

Année: 2022

Thèse N°: 02

# CANDIDA SPP : RESISTANCE ET NOUVELLES PERSPECTIVES DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANDIDOSES INVASIVES

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2022*

PAR

**Monsieur Yassine DALALI**

*Né le 13 Août 1996 à Souk Sebt*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Pharmacie**

**Mots Clés** : Candida; Candidose; Résistance

**Membres du Jury** :

**Monsieur Mohamed MEIOUET**

Professeur de Droit Pharmaceutique

**Monsieur Badre Eddine LMIMOUNI**

Professeur de Parasitologie et Mycologie

**Madame Hafida NAOUI**

Professeur de Parasitologie Mycologie

**Madame Hakima KABBAJ**

Professeur de Microbiologie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**

Mr. Mohamed KARRA

*\*Enseignant militaire*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)  
Anesthésie - Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)  
Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)  
Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - [Directeur du CHIS](#)  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie - Obstétrique  
Dermatologie

*\*Enseignant militaire*

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

***\*Enseignant militaire***

### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJILIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique

*\*Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLEH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie

***\*Enseignant militaire***

Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie

*\*Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Decembre 2010**

Pr.ZNATI Kaoutar

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*

Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie

*\*Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr.AHID Samir  
Pr.AIT EL CADI Mina  
Pr.AMRANI HANCHI Laila  
Pr.AMOR Mourad  
Pr.AWAB Almahdi  
Pr.BELAYACHI Jihane  
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr.BENCHEKROUN Laila  
Pr.BENKIRANE Souad  
Pr.BENSGHIR Mustapha \*  
Pr.BENYAHIA Mohammed \*  
Pr.BOUATIA Mustapha  
Pr.BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr.BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr.CHAIB Ali \*  
Pr.DENDANE Tarek  
Pr.DINI Nouzha \*  
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr.ELFATEMI NIZARE  
Pr.EL GUERROUJ Hasnae  
Pr.EL HARTI Jaouad  
Pr.EL JAOUDI Rachid \*  
Pr.EL KABABRI Maria  
Pr.EL KHANNOUSSI Basma  
Pr.EL KHLOUFI Samir  
Pr.EL KORAICHI Alae  
Pr.EN-NOUALI Hassane \*  
Pr.ERRGUIG Laila  
Pr.FIKRI Meryem  
Pr.GHFIR Imade  
Pr.IMANE Zineb  
Pr.IRAQI Hind  
Pr.KABBAJ Hakima  
Pr.KADIRI Mohamed \*  
Pr.LATIB Rachida  
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr.MEDDAH Bouchra  
Pr.MELHAOUI Adyl  
Pr.MRABTI Hind  
Pr.NEJJARI Rachid  
Pr.OUBEJJA Houda  
Pr.OUKABLI Mohamed \*  
Pr.RAHALI Younes  
Pr.RATBI Ilham  
Pr.RAHMANI Mounia  
Pr.REDA Karim \*

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie

*\*Enseignant militaire*

Pr.REGRAGUI Wafa  
Pr.RKAIN Hanan  
Pr.ROSTOM Samira  
Pr.ROUAS Lamiaa  
Pr.ROUIBAA Fedoua \*  
Pr SALIHOUN Mouna  
Pr.SAYAH Rochde  
Pr.SEDDIK Hassan \*  
Pr.ZERHOUNI Hicham  
Pr.ZINE Ali \*

Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

#### **Avril 2013**

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

#### **Mai 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

#### **Mars 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr.BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr.BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Gynécologie-Obstétrique

#### **Décembre 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **Aout 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

*\*Enseignant militaire*

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **Janvier 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

### **Juin 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI EL Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

### **Mai 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

### **Novembre 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **Novembre 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT HICHAM \*  
Pr. BOUKHRIS JALAL \*  
Pr. CHAFRY BOUCHAIB \*  
Pr. CHAHDI HAFSA\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD \*  
Pr. DAMIRI AMAL \*

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique

*\*Enseignant militaire*

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

*\*Enseignant militaire*

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Mise à jour le 09/04/2021*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

*\*Enseignant militaire*



# ***DÉDICACES***

*A ALLAH Le tout puissant,  
le Miséricordieux; ainsi qu'à son prophète Mohamed,  
paix et salut sur lui. Par la grâce et la bonté de Dieu qui a toujours  
guidé nos pas et qui nous a donné la chance et la force  
d'étudier et d'en arriver là. Je dédie cette thèse*

À  
*FEU SA MAJESTE LE ROI*  
*HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.*

**À**  
**SA MAJESTÉ LE ROIMOHAMED VI**  
**CHEF SUPRÊME ET CHEF D'ETAT-MAJOR GÉNÉRAL**  
**DES FORCES ARMÉES ROYALES**  
**ROI DU MAROC ET GARANT DE SON INTÉGRITÉ**  
**TERRITORIALE**



*Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.*

**À  
SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIER  
MOULAY EL HASSAN**



*Que Dieu le garde.*

**À  
SON ALTESSE ROYALE  
LE PRINCE MOULAY RACHID**



*Que Dieu le protège.*

**À  
TOUTE LA FAMILLE ROYALE.**



**A**

***Monsieur le Général de Corps d'Armée  
Belkhir EL FAROUK  
Inspecteur Général des Forces Armées Royales  
En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération***



**A**

***Monsieur le Médecin Général de Brigade  
Mohammed ABBAR  
Inspecteur du Service Santé  
En témoignant de notre grand respect  
Et notre profonde considération***



**A**

***Monsieur le Médecin Général de Brigade  
El Mehdi ZBIR***

***Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instructions Mohamed V Rabat***

***En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération et sincère admiration***



**A**

***Monsieur le Médecin Général de Brigade  
BOULAHYA Abdellatif***

***Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne – Marrakech***

***En témoignant de notre grand respect  
et notre profonde considération***



**A**

***Monsieur le Colonel Major  
Abderrazak SABIR***

***Médecin Chef du 3ème Hôpital de Laayoune***

***En témoignant de notre grand respect  
et notre profonde considération***



**A**

***Monsieur le Médecin Colonel Major  
Karim FILALI***

***Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire***

***En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération.***



**A**

***Monsieur le Médecin Colonel Major  
Elbaaj Mohammed***

***Directeur de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknes***

***En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération***

*A mon très cher père,*

*A mon père Ibrahim DALALI*

*Je dédie cet évènement marquant de ma vie à  
mon père. J'espère qu'il apprécie ce geste comme preuve de  
gratitude de la part d'un fils*

*Tu es toujours pour moi le modèle du père respectueux,  
honnête et méticuleux. C'est grâce à toi que j'écris mon propre  
chemin et si je veux réussir le reste de ma vie justement  
pour que tu sois fier de moi.*

***À ma chère Mère***

*A ma mère Rachida RAHMOUNE, à celle  
qui est toujours présente pour me soutenir et m'encourager  
Je vous présente ce travail pour vous rendre hommage et vous  
remercier pour vos grands efforts accomplis à mon égard sans votre  
présence dans ma vie je n'aurais réalisé mes objectifs  
et mes ambitions.*

*Puisse Allah vous protéger du mal  
et vous procurer une longue vie pleine  
de santé et de joie.*

***Je t'aime Maman.***

***À mes frères Mouhamed et Amine et mes sœurs  
Saida, Amal, Hasna, Jamila et Imane, et mes neveux,  
Imrane , Salma, Yahya, Ali et Yasmine.***

*Merci d'être à mes côtés, par votre existence,  
par votre amour, pour donner du sens et du goût à notre vie de famille  
Je vous remercie infiniment et j'espère que vous trouverez  
de ce travail l'expression de ma profonde affection  
pour vous. Que Dieu vous protège et consolide  
les liens sacrés qui nous unissent.*

***À monsieur ELHANAFI Abdelhadi ,  
toute la famille Dalali  
et à toute la famille Rahmoune***

*Ce travail est dédié à vous en témoignage de mon  
gratitude et mon affection  
Je vous souhaite toute la joie du monde*

***Mes chers amis/ies et collègues : Mouhssine ZAKARIA,  
Zouhair ELALLALI, Faris ENNAJI, Mouhamed ESSAKHI, Nabil  
ELHALIA, Anouar AKHSAS, Omar EL  
GHRICH, Abderahman CHAMIAA, Najib KHALED,  
Imane AMRANI,  
Ouassima ELYOUSSFI***

*Merci pour vos encouragements qui étaient le bouffé d'oxygène  
que  
me ressourçait et me motivait dans les moments pénibles et de  
souffrance où l'on a terriblement besoin d'un petit mot, d'un petit  
geste aussi humble soit-il, de soutien moral.*

***À toute personne qui a contribué de près  
ou de loin à la réalisation de ce travail  
Je vous offre ce manuscrit en témoignage  
de mes sentiments les plus sincères***



# *Remerciements*

***À notre maître et Président du jury  
Monsieur MEIOUET MOHAMED  
Professeur du droit pharmaceutique,  
Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat***

*L'honneur que vous nous faites en acceptant de présider  
le jury de notre thèse est notre occasion pour vous exprimer  
notre gratitude et profonde appréciation*

*Nous vous sommes très reconnaissants de la simplicité,  
la gentillesse et l'amabilité avec laquelle vous nous avez reçus  
et de bien vouloir porter intérêt à ce travail.*

*Veillez trouver dans notre travail, Professeur, l'expression  
de nos sincères remerciements et gratitude.*

***A notre maître et Directeur de thèse  
Monsieur ELMIMOUNI Badre Eddine  
Professeur de parasitologie  
Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat***

*Vous nous avez fait un grand honneur  
en acceptant d'encadrer ce travail .*

*Votre gentillesse et sympathie ont été les clés  
de l'accomplissement de ce travail.*

*Nous sommes touchés par le soutien que vous avez  
apporté lors de la réalisation de ce travail .*

*Vos conseils, vos orientations lors de l'élaboration de ce travail  
ne sont récompensées que par notre profonde admiration et gratitude.*

*Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple.*

*Veillez trouver ici, Professeur, l'expression  
de nos sincères remerciements.*

***À notre Membre du jury,  
Madame NAOUI HAFIDA  
Professeure de parasitologie  
Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat***

*C'est un honneur et une grande chance de vous avoir  
en tant que membre de jury de notre thèse  
Nous saisissons cette opportunité pour vous exprimer notre profonde  
reconnaissance. Nous vous remercions pour votre gentillesse  
et l'attention dont vous avez fait preuve.  
Veuillez trouver dans ce travail, l'expression  
de notre profond respect et de notre grande estime*

***À notre Membre du jury  
Madame KABBAJ HAKIMA  
Professeure de microbiologie  
Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat***

*Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury.  
Nous reconnaissons votre expérience et vos qualités humaines  
et professionnelles. Votre sincérité et votre rigueur  
au travail sont notre  
inspiration et l'objet de notre admiration.  
Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements  
et notre profonde reconnaissance.*



***LISTE  
DES BRÉVIATIONS***

## LISTE DES ABREVIATIONS:

<b>ABC</b>	: Cassette de liaison ATP
<b>ABCD</b>	: dispersion colloïdale d'amphotéricine B
<b>ABLC</b>	: complexe lipidique d'amphotéricine B
<b>ESCMID</b>	: Société européenne de microbiologie clinique et de maladies infectieuses
<b>Hsp90</b>	: Protéine de choc thermique 90
<b>IDSA</b>	: Société des Maladies Infectieuses d'Amérique
<b>LOH</b>	: Perte de l'hétérozygote
<b>MFS</b>	: Superfamille des facilitateurs majeurs
<b>MRR2</b>	: Multidrug resistance regulator 2
<b>MTL</b>	: Mating-type like
<b>TAC1</b>	: Transcriptional Activator of <i>CDR</i> genes



***LISTE  
DES ILLUSTRATIONS***

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Structures chimiques de la caspofungine (A), de l'anidulafungine (B) et de la micafungine (C).....	15
<b>Figure 2:</b> Site d'action des echinocandines aux niveaux de la membrane fongique.....	16
<b>Figure 3:</b> Structures chimiques des principaux composés antifongiques azolés.....	19
<b>Figure 4:</b> Structures chimiques de l'amphotéricine B et de la nystatine .....	22
<b>Figure 5:</b> Modélisation tri-dimensionnelle du pore formé par l'amphotéricine B au sein de la bicouche lipidique de la membrane fongique .....	23
<b>Figure 6:</b> Structures chimiques de la flucytosine (A) et de son métabolite actif le 5-fluorouracile (B).....	25
<b>Figure 7:</b> Les mécanismes d'action de la flucytosine.....	26
<b>Figure 8:</b> Définition des traitements prophylactique, préemptif, empirique et ciblés en réanimation .....	48

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1:</b> antifongiques azolés à usage systémique. * Disponible au Maroc .....	20
<b>Tableau 2:</b> les différentes formulations de l'amphotéricine B.* : Disponible au Maroc .....	22
<b>Tableau 3:</b> Gènes impliquées dans la résistance aux antifongiques azolés par efflux .....	34
<b>Tableau 4:</b> L'effet in vitro des associations d'agents antifongiques .....	40



# ***SOMMAIRE***

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>CHAPITRE I : GENERALITES</b> .....	3
<b>I. CLASSIFICATION</b> .....	4
1. <i>Candida albicans</i> .....	4
2. <i>Candida glabrata</i> .....	5
3. <i>Candida krusei</i> : .....	6
4. <i>Candida auris</i> : .....	6
<b>II. PATHOGENICITE DE CANDIDA</b> .....	7
1. <i>Candidoses</i> : .....	7
2. Candidose invasive : .....	7
3. Facteurs de risque de candidose invasive : .....	7
4. Facteurs de virulence : .....	8
<b>III. TECHNIQUES DE DETECTION DE LA RESISTANCE AUX ANTIFONGIQUES</b> .	11
<b>CHAPITRE II: LES ANTIFONGIQUES</b> .....	13
<b>I. LES ECHINOCANDINES</b> : .....	14
1. Historique et structure et pharmacologie .....	14
2. Mécanisme d'action : .....	15
<b>II. LES AZOLES</b> .....	17
1. Historique, structure et pharmacologie.....	17
2. Mécanismes d'action des azolés : .....	20
<b>III. LES POLYENES</b> .....	21
1. Historique.....	21
2. Structure : .....	22
3. Mode d'action des polyènes : .....	23
4. 4. Pharmacologie : .....	24

IV. FLUCYTOSINE :	25
1. Pharmacologie	25
2. Mécanismes d'action	25
<b>CHAPITRE III : RESISTANCE AUX ANTIFONGIQUES :</b>	<b>27</b>
I. INTRODUCTION :	28
II. LES MECANISMES DE RESISTANCE :	29
1. Modification des cibles médicamenteuses :	29
2. Surexpression des pompes à efflux :	31
3. Modification génétique :	35
4. Modulation des réponses au stress :	36
III. STRATEGIES POUR COMBATTRE LA RESISTANCE AUX ANTIFONGIQUES	38
1. Introduction :	38
2. La thérapie combinée :	38
3. Ciblage de la virulence :	42
4. L'immuno-modulation :	43
5. Nouveaux antifongiques pour le traitement des champignons résistants :	44
<b>CHAPITRE IV :STRATEGIES THERAPEUTIQUES DES CANDIDOSES</b>	
<b>INVASIVES :</b>	<b>47</b>
I. INTRODUCTION :	48
II. APPROCHES DU TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE, PREEMPTIF, ET DU TRAITEMENT EMPIRIQUE :	50
1. Traitement prophylactique	50
2. Traitement préemptif	51
3. Traitement empirique	51
III. PRINCIPES GENERAUX DE TRAITEMENT CIBLE :	53
1. Echinocandines :	53
2. Azolés :	55
3. Amphotéricine B :	56

4. Posologie de traitement antifongique : .....	57
5. Durée de traitement : .....	58
6. Gestion du cathéter : .....	58
<b>CONCLUSION</b> .....	60
<b>RESUMES</b> .....	62
<b>REFERENCES</b> .....	66



# ***INTRODUCTION***

L'ère des antifongiques commence par le développement de la nystatine et amphotéricine B dans les années 1950 [1]. La capacité de traiter les infections causées par les pathogènes fongique était révolutionnaire pour la pratique médicale, vue la menace croissante d'infection résultant de l'utilisation fréquente des chirurgies invasives, de la transplantation d'organes et de la chimiothérapie anticancéreuse. Cependant, au cours des dernières décennies, des souches résistantes aux antifongiques disponibles ont été régulièrement isolées, limitant de plus notre capacité de contrôle des infections fongiques et créant un besoin urgent de nouveaux traitements.

*Candida albicans* est un composant naturel du microbiote des muqueuses humaines, il est également le principal agent causal d'infections invasives potentiellement mortelles en Amérique du Nord et en Europe, avec des taux de mortalité approchant les 40 % malgré le traitement [2]. Il a eu également une forte augmentation des infections causées par des espèces de *Candida* qui sont intrinsèquement résistantes aux antifongiques azolés y compris *Candida glabrata*, *Candida krusei* et *Candida auris* [2,3],

Compte tenu des implications de la résistance aux médicaments fongiques pour la santé humaine, il est d'une importance capitale de comprendre les mécanismes moléculaires qui régissent la résistance aux médicaments antifongiques afin de la contrecarrer. Cette revue explore les mécanismes par lesquels la résistance aux médicaments antifongiques évolue. Nous soulignons également des stratégies prometteuses pour empêcher son l'évolution et enfin les options de traitement actuelles qui sont utilisées pour traiter les candidoses invasives.



***CHAPITRE I :***  
***Généralités***

## I. CLASSIFICATION

*Candida spp* regroupe des espèces eucaryotes unicellulaires, ce genre appartient à la division des Ascomycète, l'ordre des saccharomycétales (les levures bourgeonnantes) et la famille des Saccharomycetaceae [4].

*Candida spp* comprend aujourd'hui plus que 200 espèces [5], ses espèces sont les plus incriminés dans les infections d'origine fongique. Ce genre peut être divisé en deux sous-clades: le premier comprend des espèces diploïdes à savoir *C.albicans*, *C.tropicalis* et *C.propsilosis*. *C. albicans* représente l'espèce le plus répandu [6] et l'agent le plus identifié dans les pathologies humaines [7]. L'autre contenant des espèces haploïdes comme *C.lusitaniae*. *C.glabrata* fait partie du clade WGD (whole-genome duplication) elle est plus proche génétiquement de *Saccharomyces cerevisiae* que des autres espèces de *Candida spp*. [8]

**Règne :** Ascomycète

**Embranchement :** Saccharomycètes

**Classe :** Saccharomycetales

**Ordre :** Saccharomycetaceae

**Famille :** *Candida*

### 1. *Candida albicans*

*C. albicans* est un pathogène polymorphe, on peut le trouver sous plusieurs formes :

La forme levure, c'est la forme de dissémination, il s'agit une cellule ovale unique de plusieurs microns de diamètre (4–6 x 6–10  $\mu\text{m}$ ), se multiplie par bourgeonnement.

