

République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université ABOUBEKR BELKAID-TLEMCCEN

Faculté des Sciences de la nature et de la vie, de la terre et de
l'Univers

Département : Biologie

Laboratoire :

Antibiotiques, Antifongiques, Physico-chimie,
Synthèse et activités biologiques



Mémoire Présenté Par :

BENYACOUB Meriem –BENAOUDA Manel Ghizlane

En vue de l'obtention du

Diplôme de master

En science Biologiques

Option: Biochimie

**Constat des infections fongiques en Algérie, lutte
résistance**

Soutenu le 19/06/2022 devant le jury composé de :

Président	Mme Baba Ahmed-kazi Tani zakia	MCA Université de Tlemcen
Encadreur	Mr Seddiki Sidi Mohammed Lahbib	MCA Université de Naâma
Examineur	Mr Seghir Abdelfettah	MCA Université de Tlemcen

Année Universitaire : 2021/2022

Dédicace :

- ❖ *À ma mère Fatima zohra qui m'a appris la patience*

- ❖ *À mon père Djamel, qui m'a appris à aimer le travail et à renoncer à la paresse*

- ❖ *À mon frère Walid, sa femme Ihsene et leur fille Raneem*

- ❖ *À mon petit frère Abdelwakil*

- ❖ *À mon fiancé Abdelkrim qui m'a soutenu dans mon cheminement*

- ❖ *À tous mes proches et amis*

- ❖ *À tous mes professeurs à tous les niveaux*

Je dédie ce travail

Manel

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude à:

À ma mère la plus belles créatures que Dieu a créée sur terre, qui est œuvré pour ma réussite, de par leur amour, leur soutien, pour toute leur assistance dans ma vie.

A mon très cher Père Aucun dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

A ma sœur, Sihem , Malek, Amina.

A tous celles qui me sont chères à mon cœur.

Je remercie profondément tous les membres de ma promotion.

Meriem

Remerciements

Tous d'abord, nous remercions Dieu de nous avoir donné la volonté, la force et le courage pour surmonter tous les obstacles et toutes difficultés durant nos années d'étude et de nous avoir éclairé le chemin afin de réaliser ce travail.

Nous tenons à exprimer nos remerciements à notre encadreur Mr Seddiki S.M.L, maître de conférences A au centre universitaire de Naâma, pour l'intéressant sujet qu'il nous a proposé, pour son soutien, ses conseils, sa sympathie, sa disponibilité tout au long de la réalisation de ce travail et pour toutes les corrections et les orientations apportées, nous voulons lui exprimer notre gratitude.

Nous tenons à exprimer également nos sincères remerciements à Mme Baba Ahmed-kazi Tani zakia, maître de conférences A, Université Abou Baker Belkaid de Tlemcen, nous la remercions d'avoir accepté de présider le jury de ce mémoire.

Nos vifs remerciements s'adressent aussi à Mr Seghir Abdelfettah, maître de conférences A, Université Abou Baker Belkaid de Tlemcen, nous lui exprimons notre profonde gratitude et notre sincère reconnaissance pour avoir accepté d'examiner ce mémoire.

ملخص :

الفطريات هي كائنات دقيقة تنتشر بسرعة كبيرة، مسببة التهابات سطحية او عميقة حيث انها تحتل مكانة هامة في العالم خاصة في افريقيا، السنغال، ساحل العاج ، المغرب، تونس و الجزائر، من بين الفطريات الأكثر انتشارا *Candida spp*, *Aspergillus spp*, *Cryptococcus spp* ، عملنا يركز على الأمراض الفطرية في الجزائر ، اكبر بلد أفريقي، حسب منظمة الصحة العالمية يحتل النظام الصحي الجزائري المرتبة الرابعة في افريقيا بعد نيجيريا، تونس و جنوب افريقيا، تقدم المؤسسات الصحية الرعاية المجانية لجميع مواطنيها.

