



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بو عريريج

Université Mohammed El Bachir El Ibrahimi B.B.A

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master
Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière: Sciences Biologiques

Spécialité: Microbiologie Appliquée

Intitulé:

Étude bibliographique sur
Les résistances aux antifongiques
chez l'home et l'animale

Présenté par:
TORCHE Kaouter

Soutenu 12 juin 2024, Devant le Jury:

	Nom & Prénom	Grade	Affiliation / institution
Président:	Mme. ABED Hanane	MCA	Université de Bordj Bou Arreridj
Encadrant:	Mme. IRATNI Nadjat	MAA	Université de Bordj Bou Arreridj
Examineur:	Mr. MERIBAI Abdelmalek	MCB	Université de Bordj Bou Arreridj

Année universitaire: 2023/2024

Remerciements:

Avant tout je remerciais ALLAH grand miséricordieux qui nous a aidé et nous a donné la patience et le courage durant les années d'étude ALHAMDULILLAH.

Je tiens à remercier mon encadrante Madame IRATNI Nadjat qui sait montrer disponible pour me guider avec des conseils et des commentaires rigoureux;

Je remercie vivement les membres de jurys la présidente madame ABED Hanane et l'examineur monsieur MERIBAI Abdelmalek, qui ont eu l'amabilité de porter une appréciation sur ce travail et de participer au jury de soutenance;

Un hommage éternel à tous les enseignants qui m'ont encadré depuis mes premières années d'études jusqu'à aujourd'hui;

Enfin, un grand merci à ma famille, mes piliers de soutien, mes amis, mes collègues et à tous ceux qui ont participé à l'élaboration de ce mémoire de près ou de loin.

Dédicace:

Je dédie l'humble fruit de mes efforts à ceux qui quelques soit les termes que je dirai ne seront jamais assez pour exprimer mon amour pour eux :

Mon père qui m'a guidée et qui m'a soutenu sans limites, sa présence à mes côtés a toujours été la source de ma force et de ma fierté;

À celle que Dieu a mis le Paradis sous ses pieds, celle qui m'a donné la vie, à la femme qui a fait de moi une fille ambitieuse et qui m'a facilité les difficultés qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à la lampe de mon chemin et ma première enseignante ma chère mère; aucun dédicace ne saurait exprimer mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien-être je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance j'espère que votre benifiction m'accompagnait toujours que ce modeste travaille soit l'exaucement de vos vœux ton formuler le fruit de vos innombrables sacrifices puissent Dieu le Très-Haut vous accordez santé bonheur et longue vie;

À mes côtés inébranlables, mes soutiens et mes encourageants mes chères sœurs Firdaous et Meriem, et mes frères Mohammed et Said;

À mes amis au fil des années, les amis de l'adversité et ceux qui m'ont rendu heureux dans les moments difficiles;

À ma famille paternelle TORCHE et ma famille maternelle BEHLOULI;

Aux abonnés de ma page kaouthar_paint_ et mes clients;

À tous ceux qui ont croisé mon chemin académique, et tous qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Table de matière:

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction	1
Chapitre I: Les champignons et les mycoses	2
I.1.Généralité sur les champignons	2
I.1.1.Définition	2
I.1.2.Diversité des champignons	3
I.1.3.Classification	3
I.1.4.Habitats	3
I.1.5.Rôles écologiques et bénéfiques	3
I.2.Leur impact sur la santé et les maladies associées	4
I.2.1.Les champignons pathogènes	4
I.2.2.Mécanismes d'infection des champignons pathogènes	5
I.2.3.Épidémiologie des mycoses	6
I.2.3.1.Maladies fongiques chez l'homme	6
I.2.3.2.Maladies fongiques chez l'animale	9
I.2.3.3.Maladies fongiques chez les plantes	11
I.2.4.Implications cliniques et économiques des maladies fongiques	13
Chapitre II: Les antifongiques	15
II.1.Définition	15
II.2.Historique	15
II.3.Microorganismes producteurs des antifongiques	16
II.4.Facteurs influencent la production des antifongiques par les microorganismes	17
II.5.Classification des antifongiques selon l'origine et la structure	17
II.5.1.Antifongiques naturels	18
II.5.2.Antifongiques de synthèse chimique	19
II.6.Mécanismes d'action des antifongiques	21
II.4.1.Mécanisme d'action des polyènes	21
II.4.2.Mécanisme d'action des échinocandines	21
II.4.3.Mécanisme d'action des azolés	22

II.4.4.Mécanisme d'action des fluoropyrimidines.....	22
II.7.Effets post-antifongiques.....	23
Chapitre III: La résistance des champignons aux antifongiques.....	24
III.1.La résistance primaire et secondaire.....	24
III.2.Mécanismes de résistance aux antifongiques	24
III.2.1.Mécanismes de résistance aux polyènes.....	24
III.2.2.Mécanismes de résistance aux échinocandines.....	25
III.2.3.Mécanismes de résistance aux azolés.....	25
III.2.4.Mécanismes de résistance aux fluoropyrimidines.....	27
III.3.Facteurs influençant l'émergence de la résistance aux antifongiques	27
III.4.Les techniques de détection de la résistance.....	28
III.4.1.Techniques phénotypiques.....	28
III.4.2.Techniques Moléculaires.....	28
III.4.3.Techniques phénotypiques avancées.....	28
III.5.Impacte de la résistance aux antifongiques dans la médecine humaine et vétérinaire.....	29
III.6.Conséquences cliniques de la résistance aux antifongiques.....	29
III.7.Stratégies de prévention et de gestion de la résistance aux antifongiques	30
Conclusion.....	32
Références.....	33

Résumé:

La résistance aux antifongiques est un phénomène préoccupant dans le domaine de la médecine et de l'agriculture. Les champignons, comme les bactéries, peuvent développer des mécanismes de résistance aux antifongiques, rendant les traitements moins efficaces voire inefficaces. Dans cette étude, nous avons parlé sur les champignons pathogènes et les infections fongiques causer par, aussi sur les antifongiques qui traites ces mycoses et leurs mécanismes d'actions et en fin sur la résistance aux antifongiques et les mécanismes de résistances où il existe plusieurs mécanismes par lesquels les champignons peuvent devenir résistants aux antifongiques. L'un des mécanismes les plus courants est l'altération de la cible des antifongiques tel certains champignons peuvent développer des mutations dans les gènes codant pour les cibles des antifongiques, ce qui rend l'antifongique inefficace pour inhiber la croissance du champignon. Certains champignons peuvent également développer des capacités métaboliques pour dégrader ou modifier les antifongiques, les rendant ainsi inactifs.

Mots-clés: mycoses, antifongique, résistance aux antifongiques, mécanisme d'action, mécanisme de résistance.

Abstract:

Antifungal resistance is a worrying phenomenon in medicine and agriculture. Fungi, like bacteria, can develop resistance mechanisms to antifungals, making treatments less effective or even ineffective. In this study, we talked about pathogenic fungi and fungal infections caused by them, also about antifungals that treat these mycoses and their mechanisms of action and finally about resistance to antifungals and the mechanisms of resistance where there are several mechanisms. by which fungi can become resistant to antifungals. One of the most common mechanisms is alteration of the drug target such that some fungi can develop mutations in genes encoding antifungal targets, rendering the antifungal ineffective at inhibiting the growth of the fungus. Some fungi can also develop metabolic capabilities to degrade or modify antifungals, rendering them inactive.

Keywords: mycoses, antifungals, resistance to antifungals, mechanism of action, resistance mechanism.

ملخص:

تعتبر مقاومة مضادات الفطريات ظاهرة مثيرة للقلق في الطب والزراعة. يمكن للفطريات، مثل البكتيريا، تطوير آليات مقاومة لمضادات الفطريات، مما يجعل العلاجات أقل فعالية أو حتى غير فعالة. تحدثنا في هذه الدراسة عن الفطريات المسببة للأمراض والالتهابات الفطرية التي تسببها، وأيضاً عن مضادات الفطريات التي تعالج هذه الفطريات وآليات عملها وأخيراً عن مقاومة مضادات الفطريات وآليات المقاومة حيث توجد عدة آليات يمكن أن تصبح الفطريات مقاومة لمضادات الفطريات. إحدى الآليات الأكثر شيوعاً هي تغيير هدف الدواء بحيث يمكن لبعض الفطريات تطوير طفرات في الجينات التي تشفر الأهداف المضادة للفطريات، مما يجعل مضاد الفطريات غير فعال في تثبيط نمو الفطريات. يمكن لبعض الفطريات أيضاً تطوير قدرات التمثيل الغذائي لتحلل أو تعديل مضادات الفطريات، مما يجعلها غير نشطة.

الكلمات المفتاحية: الأمراض الفطرية، مضادات الفطريات، مقاومة مضادات الفطريات، آلية العمل، آلية المقاومة.

Liste des abréviations:

5-FU: 5-Fluorouracile.

ADN: Acide DésoxyriboNucléique.

ARN: Acides RiboNucléiques.

ASM: American Society for Microbiology.

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute.

CMI: Concentration Minimale Inhibitrice.

DHODH: Dihydroorotate Déshydrogénase.

GPI: Glycosylphosphatidylinositols.

ICNB: Code International de Nomenclature Botanique.

K+: Potassium.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

UPRT: Uridine PhosphoRibosyl-Transférerase.

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine.

Liste des figures:

Figure 1: Schématisation de la structure de la paroi fongique (Nwe et <i>al.</i> , 2008).....	2
Figure 2: Carte mondiale montrant les estimations nationales des maladies fongiques complétées jusqu'à août 2017 (Denning, 2017).....	6
Figure 3: Chronologie de la découverte des différents agents antifongiques. (Ostroskyzeichner et <i>al.</i> , 2010).....	16
Figure 4: Structure chimique des trois antifongiques polyéniques majeurs (Samuel et <i>al.</i> , 2017).....	18
Figure 5: Structure chimique des trois échinocandines utilisées en clinique (Wagner et <i>al.</i> , 2006).....	19
Figure 6: Structure chimique des principaux antifongiques azolés (Leila Emami et <i>al.</i> , 2022).....	20
Figure 7: Structure chimique de la cytosine (A) et de deux analogues fluorés des pyrimidines, la 5-fluorocytosine (B) et le 5-fluorouracile (C) (Cherkaoui el fassi, 2015).....	20
Figure 8: Métabolisation intracellulaire et mode d'action de la 5 fluorocytosine chez <i>S. cerevisiae</i> (Vermes et <i>al.</i> , 2000).....	23
Figure 9: Modélisation cellulaire des principaux mécanismes de résistance aux antifongiques azolés (Sanglard, 2002).....	26

Liste des tableaux:

Tableau I: Composition de la paroi selon les groupes systématiques (Nwe et *al.*, 2008).....2

Tableau II: Liste de priorité des pathogènes fongiques de l’OMS (OMS, 2022).....4

Introduction:

Tout comme notre monde est peuplé de macro-organismes tels que les animaux et les plantes, il existe également un univers invisible constitué de micro-organismes. Ces organismes microscopiques incluent les bactéries, les protozoaires et les champignons (Madigan et al., 2018). Les champignons, occupant une place importante, forment un groupe unique et diversifié (Alexopoulos et al., 1996). En mycologie médicale, plusieurs espèces de champignons sont reconnues pour causer des maladies chez l'homme, les animaux et les plantes, appelées mycoses (Kauffman et Pappas, 2016). Autrefois considérées comme rares, les mycoses sont devenues de plus en plus préoccupantes en santé publique en raison de l'augmentation des infections, de la diversité des agents pathogènes impliqués et de la complexité croissante de leur traitement. La résistance aux antifongiques est devenue une préoccupation majeure, menaçant notre capacité à traiter efficacement ces infections (Fisher et al., 2018). Les antifongiques, essentiels pour traiter les infections fongiques chez l'homme, les animaux et les plantes, voient leur efficacité compromise par l'émergence de souches résistantes (Brown et al., 2012).

Quels sont les mécanismes de résistance aux antifongiques et quelles stratégies peuvent être mises en œuvre pour surmonter cette résistance et quelles sont les solutions possibles?

Le présent document est consacré à une recherche bibliographique sur la résistance aux antifongiques; composer de trois chapitres:

Le premier chapitre parle en générale sur les champignons et les infections fongiques. Le deuxième chapitre concerne les antifongiques et leurs mécanismes d'action. Le dernier chapitre met en évidence les points importants de la résistance aux antifongiques tel que l'importance, les facteurs et aussi les mécanismes moléculaires de la résistance et bien sûr traite les conséquences cliniques de la résistance aux antifongiques et les stratégies de prévention.

Chapitre I

Chapitre I: les champignons et les mycoses:

I.1.Généralité sur les champignons:

I.1.1.Définition:

Les champignons, également appelés mycètes, sont des organismes eucaryotes hétérotrophes (non photosynthétique) qui se caractérisent par leur mode de nutrition absorbative plutôt que par ingestion (Tortora et *al.*, 2016). Ils se distinguent des autres micro-organismes par leur structure cellulaire comprenant une paroi cellulaire principalement composée généralement à base de glucanes et de chitine (Figure 1) (Ainsworth, 1973).

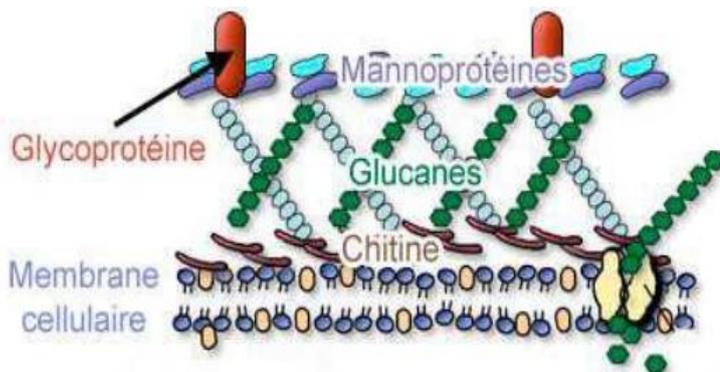


Figure 1: Schématisation de la structure de la paroi fongique (Nwe et *al.*, 2008).

Tableau I: Composition de la paroi selon les groupes systématiques (Nwe et *al.*, 2008).

Groupe	Composants
<i>Basidiomycota</i>	Chitine, β -(1-3), β -(1-6) glucane
<i>Ascomycota</i>	Chitine, β -(1-3), β -(1-6) glucane
<i>Zygomycota</i>	Chitine, chitosan
<i>Chytridiomycota</i>	Chitine, glucanes

La reproduction des champignons est complexe, reflétant ainsi l'hétérogénéité de leur mode de vie. Elle peut être sexuée (téleomorpe) ou asexuée (anamorphe): le bourgeonnement et la fission binaire, le bouturage et la sporulation, bien que certains champignons alternent entre les deux types de reproduction (Tortora et *al.*, 2016).

I.1.2.Diversité des champignons:

Les champignons comprennent une variété d'organismes unicellulaires et multicellulaires, tels que les levures, les moisissures et les champignons filamenteux. Ils jouent un rôle important dans la décomposition de la matière organique, la fermentation, la symbiose et les agents pathogènes des plantes, des animaux et des humains (Blackwell, 2011).