La forme Pseudo-filamenteuse est de 2,8 microns de diamètre, manquant de côtés parallèles, avec des constriction, les filaments en formation reste attachés à la cellule mère.

Les hyphes ou mycélium d'environ 2  $\mu\text{m}$  de diamètre, sont des cellules allongées attachées à la cellule mère avec des parois parallèles sur toute sa longueur et manque de constriction[9].

Les chlamyospore représentent une autre morphologie de *C. albicans*, des cellules plus rondes et plus grandes que la levure, avec une paroi épaisse, se formant généralement à l'extrémité des filaments mycéliens suite à la réduction des niveaux de nutriments dans le milieu de croissance de *C. albicans* [10].

La transition white -opaque : La forme levure peut évoluer vers une forme levure opaque allongée, avec une paroi rugueuse ,capable de se multiplier par bourgeonnement c'est la transition white-opaque, elle est nommée ainsi suite à la couleur des colonies formées [11]. Les cellules white ont une virulence supérieure dans différents modèles de candidoses systémiques par rapport à la forme opaque. A l'inverse, les cellules opaques sont plus adaptées à la colonisation de certaines niches spécifiques [11].

## **2. Candida glabrata**

*C. glabrata* est une levure qui a réussie à coloniser toutes les surfaces épithéliales de l'homme (bouche, tractus gastro-intestinal, vagin, peau) et

présent dans les selles comme flore microbienne saine, elle se trouve couramment dans l'environnement, en particulier sur les fleurs, les feuilles, les surfaces, l'eau et le sol. C'est la deuxième cause de candidose la plus fréquemment isolée après *C. albicans*.

*C. glabrata* se trouve sous forme de levure de taille entre 1-4  $\mu\text{m}$ , elle ne possède pas la capacité de filamentation, une forme pseudo-filament est décrite seulement dans des conditions particulières comme le cas après incubation de 6 mois avec des macrophage murin, cette forme est caractérisée par une virulence augmentée .[12].

### 3. *Candida krusei* :

Les infections causées par cet organisme présentent une importance particulière dans la pratique en raison de sa résistance intrinsèque au fluconazole. Elles sont caractérisées par un taux de mortalité élevé (40 à 58 %) et une faible réponse aux traitements antifongiques standards.[13]

*C. krusei* peut se trouver sous forme des cellules levures cylindriques de 25  $\mu\text{m}$  de longueur(sous forme de grain de riz long), on peut la trouver aussi sous forme de filament, pseudo-filament et de blastoconidie[14].

### 4. *Candida auris* :

Isolée pour la première fois en 2009 au Japon à partir de l'écoulement auriculaire d'une patiente [15], *C. auris* colonise préférentiellement la peau plutôt que le tractus gastro-intestinal et peut se propager via une infection systémique du sang aux organes internes, la mortalité des candidémies causées par *C. auris* peut atteindre jusqu'au 70 % des cas. Au cours de la dernière décennie, les infections causées par *C. auris* sont devenues une menace mondiale en raison de son émergence rapide dans le monde entier et sa multirésistance aux médicaments antifongiques[15].

## II. PATHOGENICITE DE CANDIDA

### 1. Candidoses :

Les candidoses sont des infections fongiques cosmopolites provoquées par des levures appartenant au genre de *Candida*, elles se développent sur des terrains appropriés et sont favorisées par divers facteurs. Les espèces de *Candida spp* sont très répandues dans le monde, certaines espèces font partie de la flore normale de l'appareil digestif, des voies respiratoires et des organes génitaux externes de divers animaux et de l'homme [16]. Quand le système immunitaire de l'hôte est perturbé en raison de l'âge, d'une maladie ou d'un traitement médical, elles deviennent pathogènes et peuvent causer plusieurs infections superficielles ou dans des cas plus graves des infections profondes.

### 2. Candidose invasive :

Ce sont des infections disséminées qui touchent un organe donné avec une invasion tissulaire extensive. Ces infections sont plus rares que les infections superficielles mais plus graves, liées avec une forte mortalité (26 à 46 % des cas)[7]. Elles sont difficiles à diagnostiquer, car les signes de dissémination ne surviennent habituellement que tardivement après l'infection.

### 3. Facteurs de risque de candidose invasive :

On peut classer les facteurs de risque de candidose invasive en deux groupes : les facteurs liés à l'hôte et les facteurs associés aux soins de santé [17] :

- Immunosuppression : Malnutrition, Traitement avec des stéroïdes, Immunodéficience en lymphocytes T, Prématurité.

- Traitement en soins intensifs avec des procédures invasives : voies veineuses centrales, cathéters de dialyse péritonéale, intubation endotrachéale et ventilation mécanique, cathéter urinaire, insuffisance rénale et hémodialyse.
- Colonisation renforcée des surfaces muco-cutanées suite à un traitement avec des antibiotiques à large spectre et utilisation d'antagonistes des récepteurs H2 comme la ranitidine.
- Autre facteur : Chirurgie récente, nutrition parentérale totale en particulier les lipides intraveineux, ischémie mésentérique, pathologie gastro-intestinale, colonisation fongique antérieure.

#### **4. Facteurs de virulence :**

Les facteurs de virulence caractérisent les agents pathogènes, ils sont essentiels pour provoquer une maladie chez un hôte et font référence à son degré de pathogénicité. De nombreux facteurs de virulence existent chez *Candida spp* et certains sont d'une grande importance.

##### **❖ Le dimorphisme :**

*C. albicans* est un champignon polymorphe qui peut pousser sous forme de levure bourgeonnante de forme ovoïde et formes filamenteuses. La transition entre ses deux formes est appelé dimorphisme ,et il a été proposé que ces deux morphologie sont importantes pour la pathogénicité de *C .albicans* [18] .La forme filamenteuse est plus invasive que la forme levure[19]. tant que la forme levure représente la forme principalement impliquée dans la dissémination [18].

### ❖ Les adhésines et l'invasion :

les adhésines sont un ensemble spécialisé de protéines dont la fonction principale est l'adhérence du pathogène aux autres cellules, d'autres micro-organismes, surfaces abiotiques et les cellules de l'hôte [20]. ils sont des protéines de séquence de type agglutinine (ALS) qui forment une famille composée de huit membres (Als1-7 et Als9), Parmi ces huit protéines, l'adhésine Als3 est particulièrement la plus importante pour l'adhésion chez *C.albicans* [21]. Une autre importante adhésine chez *C. albicans* est le Hwp1, c'est une protéine liée au GPI associée aux filaments [22]. Hwp1 joue le rôle d'un substrat pour les transglutaminases de mammifères et par la suite peut lier les hyphes de *C. albicans* aux cellules de hôtes de manière covalente[23].

Si on prend par exemple le cas de *C. albicans*, elle peut utiliser deux mécanismes différents pour envahir les cellules de l'hôte : l'endocytose et pénétration active [24]. Pour induire l'endocytose le champignon exprime des protéines spécialisées à sa surface cellulaire, les invasines, qui assurent la liaison aux ligands de l'hôte, deux invasines sont identifiées, à savoir Als3 (qui fonctionne également comme une adhésine), et Ssa1.[25].

### ❖ Formation de biofilm :

c'est la capacité du pathogène à former des biofilms sur les surface : Cathéters, prothèses dentaires... (abiotiques) et surfaces cellulaires(muqueuses, peau ...)[26]. Les biofilms se forment par plusieurs étapes [27] en rendant le pathogène moins accessible aux antifongiques.

### ❖ Les Hydrolases :

Après l'adhésion des levures sur la surface et formation des mycéliums, ces derniers peuvent sécréter les hydrolases, ils permettent de faciliter la pénétration active dans les cellules de l'hôte[28]. Trois classes différentes d'hydrolases sécrétées sont exprimées : les protéases, les phospholipases et les lipases.

D'autres facteurs de virulence existent à noter les capacités d'adaptation métabolique et d'adaptation aux différents stress environnementaux (pH, température, osmolarité, stress oxydatif, ...).

### III. TECHNIQUES DE DETECTION DE LA RESISTANCE AUX ANTIFONGIQUES

Ils existent plusieurs Techniques de détection de la résistance microbologique, la méthode la plus utilisée c'est la mesure de la concentration minimale inhibitrice suivie de son interprétation.

Il y a donc deux étapes à faire, premièrement l'obtention d'une CMI grâce à des techniques standardisées, et ensuite la catégorisation de la souche en : sensible – intermédiaire – résistant par comparaison de la CMI à des seuils cliniques de sensibilité.

#### ❖ Détermination de la CMI :

La détermination de la CMI se fait avec des méthodes de micro-dilution en milieu liquide dont toutes les étapes techniques ont été standardisées et validées [29]. comme les techniques développées par le CLSI (Clinical and laboratory standards institute) aux USA [30] et par l'EUCAST (ESCMID European committee for antimicrobial susceptibility testing) en Europe [31]. Le plus souvent ces techniques sont utilisées comme technique de confirmation et dans le cadre de recherche. En pratique courante des techniques alternatives sont utilisées, basées sur différents principes (utilisation de disques imprégnés d'ATF) et sont disponibles commercialement (Etest®, Yeast-One). La technique du Etest® donne des résultats bien corrélés à ceux obtenus par les techniques de référence [32].

### ❖ **L'interprétation de la CMI :**

Par comparaison de la valeur CMI obtenue avec les seuils cliniques de sensibilité, ces seuils sont déterminés par un groupe d'expert qui fait la synthèse des données disponibles. C'est important de noter que ces seuils évoluent dans le temps quand de nouvelles données cliniques ou microbiologiques deviennent disponibles à la suite de nouvelles études comme dans les cas du voriconazole et échinocandine [33][34] .

# ***CHAPITRE II: LES ANTIFONGIQUES***

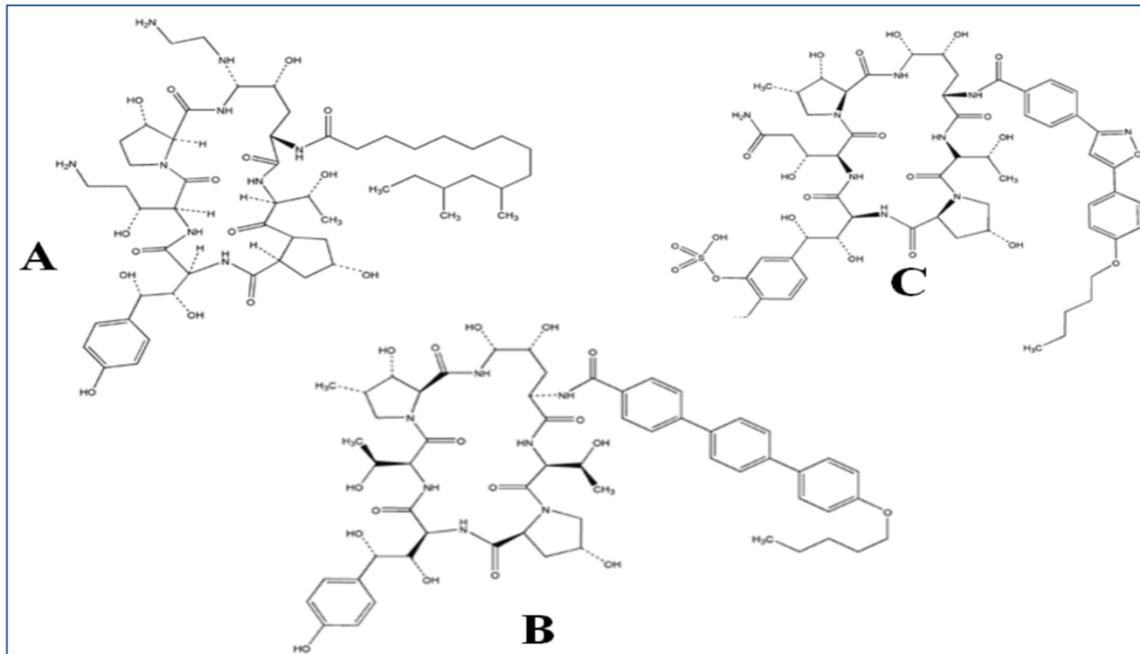
## I. LES ECHINOCANDINES :

### 1. Historique et structure et pharmacologie

Les échinocandine ont été identifiés pour la première fois dans 1974, et nommés les pneumocandines, en raison de leur activité contre *Pneumocystis* [35]. le premier composé découvert était l'anidulafungine [36] , suivi de la caspofungine et la micafungine 10 ans plus tard. Ces composés sont actives in vitro sur la majorité des espèces du genre *Candida*. Elles constituent la classe la plus récente au sein de l'arsenal thérapeutique d'antifongique.

Les échinocandines sont des grandes molécules semi-synthétique, des lipopeptides cycliques composé d'un noyau hexa-peptidique avec deux groupement chimiques caractéristiques :un groupe linoléoyle qui acyle l'extrémité N du peptide cyclique et un groupe amino qui relie le 3-hydroxy-4-méthylproline au la chaîne latérale N-aryle, ce dernier joue un rôle essentiel dans la puissance et la toxicité des échinocandine [37]. Les structures chimiques des trois molécules sont illustrées dans la figure 1.

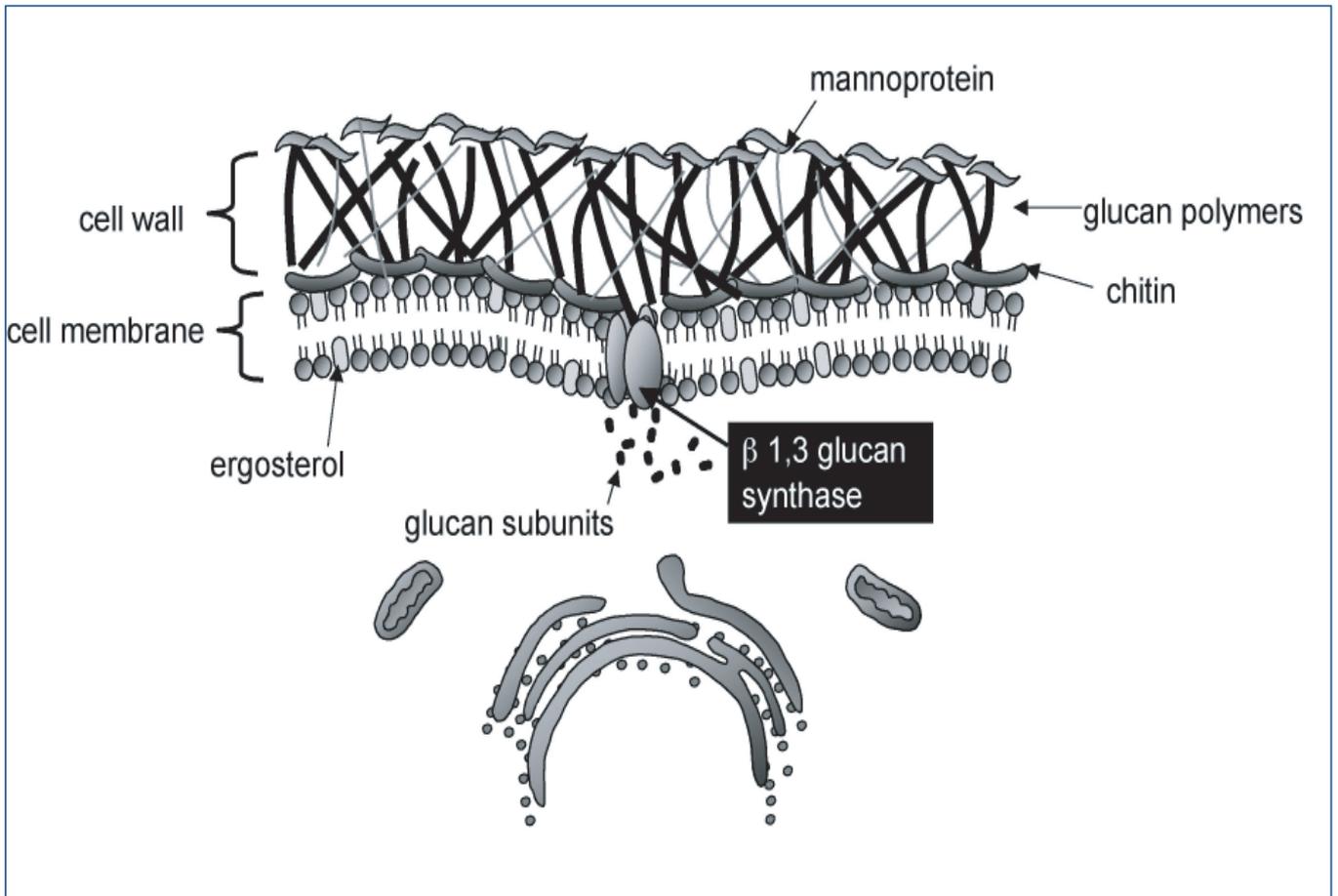
Les trois échinocandines sont fongicides in vitro et in vivo contre la plupart des espèces de *Candida*, y compris des espèces naturellement résistantes aux azolés (*C. krusei*, *C. glabrata*) [38].



**Figure 1:** Structures chimiques de la caspofungine (A),  
de l'anidulafungine (B) et de la micafungine (C)

## 2. Mécanisme d'action :

Les échinocandines agissent par inhibition spécifique et non compétitive de la (1,3)-glucane synthase situé dans la membrane cellulaire (figure 6), un enzyme assurant la synthèse du  $\beta$ 1,3-glucane, c'est un composé indispensable à la structure et à l'intégrité de la paroi fongique[39], cette inhibition cause l'épuisement de la paroi cellulaire dans les cellules en croissance, une déstabilisation osmotique et finalement provoque le lyse cellulaire [40,41]. (1,3)-glucane synthase est un complexe enzymatique composées de deux sous unités codés par les gènes FKS [42].



**Figure 2:** Site d'action des echinocandines aux niveaux de la membrane fongique.

## II. LES AZOLES

### 1. Historique, structure et pharmacologie

Les antifongiques azolés sont les plus étudiés par la communauté scientifique du fait que ces molécules sont les plus utilisées et les plus réussies en termes de nombre de molécules utilisées en clinique, ils ont été aussi étudiés largement par les industries pharmaceutiques qui n'ont cessé d'améliorer leurs efficacités à la recherche de l'antifongique parfait.

Les azolés sont des molécules cycliques synthétiques, se répartissent en composés imidazolés et triazolés selon le nombre d'atomes d'azote de l'hétérocycle (deux ou trois respectivement).

La première description de l'activité antifongique revient à l'année 1944 par la découverte de benzimidazole, le premier antifongique synthétisé par Woolley suite à une découverte fortuite [43], mais ce n'est qu'en 1958 que la communauté scientifique commence à s'intéresser aux azolés pour leurs propriétés antifongiques. Après dans les années 60 le clotrimazole, l'éconazole et le miconazole, trois imidazoles, sont mis sur le marché [44].

L'utilisation de clotrimazole se limite au début à l'usage topique à cause de sa forte toxicité par voie orale [45]. En 1968, Le miconazole, est utilisé pour la première fois par voie parentérale cependant sont utilisation à peu à peu diminuée jusqu'à l'arrêt de sa commercialisation [46].