بحسب البيانات المتوفرة يوجد في الجزائر 568900 مريض من بينهم 1,41% مصابين بعدوى فطرية كل سنة منها داء المبيضات المهبلي ، المنسجات، الالتهاب الرئوي، تتطلب هذه الالتهابات علاجات مضادة للفطريات و تنقسم إلى اربع عائلات بوليين، ازول، ايشينوكاندين، فلييوروبيري ميدين حيث ان لكل علاج عمل مختلف ، اكثر العلاجات مستخدمة في الجزائر فلوكونازول، فوريكونازول، بوزاكونازول، امفتريسين ب ، كاسبوفونجين ، الاستخدام المفرط لهذه الجزيئات الحيوية يولد مقاومة لدى الفطريات مثال *Candida spp* اظهرت مقاومة ضد امفتريسين ب و فوريكونازول و كاسبوفونجين

الكلمات المفتاحية: الجزائر، الالتهابات الفطرية، العلاجات المضادة للفطريات، المقاومة .

Résumé

Les champignons sont des micro-organismes qui se propagent très rapidement, provoquant des infections superficielles et/ou profondes, occupant une place très importante dans les pays du monde entier. En Afrique, le Sénégal, la Côte d'Ivoire, le Maroc, la Tunisie et l'Algérie occupent les premiers rangs. Les agents fongiques les plus populaires sont *Candida spp.*, suivi d'*Aspergillus spp.* et *Cryptococcus spp.* Notre travail se concentre sur les infections fongiques en Algérie, le plus grand pays du continent. Selon l'OMS, le système de santé algérien est classé quatrième en Afrique derrière le Nigeria, la Tunisie et l'Afrique du sud; les établissements de santé de ces pays assurent des soins gratuits pour tous leurs citoyens. Selon les données disponibles, l'Algérie compte 568 900 patients, soit 1,41% des Algériens atteints d'une infection fongique chaque année. La candidose vulvo-vaginale récurrente, la candidémie et l'aspergillose invasive sont souvent les infections fongiques les plus courantes. Ces infections nécessitent des traitements antifongiques, ceux-ci sont classés en quatre familles, les polyènes, les azoles, les échinocandines et la 5-fluorocytosine. Chaque antifongique agit de manière différente en fonction des cibles d'action. Les antifongiques les plus utilisés en Algérie sont le fluconazole, le voriconazole, le posaconazole, le kétoconazole, la caspofungine, la nystatine et l'amphotéricine B. Cependant, l'utilisation inadéquate et/ou intensive de ces molécules conduit à la résistance des pathogènes. Par exemple, *Candida spp.* a présenté une résistance au fluconazole, à l'amphotéricine B, au voriconazole et à la caspofungine.

Mots clés : Algérie, infections fongiques, résistance, traitements antifongiques.

Absract

Fungals are microorganisms that spread very quickly, causing superficial and/or deep infections, occupying a very important place in countries around the world. In Africa, Senegal, Ivory Coast, Morocco, Tunisia and Algeria occupy the first ranks. The most popular fungal agents are *Candida spp.*, followed by *Aspergillus spp.* and *Cryptococcus spp.* Our work focuses on fungal infections in Algeria, the largest country on the continent. According to the WHO, the Algerian health system is ranked fourth in Africa behind Nigeria, Tunisia and South Africa; the health establishments of these countries provide free care for all their citizens. According to available data, Algeria has 568,900 patients, or 1.41% of Algerians with a fungal infection each year. Recurrent vulvovaginal candidiasis, candidemia and invasive aspergillosis are often the most common fungal infections. These infections require antifungal treatments, these are classified into four families, polyenes, azoles, echinocandins and 5-fluorocytosine. Each antifungal acts differently depending on the targets of action. The most used antifungals in Algeria are fluconazole, voriconazole, posaconazole, ketoconazole, caspofungin, nystatin and amphotericin B. However, the inadequate and/or intensive use of these molecules leads to pathogen resistance. For example, *Candida spp.* showed resistance to fluconazole, amphotericin B, voriconazole and caspofungin.

Keywords: Algeria, antifungal treatments, fungal infections, resistance.