Bien que seulement 80 000 à 120 000 espèces de champignons aient été décrites à ce jour, leur nombre total est estimé à environ 1,5 million d'espèces (Hawksworth, 2001; Kirk et al., 2001).

I.1.3.Classification:

La première classification des champignons remonte aux travaux des naturalistes et botanistes du XVIIIe siècle, notamment Carl Linnaeus, qui a contribué à la classification du système binomial (Blackwell, 2011). La classification est un domaine complexe et évolutif basé sur de multiples critères, notamment la morphologie, la physiologie, la génétique moléculaire et l'écologie (Kirk et al., 2008).

Les champignons sont généralement divisés en plusieurs groupes principaux, notamment les *Zygomycota*, les *Ascomycota*, les *Basidiomycota*, les *gloméromycota*, et les *Chytridiomycota* (Hibbett et al., 2007).

I.1.4.Habitats:

Ils sont omniprésents dans l'environnement et habitent divers habitats, notamment des habitats terrestres et d'eau douce, mais moins fréquemment dans les environnements marins (Kendrick, 2011).

I.1.5.Rôles écologiques et bénéfiques:

Certains champignons sont bénéfiques et jouent un rôle important dans la décomposition de la matière organique, la production de nourriture et la production de médicaments (Richardson et Warnock, 2012). Ils jouent des rôles écologiques importants en tant que saprophytes, mutualistes, parasites ou superparasites (Ainsworth, 1973).

Les champignons jouent aussi un rôle essentiel dans les écosystèmes car ils contribuent de manière significative à des processus importants tels que la décomposition de la matière organique, le cycle des nutriments et leur transport. Leur influence s'étend également aux interactions avec les activités humaines, touchant tous les domaines de la vie quotidienne. En fait, ils sont essentiels pour assurer la durabilité de notre environnement (Palm et Chapela, 1998).

I.2. Leur impact sur la santé et les maladies associées:

I.2.1. Les champignons pathogènes:

Les champignons pathogènes constituent un groupe diversifié d'organismes fongiques capables de causer des infections chez les humains, les animaux et les plantes. Leur impact sur la santé humaine, animale et végétale est significatif, allant de maladies superficielles à des infections systémiques potentiellement mortelles (Brown et al., 2012).

Parmi les exemples les plus connus de champignons pathogènes, on trouve:

a. Chez l'homme:

Candida albicans (Pappas et al., 2018), *Aspergillus fumigatus* (Latgé, 1999), *Cryptococcus neoformans* (Park et al., 2009).

b. Chez les animaux:

Batrachochytrium dendrobatidis (Fisher et al., 2012).

c. Chez les plantes:

Puccinia graminis (Dean et al., 2012).

Tableau II: Liste de priorité des pathogènes fongiques de l'OMS (OMS, 2022). www.who.int

Critical group	High group	Medium group
 <i>Cryptococcus neoformans</i>	 <i>Nakaseomyces glabrata</i> (<i>Candida glabrata</i>)	 <i>Scedosporium</i> spp.
 <i>Candida auris</i>	 <i>Histoplasma</i> spp.	 <i>Lomentospora prolificans</i>
 <i>Aspergillus fumigatus</i>	 Eumycetoma causative agents	 <i>Coccidioides</i> spp.
 <i>Candida albicans</i>	 Mucorales	 <i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>Candida krusei</i>)
	 <i>Fusarium</i> spp.	 <i>Cryptococcus gattii</i>
	 <i>Candida tropicalis</i>	 <i>Talaromyces marneffeii</i>
	 <i>Candida parapsilosis</i>	 <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		 <i>Paracoccidioides</i> spp.

I.2.2.Mécanismes d'infection des champignons pathogènes:

Ces mécanismes peuvent être spécifiques à chaque espèce de champignon pathogène et peuvent varier en fonction de l'hôte et du contexte environnemental. Ils sont souvent le résultat d'interactions complexes entre le champignon et son hôte et peuvent être influencés par divers facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques (Murray *et al.*, 2013).

a.Adhésion et colonisation: les champignons pathogènes peuvent adhérer à la surface des tissus de l'hôte et coloniser ces tissus pour établir une infection (Gow et Netea, 2016).

b.Invasion tissulaire: certains champignons pathogènes ont la capacité d'envahir les tissus de l'hôte en traversant la barrière épithéliale ou en pénétrant à travers les cellules hôtes (Moyes *et al.*, 2015).

c.Formation de biofilm: certains champignons pathogènes peuvent former des biofilms sur les surfaces des tissus de l'hôte, ce qui les protège des défenses immunitaires de l'hôte et des traitements antifongiques (Kaur et Singh, 2014).

d.Sécrétion de toxines: les champignons pathogènes peuvent sécréter des toxines qui endommagent les cellules de l'hôte et facilitent la colonisation et la propagation de l'infection (Bhabhra et Askew, 2005).

e.Évitement et suppression de la réponse immunitaire: certains champignons pathogènes peuvent éviter ou supprimer la réponse immunitaire de l'hôte, leur permettant ainsi d'échapper à la détection et à l'élimination par le système immunitaire (Lionakis et Levitz, 2018).

f.Production de métabolites secondaires: certains champignons pathogènes produisent des métabolites secondaires toxiques ou immunosuppresseurs qui favorisent l'infection et la survie dans l'hôte (Keller, 2019).

g.Manipulation de l'hôte: certains champignons pathogènes peuvent manipuler les processus biologiques de l'hôte pour favoriser leur propre survie et propagation, par exemple en induisant des modifications hormonales ou en interférant avec les réponses cellulaires de l'hôte (Moyes *et al.*, 2015).

h.Formation de structures de survie: certains champignons pathogènes peuvent former des structures de survie telles que les kystes, les sclérotes ou les spores résistantes, ce qui leur permet de survivre dans des conditions environnementales défavorables et de persister dans l'environnement (Steinberg *et al.*, 2017).

I.2.3.Épidémiologie des mycoses:

Les maladies fongiques, également connues sous le nom de mycoses, sont répandues dans le monde entier (Figure2) et touchent les humains, les animaux et les plantes. L'épidémiologie des maladies fongiques est influencée par de multiples facteurs, notamment la géographie, le climat, l'immunosuppression, les pratiques agricoles et l'utilisation de médicaments antifongiques (Brown et *al.*, 2012). Les régions aux climats tropicaux ou subtropicaux sont souvent associées à une incidence plus élevée de maladies fongiques, et les personnes immunodéprimées, telles que celles atteintes du VIH/SIDA, courent un risque accru de développer des infections fongiques opportunistes. En outre, les nouvelles maladies fongiques résistantes aux antifongiques posent un défi croissant à la santé publique et nécessitent une surveillance continue et une gestion efficace. Une meilleure compréhension de l'épidémiologie des maladies fongiques est essentielle pour orienter les efforts de prévention, de diagnostic et de traitement (Fisher et *al.*, 2018).

Les mycoses peuvent être superficielles, touchant la peau, les ongles ou les muqueuses, ou systémiques, touchant les organes internes, et peuvent être mortelles chez les personnes immunodéprimées. Les facteurs de risque de développer des infections fongiques comprennent un système immunitaire affaibli, des affections sous-jacentes telles que le diabète ou le cancer et l'utilisation d'antibiotiques ou de corticostéroïdes (Kauffman, 2006).

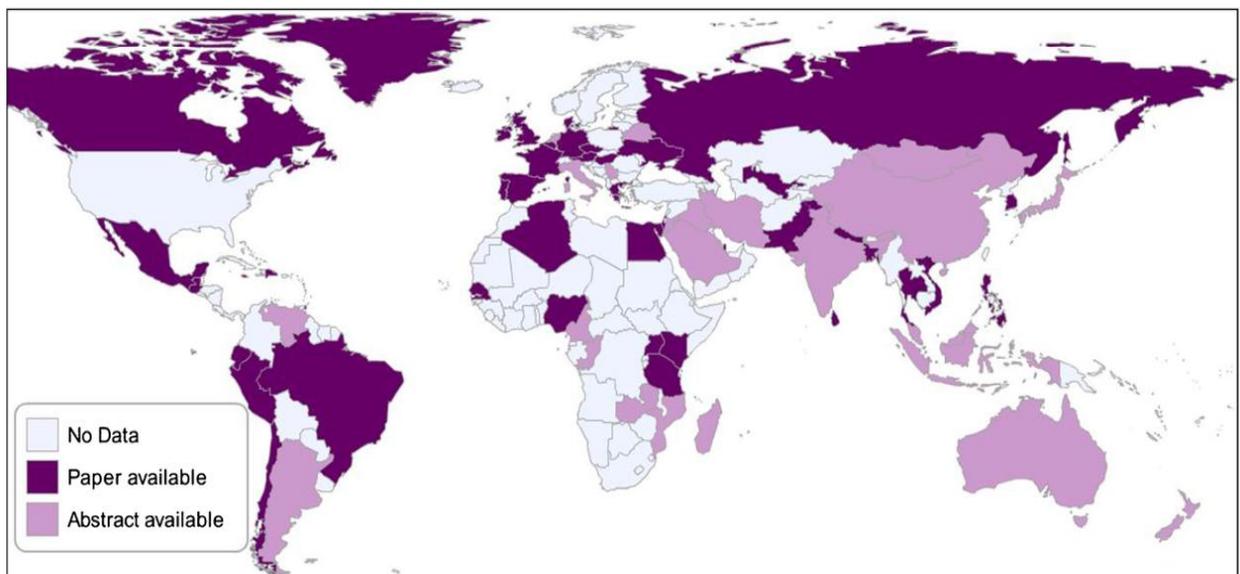


Figure 2: Carte mondiale montrant les estimations nationales des maladies fongiques complétées jusqu'à Août 2017 (Denning, 2017).

I.2.3.1.Maladies fongiques chez l'homme:

a.Candidose: la candidose est une infection fongique courante causée principalement par le champignon *Candida albicans*, bien que d'autres espèces de *Candida* puissent également être

impliquées. *Candida* est un organisme présent naturellement dans le corps humain, mais un déséquilibre dans sa croissance peut entraîner une infection. Cette infection peut affecter différentes parties du corps, y compris la peau, les muqueuses de la bouche, de la gorge, des organes génitaux et d'autres régions (Pappas et *al.*, 2018).

a.1.Candidose cutanée: elle se manifeste par des éruptions cutanées rouges, squameuses et parfois prurigineuses sur des zones telles que les plis de la peau (comme sous les seins ou dans l'aîne), les aisselles, les fesses ou d'autres zones chaudes et humides (Köhler et *al.*, 2015).

a.2.Candidose buccale (muguet): cette forme d'infection affecte la bouche et la gorge, provoquant des plaques blanchâtres sur la langue, les joues, le palais et la gorge. Ces plaques peuvent saigner lorsqu'elles sont grattées et peuvent être douloureuses, en particulier lors de la consommation d'aliments ou de boissons chauds (Lalla et *al.*, 2013).

a.3.Candidose vaginale: elle se caractérise par des démangeaisons vaginales, des brûlures, des douleurs lors des rapports sexuels et des pertes vaginales anormales, épaisses et blanches ressemblant à du fromage cottage. Elle est courante chez les femmes et peut être déclenchée par des facteurs tels que la prise d'antibiotiques, la grossesse, le diabète ou un système immunitaire affaibli. D'autres formes de candidose peuvent également affecter des régions telles que l'œsophage, les poumons, la peau sous les ongles (paronychie), les plis de la peau sous les seins (intertrigo) et les plis de la peau des aisselles (érythrasma) (Denning et Kneale, 2011).

b.Aspergillose: l'aspergillose est une infection fongique causée principalement par le champignon *Aspergillus*, en particulier l'espèce *Aspergillus fumigatus*. Ce champignon est ubiquitaire dans l'environnement et se retrouve couramment dans le sol, l'air et la matière organique en décomposition. Cette infection peut se manifester sous différentes formes en fonction de la localisation dans le corps et de la santé de l'individu (Latgé, 1999).

b.1.Aspergillose pulmonaire: c'est la forme la plus fréquente d'aspergillose. Elle se produit lorsque les spores d'*Aspergillus* sont inhalées et colonisent les poumons. Les symptômes peuvent inclure une toux persistante, parfois accompagnée d'expectorations contenant des filaments de champignons, une fièvre, des difficultés respiratoires, une douleur thoracique et une fatigue (Segal, 2009).

b.2.Aspergillose sinusienne: dans cette forme, le champignon infecte les sinus paranasaux, entraînant des symptômes tels que des douleurs faciales, une congestion nasale, des maux de tête, une sensation de pression dans les sinus et des saignements de nez (Schubert, 2006).

b.3.Aspergillose cutanée: cette forme d'infection se produit lorsque le champignon envahit la peau, généralement à travers des plaies ou des lésions cutanées. Elle peut se présenter sous forme de lésions cutanées inflammatoires, ulcères ou nodules (Latgé, 1999).

b.4. Aspergillose invasive: cette forme d'aspergillose survient chez les personnes immunodéprimées, telles que les patients atteints de cancer, de transplantations d'organes ou de maladies immunitaires. Dans ces cas, le champignon peut se propager à d'autres organes, provoquant des infections graves et potentiellement mortelles (Patterson et *al.*, 2016).

c. Cryptococcose: la cryptococcose est une infection fongique causée principalement par les espèces *Cryptococcus neoformans* et *Cryptococcus gattii*. Ces champignons sont ubiquitaires dans l'environnement et se retrouvent souvent dans le sol, les excréments d'oiseaux et d'autres matières organiques en décomposition. Cette infection peut se manifester de différentes manières en fonction de la localisation dans le corps et de l'état immunitaire de l'individu (Park et *al.*, 2009).

c.1. Méningite cryptococcique: c'est la forme la plus fréquente de cryptococcose et elle se produit lorsque les champignons atteignent le système nerveux central, généralement par inhalation des spores ou par voie hématogène. Les symptômes de la méningite cryptococcique peuvent inclure des maux de tête sévères, de la fièvre, des nausées, des vomissements, une raideur de la nuque et des troubles neurologiques tels que des changements de comportement ou de la confusion (Sloan et Parris, 2014).

c.2. Cryptococcose pulmonaire: dans cette forme, les champignons affectent principalement les poumons, provoquant des symptômes tels que la toux, la fièvre, la douleur thoracique et des difficultés respiratoires. Cette forme peut se développer chez les personnes immunodéprimées ou chez les personnes présentant des conditions pulmonaires préexistantes (Loyse et *al.*, 2013).

c.3. Cryptococcose cutanée: bien que moins fréquente, la cryptococcose cutanée peut survenir lorsque les champignons pénètrent dans la peau à travers des plaies ou des lésions cutanées. Les symptômes peuvent inclure des lésions cutanées nodulaires, ulcéraires ou papulaires qui peuvent ressembler à d'autres affections cutanées (Chen et *al.*, 2014).

d. Histoplasmosse: selon Kauffman (2007) la histoplasmosse est une infection fongique provoquée par le champignon *Histoplasma capsulatum*. Ce champignon est largement répandu dans les régions tempérées et subtropicales, en particulier dans les zones où les sols riches en matière organique sont contaminés par les excréments d'oiseaux ou de chauves-souris. L'infection survient généralement par inhalation des spores fongiques présentes dans ces environnements.