En 1981, la Food and Drug Administration (FDA) approuve un nouvel imidazolé, le kétoconazole, développé par Heeres, il est utilisé ensuite pendant 10 comme le seul antifongique disponible pour traiter les infections fongiques

systemiques malgré ses inconvénients (Absorption variable, mauvaise tolérance digestive, absence de formulation parentérale et interactions médicamenteuses variées )[47].

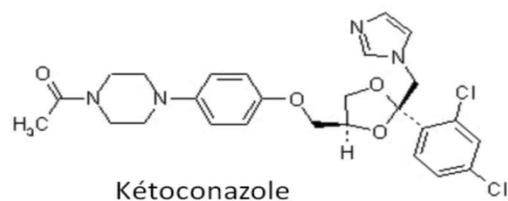
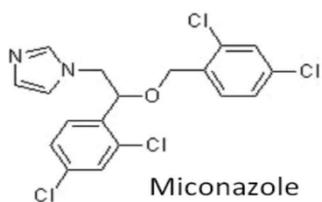
le fluconazole devient utilisable en clinique en 1990, contrairement aux imidazoles, il présente une hydrosolubilité, absorption est une biodisponibilité favorable [48,49]. Il est indiqué pour le traitement des différentes candidoses superficielles (oropharyngées, œsophagiennes ou vaginales), des candidoses disséminées, des méningites à cryptocoques, et des candidoses mucocutanées, ses propriétés pharmacocinétiques et son spectre d'activité étendu ont fait du fluconazole l'antifongique de référence pendant les années 1990.

l'itraconazole est mis sur le marché en 1992 dans le but de trouver des molécules ayant un spectre plus étendu que le fluconazole, en effet, cette molécule a un spectre d'activité plus étendu que le fluconazole mais une toxicité plus élevée aussi , en raison de son caractère liposoluble, il est donc indiqué seulement pour le traitement des onychomycoses et des infections fongiques superficielles [50]. De nouvelles formulations d'itraconazole ont été approuver par la FDA en 1997 et 2001 dans le but de diminuée cette toxicité et d'améliorer l'absorption [51,52].

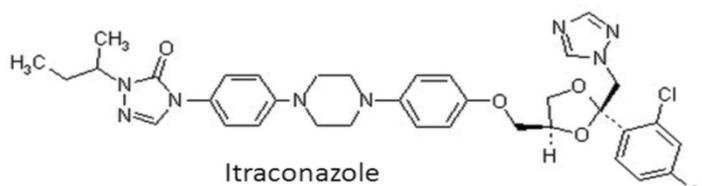
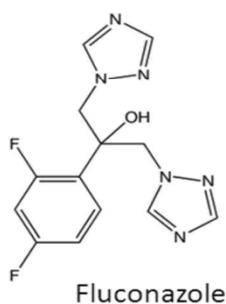
Les triazolés de deuxième génération sont apparus dans les années 2000. Il s'agit du voriconazole (en 2002) et le posaconazole (en 2006), Ils ont un spectre d'activité plus large que l'itraconazole (les genres *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Scedosporium*, *Acremonium* et *Trichosporon*, et sur *Cryptococcus neoformans* )[53].

D'autres composés azolés sont en cours évaluation, c'est le cas de albaconazole, ravuconazole et isavuconazole.

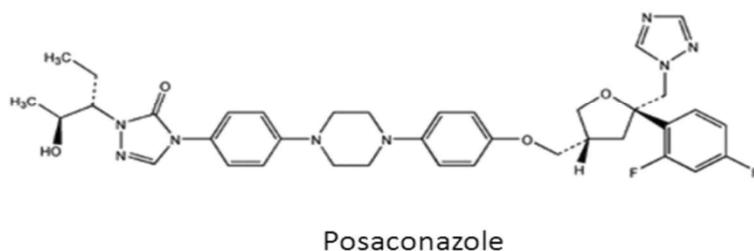
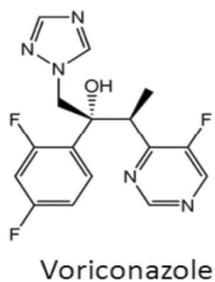
### Composés imidazolés



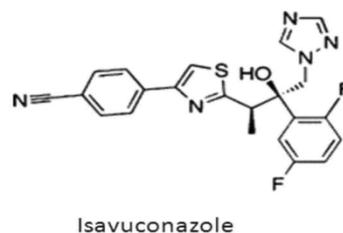
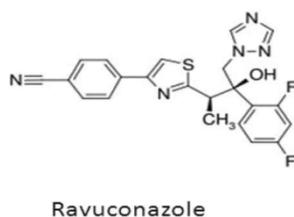
### Composés triazolés (1<sup>ère</sup> génération)



### Composés triazolés (2<sup>ème</sup> génération)



### Composés triazolés (en développement/évaluation)



**Figure 3:** Structures chimiques des principaux composés antifongiques azolés

## 2. Mécanismes d'action des azolés :

Les triazolés inhibent l'enzyme 14- $\alpha$ -stérol-déméthylase du cytochrome P450 codée par le gène *ERG11*. Cette enzyme est impliquée dans la voie de biosynthèse de l'ergostérol, une molécule essentielle pour l'intégrité de la membrane cellulaire fongique. L'épuisement de l'ergostérol qui en résulte et l'accumulation concomitante des précurseurs 14-a-méthylés interfèrent avec la fonction de l'ergostérol dans les membranes fongiques altère à la fois la fluidité de la membrane et l'activité de plusieurs enzymes membranaires.

Triazole	Voies d'administrations
Fluconazole*	Orale, IV
Isavuconazole	Orale, IV
Itraconazole	Orale
Posaconazole	Orale, IV
Voriconazole*	Orale, IV

**Tableau 1:** antifongiques azolés à usage systémique. \* Disponible au Maroc

### III. LES POLYENES

#### 1. Historique

Parmi les 200 polyènes découverts, l'amphotéricine B, la nystatine et la natamycine sont les moins toxiques, l'amphotéricine B et la nystatine sont les plus utilisés en médecine humaine.

En 1949, la microbiologiste Elizabeth L. Hazen et la chimiste Rachel F. Brown ont découvert fortuitement le premier polyène antifongique, le fongicide, appelé plus tard nystatine, produite par une culture de *Streptomyces nodosus*.

La nystatine est le premier médicament antifongique mis sur le marché, cette avait une mauvaise absorption gastro-intestinale et ne pouvait donc être utilisée que pour traiter les mycoses topiques [54]. En janvier 1953, deux composés actifs ont été isolés: l'amphotéricine A et l'amphotéricine B (AmB), du nom de leurs propriétés amphotères, ces deux composés sont obtenus à partir d'une culture de *Streptomyces nodosus* [55]. L'amphotéricine A possède le même spectre antifongique que celui de la nystatine, tandis que l'AmB avait une activité antifongique significativement supérieure à celle des deux [54].

Jusqu'au aujourd'hui, les polyènes sont produits à partir de cultures de genre *Streptomyces* pour des raisons économiques, bien qu'ils puissent être synthétisés chimiquement [56]. la synthèse se fait par l'intermédiaire d'un cluster de gènes relativement bien conservés entre les différentes espèces de ce genre [57]

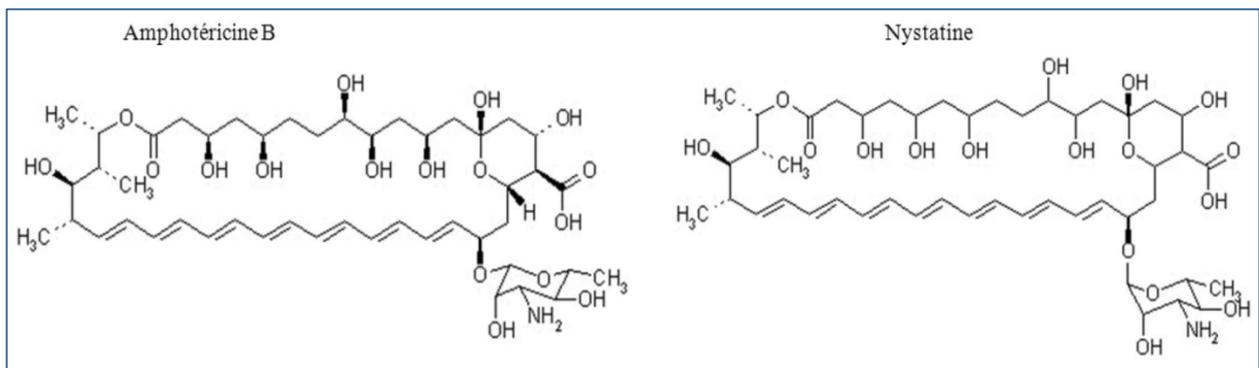
Type	Spécialité	Formes galéniques
Amphotéricine B desoxycholate	Fungizone *	Solution buvable Solution pour perfusion IV
Amphotéricine B lipidique	Abelcet	Solution pour perfusion IV
Amphotéricine B liposomale	Ambisome*	Solution pour perfusion IV

**Tableau 2:** les différentes formulations de l'amphotéricine B.\* : Disponible au Maroc

## 2. Structure :

Produits par des actinomycètes du genre *Streptomyces* comme *S. nodosus*, les polyènes sont des macrolides, molécules organiques cycliques amphotères, possèdent une grande affinité pour les stérols y compris l'ergostérol.

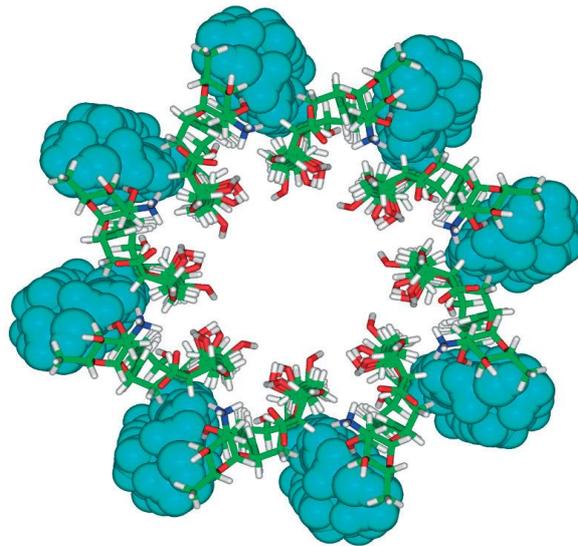
Leur caractère amphotère est lié au regroupement de plusieurs doubles liaisons conjuguées, sur une face du cycle macrolactone (hydrophobe), et de groupements hydroxyyles sur l'autre face (caractère hydrophile) (Figure 6). [58]



**Figure 4:** Structures chimiques de l'amphotéricine B et de la nystatine

### 3. Mode d'action des polyènes :

Le mode d'action des polyènes est inhabituel par rapport aux autres classes d'antifongiques, car ils ne ciblent pas une enzyme spécifique mais interagissent directement avec l'ergostérol [59]. Leur caractère amphotère leur permet de s'associer à la bicouche lipidique de la membrane fongique, en formant des pores. 8 molécules d'AmB s'associent à 8 molécules d'ergostérol par leur partie polyénique tandis que les faces hydrophiles ménagent un canal central de 70 à 100 nm de diamètre (Figures 7). La formation de ces pores provoque une déstabilisation de la paroi et une lyse cellulaire.



**Figure 5:** Modélisation tri-dimensionnelle du pore formé par l'amphotéricine B au sein de la bicouche lipidique de la membrane fongique [60].

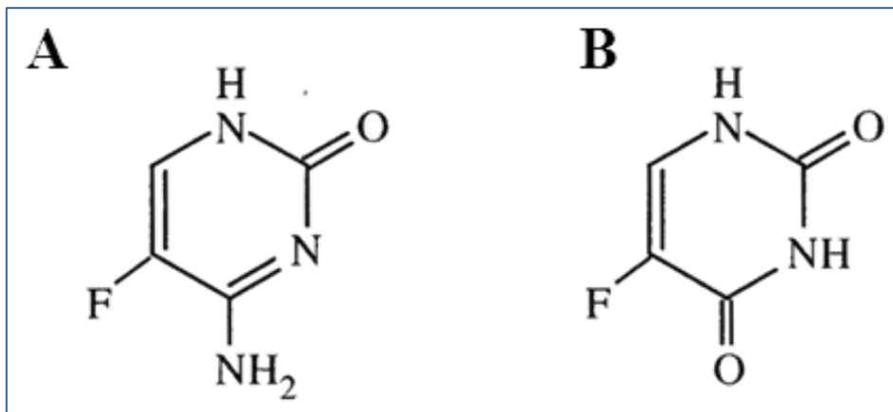
#### **4. 4. Pharmacologie :**

les polyènes présentent une affinité non négligeable pour le cholestérol humain l'équivalent chez l'homme de l'ergostérol fongique, cela confère aux polyènes une forte toxicité avec de multiples effets secondaires [58]. L'amphotéricine B reste la molécule la moins toxique, la nystatine et la natamycine n'étant utilisées que par voie locale ou orale. Heureusement ces dernières ne possèdent qu'une faible action systémique de fait de leurs faibles absorptions par les muqueuses gastro-intestinales lors d'une administration orale [61]. L'AmB est l'antifongique de choix pour traiter les infections systémiques, elle est très peu hydrosoluble est donc moins absorbable par les muqueuses gastro-intestinales[58]. Cependant son administration peut être accompagnée d'effets indésirables parfois fatales de types toxicité rénale et hépatique, des effets indésirables aigus liés à la perfusion telle que la fièvre et les nausées. L'utilisation de formulations récentes, comme l'AmB liposomale, permet de restreindre ces effets [62].

## IV. FLUCYTOSINE :

### 1. Pharmacologie

La flucytosine ou 5-fluorocytosine est le seul représentant de cette classe (Figure 8) , Ces propriétés antifongiques sont connues depuis années 60 [63]. Il s'agit d'une prodrogue, son activité repose uniquement sur ses métabolites. Elle pénètre la cellule fongique grâce à des transporteurs spécifiques, elle subit un métabolisme en 5-fluorouracile (5-FU) par la cytosine désaminase(enzyme absent chez l'homme ) dans la compartiment intracellulaire[64].



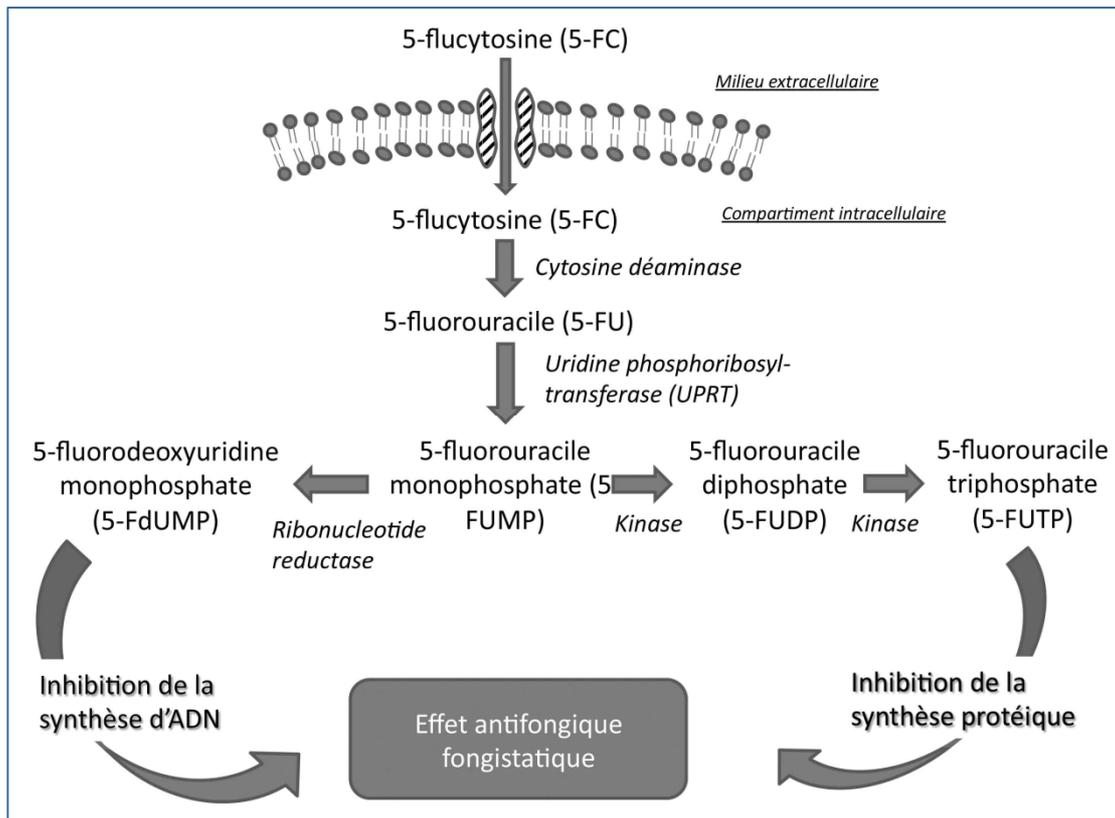
**Figure 6:** Structures chimiques de la flucytosine (A) et de son métabolite actif le 5-fluorouracile (B)

### 2. Mécanismes d'action

Le mode d'action de la flucytosine repose sur deux voies différentes : le premier c'est la conversion de du 5-FU par l'uridine phosphoribosyl-transférase en 5-fluorouracile monophosphate (5-FUMP), 5-fluorouracile diphosphate (5-FUDP) puis en 5-fluorouracile triphosphate (5-FUTP), cela permet le blocage de la synthèse protéique via son incorporation à l'ARN. L'autre voie repose sur le blocage de la synthèse d'ADN suite à l'inhibition de la thymidilate synthétase

par le 5-fluorodeoxyuridine monophosphate (5-FdUMP) obtenu à partir de la 5-FU MP sous l'action de ribonucléotide réductase. Elle a un effet fongistatique sur les levures du genre *Candida* [65].

Tous les espèces de *Candida* sont sensible à la flucytosine à l'exception de *C. krusei* naturellement moins sensible à cet antifongique[66]. Elle est indiquée en association avec un autre antifongique, le plus souvent l'amphotéricine B à l'exception de quelques situations cliniques particulières, du fait d'une fréquence élevée d'apparition de résistance lors d'une utilisation en monothérapie [67].



**Figure 7:** Les mécanismes d'action de la flucytosine

***CHAPITRE III:***  
***RESISTANCE AUX***  
***ANTIFONGIQUES:***

## I. INTRODUCTION :

La résistance microbiologique des *Candida* aux antifongiques peut être soit une résistance intrinsèque, dite aussi primaire, naturelle et innée, elle caractérise certaines espèces comme *C. krusei* vis-à-vis du fluconazole, soit une résistance acquise, dite aussi secondaire, elle résulte souvent d'une exposition prolongée à un antifongique et relève donc de modifications génétiques, elle persiste généralement à l'arrêt de l'antifongique.