Table des matières

Remerciement

Dédicaces

Introduction..... 1

Synthèse bibliographique

1	Infections fongiques.....	2
2	Infections fongiques en Algérie	5
2.1	Profil de pays	5
2.2	Mycoses fongiques superficielles	6
2.3	Infections fongique invasives.....	6
3	Antifongiques.....	9
3.1	Mode d'action des antifongiques.....	11
3.1.1	Polyènes	11
3.1.2	Azolés.....	12
3.1.3	Les échinocandines	13
3.1.4	Fluoropyrimidines	12
3.2	Antifongiques en Algérie.....	13
4	Résistance	14
4.1	Types de résistance	14
4.2	Mécanismes de résistance.....	14
4.2.1	Résistance aux polyènes.....	14
4.2.2	Résistance aux azolés	15
4.2.3	Résistance aux échinocandines	15
4.2.4	Résistance à la 5- fluorocytosine.....	16
4.3	Résistance en Algérie	16
5	Conclusion	18
6	Référence bibliographique	27

LISTE DES FIGURES

N°	Titre du Figure	Page
01	Répartition géographiques de <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Pneumocystis</i> et <i>Mucormycosis</i>	02
02	Image transversale de cerveau infecté par <i>Cryptococcus</i>	03
03	Structure chimique de l'AmB.	09
04	Cibles d'action des antifongiques	10
05	Structures chimiques de certains antifongiques azolés.	11
06	Structures chimiques de la caspofungine	12
07	Structure chimique de la cytosine	13

LISTE DES TABLEAUX

N°	Titre de tableau	Page
01	Taux annuel des infections invasives chroniques et allergiques en Algérie	06
02	Les recherches réalisées sur la résistance aux antifongiques en Algérie	19

Ce travail est une synthèse bibliographique, il rentre dans le cadre de lutte antifongique. Il a pour objectif le traitement des données des infections fongiques en Algérie. Les bases de données scientifiques, telles que SNDL, SCOPUS et PUBMED sont utilisées pour la réalisation de cette recherche. Deux volés sont conçus, le premier traite les infections fongiques et leur traitement, tandis que le seconde traite la résistance aux agents thérapeutiques.

1 Infections fongiques

Les infections fongiques posent un important problème de santé publique dans le monde, du fait de leur gravité et leur fréquence importante (Feuilhade de Chauvin et al., 2003). Ces infections sont provoquées par des agents fongiques, macroscopiques ou microscopiques, vivant dans l'organisme humain ou dans l'environnement (Gueguen et Garon, 2021).

Les mycoses superficielles sont fréquentes chez la population générale, elle touche la peau (dermatophyte) et les phanères, cependant, les mycoses invasives sont graves, elles sont responsables d'une mortalité élevée. L'incidence des infections fongiques, tant superficielles, que profondes, a augmenté de façon considérable et occupent une place importante dans les maladies infectieuses (Drillon et al., 2011).

Les espèces fongiques les plus impliquées dans les infections fongiques sont généralement *Aspergillus spp.*, *Fuserium*, *Cryptococcus spp.* et *Candida spp.* Selon le centre de control des maladies et de prévention (CDC), *Candida* est le genre le plus fréquemment isolé dans le monde (figure 1), notamment *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* et