Les symptômes de l'histoplasmosse peuvent varier en fonction de la gravité de l'infection et de la santé de l'individu. Les manifestations les plus courantes comprennent de la fièvre, de la toux, des douleurs thoraciques, des difficultés respiratoires et une fatigue généralisée. Dans

les formes plus graves de la maladie, des complications telles que des infections pulmonaires sévères, une pneumonie et une atteinte des organes internes peuvent survenir.

e.Coccidioïdomycose: selon Galgiani et *al* (2016) la coccidioïdomycose, également connue sous le nom de fièvre de la vallée, est une infection fongique causée par les champignons *Coccidioides immitis* ou *Coccidioides posadasii*. Ces champignons sont endémiques dans certaines régions d'Amérique du Nord et d'Amérique centrale, en particulier dans les zones arides et semi-arides telles que le sud-ouest des États-Unis, le nord du Mexique et certaines parties de l'Amérique centrale.

L'infection se produit par inhalation de spores fongiques (arthroconidies) présentes dans le sol contaminé par les excréments d'animaux, en particulier ceux des rongeurs. Lorsque le sol est perturbé, tel que lors de travaux agricoles, de construction ou de tempêtes de poussière, les spores peuvent devenir aéroportées et être inhalées par les personnes à proximité.

Les symptômes de la coccidioïdomycose peuvent varier d'une infection légère à sévère. Dans de nombreux cas, l'infection est asymptomatique ou provoque des symptômes légers semblables à ceux d'une grippe, tels que de la fièvre, des frissons, des maux de tête, de la fatigue et des douleurs musculaires et articulaires. Dans les cas plus graves, l'infection peut progresser vers une pneumonie ou se disséminer dans d'autres organes, provoquant des symptômes plus graves tels que des lésions cutanées, des maux de tête persistants, une méningite, une atteinte osseuse ou articulaire et des problèmes oculaires.

I.2.3.2.Maladies fongiques chez l'animale:

a.Dermatophytose (teigne): la dermatophytose, communément appelée teigne, est une infection fongique de la peau, des poils ou des griffes causée par des dermatophytes tels que *Microsporum spp.*, *Trichophyton spp.* et *Epidermophyton spp.*. Cette infection est largement répandue chez les animaux domestiques, y compris les chiens, les chats, les chevaux et les bovins (Moriello, 2015).

La dermatophytose se transmet généralement par contact direct avec des animaux infectés ou avec des objets contaminés par des spores fongiques, tels que des brosses, des tapis et des cages. Les dermatophytes peuvent survivre pendant de longues périodes dans l'environnement, ce qui rend la transmission indirecte possible (Bond et Guillot, (2005).

Les symptômes de la dermatophytose chez les animaux peuvent varier en fonction de l'espèce et de la localisation de l'infection. Ils peuvent inclure des lésions cutanées circulaires ou en forme d'anneau, des rougeurs, des démangeaisons, une desquamation de la peau et une perte de poils. Les infections peuvent également affecter les griffes, entraînant un épaissement, une déformation ou une décoloration des griffes (Weese, 2008).

b.Candidose: la candidose est une infection fongique causée par des levures du genre *Candida*, principalement *Candida albicans*, bien que d'autres espèces de *Candida* puissent également être impliquées. Cette infection peut affecter diverses parties du corps, y compris la peau, les muqueuses et les organes internes chez les animaux, en particulier chez les chiens et les chats (Guillot et Bond, 2021).

La candidose peut se développer chez les animaux suite à un déséquilibre de la flore microbienne normale, un affaiblissement du système immunitaire, des conditions médicales sous-jacentes ou des traitements médicamenteux tels que les antibiotiques ou les corticostéroïdes. Chez les animaux, la transmission peut également se produire par contact direct avec d'autres animaux infectés, de l'environnement contaminé ou par transmission verticale de la mère à ses petits (Weese, 2008).

Les symptômes de la candidose chez les animaux peuvent varier en fonction de la localisation de l'infection. Sur la peau, cela peut se manifester par des lésions cutanées rouges et enflammées, des plaies ou des ulcères, des démangeaisons et une perte de poils. Sur les muqueuses, cela peut provoquer des rougeurs, des gonflements, des démangeaisons, des pertes vaginales anormales ou des lésions dans la bouche. Dans les cas graves, l'infection peut se propager aux organes internes, provoquant des symptômes tels que des troubles digestifs, des difficultés respiratoires ou des infections systémiques (Scott et al., 2013).

c.Aspergillose: l'aspergillose est une infection fongique causée par le champignon du genre *Aspergillus*, principalement *Aspergillus fumigatus*. Cette infection peut affecter les voies respiratoires des animaux domestiques, en particulier chez les oiseaux et les mammifères. Les spores d'*Aspergillus* sont ubiquitaires dans l'environnement et peuvent être inhalées par les animaux, entraînant une infection des voies respiratoires. Les animaux immunodéprimés ou ayant des conditions sous-jacentes telles que les troubles respiratoires chroniques ou les affections cardiovasculaires sont plus susceptibles de développer une aspergillose (Scott et al., 2013).

Les symptômes de l'aspergillose chez les animaux peuvent varier en fonction de la localisation de l'infection et de la gravité de la maladie. Ils peuvent inclure une respiration difficile, une toux persistante, des éternuements, des écoulements nasaux ou oculaires, une perte de poids, une léthargie et des signes de détresse respiratoire (Balajee et Marr, 2006).

d.Cryptococcose: la cryptococcose est une infection fongique systémique causée par les espèces de champignons *Cryptococcus neoformans* et *Cryptococcus gattii*. Ces champignons sont présents dans l'environnement, en particulier dans le sol contaminé par les fientes d'oiseaux et de chauves-souris, et peuvent être inhalés par les humains et les animaux, entraînant une infection. Chez les animaux, en particulier les chats, les chiens et les chevaux,

la cryptococcose peut provoquer une variété de symptômes. Les symptômes respiratoires comprennent une toux, une respiration difficile et des éternuements. Des lésions cutanées, telles que des nodules ou des ulcères, peuvent également se développer sur la peau. Dans les cas graves, la cryptococcose peut affecter le système nerveux central, provoquant des symptômes neurologiques tels que des convulsions, une perte de coordination et des changements de comportement (Kano et *al.*, 2018).

e.Malasseziose: la malasseziose est une infection cutanée fongique fréquente chez les chiens et les chats, causée par des levures du genre *Malassezia*. Ces levures sont normalement présentes sur la peau des animaux, mais des conditions telles qu'un déséquilibre de la flore cutanée ou une baisse de l'immunité peuvent entraîner leur prolifération excessive, conduisant à une infection. Les symptômes de la malasseziose chez les chiens et les chats comprennent généralement des démangeaisons intenses, des rougeurs cutanées et des lésions cutanées telles que des squames, des croûtes ou des plaies. Les zones les plus touchées incluent souvent les oreilles, les pattes, les plis cutanés et les zones génitales (Guillot et Bond, 2021).

I.2.3.3.Maladies fongiques chez les plantes:

a.Mildiou: le mildiou est une maladie fongique qui affecte diverses cultures et est causée par différentes espèces de champignons du genre *Peronospora*. Parmi ces espèces, on trouve *Peronospora destructor*, qui affecte les oignons, et *Peronospora tabacina*, qui affecte le tabac. Cette maladie se caractérise par des symptômes tels que des taches foliaires, le flétrissement des plantes et la pourriture des fruits. Les champignons responsables du mildiou se développent généralement dans des conditions de forte humidité et de températures modérées. Ils se propagent par le biais de spores qui peuvent être transportées par le vent ou l'eau, infectant ainsi de nouvelles plantes (Judelson, 2012).

Le mildiou peut causer des dommages importants aux cultures, entraînant des pertes de rendement significatives et compromettant la qualité des produits agricoles. Le contrôle de cette maladie implique souvent l'utilisation de pratiques culturales telles que la rotation des cultures, la gestion de l'humidité et l'utilisation d'agents antifongiques pour protéger les cultures des infections (Judelson, 2012).

b.Oïdium: selon Heath (2000) l'oïdium, également connu sous le nom de blanc d'Espagne ou blanc de la vigne, est une maladie fongique causée par divers champignons du genre *Blumeria* et *Erysiphe*. Elle affecte un large éventail de plantes, notamment les cultures maraîchères, les arbres fruitiers, les arbustes ornementaux et les plantes d'intérieur.

Les symptômes caractéristiques de l'oïdium incluent une croissance blanche, poudreuse et duveteuse sur les feuilles, les tiges et parfois les fleurs des plantes infectées. Cette

croissance fongique est constituée de mycélium, de spores et de structures de reproduction du champignon.

L'oïdium se propage principalement par les spores aériennes qui sont transportées par le vent et peuvent infecter de nouvelles plantes à proximité. Les conditions favorables à son développement incluent une humidité élevée et des températures modérées.

Bien que l'oïdium ne soit généralement pas fatal pour les plantes, une infection sévère peut affaiblir la croissance et le rendement des cultures, réduire la qualité des fruits et des fleurs, et rendre les plantes plus sensibles à d'autres stress environnementaux.

c.Rouille: selon Dean et *al* (2012) la rouille est une maladie fongique courante causée par divers champignons du genre *Puccinia*. Elle affecte un large éventail de plantes, notamment les céréales, les légumineuses, les arbres, les arbustes et les plantes ornementales.

Les symptômes de la rouille se manifestent généralement par l'apparition de pustules de spores de couleur rouille sur les feuilles, les tiges et parfois les inflorescences des plantes infectées. Ces pustules peuvent varier en taille, en forme et en couleur en fonction de l'espèce de champignon et de l'hôte infecté. Les spores de rouille peuvent être facilement dispersées par le vent et l'eau, contribuant ainsi à la propagation de la maladie.

La rouille peut entraîner une décoloration, un flétrissement, une déformation et une chute prématurée des feuilles, ce qui compromet la santé et la productivité des plantes infectées. Dans le cas des cultures agricoles, une infection grave de rouille peut entraîner des pertes de rendement significatives et affecter la qualité des récoltes.

d.Pourriture des fruits: la pourriture des fruits est une maladie fongique qui affecte un large éventail de fruits et est causée par différents champignons, notamment du genre *Botrytis*, *Penicillium* et *Rhizopus*. Ces champignons sont responsables de diverses formes de pourriture des fruits, chacune avec des symptômes distincts et des impacts sur la qualité et la valeur commerciale des fruits infectés (Elad et *al.*, 2016).

d.1. *Botrytis cinerea*: ce champignon est souvent associé à la pourriture grise, une forme commune de pourriture des fruits qui affecte de nombreux types de fruits, notamment les raisins, les fraises, les pommes, les poires et les baies. Les symptômes typiques incluent des lésions brunes à grises sur la surface des fruits, avec un développement ultérieur d'un feutrage grisâtre constitué de spores fongiques (Dean et *al.*, 2012).

d.2. *Penicillium spp.*: les espèces du genre *Penicillium* sont responsables de la pourriture bleue ou verte des fruits. Ces champignons peuvent infecter une variété de fruits, y compris les agrumes, les pommes, les poires et les fruits à pépins. Les symptômes comprennent des taches molles, décolorées et parfois visqueuses, avec un feutrage de moisissure bleue ou verte sur la surface des fruits (Pitt et Hocking, 2009).

d.3. *Rhizopus* spp.: ce genre de champignon est associé à la pourriture molle, une forme de pourriture rapide qui affecte principalement les fruits mûrs et endommagés. Les fruits infectés par *Rhizopus* développent souvent des taches molles et aqueuses, avec un feutrage blanc à grisâtre de spores fongiques sur la surface (Hoffmann et Schmidt-Heydt, 2011).

La pourriture des fruits peut entraîner une détérioration rapide de la qualité des fruits infectés, une perte de poids, une altération de la texture et du goût, ainsi qu'une diminution de la valeur commerciale. Dans les exploitations fruitières et les entrepôts de stockage, la pourriture des fruits peut causer d'importantes pertes économiques si elle n'est pas contrôlée efficacement (Elad et *al.*, 2016).

e. Fusariose: la fusariose est une maladie fongique causée par diverses espèces de champignons du genre *Fusarium*. Ces champignons pathogènes peuvent affecter une large gamme de plantes, y compris les cultures céréalières, les légumes, les fruits et les plantes ornementales. La maladie se manifeste généralement par des symptômes tels que le flétrissement des plantes, la nécrose des tissus, la pourriture des racines et des tiges, ainsi que des symptômes vasculaires tels que la décoloration des vaisseaux conducteurs (Summerell et *al.*, 2010).

Les champignons du genre *Fusarium* sont capables de produire des toxines fongiques appelées mycotoxines, telles que les fumonisines, les trichothécènes et les zéaralénone, qui peuvent avoir des effets néfastes sur la santé des plantes ainsi que sur la santé humaine et animale lorsqu'elles contaminent les cultures alimentaires. En plus des dommages directs causés aux plantes, la fusariose peut également entraîner des pertes de rendement significatives dans l'agriculture (Desjardins, 2006).

I.2.4. Implications cliniques et économiques des maladies fongiques:

Les maladies fongiques représentent un fardeau clinique et économique considérable dans le monde entier. Sur le plan clinique, ces infections peuvent être associées à des taux de morbidité et de mortalité élevés, en particulier chez les patients immunodéprimés ou présentant des conditions médicales sous-jacentes. Les maladies fongiques peuvent affecter divers organes et systèmes, entraînant des complications graves telles que l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance hépatique et même le choc septique. De plus, la complexité diagnostique et thérapeutique des maladies fongiques, associée à l'émergence de souches résistantes aux antifongiques, peut entraîner des défis importants pour les professionnels de la santé (Bongomin et *al.*, 2017).

Sur le plan économique, les maladies fongiques ont un impact financier considérable, tant au niveau des coûts directs de traitement que des coûts indirects liés à la perte de

productivité et aux conséquences sociales. Les coûts des médicaments antifongiques, des tests de diagnostic et des soins médicaux peuvent être élevés, en particulier pour les infections fongiques invasives nécessitant une hospitalisation prolongée et un traitement intensif. De plus, les maladies fongiques peuvent avoir un impact négatif sur les secteurs économiques tels que l'agriculture, en entraînant des pertes de récoltes et des dommages aux cultures, ainsi que sur l'industrie alimentaire, en affectant la qualité et la sécurité des aliments (Vallabhaneni et *al.*, 2016).

Chapitre II

Chapitre II: les antifongiques:

II.1.Définition des antifongiques:

Les antifongiques sont des agents médicamenteux ou des substances chimiques utilisés pour traiter les infections fongiques chez les êtres humains, les animaux ou les plantes. Ils agissent en inhibant la croissance ou en tuant les champignons responsables des infections, en perturbant leurs processus vitaux tels que la synthèse de la paroi cellulaire, la biosynthèse des acides nucléiques ou d'autres mécanismes essentiels à leur survie. (Denning et Bromley, 2015). Les substances antifongiques sont actuellement utilisées dans trois domaines principaux: en thérapeutique humaine et vétérinaire (antifongiques systémiques ou topiques), dans l'industrie alimentaire (conservateurs) et en alimentation animale, pour la prévention et le traitement des atteintes fongiques des plantes, du bois de construction ou d'autres matériaux. Ces substances antifongiques ont deux origines: ce sont soit des produits du métabolisme secondaire de divers microorganismes, soit des produits chimiques de synthèse (Bastide et *al.*, 1986).