L'émergence des isolats de *Candida spp* résistantes aux antifongiques est en corrélation avec leurs utilisations croissantes et intensives dans la prévention et le traitement des candidoses invasives. La relation entre l'apparition des souches résistantes et l'utilisation des médicaments antifongiques a été suggérée dans plusieurs études, cependant les cas de la résistance aux agents antifongiques restent relativement rares par rapport aux agents antibactériens.

La résistance secondaire aux azolés est fréquemment décrite chez les patients atteints de SIDA et de candidose oropharyngée [68,69]. Chez ces patients, la résistance peut être stable ou transitoire, en réponse au traitement azolé[70]. La résistance acquise aux échinocandines est apparue au cours de la dernière décennie et particulièrement chez *C. glabrata*, la plupart des cas surviennent après 3 à 4 semaines de traitement, cependant certains mutants résistants ont été rapportés après un traitement à court terme [71].

## II. LES MECANISMES DE RESISTANCE :

### 1. Modification des cibles médicamenteuses :

#### ❖ Azolé :

Erg11 une gène qui codent pour l'enzyme cible des azolés le lanostérol 14alpha-déméthylase, c'est une enzyme essentielle dans la voie de biosynthèse de l'ergostérol. Chez *C.albicans*, des mutations au niveau de Erg11 ont été largement documentées avec plus de 140 substitutions d'acides aminés [72], la majorité de ces substitutions sont regroupées dans des régions dites hot-spots (des séquences nucléotidiques de taille limitée qui codent pour des domaines restreints de la protéine)[73]. À noter que seulement quelques mutations sont confirmées expérimentalement pour conférer une résistance aux azolés, la contribution individuelle de chaque mutation à la résistance est difficile à évaluer, car d'une part plusieurs mutations sont souvent associées au sein d'un même allèle, et d'autre part différents mécanismes de résistance sont souvent combinés chez *C. albicans* [72,74] [75]. Des études préliminaires ont prouvées la présence de ce mécanisme de résistance chez certaines souches de *Candida auris* , le séquençage du génome entier de 47 isolats cliniques de *C. auris*, dont la majorité était résistants au fluconazole, a identifié trois substitutions d'acides aminés des mêmes hot-spots précédemment impliqués dans la résistance aux azolés chez *C.albicans* [76,77]. Par contre, les altérations de la cible du médicament n'ont pas été signalées comme un mécanisme significatif de résistance aux azolés chez *C. glabrata*[78].

Chez *C. albicans*, l'activateur transcriptionnel, Upc2, est un régulateur crucial de nombreux gènes de biosynthèse de l'ergostérol, dont ERG11. En effet, des mutations à son niveau provoquent la surexpression constitutive des gènes de biosynthèse de l'ergostérol, une teneur plus élevée en ergostérol et une réduction de la sensibilité au fluconazole [79,80]. Néanmoins, ce mécanisme n'est responsable que d'une faible augmentation des CMI, donc il doit être associé à d'autres mécanismes pour aboutir à une résistance chez une souche donnée [81]. De même, chez *C. glabrata*, la perturbation de l'UPC2A dans un isolat clinique résistant aux azolés a augmenté la teneur en ergostérol cellulaire et réduit la sensibilité aux azolés [82].

#### ❖ Les polyènes :

La résistance aux polyènes est un phénomène rare, mais dans les cas où elle se produit, elle est médiée soit par des altérations des lipides cibles dans la bicouche lipidique soit par une diminution de la quantité d'ergostérol de la membrane [83]. Chez *C. albicans*, la sensibilité réduite à l'amphotéricine B peut se produire par des mutations dans plusieurs enzymes de biosynthèse de l'ergostérol, y compris ERG2 [84], ERG3, ERG5 et ERG11 [85].

La résistance aux polyènes chez *C. glabrata* est associée à des altérations au niveau des enzymes ERG2, ERG11 [86] et ERG6 [87].

Pour *C. auris*, le séquençage du génome entier d'isolats cliniques résistants après un traitement à l'amphotéricine B révèle l'augmentation de l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la voie de biosynthèse de l'ergostérol (ERG1, ERG2, ERG6 et ERG13) par rapport aux témoins et aux isolats sensibles [88].

### ❖ Les échinocandines :

la résistance aux échinocandines est un sujet d'actualité, du fait du nombre croissant des souches résistantes observées et de l'arsenal antifongique déjà limité pour le traitement des candidoses, à noter que les échinocandines sont actuellement considérées comme le traitement de première intention des infections invasives à *Candida* [89]

Le principal mécanisme de résistance chez *Candida spp.* aux échinocandines est l'altération de l'enzyme cible : la  $\beta$ -1,3-glucane synthase[90]. Différentes mutations au niveau du gène FKS1 (gène codant pour l'enzyme cible) sont associées à la résistance aux échinocandines chez *C. albicans*, elles se répartissent au niveau de deux régions correspondantes à des zones d'interactions entre l'enzyme et l'antifongique[91]. Contrairement à *C. albicans*, des mutations conférant une résistance accrue aux échinocandines chez *C. glabrata* se produisent à la fois dans FKS1 et FKS2 dans des régions homologues à celles de *C. albicans* et les mutations au niveau FKS2 s'expriment plus fortement qu'au niveau FKS1 [92].

### 2. Surexpression des pompes à efflux :

Un grand nombre de protéines membranaires sont présentes chez les espèces de *Candida*, Ils assurent divers fonctions physiologiques à savoir la détection environnementale, le transport des nutriments, la transduction des signaux, l'efflux des médicaments, la modification des médicaments et la désintoxication [93].

### ❖ Les azolés :

Pour exercer leur activité antifongique, les azolés doivent pénétrer dans la cellule fongique et être à une concentration intracellulaire suffisante pour inhiber la 14- $\alpha$ -déméthylase, l'enzyme cible des azolés.

La résistance élevée aux azolés chez plusieurs espèces de *Candida* est en corrélation avec la surexpression dans la membrane plasmique de protéines qui pompent le médicament hors de la cellule, en réduisant ainsi la concentration d'azolé intracellulaire à des niveaux auxquels 14- $\alpha$ -déméthylase n'est pas inhibé [94]. Chez *C. albicans* Il existe deux classes principales de pompes à efflux, elles se distinguent par l'énergie nécessaire à leurs fonctionnements, et par leurs spectres vis-à-vis des substrats antifongiques transportés [95] : les transporteurs de type ATP-binding cassette (ABC) et les transporteurs de type Major facilitator superfamily (MFS).

Les transporteurs de type MFS sont codés par le gène *MDR1* chez *C. albicans* [96], ils fonctionnent avec un gradient électrochimique de protons, et ils ont un spectre réduit vis-à-vis des azolés, avec une grande affinité pour le fluconazole [97].

L'analyse complet des protéines de type ABC chez *C. albicans*, a permis d'identifier 28 transporteurs distincts [98] dont seulement deux ont été clairement impliqués dans la résistance aux azolés chez *C. albicans* : Cdr1 et Cdr2 [81], ces transporteurs assurent un transport unidirectionnel grâce à l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP), avec un spectre large vis-à-vis de la plupart des azolés, y compris également d'autres molécules antifongiques telles que la terbinafine [99].

La surexpression de deux transporteurs de la famille ABC correspondants aux gènes Cdr1 et Cdr2, est fréquemment impliquée dans la résistance aux azolés, en particulier chez les patients recevant un traitement antifongique à long terme [100]. L'expression de ces transporteurs chez *C. albicans* est régulée par des facteurs de transcription appelés Activateur transcriptionnel des gènes CDR (Tac1 : Transcriptional Activator of *CDR* genes ) [101]. Cette surexpression est en corrélation avec plusieurs mutations qui ont été décrites au sein des gènes du facteur *TAC1* [102], à l'origine d'une résistance croisée aux différents antifongiques azolés [74] [103].

*MRR2* (Multi Drug Resistance Regulator 2), un autre facteur de transcription, est impliqué dans la régulation d'expression de *CDR1* chez *C. albicans*, mais dans une moindre mesure que le Tac1. Plusieurs mutations sont identifiées au niveau de *MRR2* au sein des isolats cliniques de *C. albicans* et sont accompagnés d'une résistance au fluconazole [104].

La surexpression du gène régulateur Mdr1 (Multi Drug Resistance 1) codant pour le transporteur de la superfamille MFS est à l'origine de résistance au fluconazole et au voriconazole [105]. L'expression de ce transporteur est régulée par le facteur de transcription Mrr1, pour lequel plusieurs mutations sont identifiées [101][74].

Chez *C. glabrata*, La surexpression de CDR1 et CDR2 contribue également à la résistance aux azolés dans des isolats cliniques. La perturbation génétique de CDR1 entraîne une diminution de la sensibilité à l'azolé, cet effet est amplifié par la perturbation de CDR2 [106]. En plus de Cdr1 et Cdr2, le Snq2 est un troisième transporteur ABC qui joue un rôle important dans la résistance aux l'azolés chez *C. glabrata*[107].

### ❖ Les polyènes et les échinocandines

Chez les échinocandines et contrairement aux azolés, l'effet de ce mécanisme de résistance est mineur, ceci est due à le fait que les échinocandines agissent au niveau externe de la membrane cellulaire fongique et ils représentent un mauvais substrat pour les pompes à efflux en raison de la taille de ces molécules et de leurs hydrophobies [108]. De même, pour les polyènes, l'absence de mécanismes de résistance médiés par l'efflux peut être attribuée à leurs incapacités à entrer dans le site de liaison des transporteurs [108].

Type de transporteur	Antifongique	Espèces	Facteur de transcription	Gènes concernées
<b>Famille ABC</b>	Les triazoles	– <i>C.albicans</i>  – <i>C.glabrata</i>	–TAC, –MRR2  –CgPDR1	–CDR1, CDR2 –CDR1  –CgCDR1, PDH1, SNQ2
<b>Famille MFS</b>	Fluconazole, Variconazole	<i>C.albicans</i>	–MRR1	–MDR1

**Tableau 3:** Gènes impliquées dans la résistance aux antifongiques azolés par efflux

### 3. Modification génétique :

Le genre *Candida* dont *C. albicans* possèdent une plasticité génomique remarquable, leur permettant de s'adapter aux perturbations environnementales et d'acquérir une résistance contre les antifongiques. Plusieurs phénomènes, notamment l'aneuploïdie et la perte d'hétérozygotie (LOH), peuvent avoir un impact sur l'expression des cibles médicamenteuses, des pompes à efflux et d'autres facteurs qui contribuent à la résistance.

#### ❖ Les pertes d'hétérozygotie :

*C. albicans* est une levure diploïde, la survenue de résistance aux azolés nécessite la présence de deux allèles, c'est le passage de l'état hétérozygote à l'état homozygote[103]. Les évènements LOH peuvent se produire sur de courtes régions ou sur des chromosomes entiers. Les pertes d'hétérozygotie les plus fréquemment observées au sein des isolats de *C. albicans* résistants aux antifongiques azolés sont localisées au niveau du bras droit du chromosome 3 (comprends les gènes *CDR1* *CDR2* et *MRR1*) et du bras gauche du chromosome 5 (comprends les gènes *TAC1* et *ERG11*). Entraînant ainsi une surexpression des gènes codant pour l'enzyme cible (14-alpha-déméthylase) ou des transporteurs d'efflux des antifongiques azolés(ABC et MFS), et participent ainsi au développement de la résistance [74][109][110].

#### ❖ Aneuploïdies

Un phénomène conférant une résistance aux azolés elle est largement étudié chez *C. albicans* et est couramment observé à la fois dans les isolats cliniques résistants et les souches de laboratoire, il est rencontré dans la moitié des souches de *C. albicans* résistantes au fluconazole[111]. Une aneuploïdie

spécifique sur le bras gauche du chromosome 5 est la plus répandue[109,111]. Ce phénomène consiste en formation d'un isochromosome composé de deux bras gauches identiques de Chromosome 5.

#### **4. Modulation des réponses au stress :**

Les agents pathogènes fongiques sont soumis à diverses conditions environnementales, notamment la température, le pH et les niveaux de nutriments, ces conditions sont capables de perturber l'homéostasie cellulaire et représente un danger pour la survie du pathogène, cette condition impose un stress important à la cellule fongique, de même les agents antifongiques représentent un facteur de stress chimique auquel ces agents pathogènes doivent reconnaître, réagir et s'adapter pour survivre. [112,113] .Ainsi, ces agents ont développé de larges circuits de réponse qui leur permettent de survivre en présence de diverses agressions cellulaires.

##### **❖ Azolés :**

Le Hsp90 (Heat shock protein 90) est une protéine chaperonne régulatrice régissant les réponses au stress chez divers agents pathogènes fongiques y compris le genre *Candida* [114], Hsp90 est très abondante, sa fonction est étroitement liée aux stress environnementales, elle potentialise l'évolution rapide de la résistance aux azolés chez *C. albicans*,[115]. Des enquêtes primaires sur la résistance médiée par Hsp90 chez *S.cerevisiae* ont révélé que la résistance aux azolés acquise via la perte de fonction d'Erg3 est dépendante de Hsp90 [115] .ces mutations de type perte de fonction (loss-of-function) dans ERG3, la gène qui code pour une  $\Delta$ -5,6-désaturase, bloquent l'accumulation cellulaire de 14- $\alpha$ -méthyl-3,6-diol, l'intermédiaire toxique pour la cellule fongique qui est produit à la suite de l'inhibition d'Erg11 par les azolés . Alternativement, le 14- $\alpha$ -méthyl fecostérol est incorporé dans la membrane cellulaire fongique, permettant la croissance continue en présence d'azolés.[116].

### ❖ Echinocandines :

Comme les azolés, l'exposition de la paroi cellulaire fongique aux échinocandines initie un certain nombre de réponses interconnectées qui modulent la sensibilité fongique à cette classe antifongique. Les modifications induites par l'échinocandine au niveau de la paroi cellulaire sont détectées par des protéines transmembranaires qui forment un réseau de signalisation [117], des mécanismes de récupération sont ensuite activés dans la paroi cellulaire.

La paroi cellulaire fongique a des capacités dynamiques et compensatoires qui permettent d'augmenter la production d'un ou plusieurs composants lors de l'inhibition d'un autre, c'est le cas lors de l'évaluation in vitro de l'inhibition du  $\beta$ -1,3-glucane médiée par les échinocandines chez *C. albicans*, elle a révélé que cette inhibition facilite la régulation positive compensatoire de la synthèse de la chitine et la redistribution des polysaccharides dans la paroi cellulaire pendant les périodes de stress de la paroi [118].

### ❖ Polyènes :

La capacité de survie des isolats de *Candida* résistants à l'amphotéricine B dépend de manière critique de l'expression et de la fonction de Hsp90. Ainsi, l'inhibition pharmacologique de Hsp90 dans des souches résistantes de *C. albicans* ou de *C. tropicalis* augmente significativement leurs sensibilités à l'amphotéricine B [119]. Il a été proposé que la résistance à l'amphotéricine B chez des isolats de *C. albicans* pourrait permettre de faire face efficacement au stress oxydatif généré par son action. Ainsi, les cellules de *C. albicans* montrent une réponse antioxydante compensatoire lors de l'exposition à l'amphotéricine B [120].

### **III. STRATEGIES POUR COMBATTRE LA RESISTANCE AUX ANTIFONGIQUES**

#### **1. Introduction :**

L'évolution de la résistance aux agents antimicrobiens est un processus inévitable qui est omniprésent dans le monde microbien, bien que le développement de la résistance aux médicaments antifongiques n'a pas la même ampleur que celle de leurs homologues d'antibiotiques antibactériens.

L'arsenal d'agents antifongiques est extrêmement limité, par conséquent, vaincre la résistance aux antifongiques peut être considéré comme la base de l'amélioration des stratégies thérapeutiques pour traiter les mycoses [121].

Plusieurs stratégies ont été proposées comme moyen pour surmonter la résistance aux antifongiques, notamment : les nouveaux systèmes d'administration qui améliorent l'indice thérapeutique des antifongiques existants, la thérapie antifongique combinée, la chirurgie pour les lésions séquestrées, l'immunomodulation et les antifongiques expérimentaux[122].

#### **2. La thérapie combinée :**

La thérapie combinée est de plus en plus proposée comme moyen d'améliorer l'efficacité antifongique, de diminuer la résistance et de réduire potentiellement les effets toxiques du traitement. Elle est systématiquement mise en œuvre pour le traitement des autres maladies infectieuses, notamment le paludisme, la tuberculose et le VIH, cependant, son efficacité reste relativement sous-explorée en tant que thérapie antifongique [123]. Des combinaisons entre des médicaments spécifiques existants peuvent surmonter la résistance déjà

existante, retarder ou même empêcher l'apparition d'une résistance supplémentaire à travers de nombreuses modalités. Par exemple, en combinant divers médicaments avec des sites d'action différents, le nombre de processus intracellulaires ciblés augmente, ce qui rend l'évolution de la résistance plus difficile, car le pathogène doit acquérir des mutations au niveau de plusieurs gènes [113,124]. A noter que la thérapie combinée peut augmenter l'efficacité fongicide des médicaments normalement fongistatique, réduisant ainsi la taille de la population pathogène et, par la suite, la probabilité d'apparition de mutants résistants [124].

Des études *in vitro* réalisées sur les médicaments antifongiques actuels ont montrées que les combinaisons peuvent augmenter l'efficacité fongistatique, élargir le spectre, et diminuer la survenue de résistance par rapport à l'utilisation de molécule seule. De même l'utilisation des agents antifongiques en combinaison peut avoir une activité synergique avec moins de toxicité et plus d'efficacité pendant une durée de traitement la plus courte [125,126]. La plupart de ces études ont été réalisées *in vitro* et doivent être validées *in vivo*.

<b>Combinaison d'antifongiques</b>	<b>Mécanisme d'action possible</b>	<b>Effet</b>
<b>AmB + flucytosine</b>	Domages à la paroi cellulaire et absorption accrue de flucytosine	Synergisme/antagonisme partiel
<b>Azolé + flucytosine</b>	Domages à la paroi cellulaire et absorption accrue de flucytosine	Synergisme
<b>Flucytosine + azolé</b>	Domages à la paroi cellulaire et absorption de flucytosine	Synergisme

**Tableau 4:** L'effet in vitro des associations d'agents antifongiques

❖ **iKIX1 :**

Comme discuté précédemment, la régulation de la surexpression des pompes à efflux de médicament est un mécanisme évolutif conservé que les agents pathogènes fongiques utilisent pour acquérir une résistance aux azolés, donc l'inhibition de ce mécanisme d'efflux devrait améliorer la sensibilité aux azolés dans ces isolats. La petite molécule iKIX1 s'est avérée abroger la résistance aux azolés chez *Candida glabrata* in vivo en perturbant l'interaction entre le complexe médiateur et l'activateur transcriptionnel Pdr1 de la pompe d'efflux, dont l'activation constitutive confère la résistance aux azolés [127] .

