Larcher G., Bergès T., Renier G., Chabasse D. and Bouchara J.P.(2005)** Mechanisms of azole resistance in a clinical isolate of *Candida tropicalis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 6 :552-554.
129. **Vandeputte P. (2008)** Mécanismes moléculaires de la résistance aux antifongiques chez *Candida glabrata*-168 P.Th : *Biologie des organismes* : Angers ; 930.
130. **Vandeputte P., Ferrairi S. and Coste A.T. (2011)** Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. *International journal of microbiology* ; 2012.
131. **Van B. (2011)** Antifongiques. *Farm* 2233.
132. **Vermes A., Guchelaar H.J. and Damkert J. (2000)** Flucytosine : a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J. Antimicrob. Chemother.* 46 :171-179.
133. **Verweij P.E., Snelders E., Kema G.H., Mellado E. and Melchers W.J. (2009)** Azole resistance in *Aspergillus fumigatus* : a side-effect of environmental fungicide use ? *Lancet Infect Dis* 9,789-795.
134. **White T.C., Marr K.A. and Bowden R.A. (1998)** Clinical, cellular and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 11 :382-402.
135. **Wolley DW. (1944)** Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines. *J Biol Chem* ; 152 :225-32.
136. **Zait H., Arrache D., Madani K., Bentaiba K., Beradi K., Achir I. et al. (2016)** Vingt-quatre cas de cryptococcose diagnostiqués au laboratoire de parasitologie-mycologie de CHU Mustapha d'Alger (2002-2015). *J Mycol Med* ;25 :237.
137. **Zidouni N. (2012)** La place de la tuberculose dans les deux rives de la méditerranée :8th Thoracic Diseases Mediterranean Congress and The National Meeting of Pneumology ; <http://www.fr.scribd.com/doc/96386408/prog-umtp-2012>.

## Références bibliographiques

---

138. **Zotchev S.B. (2003)** Polyène macrolide antibiotics and their applications in human therapy. *Curr. Med. Chem* ; 10,2011-223.

إلى جانب الالتهابات البكتيرية ، تحتل العدوى الفطرية في الجزائر حاليًا مكانًا مهمًا ، لا سيما في المرضى الذين يعانون من نقص المناعة. الخمائر والفطريات الخيطية هي العوامل التي تمثل سببًا رئيسيًا لهذه العدوى التي يصعب علاجها غالبًا بمضادات الفطريات التقليدية. تعتبر مقاومة مضادات الفطريات ظاهرة تمثل مشكلة كبيرة في الجزائر ، وهي من الأسباب الرئيسية للوفاة. هذا العمل عبارة عن بحث بيليوغرافي عن دراسات ومسوحات وبائية أجريت على مستوى بعض المستشفيات الجامعية في الجزائر. إنه يجمع نتائج عينات العلاجات المضادة للفطريات والمقاومة الملحوظة فيما يتعلق بالجزئيات المستخدمة في الأقسام المختلفة.

**الكلمات المفتاحية:** عدوى فطرية ، مضادات فطريات ، مقاومة ، الجزائر.

## Résumé

À coté des infections bactériennes, les infections fongiques en Algérie occupent actuellement une place importante, en particulier chez les patients immunodéprimés. Les levures et les champignons filamenteux sont les agents qui représentent une cause majeure de ces infections souvent difficile à traiter avec les antifongiques conventionnels. La résistance aux antifongiques est un phénomène qui représente un problème majeur en Algérie, c'est l'une des principales causes de décès. Ce travail est une recherche bibliographique sur les études et les enquêtes épidémiologiques menées au niveau de quelques CHU en Algérie. Il rassemble les résultats des prélèvements des traitements antifongiques et de la résistance notée vis-à-vis des molécules utilisées dans les différents services.

**Mots clés :** infection fongique, antifongiques, résistance, Algérie.

## Abstract

Along with bacterial infections, fungal infections in Algeria currently occupy an important place, in particular in immunocompromised patients. Yeasts and filamentous fungi are the agents that represent a major cause of these infections, which are often difficult to treat with conventional antifungals. Antifungal resistance is a phenomenon that represents a major problem in Algeria, it is one of the main causes of death. This work is a bibliographic research on studies and epidemiological surveys carried out at the level of some university hospitals in Algeria. It brings together the results of the samples of antifungal treatments and the resistance noted with respect to the molecules used in the various departments.

**Keywords:** fungal infection, antifungals, resistance, Algeria.