II.2.Historique:

L'histoire des antifongiques débute en 1939 avec la découverte de la griséofulvine. En 1951, la famille des polyènes est découverte, comprenant des agents tels que la nystatine et l'amphotéricine B, provenant de *Streptomyces* sp.. En 1957 (Figure 3), la 5-fluorocytosine est commercialisée en France, suivie un an plus tard par l'introduction des azolés, incluant le miconazole et l'éconazole. Il faudra ensuite attendre un quart de siècle pour l'apparition de nouveaux produits, notamment le kétoconazole en 1983, suivi par le groupe des triazolés avec le fluconazole en 1990 et l'itraconazole en 1993. Par la suite, de nouvelles formulations de l'amphotéricine B sont développées, telles que les complexes phospholipidiques en 1997 et les formes liposomales en 1998, améliorant la tolérance rénale et permettant des doses plus élevées. En 2001, une nouvelle classe d'antifongiques, les échinocandines, est introduite, avec la caspofungine comme premier représentant (Maertens, 2006). En 2002, le voriconazole (Perfect et *al.*, 2003) est commercialisé, suivi en 2006 par le posaconazole (Maertens, 2006). De nouveaux triazolés comme le ravuconazole et l'isavuconazole, ainsi que d'autres échinocandines telles que la micafungine et l'anidulafungine, sont actuellement en phase avancée de développement et montrent également des perspectives prometteuses (Maertens, 2006).

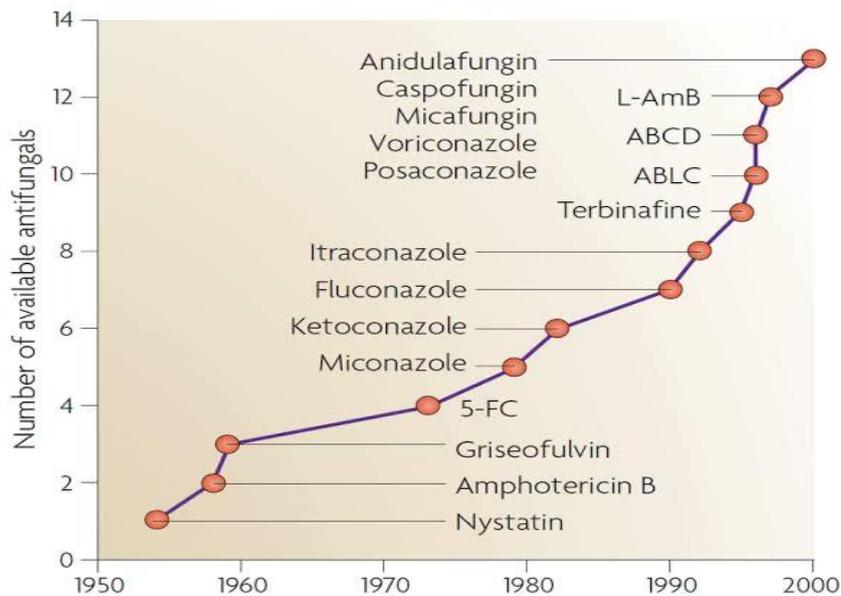


Figure 3: Chronologie de la découverte des différents agents antifongiques (Ostroskyzeichner et al., 2010).

II.3. Microorganismes producteurs des antifongiques:

Certains microorganismes sont connus pour produire des antifongiques naturels qui servent à les protéger contre d'autres organismes fongiques concurrents. Ces antifongiques produits par les microorganismes sont souvent utilisés dans des recherches pharmaceutiques pour développer de nouveaux médicaments antifongiques (Demain et Sanchez, 2009), parmi ces microorganismes producteurs d'antifongiques les plus connus, on peut citer:

a. *Streptomyces* spp.: les streptomycètes sont des bactéries du sol connues pour produire une grande variété de composés bioactifs, y compris des antifongiques comme l'amphotéricine B et la nystatine (Demain et Sanchez, 2009).

b. *Penicillium* spp.: certaines espèces de *Penicillium*, sont connues pour produire des antibiotiques antifongiques la substance antifongique produite est Griséofulvine (Mygind et al., 2005).

c. *Aspergillus* spp.: certaines souches d'*Aspergillus* produisent des composés antifongiques comme la griséofulvine, utilisée pour traiter les infections fongiques chez les humains et les animaux (Mygind et al., 2005).

d. *Cephalosporium acremonium*: ce champignon produit la caspofungine, un antifongique utilisé pour traiter les infections fongiques invasives chez les patients immunodéprimés (Mygind et al., 2005).

e. *Pseudomonas aeruginosa*: cette bactérie produit des composés antifongiques tels que la pyocyanine, qui inhibent la croissance des champignons pathogènes (Demain et Sanchez, 2009).

f. *Bacillus subtilis*: certaines souches de *Bacillus subtilis* produisent des peptides antifongiques appelés subtilisines, qui sont efficaces contre divers champignons pathogènes (Demain et Sanchez, 2009).

II.4. Facteurs influencent la production des antifongiques par les microorganismes:

La production des antifongiques par les microorganismes peut être influencée par divers facteurs, les principaux facteurs sont:

a. Milieu de culture: la composition du milieu de culture, y compris les sources de carbone, d'azote et autres nutriments, peut avoir un impact significatif sur la production d'antifongiques par les microorganismes (Saber et *al.*, 2020).

b. Conditions de croissance: des facteurs tels que la température, le pH, la pression osmotique et la disponibilité de l'oxygène peuvent influencer la production d'antifongiques par les microorganismes (Saber et *al.*, 2020).

c. Composition génétique: les souches de microorganismes présentent des variations génétiques qui peuvent affecter leur capacité à produire des antifongiques. Des études sur l'expression des gènes impliqués dans la biosynthèse des antifongiques peuvent aider à comprendre ces variations (Bérdy, 2005).

d. Interactions interspécifiques: les interactions entre les microorganismes présents dans un environnement donné peuvent influencer la production d'antifongiques. Par exemple, la compétition pour les ressources peut stimuler la production d'antifongiques par certains microorganismes (Bérdy, 2005).

e. Stress environnementaux: des conditions environnementales stressantes telles que la présence de prédateurs, de compétiteurs ou de stress abiotiques peuvent induire la production d'antifongiques chez les microorganismes comme une stratégie de survie (Saber et *al.*, 2020).

f. Manipulation génétique: la manipulation génétique des souches de microorganismes peut être utilisée pour améliorer la production d'antifongiques en surexprimant les gènes impliqués dans la biosynthèse de ces composés (Saber et *al.*, 2020).

En comprenant ces facteurs et en les manipulant de manière appropriée, il est possible d'optimiser la production d'antifongiques par les microorganismes pour diverses applications biotechnologiques (Bérdy, 2005).

II.5. Classification des antifongiques selon l'origine et la structure:

Malgré la recherche se poursuit pour identifier de nouvelles cibles cellulaires, l'arsenal thérapeutique contre les infections fongiques demeure relativement restreint. Actuellement, seules quatre classes de molécules, visant trois voies métaboliques différentes, sont utilisées

en clinique: les fluoropyrimidines, les polyènes, les dérivés azolés et les échinocandines (Vandeputte, 2008).

II.5.1. Antifongiques naturels:

a. Les polyènes:

Les polyènes sont des macrolides composés de cycles organiques cycliques amphiphiles. Généralement, ils consistent en un cycle macrolactone contenant de 20 à 40 atomes de carbone, avec un groupement D-mycosamine attaché. Leur caractère amphiphile découle de la présence de multiples liaisons doubles conjuguées (d'où leur nom de "poly-ène") sur une face du cycle macrolactone, ce qui le rend hydrophobe, tandis que l'autre face contient des groupements hydroxyles, la rendant hydrophile (Figure 4) (Vandeputte, 2008).

Plus de 200 molécules appartenant à la famille des polyènes, principalement découvertes chez des bactéries du genre *Streptomyces*, possèdent des propriétés antifongiques (Vandeputte, 2008). Cependant, seules trois de ces molécules présentent une toxicité suffisamment faible pour leur utilisation clinique: l'amphotéricine B, la nystatine et la natamycine (Berdy et al., 1987).

Les antifongiques de structure polyénique agissent principalement contre les champignons, contrairement aux antifongiques de structure non polyénique, qui ont souvent des propriétés antibactériennes. Bien que les polyènes puissent être synthétisés chimiquement, ils sont encore produits économiquement à partir de cultures de *Streptomyces* spp. (Vandeputte, 2008).

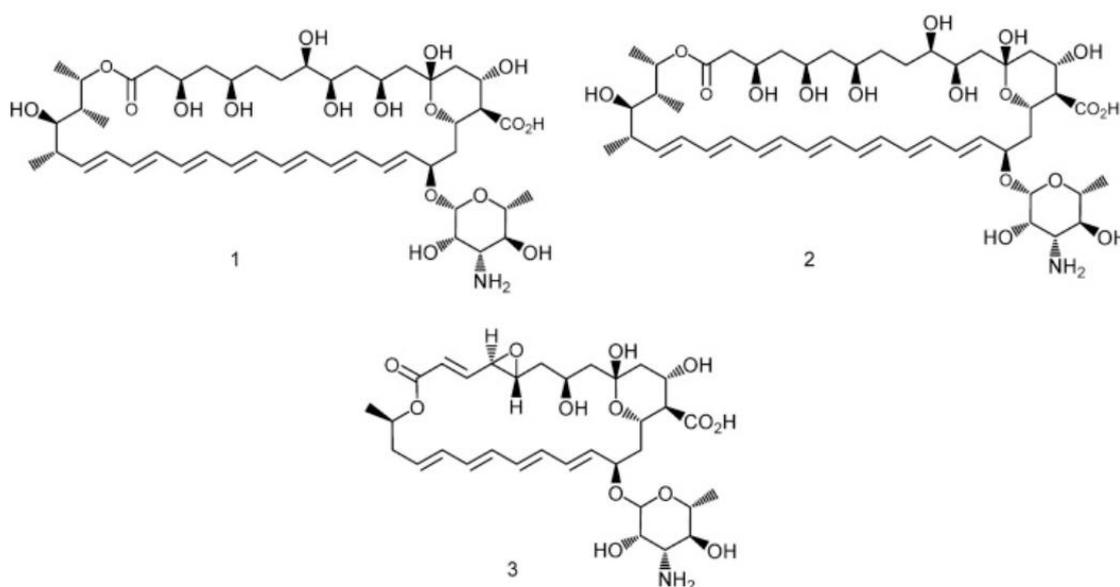


Figure 4: Structure chimique des trois antifongiques polyéniques majeurs (Samuel et al., 2017). 1: Amphotericin; B, 2, nystatin; et 3: natamycin.

b. Les échinocandines:

Parmi les échinocandines, la caspofungine est notable. Cette substance dérive d'un produit de fermentation de *Glarea lozoyensis*. Elle représente le premier exemple d'une nouvelle classe d'antifongiques: les inhibiteurs de la synthèse du β (1,3) D-glucan, un composant essentiel de la paroi cellulaire de plusieurs champignons pathogènes. Actuellement, trois molécules sont disponibles ou en cours de développement: la caspofungine, l'anidulafungine et la micafungine (Figure 5) (Carle *et al.*, 2003).

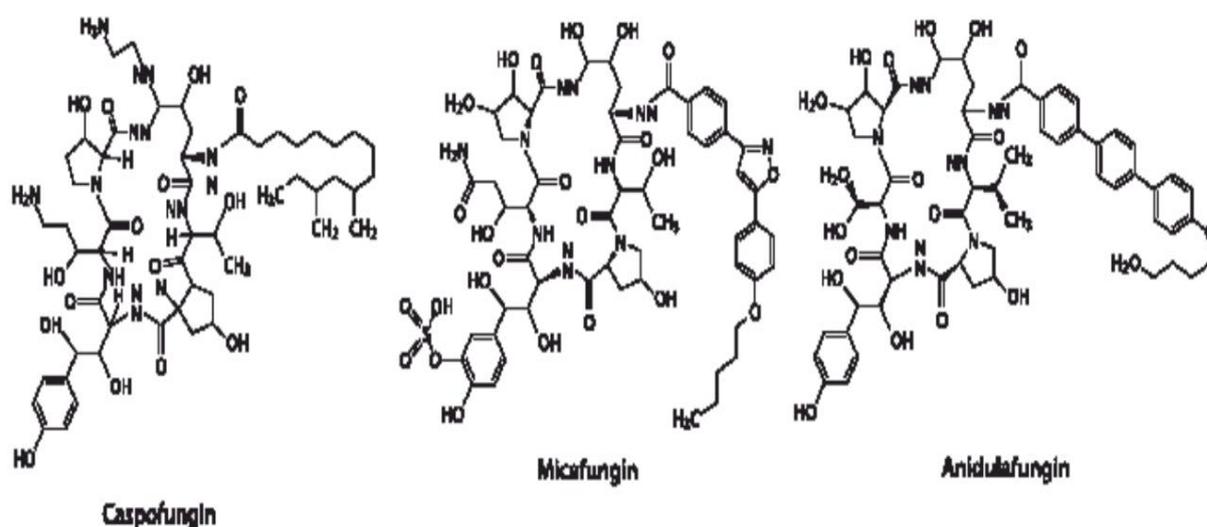


Figure 5: Structure chimique des trois échinocandines utilisées en clinique (Wagner *et al.*, 2006). La micafungine, la caspofungine et l'anidulafungine.

II.5.2. Antifongiques de synthèse chimique:

a. Les azolés:

Les antifongiques dérivés azolés se distinguent comme les plus couramment utilisés en pratique clinique. En conséquence, ils suscitent un intérêt majeur au sein de la communauté scientifique, qui se penche sur leurs propriétés pharmacologiques, leur mécanisme d'action, ainsi que les mécanismes de résistance développés par les microorganismes. Ces dérivés azolés sont des composés organiques cycliques, classés en deux catégories principales: les imidazoles, caractérisés par la présence de deux atomes d'azote dans leur cycle azolé, et les triazolés, qui en contiennent trois (Figure 6) (Vandeputte, 2008).