❖ **Les inhibiteurs de HSP 90 :**

l'inhibition des régulateurs de la réponse au stress confère des avantages thérapeutiques en combinaison avec les médicaments antifongiques existants et

peut même surmonter une résistance préexistante, Une variété d'inhibiteurs de la réponse au stress présentent des avantages thérapeutiques en association avec les antifongiques actuels, y compris les inhibiteurs de Hsp90 [115,128], de la calcineurine [129] et de la protéine kinase C [130]. Hsp90 et un régulateur primordial des circuits de réponse au stress, ce qui en fait une cible attrayante dans la thérapie combinée antifongique. le premier inhibiteur de Hsp90 sélectif fongique est un dérivé de produits naturels de résorcyrate, il inhibe efficacement la croissance de *C. albicans* et potentialise l'activité des azolés contre les isolats résistants, il démontre une faible toxicité pour les cellules de mammifère [131]. En s'appuyant sur ce modèle pour produire des inhibiteurs de Hsp90 sélectifs pour les champignons, une série d'amides de résorcyrate substitués par aminopyrazole ont été synthétisés et avec une activité inhibitrice puissante et sélective pour Hsp90 fongique [132].

#### ❖ **Inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine A et FK506) :**

la protéine phosphatase calcineurine est une protéine cliente bien caractérisée de Hsp90 importante pour régir les réponses au stress induit par les antifongiques., la calcineurine régule un ensemble de processus physiologiques, notamment la progression du cycle cellulaire, l'homéostasie des cations chez les *Candida spp* Morphogenèse, virulence et réponses aux médicaments antifongiques [133].

L'inhibition pharmacologique de la calcineurine potentialise l'activité des azolés et des échinocandines chez *C. albicans* [115,129], et rend les azolés fongicides contre plusieurs espèces de *Candida* y compris *C.albicans* et *C.glabrata* [134] , De plus, les inhibiteurs de la calcineurine, comme ciclosporine A et FK506, agissent en synergie avec les azolés en inhibant la formation des biofilms de *C. albicans* à la fois in vitro et in vivo [135].

### 3. Ciblage de la virulence :

Le ciblage de la virulence fongique représente une autre stratégie pour combattre les infections fongiques, en attaquant les protéines essentielles au développement et à la virulence du pathogène. L'utilité potentielle du ciblage des facteurs de virulence du pathogène est l'élargissement du répertoire de cibles antifongiques, la minimisation des effets secondaires et la réduction de la pression de sélection pour l'évolution de la résistance aux médicaments [136].

Parmi les facteurs de virulence les plus critiques de *C.albicans*, la transition morphologique entre les formes levure et filamenteux. [137] , la forme levure est importante pour faciliter les événements d'adhésion et de dissémination précoces au cours de l'infection à *C. albicans*, l'état filamenteux est responsable des dommages physiques des tissus, de l'invasion systémique et de l'évasion immunitaire. La filamentation est régulée par de nombreuses voies de signalisation complexes, par la suite, l'identification et l'analyse des molécules qui ciblent des composants de cette transition sont des prometteurs dans la découverte de nouveaux agents antivirulences. C'est le cas de la filastatine , une petite molécule qui inhibe la croissance filamenteuse, la formation de biofilm et la pathogénèse in vivo[138]. De même, le ciblage de Hsp90 fixe les cellules fongiques dans un état filamenteux , il altère la dispersion des biofilms de *C. albicans* et atténue la virulence dans les modèles murins d'infection[139].

Le Beauvéricine est un autre produit naturel, qui cible le mécanisme l'efflux des médicaments et réprime l'expression de nombreux gènes spécifiques au filament, il bloque ainsi la transition levure-filament [140].

D'autres pistes commencent à être explorées pour cibler la virulence de *Candida spp* pour contourner la résistance aux médicaments antifongiques. Les recherches ont démontré l'importance des sphingolipides dans sa virulence chez *C. albicans* [141], les méthodes génétiques et pharmacologiques pour épuiser ces sphingolipides, , entraînent une pathogénicité réduite pour l'hôte [141]. La farnésyltransférase est une protéine qui contribue à la virulence ainsi qu'à la morphogénèse et contrôle du cycle cellulaire , l'analyse initiale des inhibiteurs de la farnésyltransférase humaine développés comme agents anticancéreux a révélé une puissante activité antifongique.[142] ciblant d'autres facteurs de virulence fongique, c'est le cas des protéinases, les phospholipases et les élastases[136].

#### **4. L'immuno-modulation :**

Le renforcement de la capacité à résister aux infections fongiques chez l'hôte par modulation de son système immunitaire est une autre voie thérapeutique alternative pour lutter contre les infections et les résistances fongiques. Le développement d'immunothérapies préventives et de vaccins contre les agents pathogènes est explorés avec plus ou moins de succès, l'utilisation d'un antigène fongique commun entre divers agents pathogènes a conduit les chercheurs à se concentrer sur les  $\beta$ -glucanes de la paroi cellulaire pour le développement de vaccins[143].

La protéine de séquence d'agglutinine-like (ALS) de *Candida*, Als3, est une protéine de paroi cellulaire spécifique à la forme filamenteuse avec des propriétés d'adhésion et d'invasion, contribuant ainsi au processus de la maladie [144], Als3 est hautement immunogène, provoquant des réponses anticorps anti-

Als3 chez l'homme. Une analyse précoce d'un vaccin recombinant N-terminal de Als3, le NDV-3A, a démontré une efficacité protectrice dans des modèles murins vaginaux, oraux et systémiques d'infection à *C. albicans* [145]. Les essais cliniques randomisés de phase II ont révélés l'innocuité et l'efficacité de ce vaccin dans le traitement des patients atteints de candidose vulvovaginale récurrente[146].

### **5. Nouveaux antifongiques pour le traitement des champignons résistants :**

Le développement de nouveaux antifongiques représente un défi, du fait que les cellules fongiques partagent de nombreuses similitudes avec l'hôte, ce qui entraîne une pénurie de cibles spécifiques aux champignons qui peuvent être exploitées. La recherche sur le développement de nouveaux médicaments antifongiques se concentre à la fois sur les anciennes et les nouvelles cibles fongiques. Plusieurs antifongiques expérimentaux sont actuellement en cours d'évaluation. Ceux-ci incluent des agents qui sont similaires aux classes antifongiques déjà disponibles en clinique en termes de mécanisme d'action, mais avec plus d'avantages. Plusieurs de ces agents sont passés du développement préclinique aux essais cliniques, de l'autre part, d'autres nouveaux agents dotés de nouveaux mécanismes d'action pouvant surmonter à la fois les résistances et les effets indésirables des antifongiques disponibles en clinique sont également en cours de développement.

### ❖ Les inhibiteurs spécifiques de Cyp51 fongique :

Les antifongiques azolés présentent divers inconvénients en termes des interactions médicamenteuses qui se produisent avec les membres de cette classe et les interactions liées à l'inhibition de cytochrome P450 (CYP 450).

VT-1129, VT-1161(oteseconazole), et VT-1598 sont des agents avec une structure tétrazoleé et moins d'affinité au site actif de l'enzyme Cyp51 et des enzymes CYP 450 de l'hôte par modification de la partie du composé qui est reconnu par les acides aminés du site de liaison au substrat au sein de cette enzyme, ces modifications ont permis d'obtenir des composés avec une inhibition plus spécifique de la Cyp 51 fongiques par rapport aux enzymes CYP 450 des mammifères [147]. Dans des études cliniques, l'oteseconazole a prouvé sa bonne efficacité comme option de traitement de candidose vulvo-vaginale récurrente (RVVC) avec une activité puissante contre un large éventail d'espèces de Candida y compris des isolats présentant une sensibilité réduite au fluconazole. L'oteseconazole avait une excellente activité contre *C. albicans* et *C. glabrata* par rapport au fluconazole, ainsi qu'une activité contre des souches moins courantes. Pour la plupart des espèces, l'oteséconazole était, en moyenne, plus de 40 fois plus puissant que le fluconazole.[148]

### ❖ Inhibition de synthèse des $\beta$ -D-glucanes

CD101 (Rezafungine) est une échinocandine actuellement en cours de développement, elle a été subie des modifications structurales pour conférer une longue demi-vie (> 80 heures), elle permet une administration intraveineuse moins fréquente. Avec sans effets indésirables graves chez des volontaires sains [149]. Des études in vitro ont prouvé son activité contre les espèces de Candida

et d'*Aspergillus*, avec une faible fréquence pour le développement de mutations dans le point chaud dans les régions FKS1 et FKS2 observées avec les autres échinocandine [150].

le SCY-078 (Ibrexafungerp) est un autre inhibiteur de la glucane synthase actuellement en cours de développement sous forme orale et intraveineuse, il a le même mécanisme d'action que les échinocandines et du CD101, cependant il est structurellement différent des échinocandines et permet une administration orale en raison de l'absorption par le tractus gastro-intestinal [151], le SCY-078 est caractérisé par une activité puissante in vitro contre diverses espèces de *Candida* et même certains isolats avec des mutations connues dans les gènes FKS1 et FKS2, [151]. Une étude récente a prouvé une puissante activité in vitro de SCY-078 vis-à-vis des isolats de *C. auris* [152].

#### ❖ Inhibition de la biosynthèse du glycosylphosphatidylinositol : APX001

Les protéines ancrées au glycosylphosphatidylinositol (GPI) assurent l'adhésion des candida à la surface muqueuse et épithéliale de l'hôte [153]. Ainsi, les protéines à ancrage GPI sont nécessaires à la colonisation. Le APX001 est un agent expérimental qui inhibe l'inositol acyltransférase, il empêche ainsi la maturation des GPI, avec une activité puissante contre divers pathogènes fongique y compris les candida [154].

#### ❖ T-2307 :

Cet agent est absorbé préférentiellement par les cellules fongiques par rapport aux autres cellules de l'hôte, il provoque par la suite l'effondrement du potentiel de la membrane des mitochondries fongiques[155], c'est un produit puissant en matière d'activité in vitro contre les espèces de *Candida*, y compris des isolats de *C. albicans* résistants aux azolés et aux échinocandines[156].

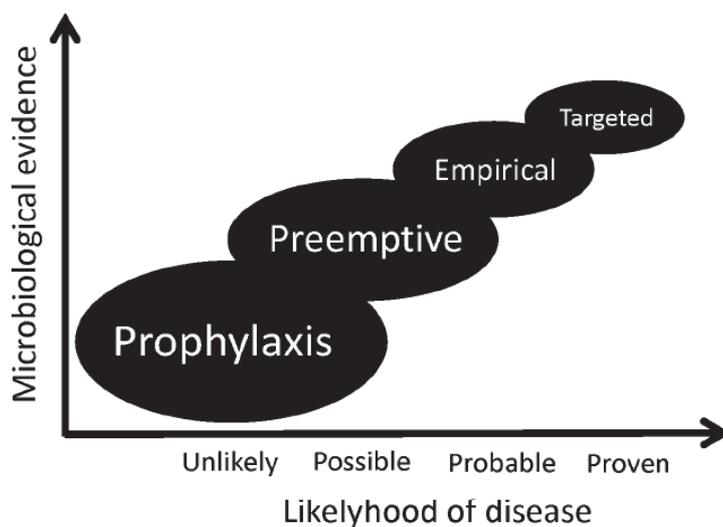
***CHAPITRE IV :  
STRATEGIES  
THERAPEUTIQUES  
DES CANDIDOSES  
INVASIVES :***

***:***

## I. INTRODUCTION :

Les infections invasives à *Candida spp* sont liées à une mortalité élevée dans le monde entier , cependant le pronostic des patients concernés peut être amélioré par l'instauration d'un traitement approprié et au bon moment[157,158]. En raison des couts élevés de traitement, de l'émergence de souches résistantes aux antifongiques actuels, et du bénéfice clinique non démontrés, des mesures de rationalisation de leurs utilisations doivent être mises en place.

Différentes stratégies thérapeutiques ont été établies : traitement prophylactique : traitement préemptif, traitement empirique et traitement curatif, ces traitements sont définis par les communautés scientifiques en fonction du niveau de preuve microbiologique et de la probabilité clinique de l'infection.



**Figure 8:** Définition des traitements prophylactique, préemptif, empirique et ciblés en réanimation [159]

- Traitement curatif : L'utilisation de médicaments antifongiques chez les patients présentant des signes et symptômes d'infection et des facteurs de risque spécifiques de candidose invasive.
- Traitement préemptif : Il est administré aux patients à risque de candidose invasive, le diagnostic est posé sur la base de biomarqueurs fongiques de diagnostic. les lignes directrices de L'ESCMID définissent la thérapie préventive comme « la thérapie déclenchée par des preuves microbiologiques sans preuve d'infection invasive due à l'espèce Candida »[160].
- Traitement empirique : L'administration des agents antifongiques chez des patients présentant des signes et symptômes d'infection ainsi que des facteurs de risque spécifiques de candidose invasive, indépendamment des biomarqueurs de diagnostic.
- Traitement prophylactique : Des thérapies antifongiques administrées chez des patients gravement malades avec un risque élevé de développer candidose invasive en raison de facteurs de risque spécifiques au patient et/ou de facteurs de risque liés au motif de leur admission.

## **II. APPROCHES DU TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE, PREEMPTIF, ET DU TRAITEMENT EMPIRIQUE :**

### **1. Traitement prophylactique**

la stratégie prophylactique est définie comme étant l'administration d'agents antifongiques aux patients présentant des facteurs de risque de candidose invasive sans signes et symptômes cliniques d'infection[161]. Au cours de la dernière décennie, plusieurs articles publiés ont porté sur la prévention des infections fongiques chez les patients hospitalisés dans les unités de soins intensifs dans le cadre d'essais contrôlés randomisés portant sur les échinocandines, le fluconazole et la nystatine, cependant la qualité des preuves est faible dans de nombreuses études, en termes d'une incertitude en ce qui concerne la réduction de la mortalité, la réduction des cas de candidose invasive ou les risques de colonisation fongique ou de développement de résistance avec une utilisation à grande échelle [162]. Malgré le grand nombre de publications, il n'est pas encore possible d'identifier parmi les patients gravement malades ceux qui méritent un traitement prophylactique, de déterminer l'agent à sélectionner, quand démarrer le traitement, à quelle dose, combien de temps l'utiliser ou quel est le meilleur régime de surveillance pour cette procédure. Même les Directives de l'IDSA ne donnent pas des recommandations spécifiques pour le traitement prophylactique, mais seulement ils suggèrent l'utilisation de fluconazole ou d'échinocandines chez les patients adultes à haut risque dans les unités de soins intensifs avec des taux élevés (5 %) de candidose invasive, sans préciser la population cible ou la durée de prophylaxie [89] .

## **2. Traitement préemptif**

Au cours des 10 dernières années, diverses définitions du traitement préemptif de CI ont été proposées. En plus de ce concept de nomenclatures variées, il n'y a pas de définition claire des outils pour détecter la population cible. Ces sujets mal définis pourraient expliquer la tendance à la baisse du nombre de publications récentes sur ce sujet, comme l'illustre l'absence de recommandation de traitement préemptif dans les lignes directrices canadiennes [163] et dans les lignes directrices mises à jour de 2016 de l'IDSA [89], deux seuls essais randomisés contrôlés récemment publiés évaluant le traitement préventif par échinocandines (micafungine et caspofungine) dans des populations de patients en soins intensifs n'ont pas été capable de fournir des preuves concluantes que cette stratégie était efficace pour prévenir le candidose invasive[164,165].

## **3. Traitement empirique**

Un traitement empirique est généralement envisagé chez les patients gravement malades présentant des facteurs de risque de candidose invasive et sans autre cause connue de fièvre, sur la base de l'évaluation clinique des facteurs de risque, des marqueurs sérologiques de candidose invasive et/ou des données de culture provenant de sites non stériles [89,160]. Cependant, il existe une difficulté à diagnostiquer la candidémie, l'hémoculture a une faible sensibilité (environ 50 %) et des délais d'exécution longs (3 à 5 jours). De plus, les facteurs de risque de candidémie ne sont pas spécifiques et sont largement retrouvés chez un nombre important de patients admis en réanimation.[166]

La thérapie empirique nécessite une adéquation complexe entre la dose du traitement, spectre d'activité et le moment choisi. L'intervention précoce permet de diminuer la mortalité et constitue un objectif du traitement, en plus des travaux supplémentaires sont nécessaires pour spécifier les critères de démarrage d'un traitement antifongique empirique chez les patients gravement malades non neutropéniques. Dans une cohorte rétrospective de patients atteints de candidose invasive, elle a été rapporté qu'un traitement empirique précoce permet d'obtenir une meilleure stabilité clinique [167], Un meilleur pronostic avec un traitement empirique est lié avec les infections sanguines, mais seulement en combinaison avec le retrait du cathéter [168] et ce bénéfice n'a pas été rapporté dans la péritonite à Candida [169]. Une échinocandine est appropriée chez les patients hémodynamiquement instables, ceux qui ont déjà été exposés à un azolé et ceux qui sont colonisés par des espèces de Candida résistantes aux azolés, la durée de traitement n'est pas définie mais le traitement peut être arrêté après quelque jours en l'absence de réponse clinique si les cultures et les marqueurs sont négatifs[89].

### **III. PRINCIPES GENERAUX DE TRAITEMENT CIBLE :**

Les recommandations de traitement des candidoses invasives sont basées sur des données dérivées d'essais cliniques contrôlés chez des patients atteints de candidémie et d'autres formes de candidose invasive, des rapports anecdotiques, et d'avis d'experts [89]. Le choix d'un traitement est basé sur de multiples facteurs, y compris les données épidémiologiques, les caractéristiques du patient, le milieu hospitalier, la souche fongique, le site d'infection et les profils d'innocuité des agents antifongiques. Bien que différents antifongiques puissent montrer une efficacité comparable dans le traitement de la candidémie, leurs différences est en termes de pharmacocinétique (PK) et de pharmacodynamie (PD) (notamment activité fongistatique versus fongicide, la nécessité d'un ajustement de la dose en cas d'insuffisance hépatique ou rénale et interactions médicamenteuses), la toxicité et la pression de sélection restent importantes et peuvent affecter les résultats cliniques des populations de patients fragiles, telles que les personnes gravement malades. Des recommandations spécifiques sont donc disponibles pour aider à orienter les choix antifongiques optimaux [89,160]

#### **1. Echinocandines :**

Selon les dernières recommandations des directives de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) et de l'European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), le traitement ciblé initial de la candidémie chez les patients non neutropéniques doit être basé sur une échinocandine., [89,160].

L'utilisation des échinocandines comme traitement de première intention dans prise en charge des candidoses invasives à *Candida spp* est fournie à partir

d'essais cliniques et d'études observationnelles, chacune des molécules présente un niveau de succès de 70 % à 75 % de patients dans plusieurs études comparatives randomisées [170–172] , malgré que ces molécules ne sont présentes dans le marché que sous forme de préparations parentérales[173,174].

Un essai randomisé comparant l'anidulafungine au fluconazole pour le traitement de la candidémie et de candidose invasive chez des patients non neutropéniques a montré une grande efficacité en faveur de l'anidulafungine que par rapport au fluconazole (76 % contre 60 % ) [175] , des analyses observationnelles multivariées ont également confirmées la supériorité de l'anidulafungine par rapport au fluconazole pour le traitement des infections dues à *C. albicans* sensible au fluconazole et sur une large gamme de scores APACHE II (un système de classification de la gravité des maladies chez les patients adultes admis dans les unités de soins intensifs ) [172]

Une revue quantitative d'essais randomisés rassemblant 1915 patients issus de sept études comparant le traitement de candidémie a révélé que le traitement initial par l'échinocandine est un important prédicteur de survie, un facteur de diminution de la mortalité et de succès accru [176]. Les échinocandine restent le meilleur choix chez la plupart des patients en raison de leur activité fongicide démontrée, de leur bonne pénétration du biofilm, de leur bonne tolérance et de l'absence générale d'interactions avec d'autres médicaments et moins d'inquiétudes concernant la résistance.

Les lignes directrices de la prise en charge clinique de candidose invasive ne font aucune recommandation spécifique pour l'adaptation des schémas thérapeutiques à l'échinocandine pour le traitement des infections chez les

patients gravement malades. Des schémas posologiques standardisés de traitement antifongique sont recommandés pour le traitement des patients adultes atteints de candidose invasive: caspofungine une dose de charge de 70 mg, puis 50 mg par jour ; micafungine 100 mg par jour et anidulafungine, une dose de charge de 200 mg suivie de 100 mg par jour [89] . Elles ne proposent pas de recommandations spécifiques pour les populations particulières, telles que les patients exposés à une oxygénation extracorporelle membranaire, obèses, avec une faible teneur en albumine sérique, ou d'autres conditions fréquemment rencontrées chez les patients en soins intensifs et qui diminuent considérablement l'exposition aux échinocandines.

L'apparition des isolats de *Candida spp* résistants aux échinocandines, en particulier *Candida glabrata* a été clairement documentée, et ce résultat semble être associé à des mauvais résultats cliniques [177], La résistance au fluconazole est courante et Les isolats résistants à l'échinocandine limitent davantage les options de traitement.

## 2. Azolés :

Dans les lignes directrices mises à jour de l'IDSA, le fluconazole reste une alternative précieuse chez certains patients (ceux qui ne sont pas gravement malades et ceux qui ne sont pas affectés par les espèces résistantes au fluconazole)[89], alors que les lignes directrices de l'ESCMID ne soutiennent que marginalement son utilisation [160].

Le fluconazole est le médicament de choix pour le traitement de la candidose depuis plus de deux décennies en raison de sa pénétration tissulaire favorable, de sa pharmacocinétique et de son faible cout.

Il a aussi eu une grande utilité dans le traitement des candidoses invasives chez l'adulte. L'IDSA recommande le fluconazole comme traitement de 1<sup>re</sup> intention, chez les patients non-neutropéniques, non critiques pour lesquels l'espèce concerné est peu probable d'être résistant au fluconazole et chez les patients neutropéniques, non critiques, sans antécédent de traitement par les antifongiques azolés. L'IDSA recommande d'assurer un relai par un échinocandine après 5-7 jours de traitement chez les patients non-neutropéniques. En ce qui concerne *C. glabrata*, ce relai peut être effectué par le voriconazole car cette espèce est moins sensible au fluconazole. [89]

En ce qui concerne les lignes directrices de l'ESCMID: le fluconazole n'est pas recommandé dans le traitement des candidoses invasives chez le patient non neutropénique mais comme relai après 10 jours de traitement par une échinocandine chez des patients stables et en présence d'une souche sensible [160].

### **3. Amphotéricine B :**

l'IDSA recommande l'amphotéricine B liposomale en 1<sup>re</sup> intention pour le traitement de candidose invasive chez les patients neutropéniques [89], tandis que l'ESCMID la recommande comme traitement de deuxième intention dans le cas des patients avec une pathologie hématologique ou ayant bénéficié d'une HSCT (Hematopoietic Stem Cell Transplantation) à cause des effets indésirables plus fréquents qu'avec les échinocandines.

#### **4. Posologie de traitement antifongique :**

Les changements physiopathologiques liés à une maladie grave modifient les concentrations et la biodisponibilité de médicaments par rapport aux sujets sains. Dans ce cas, si un dosage standard est utilisé, des concentrations trop faibles ou inutilement élevées de l'agent antifongique peuvent exposer le patient à un risque d'échec clinique ou de toxicité médicamenteuse. Les classes antifongiques actuelles sont principalement lipophiles, à métabolisme hépatique et avec une forte liaison aux protéines. Les médicaments tels que le fluconazole sont une exception à ces caractéristiques.

Des doses adéquates de traitement sont considérées comme primordiales pour éviter le développement de résistances. Le fluconazole doit être utilisé à une dose de charge de 12 mg/kg suivie de 6 mg/kg par jour.

Trois formulations lipidiques d'amphotéricine B sont actuellement approuvées : L'AmB, ABLC (l'amphotéricine B en complexe lipidique) et ABCD (l'amphotéricine B en dispersion colloïdale), elles sont utilisées selon les doses suivantes : 3 mg/kg par jour, 5 mg/kg par jour et 3 à 4 mg/kg par jour, respectivement.

Trois échinocandines sont disponibles : la caspofungine (dose de 70 mg le jour 1 suivie de 50 mg par jour), la micafungine (dose de 100 mg par jour) et l'anidulafungine (dose de 200 mg le jour 1 suivie de 100 mg par jours).

## 5. Durée de traitement :

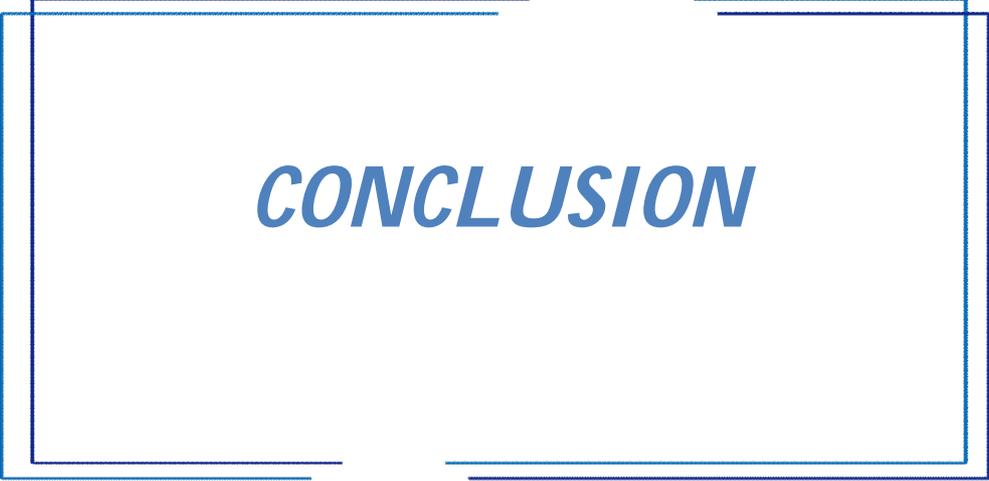
La durée de traitement est généralement déterminée par le degré de réponse clinique et mycologique du patient à la thérapie, de l'organe concerné est de niveau d'atteinte. Chez les patients atteints de candidémies non compliquées, effectuer des hémocultures de suivi au moins tous les deux jours jusqu'à ce que la clairance documentée de *Candida spp* est essentielle pour établir la durée appropriée du traitement, la durée du traitement est en général de 14 jours, à partir de la première hémoculture négative. À noter que ce concept ne s'applique qu'aux patients chez lesquels une maladie disséminée, des abcès ou une maladie des organes cibles ont été exclus, par conséquent, il est important de réaliser des procédures de diagnostic chez tout patient présentant une candidémie pour détecter l'atteinte des organes, y compris une échocardiographie transœsophagienne, une fondoscopie et la recherche d'un thrombus. La durée du traitement peut être plus que 14 jours dans les cas d'infections profondes et d'endocardite [89,160] .

## 6. Gestion du cathéter :

Le retrait des cathéters intravasculaires chez les patients atteints de candidémie est basé sur le fait que les cathéters représentent un facteur de risque majeur de candidémie, et que *Candida spp* peut coloniser les surfaces inertes en formant de biofilm, les candidémies peuvent persister jusqu'à ce que les cathéters soient retirés. Des analyses rétrospectives de sous-groupes ont montré des résultats divergents. Le retrait à tout moment était associé à une réduction de la mortalité et à des taux de réussite clinique très élevés [168,178]. Dans une analyse groupée au niveau des patients de sept essais thérapeutiques randomisés, le traitement avec

une échinocandine et le retrait du cathéter ont été identifiés comme la meilleure stratégie associée à une meilleure survie [176].

Pour conclure, *Candida* spp peut coloniser les surfaces inertes, donc la prise en charge pharmacologique des candidémies doit être associée au retrait des cathéters lorsque celui-ci est possible [89,160].



# ***CONCLUSION***

Le phénomène de résistance chez les agents pathogènes fongique y compris *Candida spp* représente une préoccupation majeure en évolution continue, elle a pu évoluer vers un répertoire diversifié de molécules, cependant, la résistance constitue une des causes, mais pas l'unique, d'échec thérapeutique des candidoses invasive.

La lutte contre le développement de résistance aux antifongiques est un défi qui nécessite une prise en charge globale, au niveau de l'utilisation rationnelle des traitements, la recherche de nouveaux stratégiex pour préserver l'efficacité des molécules actuelles et le développement de nouveaux agents antifongiques.

Plusieurs médicaments antifongiques sont actuellement en cours de développement et pourraient être plus bénéfiques que les médicaments actuellement disponibles, à la fois pour surmonter la résistance aux antifongiques et pour éviter les effets indésirables et les interactions médicamenteuses.



***RESUMES***

## RESUME

**Titre :** *Candida spp*: résistance et nouvelles perspectives dans la prise en charge des candidoses invasives.

**Directeur :** Pr. LMIMOUNI Badreddine

**Auteur :** DALALI Yassine

**Mots clés :** Candida, candidose, résistance.

Actuellement, les espèces de candida représentent la cause la plus fréquente des infections fongiques. En effet, l'épidémiologie a connu un grand changement au cours de la dernière décennie, avec une diminution de la proportion des cas dus à *C. albicans* en face de l'augmentation des cas dus aux espèces non albicans. La candidose invasive reste la forme la plus grave et la prise en charge rapide et appropriée représente la clé de succès thérapeutique.

La résistance aux antifongiques chez candida spp est un phénomène normal très répandu dans la pratique clinique, il a pu évoluer contre l'ensemble des classes d'antifongique utilisables en pratique, ainsi il limite d'avantage nos choix.

Notre travail s'agit d'une revue de littérature dont la première partie a été consacrée pour présenter les espèces de candida les plus incriminées dans la pratique clinique à savoir *Candida albicans* et *Candida glabrata*. Nous avons présenté aussi les classes d'antifongiques utilisées dans le traitement avec leurs mécanismes d'action et leurs spectres d'activité.

Dans la deuxième partie, on discute les différents mécanismes de résistance adoptés par chaque classe d'antifongique avec des stratégies thérapeutiques prometteuses pour y faire face.

Dans la dernière partie, nous avons illustré des nouvelles perspectives dans la prise en charge des candidoses invasives selon les lignes directrices de la société américaine des maladies infectieuses et la société européenne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses, à savoir les dernières recommandations dans le traitement prophylactique, préemptif empirique et ciblé.

## ABSTRACT

**Title:** Candida spp: resistance and new perspectives in the management of invasives candidiasis.

**Director:** Pr. LMIMOUNI Badreddine

**Author:** DALALI Yassine

**Keywords:** Candida, candidiasis, resistance.

Currently, candida species represent the most frequent cause of fungal infections. In fact, the epidemiology has undergone a great change in the last decade, with a decrease in the proportion of cases due to *C. albicans* in front of the increase of cases due to non-*albicans* species. Invasive candidiasis remains the most severe form and early and appropriate treatment is the key to therapeutic success.

Resistance to antifungal agents in candida spp is a normal phenomenon that is very common in clinical practice and has evolved against all classes of antifungal agents used in therapy, thus limiting further our choices.

Our work is a literature review, the first part of which has been reserved to present the candida species most implicated in clinical practice, namely *Candida albicans* and *Candida glabrata*. We also presented the classes of antifungal agents used in the treatment with their mechanisms of action and their activity spectra.

In the second part, we discuss the resistance mechanisms adopted against each class of antifungal with promising therapeutic strategies to face them.

In the last part, we illustrated new perspectives in the management of invasive candidiasis according to the guidelines of the Infectious Diseases Society of America and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, namely the latest recommendations in prophylactic, empirical preemptive and targeted therapy.

## ملخص

**العنوان:** المبيضات: المقاومة وآفاق جديدة في إدارة داء المبيضات الغازي.

**المشرف:** الأستاذ لميموني بدر الدين

**المؤلف:** دلالي ياسين

**الكلمات الأساسية:** المبيضات، داء المبيضات، المقاومة

تعد أنواع المبيضات حاليًا السبب الأكثر شيوعًا للعدوى الفطرية. في الواقع، شهد علم الأوبئة تغييرًا كبيرًا في العقد الماضي، مع انخفاض نسبة الحالات بسبب المبيضات البيضاء في مواجهة زيادة في الحالات بسبب الأنواع غير البيضاء. يظل داء المبيضات الغازي هو أخطر أشكال العدوى وتمثل الإدارة السريعة والمناسبة مفتاح النجاح العلاجي.

مقاومة المبيضات لمضادات الفطريات هي ظاهرة طبيعية يتم الاستجابة لها جيدًا في الممارسة السريرية، وقد تطورت ضد جميع فئات مضادات الفطريات التي يمكن استخدامها في الممارسة، مما يحد من خياراتنا بشكل أكبر.

عملنا عبارة عن مراجعة للأدبيات، تم تخصيص الجزء الأول منها لتقديم أنواع المبيضات الأكثر تورطًا في الممارسة السريرية، وهي المبيضات البيضاء والمبيضات المبيضة. قدمنا أيضًا فئات مضادات الفطريات المستخدمة في العلاج مع آليات عملها وأطياف نشاطها.

في الجزء الثاني، نناقش آليات المقاومة التي تتبناها كل فئة من مضادات الفطريات مع استراتيجيات علاجية واعدة للتعامل معها.

في الجزء الأخير، أوضحنا آفاقًا جديدة في إدارة داء المبيضات الغازي وفقًا لإرشادات الجمعية الأمريكية للأمراض المعدية والجمعية الأوروبية لعلم الأحياء الدقيقة السريرية والأمراض المعدية، وهي أحدث التوصيات فيما يخص العلاج الوقائي العلاج التجريبي والعلاج الموجه



# ***REFERENCES***

- [1] Ostrosky-Zeichner L, Casadevall A, Galgiani JN, Odds FC, Rex JH. An insight into the antifungal pipeline: selected new molecules and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:719–27. <https://doi.org/10.1038/nrd3074>.
- [2] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133–63. <https://doi.org/10.1128/CMR.00029-06>.
- [3] Calvo B, Melo ASA, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect* 2016;73:369–74. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.07.008>.
- [4] Wilson D. *Candida albicans*. *Trends in Microbiology* 2019;27:188–9. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.10.010>.
- [5] Mycologie Médicale - Genre *Candida* n.d. [http://untori2.crihan.fr/unspf/2010\\_Paris\\_Simon\\_Mycologie\\_Medicale/co/061\\_candida.html](http://untori2.crihan.fr/unspf/2010_Paris_Simon_Mycologie_Medicale/co/061_candida.html) (accessed October 4, 2021).
- [6] Toubas D. Epidémiologie des candidoses invasives. *Revue Francophone Des Laboratoires* 2013;2013:27–36.
- [7] Morgan J. Global trends in candidemia: review of reports from 1995-2005. *Curr Infect Dis Rep* 2005;7:429–39. <https://doi.org/10.1007/s11908-005-0044-7>.
- [8] Papon N, Courdavault V, Clastre M, Bennett RJ. Emerging and emerged pathogenic *Candida* species: beyond the *Candida albicans* paradigm. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003550. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003550>.
- [9] Sudbery P, Gow N, Berman J. The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. *Trends in Microbiology* 2004;12:317–24.

- [10] Staib P, Morschhäuser J. Chlamyospore formation in *Candida albicans* and *Candida dubliniensis*--an enigmatic developmental programme. *Mycoses* 2007;50:1–12. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2006.01308.x>.
- [11] Xie J, Tao L, Nobile CJ, Tong Y, Guan G, Sun Y, et al. White-opaque switching in natural MTL $\alpha$  isolates of *Candida albicans*: evolutionary implications for roles in host adaptation, pathogenesis, and sex. *PLoS Biol* 2013;11:e1001525. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001525>.
- [12] Brunke S, Seider K, Fischer D, Jacobsen ID, Kasper L, Jablonowski N, et al. One Small Step for a Yeast - Microevolution within Macrophages Renders *Candida glabrata* Hypervirulent Due to a Single Point Mutation. *PLoS Pathog* 2014;10:e1004478. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004478>.
- [13] Gómez-Gaviria M, Mora-Montes HM. Current Aspects in the Biology, Pathogeny, and Treatment of *Candida krusei*, a Neglected Fungal Pathogen. *IDR* 2020;Volume 13:1673–89. <https://doi.org/10.2147/IDR.S247944>.
- [14] Samaranayake YH, Samaranayake LP. *Candida krusei*: biology, epidemiology, pathogenicity and clinical manifestations of an emerging pathogen. *Journal of Medical Microbiology* 1994;41:295–310. <https://doi.org/10.1099/00222615-41-5-295>.
- [15] Du H, Bing J, Hu T, Ennis CL, Nobile CJ, Huang G. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog* 2020;16:e1008921. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008921>.
- [16] Edelmann A, Krüger M, Schmid J. Genetic relationship between human and animal isolates of *Candida albicans*. *J Clin Microbiol* 2005;43:6164–6. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.12.6164-6166.2005>.