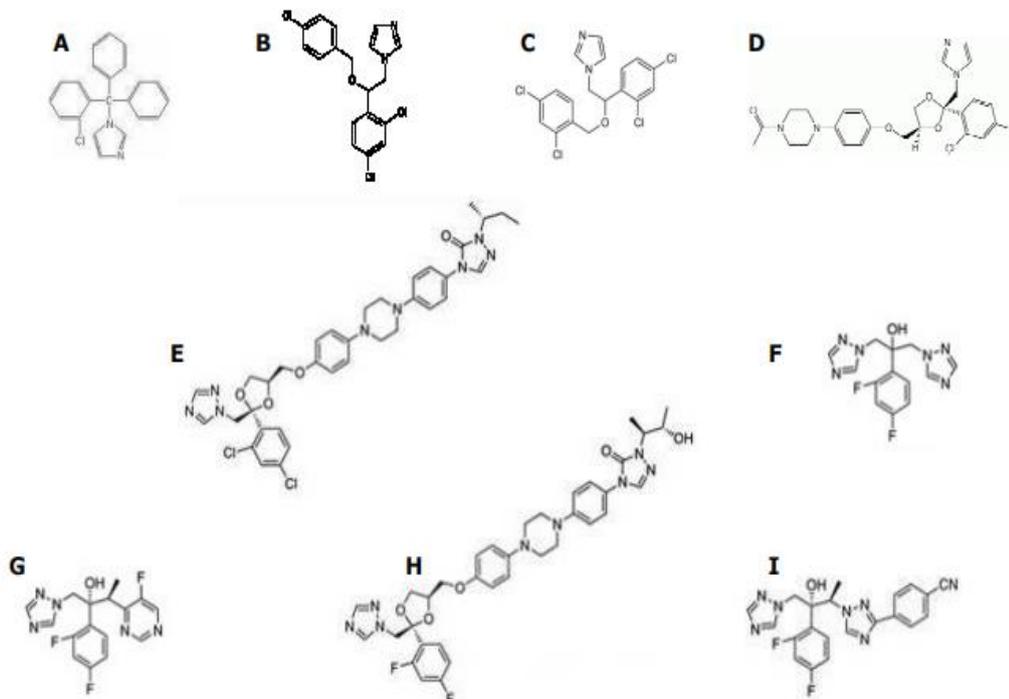


Figure 6: Structure chimique des principaux antifongiques azolés (Leila Emami et *al.*, 2022). Sont représentés quatre imidazolés: le clotrimazole (A), l'éconazole (B), le miconazole (C) et le kétoconazole (D); deux triazolés: l'itraconazole (E) et le fluconazole (F); ainsi que les trois triazolés dits de seconde génération: le voriconazole (G), le posaconazole (H) et le ravuconazole (I).

b. Les fluoropyrimidines:

Les fluoropyrimidines, parmi lesquelles figurent actuellement les seuls représentants utilisés chez l'homme, à savoir la 5-fluorocytosine (5-FC) et le 5-fluorouracile (5-FU) (Figure 7), sont des composés synthétiques. Ils sont des analogues structuraux d'un nucléotide présent dans les acides nucléiques, la cytosine (Vandeputte, 2008).

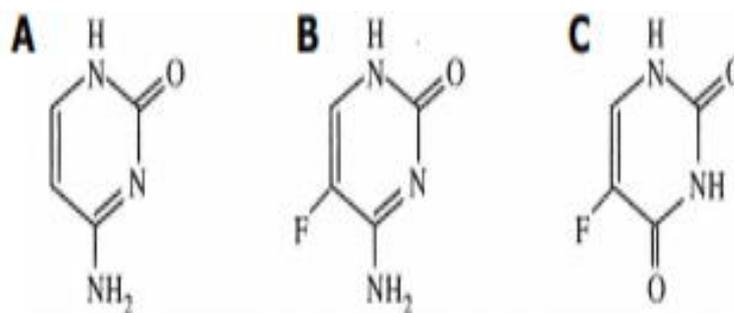


Figure 7: Structure chimique de la cytosine (A) et de deux analogues fluorés des pyrimidines, la 5-fluorocytosine (B) et le 5-fluorouracile (C)(Cherkaoui el fassi, 2015).

II.6.Mécanismes d'action des antifongiques:

II.6.1.Mécanisme d'action des polyènes:

Les polyènes agissent en ciblant l'ergostérol, le composant principal de la membrane plasmique des champignons. Leur nature amphotère leur permet de s'associer à la bicouche lipidique de cette membrane, formant ainsi des pores. Des études en résonance magnétique nucléaire ont montré que huit molécules d'amphotéricine B s'associent à huit molécules d'ergostérol par leur partie polyénique, créant un canal central de 70 à 100 nm de diamètre. Cette formation de pores conduit à la déstabilisation de la membrane plasmique, permettant la fuite de composants intracellulaires, notamment des ions K^+ , et entraînant finalement la lyse cellulaire (Lemke et *al.*, 2005).

Bien que les données structurales indiquent que l'ergostérol est la cible des polyènes, et que leur liaison à cette substance ait été démontrée, une controverse subsiste quant à leur action au niveau intracellulaire. Certains travaux suggèrent en effet que les polyènes pourraient induire un stress oxydatif, en particulier chez *Candida albicans* (Carrillo-Munoz et *al.*, 2006). De plus, leur activité semble diminuer en conditions hypoxiques (Warn et *al.*, 2004).

II.6.2.Mécanisme d'action des échinocandines:

L'originalité des échinocandines réside dans leur ciblage spécifique au sein du pathogène. Depuis de nombreuses années, la paroi fongique est considérée comme une cible prometteuse pour le développement de nouveaux agents antifongiques, étant donné que ses composants sont uniques et essentiels à la survie microbienne (Georgopapadokou et Tkacz, 1995). La paroi assure une protection physique contre les cellules immunitaires et d'autres microorganismes, tout en maintenant l'osmolarité, la forme et la taille de la cellule fongique. De plus, elle est impliquée dans des réactions enzymatiques et joue un rôle crucial dans la communication intercellulaire. Composée de polysaccharides tels que les $\beta(1-3)$ -glucanes et la chitine, auxquels s'ajoutent des mannoprotéines, la paroi fongique présente une structure complexe avec une couche interne et une couche externe de mannoprotéines (Current, 1997).

Les échinocandines agissent en tant qu'inhibiteurs non compétitifs de la $\beta(1-3)$ -glucane synthétase, une enzyme essentielle à la polymérisation des $\beta(1-3)$ glucanes, qui maintiennent l'intégrité et la rigidité de la paroi fongique. Cette enzyme, composée de sous-unités activatrices et catalytiques codées par les gènes FKS, est généralement exprimée sous deux formes chez la plupart des champignons (Georgopapadokou et Tkacz, 1995). Le blocage de la $\beta(1-3)$ -glucane synthétase induit une fragilisation de la paroi, entraînant la fuite des composants intracellulaires et finalement la lyse de la cellule fongique (Stone et *al.*, 2002).

II.6.3.Mécanisme d'action des azolés:

Les antifongiques azolés ciblent la voie de biosynthèse de l'ergostérol, le composant principal de la membrane fongique. Leur action inhibitrice est spécifiquement dirigée contre la lanostérol 14 α -déméthylase, une enzyme à cytochrome P450 codée par le gène ERG11. Cette inhibition résulte de la liaison de l'atome d'azote libre présent dans le cycle imidazolé ou triazolé à l'atome de fer de l'hème de l'enzyme. En conséquence, il y a accumulation de dérivés 14 α méthylés, qui, lorsqu'ils sont métabolisés par les enzymes en aval d'ERG11p dans la voie de biosynthèse, produisent des dérivés toxiques incapables de remplacer l'ergostérol (Carillo-Munoz et *al.*, 2006).

La spécificité d'action de chaque azolé dépend de la nature du substituant sur le carbone en position β de la chaîne latérale greffée sur l'atome d'azote en position 1 du noyau imidazole ou triazole. Par ailleurs, les effets secondaires souvent associés aux antifongiques azolés sont généralement dus à leur affinité pour les cytochromes P450, des enzymes également présentes chez l'homme (Carillo-Munoz et *al.*, 2006).

II.6.4.Mécanisme d'action des fluoropyrimidines:

La 5-fluorocytosine (5-FC) ne possède pas d'activité antifongique intrinsèque; son effet antifongique découle de sa conversion en 5-fluorouracile (5-FU) par les cellules fongiques (Benson et Nahata, 1988). Initialement, la 5-FC pénètre rapidement à l'intérieur des cellules fongiques via des transporteurs, tels que la cytosine perméase ou des transporteurs des pyrimidines (Polak et Grenson, 1973). Ensuite, elle subit une métabolisation en 5-FU par l'enzyme cytosine désaminase (Polak et Scholer, 1975). Le 5-FU est alors converti en 5-fluorouracile monophosphate par l'uridine phosphoribosyl-transférase (UPRT). À ce stade, deux voies distinctes sont initiées pour inhiber la multiplication cellulaire. D'une part, le 5-fluorouracile monophosphate peut être transformé en 5-fluorouracile triphosphate, qui s'incorpore dans les ARN au lieu de l'uracile triphosphate, bloquant ainsi la synthèse protéique. D'autre part, le 5-fluorouracile monophosphate peut être converti par l'UPRT en 5-fluorodésoxyuridine monophosphate, qui inhibe la thymidylate synthétase, une enzyme essentielle à la biosynthèse de l'ADN, entraînant ainsi l'arrêt de la multiplication cellulaire (Figure 8) (Bennett, 1996).

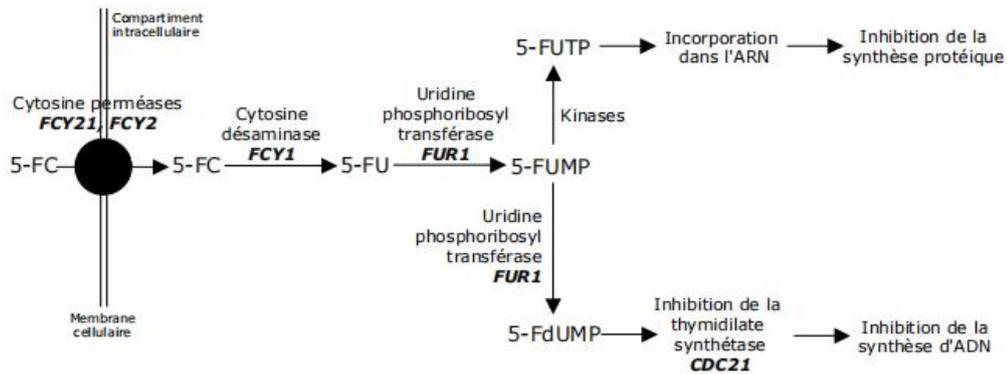


Figure 8: Métabolisation intracellulaire et mode d'action de la 5 fluorocytosine chez *S. cerevisiae* (Vermes et al., 2000). En gras sont indiqués les noms des gènes codant pour chaque enzyme. 5-FC: 5-fluorocytosine; 5-FU: 5-fluorouracile; 5-FUMP: 5-fluorouridine monophosphate; 5-FUTP: 5-fluorouridine triphosphate; 5-FdUMP: 5-fluoro désoxyribouridine monophosphate.

II.7.Effets post-antifongiques:

Les effets post-antifongiques font référence aux conséquences induites par l'utilisation d'agents antifongiques, qui peuvent varier en gravité (Vandeputte, 2008).

Les azolés, bien que largement utilisés, sont associés à des effets secondaires potentiellement significatifs, tels qu'une diminution de la synthèse de testostérone ou de glucocorticoïdes, ainsi que des atteintes hépatiques ou gastro-intestinales sévères. De plus, des interactions médicamenteuses peuvent survenir, ce qui a conduit à l'introduction des triazolés pour pallier ces problèmes (Vandeputte, 2008).

En ce qui concerne les fluoropyrimidines, les effets secondaires sont généralement mineurs, mais des complications plus graves telles que l'hépatotoxicité et des dommages à la moelle osseuse peuvent se produire. Ces effets secondaires, similaires à ceux du 5-FU, même si l'homme ne possède pas la cytosine désaminase nécessaire à la conversion de la 5-FC en 5-FU à l'intérieur des cellules fongiques, ont été observés. Des études suggèrent que la conversion et les effets secondaires graves de la 5-fluorocytosine peuvent être dus à la flore intestinale (Vandeputte, 2008).

Chapitre III

Chapitre III: La résistance des champignons aux antifongiques:

III.1.La résistance primaire et secondaire:

La résistance aux antifongiques peut se manifester de manière naturelle ou acquise. Les résistances naturelles, également désignées comme résistances primaires, sont des caractéristiques intrinsèques à certaines espèces qui les rendent moins sensibles à un antifongique spécifique. Par exemple, *Candida krusei* et *Candida neoformans* sont naturellement résistants au fluconazole et à la caspofungine, respectivement. D'autre part, les résistances acquises, aussi connues sous le nom de résistances secondaires, surviennent lorsque des souches initialement sensibles à un antifongique deviennent résistantes, que ce soit avant ou pendant le traitement. Ces résistances acquises peuvent résulter de mutations altérant la cible de l'antifongique ou bloquant son accès, ou encore de la dérégulation de l'expression de certains gènes, entraînant une surproduction de la cible ou une détoxification de l'antifongique (Guillot et Dannaoui , 2015).

III.2.Mécanismes de résistance aux antifongiques:

III.2.1.Mécanismes de résistance aux polyènes:

Les polyènes agissent en s'intégrant à la membrane plasmique par sa face externe, ce qui leur permet d'échapper à une éventuelle métabolisation par les enzymes intracellulaires ainsi qu'aux systèmes d'efflux, qui sont souvent responsables des résistances aux antifongiques azolés. Ainsi, la seule voie de résistance possible pour la cellule fongique est de modifier leur cible, l'ergostérol. Comme l'ergostérol est indispensable à l'intégrité de la membrane et donc à la survie cellulaire, les alternatives permettant de le substituer sont limitées. Des études ont également suggéré un autre mécanisme possible de résistance aux polyènes. Chez *Candida lusitaniae*, (Yoon et al.,1999) ont montré que la résistance aux polyènes pouvait résulter d'une diminution de l'accessibilité de la membrane due à une modification de la structure de la paroi fongique.

Les mécanismes de résistance acquise ou induite aux polyènes ont été étudiés chez plusieurs espèces fongiques, principalement chez *Candida albicans* et *Saccharomyces cerevisiae*. Dans la plupart des cas, la résistance est associée à une diminution du contenu en ergostérol des membranes plasmiques, voire à une absence totale d'ergostérol dans les membranes, résultant de mutations dans des gènes codant des enzymes non indispensables de la voie de biosynthèse de l'ergostérol. Par exemple, la délétion du gène ERG11 chez *C. albicans* ou du gène ERG3 chez *S. cerevisiae* conduit à des colonies présentant une résistance croisée aux antifongiques azolés et polyéniques (Sanglard et al., 2003). De plus, l'inactivation du gène ERG6 conduit à une résistance à l'amphotéricine B chez *C. lusitaniae* et chez *S.*

cerevisiae (Young et al., 2003). Cependant, les mécanismes de résistance aux antifongiques polyéniques chez les isolats cliniques de champignons pathogènes restent peu étudiés. Avec la plupart des recherches concentrées sur *C. albicans*, des études ont notamment montré qu'un déficit en $\Delta 5,6$ désaturase, codée par le gène ERG3, pouvait être à l'origine de la résistance aux polyènes chez des isolats cliniques de *C. albicans* prélevés chez des patients atteints de leucémie ou du SIDA (Nolte et al., 1997).

III.2.2.Mécanismes de résistance aux échinocandines:

Plus de 99% des isolats de *Candida* sont généralement sensibles aux échinocandines (Pfaller et al., 2008), mais des études ont signalé des cas de résistance, principalement chez *S. cerevisiae* et *C. albicans*, avec des mutations ponctuelles dans les gènes FKS1 ou FKS2 (Balashov et al., 2006). Ces mutations sont localisées dans des "hot spots" critiques qui sont essentiels à l'activité de l'enzyme (Perlin, 2007). La résistance innée chez *C. neoformans* semble être liée à la composition de la paroi en polysaccharides, plutôt qu'à des mutations dans les gènes FKS1 ou FKS2 (Maligie et Selitrennikoff, 2005).