- [17] Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *TCRM* 2014;95. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S40160>.
- [18] Saville SP, Lazzell AL, Monteagudo C, Lopez-Ribot JL. Engineered Control of Cell Morphology In Vivo Reveals Distinct Roles for Yeast and Filamentous Forms of *Candida albicans* during Infection. *Eukaryot Cell* 2003;2:1053–60. <https://doi.org/10.1128/EC.2.5.1053-1060.2003>.
- [19] Berman J, Sudbery PE. *Candida albicans*: A molecular revolution built on lessons from budding yeast. *Nat Rev Genet* 2002;3:918–31. <https://doi.org/10.1038/nrg948>.
- [20] Verstrepen KJ, Klis FM. Flocculation, adhesion and biofilm formation in yeasts. *Mol Microbiol* 2006;60:5–15. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05072.x>.
- [21] Murciano C, Moyes DL, Runglall M, Tobouti P, Islam A, Hoyer LL, et al. Evaluation of the Role of *Candida albicans* Agglutinin-Like Sequence (Als) Proteins in Human Oral Epithelial Cell Interactions. *PLoS ONE* 2012;7:e33362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033362>.
- [22] Staab JF, Bradway SD, Fidel PL, Sundstrom P. Adhesive and mammalian transglutaminase substrate properties of *Candida albicans* Hwp1. *Science* 1999;283:1535–8. <https://doi.org/10.1126/science.283.5407.1535>.
- [23] Sundstrom P, Balish E, Allen CM. Essential role of the *Candida albicans* transglutaminase substrate, hyphal wall protein 1, in lethal oroesophageal candidiasis in immunodeficient mice. *J Infect Dis* 2002;185:521–30. <https://doi.org/10.1086/338836>.

- [24] Naglik JR, Moyes DL, Wächtler B, Hube B. *Candida albicans* interactions with epithelial cells and mucosal immunity. *Microbes Infect* 2011;13:963–76. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.06.009>.
- [25] Phan QT, Myers CL, Fu Y, Sheppard DC, Yeaman MR, Welch WH, et al. Als3 is a *Candida albicans* invasin that binds to cadherins and induces endocytosis by host cells. *PLoS Biol* 2007;5:e64. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050064>.
- [26] Fanning S, Mitchell AP. Fungal biofilms. *PLoS Pathog* 2012;8:e1002585. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002585>.
- [27] Finkel JS, Mitchell AP. Genetic control of *Candida albicans* biofilm development. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:109–18. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2475>.
- [28] Wächtler B, Citiulo F, Jablonowski N, Förster S, Dalle F, Schaller M, et al. *Candida albicans*-epithelial interactions: dissecting the roles of active penetration, induced endocytosis and host factors on the infection process. *PLoS One* 2012;7:e36952. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036952>.
- [29] Dannaoui E. Méthodologie d'évaluation de la sensibilité in vitro aux antifongiques. *Therapies* 2006;61:201–7. <https://doi.org/10.2515/therapie:2006038>.
- [30] Wayne PA. Clinical and laboratory standards institute (clsi): Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Carol Stream, IL: Allured Publishing Corporation 2008.

- [31] Rodriguez-Tudela JL, Arendrup MC, Barchiesi F, Bille J, Chryssanthou E, Cuenca-Estrella M, et al. EUCAST Definitive Document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. *Clinical Microbiology and Infection* 2008;14:398–405. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01935.x>.
- [32] Dannaoui E, Paugam A, Develoux M, Chochillon C, Matheron J, Datry A, et al. Comparison of antifungal MICs for yeasts obtained using the EUCAST method in a reference laboratory and the Etest in nine different hospital laboratories. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:863–9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02997.x>.
- [33] Pfaller MA, Andes D, Arendrup MC, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Alexander BD, et al. Clinical breakpoints for voriconazole and *Candida* spp. revisited: review of microbiologic, molecular, pharmacodynamic, and clinical data as they pertain to the development of species-specific interpretive criteria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;70:330–43. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2011.03.002>.
- [34] Pfaller MA, Diekema DJ, Andes D, Arendrup MC, Brown SD, Lockhart SR, et al. Clinical breakpoints for the echinocandins and *Candida* revisited: integration of molecular, clinical, and microbiological data to arrive at species-specific interpretive criteria. *Drug Resist Updat* 2011;14:164–76. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2011.01.004>.
- [35] Denning DW. Echinocandins and pneumocandins--a new antifungal class with a novel mode of action. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:611–4. <https://doi.org/10.1093/jac/40.5.611>.

- [36] Nyfeler R, Keller-Schierlein W. [Metabolites of microorganisms. 143. Echinocandin B, a novel polypeptide-antibiotic from *Aspergillus nidulans* var. *echinulatus*: isolation and structural components]. *Helv Chim Acta* 1974;57:2459–77. <https://doi.org/10.1002/hlca.19740570818>.
- [37] Debono M, Gordee RS. Antibiotics that inhibit fungal cell wall development. *Annu Rev Microbiol* 1994;48:471–97. <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.48.100194.002351>.
- [38] Chen SC-A, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin Antifungal Drugs in Fungal Infections: A Comparison. *Drugs* 2011;71:11–41. <https://doi.org/10.2165/11585270-000000000-00000>.
- [39] Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *The Lancet* 2003;362:1142–51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14472-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14472-8).
- [40] Douglas CM. Fungal beta(1,3)-D-glucan synthesis. *Med Mycol* 2001;39 Suppl 1:55–66. <https://doi.org/10.1080/mmy.39.1.55.66>.
- [41] Douglas CM, D’Ippolito JA, Shei GJ, Meinz M, Onishi J, Marrinan JA, et al. Identification of the FKS1 gene of *Candida albicans* as the essential target of 1,3-beta-D-glucan synthase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2471–9. <https://doi.org/10.1128/AAC.41.11.2471>.
- [42] Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Updat* 2007;10:121–30. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2007.04.002>.
- [43] Maertens JA. History of the development of azole derivatives. *Clinical Microbiology and Infection* 2004;10:1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1470-9465.2004.00841.x>.

- [44] Fromtling RA. Overview of medically important antifungal azole derivatives. *Clin Microbiol Rev* 1988;1:187–217. <https://doi.org/10.1128/CMR.1.2.187>.
- [45] Tettenborn D. Toxicity of clotrimazole. *Postgrad Med J* 1974;50 Suppl 1:17–20.
- [46] Heel RC, Brogden RN, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Miconazole: a preliminary review of its therapeutic efficacy in systemic fungal infections. *Drugs* 1980;19:7–30. <https://doi.org/10.2165/00003495-198019010-00002>.
- [47] Heeres J, Backx LJ, Mostmans JH, Van Cutsem J. Antimycotic imidazoles. part 4. Synthesis and antifungal activity of ketoconazole, a new potent orally active broad-spectrum antifungal agent. *J Med Chem* 1979;22:1003–5. <https://doi.org/10.1021/jm00194a023>.
- [48] Arndt CA, Walsh TJ, McCully CL, Balis FM, Pizzo PA, Poplack DG. Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid: implications for treating fungal infections of the central nervous system. *J Infect Dis* 1988;157:178–80. <https://doi.org/10.1093/infdis/157.1.178>.
- [49] Brammer KW, Farrow PR, Faulkner JK. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev Infect Dis* 1990;12 Suppl 3:S318–326. [https://doi.org/10.1093/clinids/12.supplement\\_3.s318](https://doi.org/10.1093/clinids/12.supplement_3.s318).
- [50] Terrell CL. Antifungal agents. Part II. The azoles. *Mayo Clin Proc* 1999;74:78–100. <https://doi.org/10.4065/74.1.78>.
- [51] Barone JA, Moskovitz BL, Guarnieri J, Hassell AE, Colaizzi JL, Bierman RH, et al. Enhanced bioavailability of itraconazole in hydroxypropyl-beta-cyclodextrin solution versus capsules in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1862–5. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.7.1862>.

- [52] Boogaerts M, Maertens J. Clinical Experience with Itraconazole in Systemic Fungal Infections: *Drugs* 2001;61:39–47. <https://doi.org/10.2165/00003495-200161001-00004>.
- [53] Sabo JA, Abdel-Rahman SM. Voriconazole: a new triazole antifungal. *Ann Pharmacother* 2000;34:1032–43. <https://doi.org/10.1345/aph.19237>.
- [54] Dutcher JD. The Discovery and Development of Amphotericin B. *Diseases of the Chest* 1968;54:296–8. [https://doi.org/10.1378/chest.54.Supplement\\_1.296](https://doi.org/10.1378/chest.54.Supplement_1.296).
- [55] Dutcher JD, William G, Pagano JF, John V. Amphotericin B, its production, and its salts, 1959.
- [56] Nicolaou KC, Daines RA, Ogawa Y, Chakraborty TK. Total synthesis of amphotericin B. 3. The final stages. *J Am Chem Soc* 1988;110:4696–705. <https://doi.org/10.1021/ja00222a030>.
- [57] Caffrey P, Lynch S, Flood E, Finnan S, Oliynyk M. Amphotericin biosynthesis in *Streptomyces nodosus*: deductions from analysis of polyketide synthase and late genes. *Chemistry & Biology* 2001;8:713–23. [https://doi.org/10.1016/S1074-5521\(01\)00046-1](https://doi.org/10.1016/S1074-5521(01)00046-1).
- [58] Lemke A, Kiderlen AF, Kayser O. Amphotericin B. *Appl Microbiol Biotechnol* 2005;68:151–62. <https://doi.org/10.1007/s00253-005-1955-9>.
- [59] Odds FC, Brown AJP, Gow NAR. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends in Microbiology* 2003;11:272–9. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(03\)00117-3](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(03)00117-3).
- [60] Kristanc L, Božič B, Jokhadar ŠZ, Dolenc MS, Gomišček G. The pore-forming action of polyenes: From model membranes to living organisms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* 2019;1861:418–30. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2018.11.006>.

- [61] Zotchev SB. Polyene macrolide antibiotics and their applications in human therapy. *Curr Med Chem* 2003;10:211–23. <https://doi.org/10.2174/0929867033368448>.
- [62] Barrett JP, Vardulaki KA, Conlon C, Cooke J, Daza-Ramirez P, Evans EGV, et al. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin Ther* 2003;25:1295–320. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(03\)80125-x](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(03)80125-x).
- [63] Pound MW, Townsend ML, Dimondi V, Wilson D, Drew RH. Overview of treatment options for invasive fungal infections. *Med Mycol* 2011;1–20. <https://doi.org/10.3109/13693786.2011.560197>.
- [64] Vermes A, Guchelaar H-J, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000;46:171–9.
- [65] Lewis RE, Klepser ME, Pfaller MA. In vitro pharmacodynamic characteristics of flucytosine determined by time-kill methods☆. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2000;36:101–5.
- [66] Pfaller MA, Espinel-Ingroff A, Canton E, Castanheira M, Cuenca-Estrella M, Diekema DJ, et al. Wild-Type MIC Distributions and Epidemiological Cutoff Values for Amphotericin B, Flucytosine, and Itraconazole and *Candida* spp. as Determined by CLSI Broth Microdilution. *Journal of Clinical Microbiology* 2012;50:2040–6. <https://doi.org/10.1128/JCM.00248-12>.
- [67] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009;48:503–35. <https://doi.org/10.1086/596757>.

- [68] Redding S, Smith J, Farinacci G, Rinaldi M, Fothergill A, Rhine-Chalberg J, et al. Resistance of *Candida albicans* to fluconazole during treatment of oropharyngeal candidiasis in a patient with AIDS: documentation by in vitro susceptibility testing and DNA subtype analysis. *Clin Infect Dis* 1994;18:240–2. <https://doi.org/10.1093/clinids/18.2.240>.
- [69] Revankar SG, Kirkpatrick WR, McAtee RK, Dib OP, Fothergill AW, Redding SW, et al. Detection and significance of fluconazole resistance in oropharyngeal candidiasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1996;174:821–7. <https://doi.org/10.1093/infdis/174.4.821>.
- [70] Marr KA, Lyons CN, Rustad TR, Bowden RA, White TC, Rustad T. Rapid, transient fluconazole resistance in *Candida albicans* is associated with increased mRNA levels of CDR. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2584–9. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.10.2584>.
- [71] Lewis JS, Wiederhold NP, Wickes BL, Patterson TF, Jorgensen JH. Rapid emergence of echinocandin resistance in *Candida glabrata* resulting in clinical and microbiologic failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:4559–61. <https://doi.org/10.1128/AAC.01144-13>.
- [72] Morio F, Loge C, Besse B, Hennequin C, Le Pape P. Screening for amino acid substitutions in the *Candida albicans* Erg11 protein of azole-susceptible and azole-resistant clinical isolates: new substitutions and a review of the literature. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2010;66:373–84. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.11.006>.

- [73] Marichal P, Koymans L, Willemsens S, Bellens D, Verhasselt P, Luyten W, et al. Contribution of mutations in the cytochrome P450 14 $\alpha$ -demethylase (Erg11p, Cyp51p) to azole resistance in *Candida albicans*. *Microbiology (Reading)* 1999;145 ( Pt 10):2701–13. <https://doi.org/10.1099/00221287-145-10-2701>.
- [74] Sanglard D, Coste A, Ferrari S. Antifungal drug resistance mechanisms in fungal pathogens from the perspective of transcriptional gene regulation. *FEMS Yeast Research* 2009;9:1029–50. <https://doi.org/10.1111/j.1567-1364.2009.00578.x>.
- [75] Xiang M-J, Liu J-Y, Ni P-H, Wang S, Shi C, Wei B, et al. Erg11 mutations associated with azole resistance in clinical isolates of *Candida albicans*. *FEMS Yeast Research* 2013;13:386–93. <https://doi.org/10.1111/1567-1364.12042>.
- [76] Chowdhary A, Prakash A, Sharma C, Kordalewska M, Kumar A, Sarma S, et al. A multicentre study of antifungal susceptibility patterns among 350 *Candida auris* isolates (2009–17) in India: role of the ERG11 and FKS1 genes in azole and echinocandin resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2018;73:891–9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx480>.
- [77] Lockhart SR. *Candida auris* and multidrug resistance: Defining the new normal. *Fungal Genetics and Biology* 2019;131:103243. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2019.103243>.
- [78] Brun S, Bergès T, Poupard P, Vauzelle-Moreau C, Renier G, Chabasse D, et al. Mechanisms of Azole Resistance in Petite Mutants of *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1788–96. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.5.1788-1796.2004>.

- [79] Flowers SA, Barker KS, Berkow EL, Toner G, Chadwick SG, Gygax SE, et al. Gain-of-Function Mutations in *UPC2* Are a Frequent Cause of *ERG11* Upregulation in Azole-Resistant Clinical Isolates of *Candida albicans*. *Eukaryot Cell* 2012;11:1289–99. <https://doi.org/10.1128/EC.00215-12>.
- [80] Hoot SJ, Smith AR, Brown RP, White TC. An A643V Amino Acid Substitution in Upc2p Contributes to Azole Resistance in Well-Characterized Clinical Isolates of *Candida albicans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2011;55:940–2. <https://doi.org/10.1128/AAC.00995-10>.
- [81] Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *The Lancet Infectious Diseases* 2002;2:73–85. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00181-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00181-0).
- [82] Whaley SG, Caudle KE, Vermitsky J-P, Chadwick SG, Toner G, Barker KS, et al. *UPC2A* Is Required for High-Level Azole Antifungal Resistance in *Candida glabrata*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2014;58:4543–54. <https://doi.org/10.1128/AAC.02217-13>.
- [83] Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002;49:7–10.
- [84] Jensen RH, Astvad KMT, Silva LV, Sanglard D, Jørgensen R, Nielsen KF, et al. Stepwise emergence of azole, echinocandin and amphotericin B multidrug resistance in vivo in *Candida albicans* orchestrated by multiple genetic alterations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015;70:2551–5. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv140>.

- [85] Martel CM, Parker JE, Bader O, Weig M, Gross U, Warrilow AGS, et al. A Clinical Isolate of *Candida albicans* with Mutations in ERG11 (Encoding Sterol 14 $\alpha$ -Demethylase) and ERG5 (Encoding C22 Desaturase) Is Cross Resistant to Azoles and Amphotericin B. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2010;54:3578–83. <https://doi.org/10.1128/AAC.00303-10>.
- [86] Hull CM, Parker JE, Bader O, Weig M, Gross U, Warrilow AGS, et al. Facultative Sterol Uptake in an Ergosterol-Deficient Clinical Isolate of *Candida glabrata* Harboring a Missense Mutation in ERG11 and Exhibiting Cross-Resistance to Azoles and Amphotericin B. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012;56:4223–32. <https://doi.org/10.1128/AAC.06253-11>.
- [87] Vandeputte P, Tronchin G, Larcher G, Ernoult E, Bergès T, Chabasse D, et al. A Nonsense Mutation in the ERG6 Gene Leads to Reduced Susceptibility to Polyenes in a Clinical Isolate of *Candida glabrata*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008;52:3701–9. <https://doi.org/10.1128/AAC.00423-08>.
- [88] Muñoz JF, Gade L, Chow NA, Loparev VN, Juieng P, Berkow EL, et al. Genomic insights into multidrug-resistance, mating and virulence in *Candida auris* and related emerging species. *Nat Commun* 2018;9:5346. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07779-6>.
- [89] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1-50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>.

- [90] Walker LA, Gow NAR, Munro CA. Fungal echinocandin resistance. *Fungal Genet Biol* 2010;47:117–26. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2009.09.003>.
- [91] Munro CA. Fungal echinocandin resistance. *F1000 Biol Rep* 2010;2:66. <https://doi.org/10.3410/B2-66>.
- [92] Garcia-Effron G, Lee S, Park S, Cleary JD, Perlin DS. Effect of *Candida glabrata* FKS1 and FKS2 Mutations on Echinocandin Sensitivity and Kinetics of 1,3- $\beta$ -d-Glucan Synthase: Implication for the Existing Susceptibility Breakpoint. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009;53:3690–9. <https://doi.org/10.1128/AAC.00443-09>.
- [93] Lamping E, Monk BC, Niimi K, Holmes AR, Tsao S, Tanabe K, et al. Characterization of three classes of membrane proteins involved in fungal azole resistance by functional hyperexpression in *Saccharomyces cerevisiae*. *Eukaryot Cell* 2007;6:1150–65. <https://doi.org/10.1128/EC.00091-07>.
- [94] Dannaoui É. Résistance des *Candida* aux antifongiques : détection et mécanismes. *Revue Francophone des Laboratoires* 2013;2013:71–7. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(13\)71948-8](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(13)71948-8).
- [95] Accoceberry I, Noël T. Antifongiques: Cibles cellulaires et mécanismes de résistance. *Thérapies* 2006;61:195–9.
- [96] Sanglard D, Kuchler K, Ischer F, Pagani JL, Monod M, Bille J. Mechanisms of resistance to azole antifungal agents in *Candida albicans* isolates from AIDS patients involve specific multidrug transporters. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995;39:2378–86.
- [97] Niimi M, Firth NA, Cannon RD. Antifungal drug resistance of oral fungi. *Odontology* 2010;98:15–25. <https://doi.org/10.1007/s10266-009-0118-3>.

- [98] Gaur M, Choudhury D, Prasad R. Complete inventory of ABC proteins in human pathogenic yeast, *Candida albicans*. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2005;9:3–15. <https://doi.org/10.1159/000088141>.
- [99] Prasad R, De Wergifosse P, Goffeau A, Balzi E. Molecular cloning and characterization of a novel gene of *Candida albicans*, *CDR1*, conferring multiple resistance to drugs and antifungals. *Curr Genet* 1995;27:320–9. <https://doi.org/10.1007/BF00352101>.
- [100] Revie NM, Iyer KR, Robbins N, Cowen LE. Antifungal drug resistance: evolution, mechanisms and impact. *Current Opinion in Microbiology* 2018;45:70–6. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.02.005>.
- [101] Vandeputte P, Ferrari S, Coste AT. Antifungal Resistance and New Strategies to Control Fungal Infections. *International Journal of Microbiology* 2012;2012:1–26. <https://doi.org/10.1155/2012/713687>.
- [102] Kalkandelen KT, Doluca Dereli M. [Investigation of mutations in transcription factors of efflux pump genes in fluconazole-resistant *Candida albicans* strains overexpressing the efflux pumps]. *Mikrobiyol Bul* 2015;49:609–18. <https://doi.org/10.5578/mb.10105>.
- [103] Coste A, Turner V, Ischer F, Morschhäuser J, Forche A, Selmecki A, et al. A Mutation in *Tac1p*, a Transcription Factor Regulating *CDR1* and *CDR2*, Is Coupled With Loss of Heterozygosity at Chromosome 5 to Mediate Antifungal Resistance in *Candida albicans*. *Genetics* 2006;172:2139–56. <https://doi.org/10.1534/genetics.105.054767>.

- [104] Wang Y, Liu J-Y, Shi C, Li W-J, Zhao Y, Yan L, et al. Mutations in transcription factor Mrr2p contribute to fluconazole resistance in clinical isolates of *Candida albicans*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2015;46:552–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.08.001>.
- [105] Cheng S, Clancy CJ, Nguyen KT, Clapp W, Nguyen MH. A *Candida albicans* Petite Mutant Strain with Uncoupled Oxidative Phosphorylation Overexpresses *MDR1* and Has Diminished Susceptibility to Fluconazole and Voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1855–8. <https://doi.org/10.1128/AAC.00182-07>.
- [106] Sanglard D, Ischer F, Bille J. Role of ATP-Binding-Cassette Transporter Genes in High-Frequency Acquisition of Resistance to Azole Antifungals in *Candida glabrata*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001;45:1174–83. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.4.1174-1183.2001>.
- [107] Torelli R, Posteraro B, Ferrari S, La Sorda M, Fadda G, Sanglard D, et al. The ATP-binding cassette transporter–encoding gene CgSNQ2 is contributing to the CgPDR1-dependent azole resistance of *Candida glabrata*. *Molecular Microbiology* 2008;68:186–201. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2008.06143.x>.
- [108] Cannon RD, Lamping E, Holmes AR, Niimi K, Baret PV, Keniya MV, et al. Efflux-Mediated Antifungal Drug Resistance. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:291–321. <https://doi.org/10.1128/CMR.00051-08>.
- [109] Coste A, Selmecki A, Forche A, Diogo D, Bougnoux M-E, d’Enfert C, et al. Genotypic Evolution of Azole Resistance Mechanisms in Sequential *Candida albicans* Isolates. *Eukaryotic Cell* 2007;6:1889–904. <https://doi.org/10.1128/EC.00151-07>.

- [110] Ford CB, Funt JM, Abbey D, Issi L, Guiducci C, Martinez DA, et al. The evolution of drug resistance in clinical isolates of *Candida albicans*. *Elife* 2015;4:e00662. <https://doi.org/10.7554/eLife.00662>.
- [111] Selmecki A, Forche A, Berman J. Aneuploidy and Isochromosome Formation in Drug-Resistant *Candida albicans*. *Science* 2006;313:367–70. <https://doi.org/10.1126/science.1128242>.
- [112] Cowen LE, Steinbach WJ. Stress, Drugs, and Evolution: the Role of Cellular Signaling in Fungal Drug Resistance. *Eukaryotic Cell* 2008;7:747–64. <https://doi.org/10.1128/EC.00041-08>.
- [113] Robbins N, Caplan T, Cowen LE. Molecular Evolution of Antifungal Drug Resistance. *Annu Rev Microbiol* 2017;71:753–75. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-030117-020345>.
- [114] O’Meara TR, Robbins N, Cowen LE. The Hsp90 Chaperone Network Modulates *Candida* Virulence Traits. *Trends in Microbiology* 2017;25:809–19. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.05.003>.
- [115] Cowen LE, Lindquist S. Hsp90 Potentiates the Rapid Evolution of New Traits: Drug Resistance in Diverse Fungi. *Science* 2005;309:2185–9. <https://doi.org/10.1126/science.1118370>.
- [116] Kelly S l, Lamb D c, Kelly D e, Manning N j, Loeffler J, Hebart H, et al. Resistance to fluconazole and cross-resistance to amphotericin B in *Candida albicans* from AIDS patients caused by defective sterol  $\Delta 5,6$ -desaturation. *FEBS Letters* 1997;400:80–2. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(96\)01360-9](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(96)01360-9).

- [117] Levin DE. Cell Wall Integrity Signaling in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2005;69:262–91. <https://doi.org/10.1128/MMBR.69.2.262-291.2005>.
- [118] Walker LA, Munro CA, Bruijn I de, Lenardon MD, McKinnon A, Gow NAR. Stimulation of Chitin Synthesis Rescues *Candida albicans* from Echinocandins. *PLOS Pathogens* 2008;4:e1000040. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000040>.
- [119] Vincent BM, Lancaster AK, Scherz-Shouval R, Whitesell L, Lindquist S. Fitness Trade-offs Restrict the Evolution of Resistance to Amphotericin B. *PLOS Biology* 2013;11:e1001692. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001692>.
- [120] González-Párraga P, Sánchez-Fresneda R, Zaragoza Ó, Argüelles J-C. Amphotericin B induces trehalose synthesis and simultaneously activates an antioxidant enzymatic response in *Candida albicans*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 2011;1810:777–83. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.04.012>.
- [121] Mathé L, Van Dijck P. Recent insights into *Candida albicans* biofilm resistance mechanisms. *Curr Genet* 2013;59:251–64. <https://doi.org/10.1007/s00294-013-0400-3>.
- [122] Alexander BD, Perfect JR. Antifungal resistance trends towards the year 2000. Implications for therapy and new approaches. *Drugs* 1997;54:657–78. <https://doi.org/10.2165/00003495-199754050-00002>.
- [123] Robbins N, Wright GD, Cowen LE. Antifungal Drugs: The Current Armamentarium and Development of New Agents. *Microbiol Spectr* 2016;4. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.FUNK-0002-2016>.

- [124] Spitzer M, Robbins N, Wright GD. Combinatorial strategies for combating invasive fungal infections. *Virulence* 2017;8:169–85. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1196300>.
- [125] Hill JA, Cowen LE. Using combination therapy to thwart drug resistance. *Future Microbiology* 2015;10:1719–26. <https://doi.org/10.2217/fmb.15.68>.
- [126] Johnson MD, MacDougall C, Ostrosky-Zeichner L, Perfect JR, Rex JH. Combination Antifungal Therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:693–715. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.3.693-715.2004>.
- [127] Nishikawa JL, Boeszoermyeni A, Vale-Silva LA, Torelli R, Posteraro B, Sohn Y-J, et al. Inhibiting fungal multidrug resistance by disrupting an activator–Mediator interaction. *Nature* 2016;530:485–9. <https://doi.org/10.1038/nature16963>.
- [128] Cowen LE, Singh SD, Köhler JR, Collins C, Zaas AK, Schell WA, et al. Harnessing Hsp90 function as a powerful, broadly effective therapeutic strategy for fungal infectious disease. *PNAS* 2009;106:2818–23. <https://doi.org/10.1073/pnas.0813394106>.
- [129] Cruz MC, Goldstein AL, Blankenship JR, Del Poeta M, Davis D, Cardenas ME, et al. Calcineurin is essential for survival during membrane stress in *Candida albicans*. *EMBO J* 2002;21:546–59. <https://doi.org/10.1093/emboj/21.4.546>.
- [130] LaFayette SL, Collins C, Zaas AK, Schell WA, Betancourt-Quiroz M, Gunatilaka AAL, et al. PKC signaling regulates drug resistance of the fungal pathogen *Candida albicans* via circuitry comprised of Mkc1, calcineurin, and Hsp90. *PLoS Pathog* 2010;6:e1001069. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001069>.

- [131] Whitesell L, Robbins N, Huang DS, McLellan CA, Shekhar-Guturja T, LeBlanc EV, et al. Structural basis for species-selective targeting of Hsp90 in a pathogenic fungus. *Nat Commun* 2019;10:402.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-08248-w>.
- [132] Huang DS, LeBlanc EV, Shekhar-Guturja T, Robbins N, Krysan DJ, Pizarro J, et al. Design and Synthesis of Fungal-Selective Resorcylate Aminopyrazole Hsp90 Inhibitors. *J Med Chem* 2020;63:2139–80.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00826>.
- [133] Singh SD, Robbins N, Zaas AK, Schell WA, Perfect JR, Cowen LE. Hsp90 Governs Echinocandin Resistance in the Pathogenic Yeast *Candida albicans* via Calcineurin. *PLOS Pathogens* 2009;5:e1000532.  
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000532>.
- [134] Onyewu C, Blankenship JR, Del Poeta M, Heitman J. Ergosterol Biosynthesis Inhibitors Become Fungicidal when Combined with Calcineurin Inhibitors against *Candida albicans*, *Candida glabrata*, and *Candida krusei*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003;47:956–64.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.47.3.956-964.2003>.
- [135] Uppuluri P, Nett J, Heitman J, Andes D. Synergistic Effect of Calcineurin Inhibitors and Fluconazole against *Candida albicans* Biofilms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008;52:1127–32.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.01397-07>.
- [136] Gauwerky K, Borelli C, Korting HC. Targeting virulence: A new paradigm for antifungals. *Drug Discovery Today* 2009;14:214–22.  
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.11.013>.

- [137] Noble SM, Gianetti BA, Witchley JN. *Candida albicans* cell-type switching and functional plasticity in the mammalian host. *Nat Rev Microbiol* 2017;15:96–108. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.157>.
- [138] Fazly A, Jain C, Dehner AC, Issi L, Lilly EA, Ali A, et al. Chemical screening identifies filastatin, a small molecule inhibitor of *Candida albicans* adhesion, morphogenesis, and pathogenesis. *PNAS* 2013;110:13594–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1305982110>.
- [139] Robbins N, Uppuluri P, Nett J, Rajendran R, Ramage G, Lopez-Ribot JL, et al. Hsp90 Governs Dispersion and Drug Resistance of Fungal Biofilms. *PLOS Pathogens* 2011;7:e1002257. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002257>.
- [140] Shekhar-Guturja T, Tebung WA, Mount H, Liu N, Köhler JR, Whiteway M, et al. Beauvericin Potentiates Azole Activity via Inhibition of Multidrug Efflux, Blocks *Candida albicans* Morphogenesis, and Is Effluxed via Yor1 and Circuitry Controlled by Zcf29. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:7468–80. <https://doi.org/10.1128/AAC.01959-16>.
- [141] Tafesse FG, Rashidfarrokhi A, Schmidt FI, Freinkman E, Dougan S, Dougan M, et al. Disruption of Sphingolipid Biosynthesis Blocks Phagocytosis of *Candida albicans*. *PLOS Pathogens* 2015;11:e1005188. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005188>.
- [142] Qiao J, Gao P, Jiang X, Fang H. In vitro antifungal activity of farnesyltransferase inhibitors against clinical isolates of *Aspergillus* and *Candida*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2013;12:37. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-12-37>.

- [143] Armstrong-James D, Brown GD, Netea MG, Zelante T, Gresnigt MS, van de Veerdonk FL, et al. Immunotherapeutic approaches to treatment of fungal diseases. *The Lancet Infectious Diseases* 2017;17:e393–402.  
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30442-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30442-5).
- [144] Sui X, Yan L, Jiang Y. The vaccines and antibodies associated with Als3p for treatment of *Candida albicans* infections. *Vaccine* 2017;35:5786–93.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.08.082>.
- [145] Ibrahim AS, Luo G, Gebremariam T, Lee H, Schmidt CS, Hennessey JP, et al. NDV-3 protects mice from vulvovaginal candidiasis through T- and B-cell immune response. *Vaccine* 2013;31:5549–56.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.016>.
- [146] Edwards JE Jr, Schwartz MM, Schmidt CS, Sobel JD, Nyirjesy P, Schodel F, et al. A Fungal Immunotherapeutic Vaccine (NDV-3A) for Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis—A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2018;66:1928–36.  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciy185>.
- [147] Hoekstra WJ, Garvey EP, Moore WR, Rafferty SW, Yates CM, Schotzinger RJ. Design and optimization of highly-selective fungal CYP51 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2014;24:3455–8.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.05.068>.
- [148] Sobel JD, Nyirjesy P. Oteseconazole: an advance in treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Future Microbiology* 2021;16:1453–61.  
<https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0173>.

- [149] Sandison T, Ong V, Lee J, Thye D. Safety and Pharmacokinetics of CD101 IV, a Novel Echinocandin, in Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61. <https://doi.org/10.1128/AAC.01627-16>.
- [150] Pfaller MA, Messer SA, Rhomberg PR, Jones RN, Castanheira M. Activity of a long-acting echinocandin, CD101, determined using CLSI and EUCAST reference methods, against *Candida* and *Aspergillus* spp., including echinocandin- and azole-resistant isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2016;71:2868–73.
- [151] Pfaller MA, Messer SA, Motyl MR, Jones RN, Castanheira M. Activity of MK-3118, a new oral glucan synthase inhibitor, tested against *Candida* spp. by two international methods (CLSI and EUCAST). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2013;68:858–63.
- [152] Larkin E, Hager C, Chandra J, Mukherjee PK, Retuerto M, Salem I, et al. The Emerging Pathogen *Candida auris*: Growth Phenotype, Virulence Factors, Activity of Antifungals, and Effect of SCY-078, a Novel Glucan Synthesis Inhibitor, on Growth Morphology and Biofilm Formation. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e02396-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.02396-16>.
- [153] Chaffin WL. *Candida albicans* cell wall proteins. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2008;72:495–544.
- [154] Miyazaki M, Horii T, Hata K, Watanabe N, Nakamoto K, Tanaka K, et al. *In Vitro* Activity of E1210, a Novel Antifungal, against Clinically Important Yeasts and Molds. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4652–8. <https://doi.org/10.1128/AAC.00291-11>.

- [155] Shibata T, Takahashi T, Yamada E, Kimura A, Nishikawa H, Hayakawa H, et al. T-2307 causes collapse of mitochondrial membrane potential in yeast. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5892–7. <https://doi.org/10.1128/AAC.05954-11>.
- [156] Wiederhold NP, Najvar LK, Fothergill AW, Bocanegra R, Olivo M, McCarthy DI, et al. The novel arylamidine T-2307 maintains in vitro and in vivo activity against echinocandin-resistant *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:1341–3. <https://doi.org/10.1128/AAC.04228-14>.
- [157] Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay É, Borges Sá M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment. *Intensive Care Med* 2009;35:206–14. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1339-6>.
- [158] Maubon D, Garnaud C, Calandra T, Sanglard D, Cornet M. Resistance of *Candida* spp. to antifungal drugs in the ICU: where are we now? *Intensive Care Med* 2014;40:1241–55. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3404-7>.
- [159] Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care* 2011;1:37. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-37>.
- [160] Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID\* \*This guideline was presented in part at ECCMID 2011. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clinical Microbiology and Infection* 2012;18:19–37. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12039>.

- [161] Scudeller L, Viscoli C, Menichetti F, del Bono V, Cristini F, Tascini C, et al. An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC). *Infection* 2014;42:263–79. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0558-0>.
- [162] Cortegiani A, Russotto V, Maggiore A, Attanasio M, Naro AR, Raineri SM, et al. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD004920. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004920.pub3>.
- [163] Bow EJ, Evans G, Fuller J, Laverdière M, Rotstein C, Rennie R, et al. Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2010;21:e122-150. <https://doi.org/10.1155/2010/357076>.
- [164] Knitsch W, Vincent J-L, Utzolino S, François B, Dinya T, Dimopoulos G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of preemptive antifungal therapy for the prevention of invasive candidiasis following gastrointestinal surgery for intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2015;61:1671–8. <https://doi.org/10.1093/cid/civ707>.
- [165] Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vazquez J, Reboli A, Betts R, Barron MA, et al. MSG-01: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis* 2014;58:1219–26. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu074>.
- [166] Colombo AL, de Almeida Júnior JN, Slavin MA, Chen SC-A, Sorrell TC. *Candida* and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e344–56. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30304-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30304-3).

- [167] Hsu DI, Nguyen M, Nguyen L, Law A, Wong-Beringer A. A multicentre study to evaluate the impact of timing of caspofungin administration on outcomes of invasive candidiasis in non-immunocompromised adult patients. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1765–70. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq216>.
- [168] Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martín-Mazuelos E, Cuenca-Estrella M, et al. Impact of Therapeutic Strategies on the Prognosis of Candidemia in the ICU\*: *Critical Care Medicine* 2014;42:1423–32. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000221>.
- [169] Montravers P, Perrigault PF, Timsit JF, Mira JP, Lortholary O, Leroy O, et al. Antifungal therapy for patients with proven or suspected *Candida* peritonitis: Amarcand2, a prospective cohort study in French intensive care units. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:117.e1-117.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.10.001>.
- [170] Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021585>.
- [171] Pappas PG, Rotstein CMF, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007;45:883–93. <https://doi.org/10.1086/520980>.
- [172] Reboli AC, Shorr AF, Rotstein C, Pappas PG, Kett DH, Schlamm HT, et al. Anidulafungin compared with fluconazole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by *Candida albicans*: a multivariate analysis of factors associated with improved outcome. *BMC Infect Dis* 2011;11:261. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-261>.

- [173] Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006;42:1171–8. <https://doi.org/10.1086/501020>.
- [174] Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006;43:215–22. <https://doi.org/10.1086/505204>.
- [175] Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472–82. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066906>.
- [176] Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2012;54:1110–22. <https://doi.org/10.1093/cid/cis021>.
- [177] Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jiménez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clinical Infectious Diseases* 2013;56:1724–32.
- [178] Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Morris MI, Ullmann AJ, Wu C, Buell DN, et al. Factors related to survival and treatment success in invasive candidiasis or candidemia: a pooled analysis of two large, prospective, micafungin trials. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2010;29:223–9.



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم  
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.

أن أزاوم مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنا لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.  
لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 02

سنة : 2022

# المبيضات: المقاومة وآفاق جديدة في إدارة داء المبيضات الغازية

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

**السيد ياسين دلاي**

المزاد في 13 غشت 1996 بسوق السبت

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة

**دكتور في الصيدلة**

الكلمات الأساسية : المبيضات؛ داء المبيضات؛ مقاومة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد محمد معيوط أستاذ في قانون الصيدلة
مشرف	السيد بدر الدين الميموني أستاذ في علم الطفيليات وعلم الفطريات
عضو	السيدة حفيظة الناوي أستاذة في علم الطفيليات والفطريات
عضو	السيدة حكيمه قباج أستاذة في علم الأحياء الدقيقة