Certains microorganismes peuvent également présenter un effet paradoxal, où ils peuvent croître en présence de concentrations élevées d'échinocandines qui normalement inhiberaient leur croissance (Perlin, 2007). Cet effet semble être lié à une adaptation physiologique du microorganisme en réponse au blocage de la synthèse des $\beta(1-3)$ -glucanes et à la modification de la structure de la paroi. Cet effet varie selon l'agent pathogène et l'échinocandine utilisée, avec une prédominance observée avec la caspofungine. Cependant, la signification clinique de cet effet paradoxal reste à déterminer (Kanafani et Perfect, 2008).

III.2.3.Mécanismes de résistance aux azolés:

Ces dernières années, malgré des améliorations dans les thérapies antifongiques, on a constaté une augmentation significative du nombre d'isolats cliniques résistants aux antifongiques azolés, notamment dans les années 1990. Cette hausse est en partie attribuée à l'utilisation croissante des azolés et à la sélection des espèces moins sensibles ou ayant une propension accrue à développer une résistance à cette classe d'antifongiques. Les mécanismes moléculaires à l'origine de la résistance aux azolés ont été largement étudiés, principalement chez les levures du genre *Candida* et *S. cerevisiae*. Ces mécanismes peuvent être regroupés en quatre catégories distinctes (Sanglard, 2002):

a. Diminution de l'affinité des azolés pour leur cible, résultant souvent de mutations ponctuelles du gène ERG11. Ces mutations altèrent la séquence en acides aminés de la lanostérol 14 α déméthylase, empêchant ainsi la liaison entre l'antifongique et l'enzyme (Marichal et al., 1999).

b. Surexpression de la lanostérol 14 α déméthylase, généralement due à la duplication chromosomique ou à la modification du promoteur du gène ERG11. Cette surexpression réduit l'efficacité des azolés en augmentant la quantité d'enzyme disponible (De Backer *et al.*, 2001).

c. Blocage de la voie de biosynthèse de l'ergostérol après l'intervention de l'enzyme codée par ERG11. Ce mécanisme, observé notamment chez *C. albicans*, entraîne une résistance aux azolés en modifiant la synthèse des stérols toxiques (Miyazaki *et al.*, 1999).

d. Diminution de la concentration intracellulaire en antifongique par surexpression des protéines d'efflux, notamment les protéines de type ABC et MFS. Ces protéines rejettent les azolés hors de la cellule, réduisant ainsi leur efficacité (Michaelis et Berkower, 1995).

La surexpression des protéines d'efflux est le mécanisme le plus courant chez les isolats cliniques résistants. Chez certaines espèces, comme *C. glabrata* et *C. albicans*, la surexpression des gènes CDR1 et CDR2 est responsable de la résistance aux azolés (Coste *et al.*, 2004).

En résumé, la résistance aux azolés peut résulter de plusieurs mécanismes moléculaires, notamment des altérations de la cible, des modifications de la voie de biosynthèse de l'ergostérol, ou encore de la surexpression des protéines d'efflux. Ces mécanismes contribuent à la complexité de la gestion de la résistance aux antifongiques azolés et soulignent la nécessité d'une surveillance continue et de stratégies de lutte adaptées (Figure 9) (Borst, 1991).

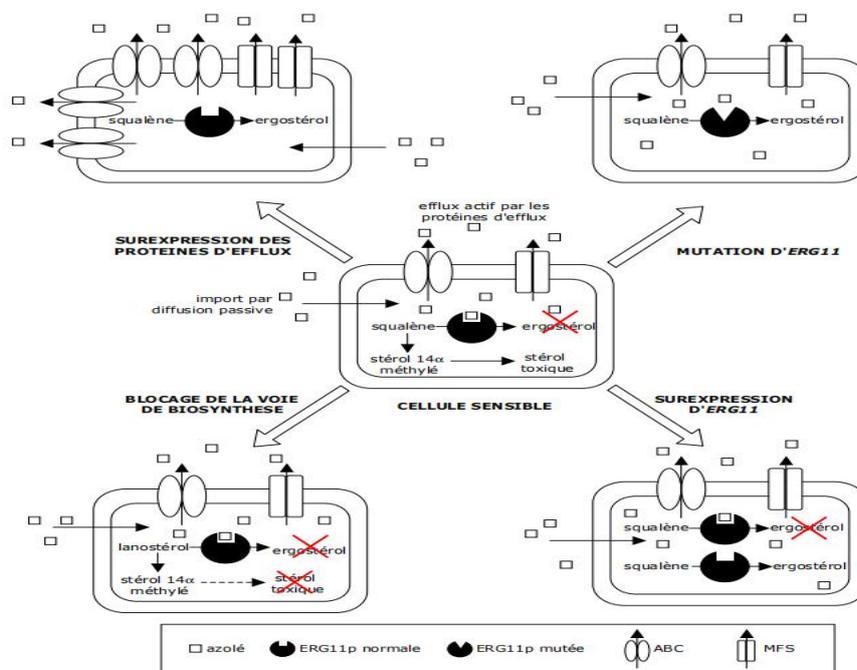


Figure 9: Modélisation cellulaire des principaux mécanismes de résistance aux antifongiques azolés (Sanglard, 2002).

III.2.4.Mécanismes de résistance aux fluoropyrimidines:

Les mécanismes de résistance à la 5-fluorocytosine (5-FC) sont fréquents et peuvent être classés en deux catégories, à savoir l'intrinsèque et l'acquise. La résistance intrinsèque est inhérente à certaines espèces, telles que *Candida tropicalis*, tandis que la résistance acquise survient suite à l'exposition à l'antifongique, favorisant la sélection de mutants résistants (Polak et Scholer, 1975). Dans le genre *Candida*, environ 7 à 8% des isolats sont résistants, tandis que ce chiffre atteint 22% pour les *Candida non-albicans*. Chez *Cryptococcus neoformans*, entre 1 et 2% des isolats cliniques présentent une résistance à la 5-FC (Medoff et Kobayashi, 1980).

La résistance à la 5-FC peut découler de différentes mutations affectant les gènes impliqués dans son métabolisme, notamment le gène *FUR1* codant pour l'uridine phosphoribosyl-transférase (UPRT), qui constitue le mécanisme le plus courant de résistance acquise à la 5-FC (Francis et Walsh, 1992). Par ailleurs, la résistance peut également résulter de l'induction du métabolisme des pyrimidines, qui entre alors en compétition avec l'antifongique. Ce processus peut être associé à une surexpression du gène *CDC21*, codant pour la thymidylate synthétase (Polak, 1977).

III.3.Facteurs influençant l'émergence de la résistance aux antifongiques: selon Fisher et *al.* (2018) sont:

a. L'utilisation excessive ou inappropriée des antifongiques: une utilisation excessive ou inappropriée d'antifongiques peut favoriser le développement de souches résistantes. Cela peut se produire dans les milieux cliniques, agricoles et vétérinaires.

b. La pression sélective exercée par les antifongiques: l'utilisation continue d'antifongiques crée une pression sélective sur les populations fongiques, favorisant la croissance des souches résistantes. Les environnements où les antifongiques sont largement utilisés, tels que les hôpitaux, les fermes et les élevages, sont particulièrement sujets à ce phénomène.

c. Les mutations génétiques: les mutations spontanées dans les gènes cibles des antifongiques ou dans les voies métaboliques impliquées dans leur résistance peuvent conduire à l'émergence de souches résistantes.

d. Les facteurs environnementaux: certains environnements, comme les hôpitaux ou les établissements de soins de longue durée, peuvent favoriser la transmission des souches résistantes entre les patients, facilitant ainsi leur propagation.

e. La présence de réservoirs de résistance: la présence de réservoirs naturels de souches résistantes dans l'environnement peut contribuer à la dissémination de la résistance aux antifongiques. Ces réservoirs peuvent être des sols, des animaux ou des plantes.

III.4. Les techniques de détection de la résistance:

Les techniques de détection de la résistance aux antifongiques sont fondamentales pour évaluer la sensibilité des souches fongiques et guider le traitement. Parmi ces techniques, on trouve:

III.4.1. Techniques phénotypiques:

a. **Méthodes de dilution en milieu liquide (Microdilution):** déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) d'un antifongique en utilisant des séries de dilutions du médicament dans un milieu de culture liquide inoculé avec le champignon (clinical and laboratory standards institute, 2008).

b. **Méthodes de diffusion en milieu solide (E-test et méthode des disques):** utiliser des bandes imprégnées de gradient d'antifongique (E-test) ou des disques de papier imprégnés d'antifongique (méthode des disques) placés sur une gélose inoculée. La zone d'inhibition autour de la bande ou du disque est mesurée pour déterminer la sensibilité (Pfaller et Diekema, 2012).

c. **Méthodes basées sur la couleur (Colorimétrie):** utiliser des indicateurs colorimétriques pour détecter la croissance fongique en présence d'antifongiques. La réduction des colorants (ex. resazurine) indique la viabilité cellulaire (Freydiere et *al.*, 2002).

III.4.2. Techniques Moléculaires:

a. **PCR et PCR en temps réel (qPCR):** détecter les mutations spécifiques associées à la résistance aux antifongiques en amplifiant les séquences d'ADN cibles. La qPCR permet une quantification précise de la charge fongique et des mutations résistantes (White et *al.*, 2002).

b. **Séquençage de nouvelle génération (NGS):** séquencer les génomes fongiques pour identifier de manière exhaustive les mutations associées à la résistance aux antifongiques (Healey et *al.*, 2016).

c. **Techniques de microarrays:** utiliser des puces à ADN pour détecter simultanément de multiples gènes de résistance aux antifongiques dans un échantillon fongique (Lott et *al.*, 2005).

d. **Test d'expression génique (RT-PCR):** mesurer l'expression de gènes spécifiques de résistance en temps réel pour déterminer l'activation des mécanismes de résistance (Coste et *al.*, 2007).

III.4.3. Techniques phénotypiques avancées

a. **MALDI-TOF MS (Spectrométrie de Masse par Désorption/Ionisation Laser Assistée par Matrice - Temps de Vol):** utiliser la spectrométrie de masse pour identifier les protéines spécifiques et les profils de résistance des champignons (Bader et *al.*, 2011).

En utilisant ces techniques, les laboratoires et les médecins peuvent efficacement détecter et surveiller la résistance aux antifongiques, contribuant ainsi à une meilleure gestion des infections fongiques et à l'amélioration des résultats cliniques.

III.5. Impacte de la résistance aux antifongiques dans la médecine humaine et vétérinaire:

Selon Chowdhary et *al.* (2017), la résistance aux antifongiques revêt une importance cruciale tant en médecine humaine que vétérinaire. Voici quelques points mettant en évidence cette importance:

a. Menace pour la santé humaine et animale: la résistance aux antifongiques compromet l'efficacité des traitements antifongiques chez les humains et les animaux, augmentant ainsi le risque d'infections fongiques graves et potentiellement mortelles.

b. Zoonoses fongiques: les agents pathogènes fongiques peuvent être transmis des animaux aux humains (zoonoses) ou vice versa. La résistance aux antifongiques chez les animaux peut contribuer à la propagation de souches résistantes chez l'homme et vice versa, constituant ainsi une menace pour la santé publique.

c. Répercussions économiques: les infections fongiques résistantes aux antifongiques peuvent entraîner des coûts considérables en termes de traitements médicaux, de perte de productivité et de pertes économiques dans les secteurs de l'élevage et de l'agriculture.

d. Complexité des traitements: la résistance aux antifongiques complique la prise en charge des infections fongiques, nécessitant souvent des traitements plus longs, plus coûteux et potentiellement moins efficaces, ce qui peut augmenter la morbidité et la mortalité associées aux infections.

e. Utilisation prudente des antifongiques: la résistance aux antifongiques souligne l'importance d'une utilisation prudente et raisonnée des antifongiques en médecine humaine et vétérinaire, afin de limiter l'émergence et la propagation de souches résistantes.

f. Besoin de surveillance et de recherche: il est essentiel de mettre en place des programmes de surveillance de la résistance aux antifongiques chez les humains et les animaux, ainsi que de mener des recherches pour comprendre les mécanismes de résistance et développer de nouveaux traitements antifongiques.

III.6. Conséquences cliniques de la résistance aux antifongiques:

Selon Pappas et *al.* (2016), la résistance aux antifongiques a des conséquences significatives sur la santé publique et individuelle, ainsi que sur les systèmes de soins de santé. Voici quelques-unes des principales conséquences de la résistance aux antifongiques:

a. Échec du traitement des infections fongiques: la résistance aux antifongiques peut compromettre l'efficacité des traitements, ce qui peut entraîner des échecs thérapeutiques, une prolongation de la maladie et des complications graves.

b. Augmentation de la morbidité et de la mortalité: les infections fongiques résistantes aux antifongiques sont associées à une augmentation de la morbidité et de la mortalité, en particulier chez les patients immunodéprimés ou présentant des comorbidités.

c. Augmentation des coûts de santé: la prise en charge des infections fongiques résistantes aux antifongiques peut entraîner des coûts de santé plus élevés en raison de la nécessité de recourir à des traitements plus complexes, d'une hospitalisation prolongée et de l'utilisation de médicaments plus coûteux.

d. Propagation de la résistance: la résistance aux antifongiques peut se propager d'un patient à l'autre, d'un établissement de soins à un autre, voire d'un pays à un autre, ce qui complique la gestion des infections fongiques et compromet l'efficacité des stratégies de prévention et de contrôle des infections.

e. Recours à des thérapies alternatives: en cas de résistance aux antifongiques, il peut être nécessaire de recourir à des thérapies alternatives moins efficaces ou plus toxiques, ce qui peut entraîner des effets secondaires indésirables et des complications pour les patients.

f. Perte d'efficacité des antifongiques existants: la résistance aux antifongiques peut rendre les médicaments antifongiques existants moins efficaces, réduisant ainsi les options de traitement disponibles pour les patients.

III.7. Stratégies de prévention et de gestion de la résistance aux antifongiques:

Les stratégies de prévention et de gestion de la résistance aux antifongiques sont essentielles pour limiter l'émergence et la propagation de cette résistance (Pappas et *al.*, 2018).

a. Surveillance de la résistance: un suivi régulier de la sensibilité des agents pathogènes aux antifongiques est nécessaire pour détecter précocement les tendances émergentes de résistance. Cela implique la mise en place de programmes de surveillance à l'échelle nationale et internationale (Fisher et *al.*, 2021).

b. Utilisation rationnelle des antifongiques: il est crucial de limiter l'utilisation inappropriée et excessive des antifongiques en médecine humaine et vétérinaire. Cela comprend la prescription adéquate d'antifongiques, en tenant compte du diagnostic microbiologique, de la gravité de l'infection et des facteurs de risque de résistance (Pappas et *al.*, 2018).

c. Combinaison thérapeutique: l'utilisation de combinaisons d'antifongiques peut aider à prévenir l'émergence de la résistance en ciblant différents mécanismes d'action ou en réduisant la pression de sélection sur un agent pathogène donné (Fisher et *al.*, 2021).

d. Rotation d'antifongiques: alterner l'utilisation d'antifongiques de différentes classes peut réduire la pression de sélection et retarder l'émergence de la résistance. Cependant, cela

nécessite une surveillance étroite pour détecter les signes précoces de résistance émergente à chaque agent (Fisher et *al.*, 2021).

e.Optimisation des conditions d'utilisation: il est important d'optimiser les doses, les durées de traitement et les voies d'administration des antifongiques pour maximiser leur efficacité et réduire le risque de résistance (Pappas et *al.*, 2018).

f.Promotion de bonnes pratiques d'hygiène: les mesures d'hygiène appropriées, telles que le lavage des mains, la désinfection des équipements médicaux et vétérinaires, et la gestion adéquate des déchets, peuvent contribuer à réduire la transmission des agents pathogènes résistants (Pappas et *al.*, 2018).

g.Recherche et développement de nouveaux antifongiques: selon Fuentefria et *al.* (2018) et Fisher et *al.* (2021), le développement de nouveaux antifongiques est une priorité pour répondre à la menace croissante de la résistance. Les orotomides, comme l'olorofim, et d'autres nouveaux composés, tels que le fosmanogepix, le rezafungin, et l'ibrexafungerp, offrent des mécanismes d'action innovants et prometteurs contre une gamme de pathogènes fongiques résistants. La recherche continue et le soutien réglementaire sont essentiels pour faire progresser ces traitements vers une utilisation clinique généralisée.

1.Olorofim (Orotomides): est un inhibiteur de l'enzyme dihydroorotate déshydrogénase (DHODH), qui joue un rôle crucial dans la synthèse des pyrimidines, nécessaires à la production d'ADN et d'ARN dans les cellules fongiques. En inhibant DHODH, olorofim empêche la prolifération des champignons, conduisant à la lyse cellulaire.

2.Fosmanogepix (APX001): inhibe l'enzyme Gwt1, impliquée dans la synthèse des glycosylphosphatidylinositols (GPI), essentiels pour l'ancrage des protéines à la membrane cellulaire fongique.

3.Rezafungin (CD101): est un échinocandine de nouvelle génération qui inhibe la synthèse du β -1,3-D-glucane, un composant essentiel de la paroi cellulaire fongique.

4.Ibrexafungerp (SCY-078): est un triterpène semi-synthétique qui inhibe également la synthèse du β -1,3-D-glucane.

5.Inhibiteurs de la Chitinase: les inhibiteurs de la chitinase ciblent la synthèse de la chitine, un composant clé de la paroi cellulaire fongique. En perturbant cette synthèse, ils compromettent l'intégrité de la paroi cellulaire des champignons.

Conclusion:

Il est primordial d'intervenir rapidement et de manière concertée face à la préoccupation urgente liée à la résistance aux antifongiques. Il est impératif aussi de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la résistance aux antifongiques, ainsi que ses conséquences cliniques et les stratégies actuelles et futures pour prévenir et gérer ce phénomène face à cette problématique. Reconnaître que cette résistance compromet sérieusement notre capacité à traiter les infections fongiques est crucial, avec des conséquences importantes pour la santé publique et la sécurité alimentaire. Il est essentiel d'augmenter la surveillance de la résistance aux antifongiques, de promouvoir des pratiques d'utilisation prudente et raisonnable des antifongiques, ainsi que d'investir dans la recherche et le développement de nouveaux agents antifongiques pour relever ce défi. Il est crucial que les gouvernements, les chercheurs, l'industrie pharmaceutique et les professionnels de la santé collaborent pour relever ce défi de manière efficace et durable par la découverte de nouveaux antifongiques à partir de sources naturelles ou par la synthèse de nouveaux composés, en optimisant souvent les médicaments existants ou les composés pour trouver de nouvelles classes, plus puissantes, plus sélectives et moins sensibles aux mécanismes de résistance. De cette façon nous pouvons espérer préserver l'efficacité des traitements antifongiques et protéger la santé humaine et environnementale pour les générations futures.

Références bibliographiques:

A

-**Ainsworth, G. C. (1973)**. Introduction and keys to higher taxa. In *The Fungi. An Advanced Treatise IVB: A Taxonomic Review with Keys*, ed. G. C. Ainsworth, F. K. Sparrow & A. S. Sussman. New York: Academic Press

-**Alexopoulos, C.J., Mims, C.W., & Blackwell, M. (1996)**. *Introductory Mycology*. John Wiley & Sons.

B

-**Bader O, Weig M, Taverne-Ghadwal L, Lugert R, Gross U, Kuhns M.(2011)**. Improved clinical laboratory identification of human pathogenic yeasts by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clinical Microbiology and Infection*.;17(9):1359-1365.

-**Balajee, S. A., & Marr, K. A. (2006)**. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. *Journal of Fungi*, 2(1), 10.

-**Balashov, S., S. Park, and D. S. Perlin.(2006)**. Assessing resistance to the echinocandin antifungal drug caspofungin in *Candida albicans* by profiling mutations in FKS1. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50:2058-2063.

-**Bastide A., M. de Méo, M. Andriantsoa, M. Laget & G. Duménil.(1986)**. Isolement et sélection de souches d'actinomycètes productrices de substances antifongiques de structure non-polyénique mircen J. 2 : 453-466.

-**Bennett, J. E.(1996)**. Antifungal agents. In *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th edn, (Hardman, J. G., Limbird, L. E., Molinoff, P. B., Ruddon, R. W., and Goodman Gilman, A., Eds), pp 1175-1190. McGraw-Hill, New York.

-**Benson, J. M., and M. C. Nahata. (1988)**. Clinical use of systemic antifungal agents. *Clin. Pharm.* 7:424-438.

-**Berdy J., Aazalos A. and Mc Nitt K.L.(1987)**. *CRC Handbook of antibiotic compounds*. Vol. XIII. Microbial metabolites. Part 1, 2, 3. Florida, USA. CRC Press, Boca Raton.

-**Bérdy, J. (2005)**. Bioactive microbial metabolites. *Journal of Antibiotics*, 58(1), 1-26.

-**Bhabhra, R., Askew, D.S. (2005)**. "Intracellular survival of *Aspergillus fumigatus* in alveolar macrophages is MyD88 dependent." *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 33(2), 164-169.

-**Blackwell, M. (2011)**. "The Fungi: 1, 2, 3 ... 5.1 Million Species?" *American Journal of Botany*, 98(3), 426-438.

-**Bond, R., & Guillot, J. (2005)**. Fungal infections of the skin. In *Saunders Solutions in Veterinary Practice: Small Animal Dermatology* (pp. 42-61). Elsevier Health Sciences.

-**Bongomin, F., Gago, S., Oladele, R.O., Denning, D.W.(2017)**. "Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision." *Journal of Fungi*, 3(4), 57.

-**Borst, P. (1991)**. Genetic mechanisms of drug resistance. A review. *Acta Oncologica* 30:87–105.

-**Brown, G. D., Denning, D. W., Gow, N. A., Levitz, S. M., Netea, M. G., & White, T. C. (2012)**. Hidden killers: human fungal infections. *Science translational medicine*, 4(165), 165rv13-165rv13.

C

-**Carle S. (2003)**. Les antifongiques dans le traitement des infections invasives. *Pharmactuel*. 36 (1), 25-41.

-**Carrillo-Muñoz, A. J., G. Giusiano, P. A. Ezkurra, and G. Quindós.(2006)**. Antifungal agents: mode of action in yeast cells. *Rev. Esp. Quimioter.* 19:130-139.

-**Chen, S. C. A., Meyer, W., Sorrell, T. C. (2014)**. *Cryptococcus gattii* infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(4), 980-1024.

-**Cherkaoui el fassi, B. (2015)**. *Les Mycoses chez l'Homme et les médicaments Antifongiques* (Doctoral dissertation).

-**Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. Candida auris.(2017)**. A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog.* ;13(5):e1006290. doi:10.1371/journal.ppat.1006290.

-**Clinical and Laboratory Standards Institute. (2008).** Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved standard—Third edition. CLSI document M27-A3.

-**Coste, A. T., M. Karababa, F. Ischer, J. Bille, and D. Sanglard. (2004).** TAC1, transcriptional activator of CDR genes, is a new transcription factor involved in the regulation of *Candida albicans* ABC transporters CDR1 and CDR2. *Eukaryot. Cell.* 3:1639-1652.

-**Current, W. L. (1997).** Fungal cell wall biosynthesis: Penicillins for fungi. In: Program and abstracts of the 35th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; September 13-16, 1997; San Francisco, Calif.

D

-**DeBacker, M. D., T. Ilyina, X. J. Ma, S. Vandoninck, W. H. Luyten, and H. Vanden Bossche. (2001).** Genomic profiling of the response of *Candida albicans* to itraconazole treatment using a DNA microarray. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:1660-1670.

-**Dean, R., Van Kan, J.A.L., Pretorius, Z.A., Hammond-Kosack, K.E., Di Pietro, A., Spanu, P.D., et al. (2012).** "The Top 10 Fungal Pathogens in Molecular Plant Pathology." *Molecular Plant Pathology*, 13(4), 414-430.

-**Demain, A. L., Sanchez, S. (2009).** Microbial drug discovery: 80 years of progress. *Journal of Antibiotics*, 62(1), 5–16.

-**Denning, D. W., & Kneale, M. (2011).** Vaginal candidiasis: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Clinical and Experimental Dermatology*, 36(7), 896-901.

-**Denning, D. W., & Bromley, M. J. (2015).** How to bolster the antifungal pipeline. *Science*, 347(6229), 1414-1416.

-**Denning, D.W. (2017).** ,Calling upon all public health mycologists. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 36, 923–924.development and public health action [en ligne]. Geneva : World Health Organization.

-**Desjardins, A. E. (2006).** *Fusarium mycotoxins: chemistry, genetics, and biology.* APS Press.

E

-**Elad, Y., Pertot, I., Prado, A. M., Stewart, A. (2016).** "Biological Control of *Botrytis Cinerea*." In: Fillinger, S., Elad, Y. (Eds.), *Botrytis – The Fungus, the Pathogen and its Management in Agricultural Systems.* Springer. DOI: 10.1007/978-3-319-23371-0

F

-**Fisher, M.C., Henk, D.A., Briggs, C.J., Brownstein, J.S., Madoff, L.C., McCraw, S.L., et al. (2012).** "Emerging Fungal Threats to Animal, Plant and Ecosystem Health." *Nature*, 484(7393), 186-194.

-**Fisher, M. C., Hawkins, N. J., Sanglard, D., & Gurr, S. J. (2018).** Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. *Science*, 360(6390), 739-742.

-**Fisher et al. (2021).** The role of stewardship in addressing antifungal resistance. *Current Opinion in Infectious Diseases*.

-**Francis, P., and T. J. Walsh. (1992).** Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients: new insights into safety, pharmacokinetics, and antifungal therapy. *Clin Infect Dis.* 15:1003-1018.

-Freydiere, A. M., Guinet, R., & Boiron, P. (2002). Yeast identification in the clinical microbiology laboratory: phenotypical methods. *Medical Mycology*, 40(2), 55-60. [DOI: 10.1080/mmy.40.2.55.60](https://doi.org/10.1080/mmy.40.2.55.60)

-Fuentefria M. , Pippi B. ,Dalla Lana D.F. , Donato, K.K. S.F. de Andrade,(2018). Antifungals discovery: an insight into new strategies to combat antifungal resistance, *Letters in Applied Microbiology*, Volume 66, Issue 1,1 January 2018, Pages 2–13.

G

-Galgiani, J.N., Ampel, N.M., Blair, J.E., Catanzaro, A., Geertsma, F., Hoover, S.E., et al. (2016). "2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Coccidioidomycosis." *Clinical Infectious Diseases*, 63(6), e112-e146.

-Georgopapadakou, N. H., and J. S. Tkacz. (1995). The fungal cell wall as a drug target. *Trends Microbiol.* 3:98-104.

-Gow, N.A.R., Netea, M.G. (2016). "Medical mycology." *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(8), a019273.

-Guillot Jacques, Dannaoui Éric.(2015). La résistance aux antifongiques : importance en médecine humaine et vétérinaire. In: *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France* tome 168 n°4, . pp. 314-319. DOI : 10.4267/2042/58379.

-Guillot, J., Bond, R. (2021). "*Malassezia* Dermatitis in Small Animals." *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 51(1), 53-68.

H

-Hawksworth, D. L. (2001). The magnitude of fungal diversity: the 1.5 million species estimate revisited.

-Healey, K. R., Zhao, Y., Perez, W. B., & Lockhart, S. R. (2016). Next-generation sequencing for antifungal susceptibility testing and resistance mechanism determination. *Medical Mycology*, 54(7), 714-725. [DOI: 10.1093/mmy/myw025](https://doi.org/10.1093/mmy/myw025)

-Heath, M.C. (2000). "Nonhost Resistance and Nonspecific Plant Defenses." *Current Opinion in Plant Biology*, 3(4), 315-319.

-Hoffmann, P., & Schmidt-Heydt, M. (2011). Mycotoxins in fruits and vegetables. In *Mycotoxins in Fruits and Vegetables* (pp. 179-203). Academic Press.

-Hibbett, D.S., Binder, M., Bischoff, J.F., Blackwell, M., Cannon, P.F., Eriksson, O.E., et al. (2007). "A Higher-Level Phylogenetic Classification of the Fungi." *Mycological Research*, 111(5), 509-547. *Infec. Microbiol. Clin.* 20:462-469.

J

-Judelson, H. (2012). "Advances in Understanding *Phytophthora infestans*, the Cause of Late Blight of Potato." *Plant Pathology Journal*, 28(3), 209-221.

K

-Kanafani, Z. A., and J. R. Perfect.(2008). Antimicrobial resistance: resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. *Clin. Infect. Dis.* 46:120-128.

-Kano, R., et al. (2018). "*Cryptococcus* Species in Dogs and Cats in Japan." *Mycopathologia*, 183(6), 911-918.

-Kauffman, C.A. (2006). "Fungal Infections." *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3(1), 35-40.

-**Kauffman, C.A. (2007).** "Histoplasmosis: A Clinical and Laboratory Update." *Clinical Microbiology Reviews*, 20(1), 115-132.

Kauffman, C.A., & Pappas, P.G. (2016). *Mycoses*. In J.E. Bennett, R. Dolin, & M.J. Blaser (Eds.), *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier.

-**Kaur, S., Singh, S. (2014).** "Biofilm formation by *Aspergillus fumigatus*." *Medical Mycology*, 52(1), 2-9.

-**Keller, N.P. (2019).** "Fungal secondary metabolism: regulation, function and drug discovery." *Nature Reviews Microbiology*, 17(3), 167-180.

-**Kendrick, B. (2011).** *The Fifth Kingdom, 3rd Edition: An Introduction to Mycology*. Mycologue Publications.

-**Köhler, J. R., Casadevall, A., & Perfect, J. (2015).** The spectrum of fungi that infects humans. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(1), a019273.

-**Kirk, P.M., Cannon, P.F., Minter, D.W., Stalpers, J.A. (2008).** *Dictionary of the Fungi, 10th Edition*. CABI.

L

-**Lalla, R. V., Patton, L. L., Dongari-Bagtzoglou, A., Epstein, J. B., & Tylenda, C. A. (2013).** Oral candidiasis: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies. *Journal of the California Dental Association*, 41(4), 263-268.

-**Latgé, J.P. (1999).** "Aspergillus fumigatus and Aspergillosis." *Clinical Microbiology Reviews*, 12(2), 310-350.

-**Leila Emami, Zeinab Faghih, Elaheh Ataollahi, Soghra Khabnadideh.(2022).** *Current Medicinal Chemistry* 29(2), Azole Derivatives: Recent Advances as Potent Antibacterial and Antifungal Agents, DOI: 10.2174/0929867329666220407094430

-**Lemke, A., Kiderlen, A.F., and O. Kayser. (2005).** Amphotericin B. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 68:151-162.

-**Lionakis, M.S., Levitz, S.M. (2018).** "Host control of fungal infections: lessons from basic studies and human cohorts." *Annual Review of Immunology*, 36, 157-191.

-**Lott, T. J., Fundyga, R., Zancope-Oliveira, R. M., & Meyer, S. A. (2005).** Characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* secondary to intravascular catheterization by using genomic typing methods. *Journal of Clinical Microbiology*, 33(3), 796-800. [DOI: 10.1128/JCM.33.3.796-800.1995](<https://doi.org/10.1128/JCM.33.3.796-800.1995>)

-**Loyse, A., Thangaraj, H., Easterbrook, P., Ford, N., Roy, M., Chiller, T., ... & Bicanic, T. (2013).** Cryptococcal meningitis: improving access to essential antifungal medicines in resource-poor countries. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(7), 629-637.

M

-**Madigan, M.T., Bender, K.S., Buckley, D.H., Sattley, W.M., & Stahl, D.A. (2018).** *Brock Biology of Microorganisms*. Pearson.

-**Maertens J.(2006).** Caspofungin: an advanced treatment approach for suspected or confirmed invasive aspergillosis. *Int J Antimicrob Agents* ; 27 : 457-67.

-**Maligie, M. A., and C. P. Selitrennikoff. (2005).** *Cryptococcus neoformans* resistance to echinocandins: (1,3) β -glucan synthase activity is sensitive to echinocandins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49:2851-2856.

-**Marichal, P., L. Koymans, S. Willemsens, D. Bellens, P. Verhasselt, W. Luyten, M. Borgers, F. C. Ramaekers, F. C. Odds, and H. Vanden Bossche. (1999).** Contribution of mutations in the cytochrome P450 14a-demethylase (Erg11p, Cyp51p) to azole resistance in *Candida albicans*. *Microbiology* 145:2701-2713.

-**Medoff, G., and G. S. Kobayashi. (1980).** Strategies in the treatment of systemic fungal infections. *N. Engl. J. Med.* 302:145-155.

-**Michaelis, S., and C. Berkower. (1995).** Sequence comparison of yeast ATP binding cassette (ABC) proteins. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 60:291–309.

-**Miyazaki, Y., A. Geber, H. Miyazaki, D. Falconer, T. Parkinson, C. Hitchcock, B. Grimberg, K. Nyswaner, and J. E. Bennett. (1999).** Cloning, sequencing, expression and allelic sequence diversity of ERG3 (C-5 sterol desaturase gene) in *Candida albicans*. Gene 236:43-51.

-**Moriello, K.A. (2015).** "Dermatophytosis (Ringworm) and Other Fungal Skin Diseases." Merck Veterinary Manual. Guillot, J., Bond, R. (2021). "*Malassezia* Dermatitis in Small Animals." Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 51(1), 53-68.

-**Moyes, D.L., Richardson, J.P., Naglik, J.R. (2015).** "*Candida albicans*-epithelial interactions and pathogenicity mechanisms: scratching the surface." Virulence, 6(4), 338-346. Mycological Research, 105, 1422-1432.

-**Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2013).** Medical Microbiology (7th ed.). Elsevier Saunders.

-**Mygind, P. H., Fischer, R. L., Schnorr, K. M., Hansen, M. T., Sonksen, C. P., Ludvigsen, S., ... & Raventós, D. (2005).** Plectasin is a peptide antibiotic with therapeutic potential from a saprophytic fungus. Nature, 437(7061), 975-980.

N

-**Nolte, F. S., T. Parkinson, D. J. Falconer, S. Dix, J. Williams, C. Gilmore, R. Geller, and J. R. Wingard. (1997).** Isolation and characterization of fluconazole- and amphotericin B-resistant *Candida albicans* from blood of two patients with leukemia. Antimicrob. Agents Chemother. 44:196-199.

-**Nwe Nitar, Stevens Willem, Montet Didier, Tokura Seiichi, Tamura Hiroshi.(2008).** Decomposition of myceliar matrix and extraction of chitosan from *Gongronella butleri* USDB 0201 and *Absidia coerulea* ATCC 14076. International Journal of Biological Macromolecules, 43^o1 : 2-7. International Conference on Chitin and Chitosan. 10, Lyon, France, 6 Septembre 2006/9 Septembre 2006. of action in yeast cells. Rev. Esp. Quimioter. 19:130-139.

O

-**Ostrosky-zeichner Luis,arturo casadevall,john N.Galgiani,Frank C.Odds andjohn H.Rex. (2010).** An insight into the antifungal pipeline : selected new molecules and beyond.nature Reviews Drug Discovery.

-**OMS Organisation Mondiale de Santé, ,(2022).** WHO fungal priority pathogens list to guide research,

P

-**Palm, M.E and I.H. Chapela. (1998).** Mycology in Sustainable Development: Expanding Concepts, Vanishing Borders. Parkway, Boone, North Carolina

-**Pappas, P.G., Kauffman, C.A., Andes, D.R., Clancy, C.J., Marr, K.A., Ostrosky-Zeichner, L., et al. (2016).** "Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America." Clinical Infectious Diseases, 62(4), e1-e50.

-**Pappas, Peter G.Carol A. Kauffman, David R. Andes, Cornelius J. Clancy, Kieren A. Marr, Luis Ostrosky-Zeichner, Annette C. Reboli, Mindy G. Schuster, Jose A. Vazquez, Thomas J. Walsh, Theoklis E. Zaoutis, Jack D. Sobel, (2018).** Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America, Clinical Infectious Diseases, Volume 62, Issue 4, 15 February 2016, Pages e1–e50,

- Pappas, P.G., Lionakis, M.S., Arendrup, M.C., Ostrosky-Zeichner, L., Kullberg, B.J. (2018).** "Invasive Candidiasis." *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 18026.
- Park, B.J., Wannemuehler, K.A., Marston, B.J., Govender, N., Pappas, P.G., Chiller, T.M. (2009).** "Estimation of the Current Global Burden of Cryptococcal Meningitis Among Persons Living with HIV/AIDS." *AIDS*, 23(4), 525-530.
- Patterson, T. F., Thompson, G. R., Denning, D. W., Fishman, J. A., Hadley, S., Herbrecht, R., ... & Wingard, J. R. (2016).** Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 63(4), e1-e60.
- Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al.(2003).** Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* ; 36 (9) : 1122-31.
- Perlin, D. S. (2007).** "Resistance to echinocandin-class antifungal drugs." *Drug Resistance Updates*, 10(3), 121-130.
- Pfaller, M. A., L. Boyken, R. J. Hollis, J. Kroeger, S. A. Messer, S. Tendolkar, and D. J. Diekema. (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.
- Pfaller, M. A., & Diekema, D. J. (2012).** Progress in antifungal susceptibility testing of *Candida* spp. by use of Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods, disk diffusion, and Etest. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(9), 2846-2856. [DOI: 10.1128/JCM.00937-12](https://doi.org/10.1128/JCM.00937-12).
- Pitt, J. I., & Hocking, A. D. (2009).** *Fungi and food spoilage*. Springer Science & Business Media.
- Polak, A., and M. Grenson. (1973).** Evidence for a common transport system for cytosine, adenine and hypoxanthine in *Saccharomyces cerevisiae* and *Candida albicans*. *Eur. J. Biochem.* 32:276-282.
- Polak, A., and H. J. Scholer. (1975).** Mode of action of 5-fluorocytosine and mechanisms of resistance. *Chemotherapy* 21:113-130.
- Polak, A. (1977).** 5-fluorocytosine – current status with special references to mode of action and drug resistance. *Contrib. Microbiol. Immunol.* 4:158-167.

R

- Richardson, M.D., Warnock, D.W. (2012).** *Fungal Infection: Diagnosis and Management*, 4th Edition. Wiley-Blackwell.

S

- Saber, W. I. A., et al. (2020).** Fungal secondary metabolites: Biosynthesis, applications and strategies to enhance its production. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 18(1), 22.
- Samuel Chackalamannil, David Rotella and Simon E. Ward .(2017).***Comprehensive Medicinal Chemistry III*.
- Sanglard, D. (2002).** Clinical relevance of mechanisms of antifungal drug resistance in yeasts. *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.* 20:462-469.
- Sanglard, D., F. Ischer, T. Parkinson, D. Falconer, and J. Bille. (2003).** *Candida albicans* mutations in the ergosterol biosynthetic pathway and resistance to several antifungal agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47:2404-2412.

-Schubert, M. S. (2006). Allergic fungal sinusitis: pathogenesis and management strategies. *Drugs*, 66(13), 1903-1916.

-Scott, D.W., Miller Jr, W.H., Griffin, C.E. (2013). "Mycotic Diseases." *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*.

-Segal, B. H. (2009). Aspergillosis. *New England Journal of Medicine*, 360(18), 1870-1884.

-Sloan, D. J., Parris, V. (2014). Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. *Clinical Epidemiology*, 6, 169-182.

-Steinberg, G., Peñalva, M.A., Riquelme, M., Wösten, H.A., Harris, S.D. (2017). "Cell biology of hyphal growth." *Microbiology Spectrum*, 5(4), FUNK-0024-2016.

-Stone, E. A., H. B. Fung, and H. L. Kirschenbaum. (2002). Caspofungin: an echinocandin antifungal agent. *Clin. Ther.* 24:351-77; discussion 329.

-Summerell, B.A., Salleh, B., Leslie, J.F., Burgess, L.W., Bullock, S., Petrovic, T., et al. (2010). "Fusarium Species: An Important Phytopathogenic Group." *Molecular Plant Pathology*, 11(3), 311-323. DOI: 10.1111/j.1364-3703.2009.00590. the 35th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; September 13-16,

T

-Tortora, G.J., Funke, B.R., Case, C.L., Christine L. (2016). *Microbiology: An Introduction*, 12th Edition. Pearson.

V

-Vallabhaneni, S., Mody, R.K., Walker, T., Chiller, T. (2016). "The Global Burden of Fungal Diseases." *Infectious Diseases Clinics of North America*, 30(1), 1-11.

-Vandeputte. V. (2008). Mécanismes moléculaires de la résistance aux antifongiques chez *Candida glabrata*. Thèse de Doctorat. Université d'Angers, (France).pp 168.

-Vermes, A., H. J. Guchelaar, and J. Dankert. (2000). Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J. Antimicrob. Chemother.* 46:171-179. Wallingford, UK: CABI Publishing.

W

-Warn, P. A., A. Sharp, J. Guinea, and D. W. Denning. (2004). Effect of hypoxic conditions on in vitro susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole and micafungin against *Aspergillus* and *Candida*. *J. Antimicrob. Chemother.* 53:743–749.

-Wagner et al. *Pharmacology* .(2006). ; 78:161-77. Debono M, Gordee RS. *Annu Rev Microbiol.* 1994;48:471–497. Debono M, Turner WW, LaGrandeur L, et al. *JMed Chem.* 1995;38:3271–3281.

-Weese, J. S. (2008). *Candida* infections in dogs and cats: an update. *The Canadian Veterinary Journal*, 49(12), 1169-1173.

-White, T. C., Holleman, S., Dy, F., Mirels, L. F., & Stevens, D. A. (2002). Resistance mechanisms in clinical isolates of *Candida albicans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(6), 1704-1713. [DOI: 10.1128/AAC.46.6.1704-1713.2002](<https://doi.org/10.1128/AAC.46.6.1704-1713.2002>).

Y

-**Yoon, S. A., J. A. Vazquez, P. E. Steffan, J. D. Sobel, and R. A. Akins. (1999).** High-frequency, in vitro reversible switching of *Candida lusitanae* clinical isolates from amphotericin B susceptibility to resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43:836-845.

-**Young, L. Y., C. M. Hull, and J. Heitman. (2003).** Disruption of ergosterol biosynthesis confers resistance to amphotericin B in *Candida lusitanae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47:2717- 272

Résumé:

La résistance aux antifongiques est un phénomène préoccupant dans le domaine de la médecine et de l'agriculture. Les champignons, comme les bactéries, peuvent développer des mécanismes de résistance aux antifongiques, rendant les traitements moins efficaces voire inefficaces. Dans cette étude, nous avons parlé sur les champignons pathogènes et les infections fongiques causer par, aussi sur les antifongiques qui traites ces mycoses et leurs mécanismes d'actions et en fin sur la résistance aux antifongiques et les mécanismes de résistances où il existe plusieurs mécanismes par lesquels les champignons peuvent devenir résistants aux antifongiques. L'un des mécanismes les plus courants est l'altération de la cible des antifongiques tel certains champignons peuvent développer des mutations dans les gènes codant pour les cibles des antifongiques, ce qui rend le médicament inefficace pour inhiber la croissance du champignon. Certains champignons peuvent également développer des capacités métaboliques pour dégrader ou modifier les antifongiques, les rendant ainsi inactifs.

Mots-clés: champignons pathogènes, mycoses, antifongique, résistance aux antifongiques, mécanisme d'action, mécanisme de résistance.

Abstract:

Antifungal resistance is a worrying phenomenon in medicine and agriculture. Fungi, like bacteria, can develop resistance mechanisms to antifungals, making treatments less effective or even ineffective. In this study, we talked about pathogenic fungi and fungal infections caused by them, also about antifungals that treat these mycoses and their mechanisms of action and finally about resistance to antifungals and the mechanisms of resistance where there are several mechanisms. by which fungi can become resistant to antifungals. One of the most common mechanisms is alteration of the drug target such that some fungi can develop mutations in genes encoding antifungal targets, rendering the drug ineffective at inhibiting the growth of the fungus. Some fungi can also develop metabolic capabilities to degrade or modify antifungals, rendering them inactive.

Keywords: pathogenic fungi, mycoses, antifungals, resistance to antifungals, mechanism of action, resistance mechanism.

ملخص:

تعتبر مقاومة مضادات الفطريات ظاهرة مثيرة للقلق في الطب والزراعة. يمكن للفطريات، مثل البكتيريا، تطوير آليات مقاومة لمضادات الفطريات، مما يجعل العلاجات أقل فعالية أو حتى غير فعالة. تحدثنا في هذه الدراسة عن الفطريات المسببة للأمراض والالتهابات الفطرية التي تسببها، وأيضاً عن مضادات الفطريات التي تعالج هذه الفطريات وآليات عملها وأخيراً عن مقاومة مضادات الفطريات وآليات المقاومة حيث توجد عدة آليات يمكن أن تصيح الفطريات مقاومة لمضادات الفطريات. إحدى الآليات الأكثر شيوعاً هي تغيير هدف الدواء بحيث يمكن لبعض الفطريات تطوير طفرات في الجينات التي تشفر الأهداف المضادة للفطريات، مما يجعل الدواء غير فعال في تثبيط نمو الفطريات. يمكن لبعض الفطريات أيضاً تطوير قدرات التمثيل الغذائي لتحلل أو تعديل مضادات الفطريات، مما يجعلها غير نشطة.

الكلمات المفتاحية: الفطريات المسببة للأمراض، الأمراض الفطرية، مضادات الفطريات، مقاومة مضادات الفطريات، آلية العمل، المقاومة.