C. parapsilosis (Pappas et al., 2018).

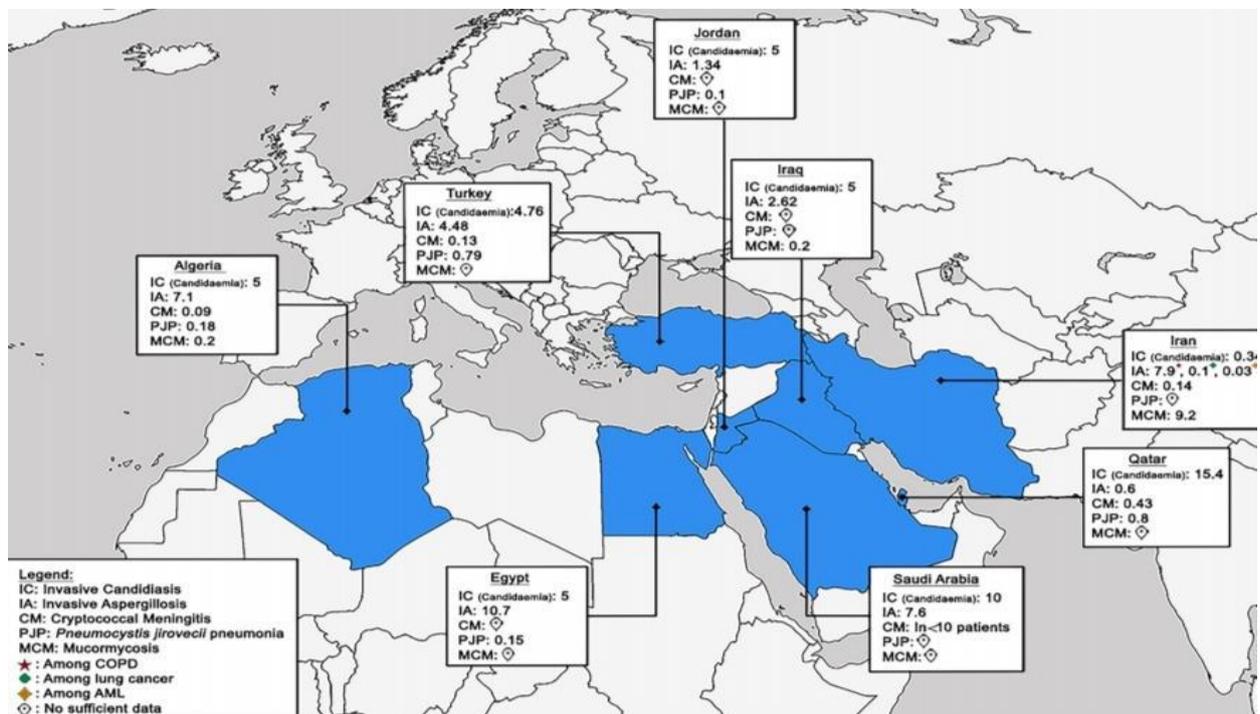


Figure 01 : Répartition géographiques de *Candida*, *Aspergillus*, *cryptococcus*, *pneumocystis* et *Mucormycosis* (Osman et al., 2020).

Ces espèces sont rencontrées dans le monde entier, en Asie du Sud-est, la cryptococcose est l'infection la plus commune du système nerveux centrale (figure 02), c'est une maladie mortelle chez l'homme notamment, les personnes immunodéprimés et d'autre mammifères (Nnadi et al., 2016).

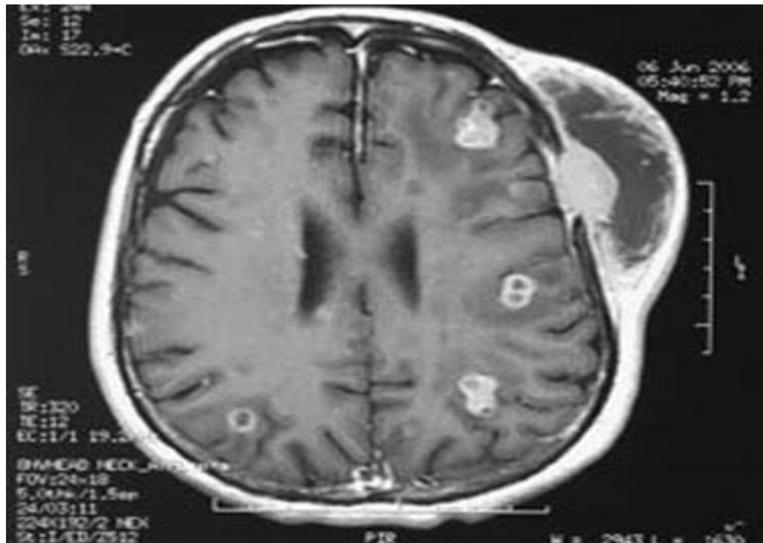


Figure 02 : Image transversale de cerveau infecté par *Cryptococcus*

(El Ouazzani et al, 2009).

En Europe, la kératite fongique est causée par certains champignons appartenant à la famille *Metarhizium anisopliae*. Ce sont des Champignons filamenteux entomopathogène, largement utilisés dans l'agriculture, ils peuvent développer un abcès de cornée suite à la projection de terre dans l'œil

(Dorin et al., 2015).

En France, l'incidence des infections invasives, liées aux levures du genre *Candida* est en croissance continue. L'espèce la plus isolée est *Candida albicans* dans 50 à 70 % des cas selon les études (Charles et al., 2016).

Dans le continent africains, (5.8%) patients séropositives au VIH sont atteints de candidose invasive ; *C. albicans* représente l'espèce la plus incriminée (32.6%) (Okey et al., 2022).

Au Sénégal, les eumycetomes, pseudotumeurs inflammatoires des tissus mous cutanés et des tissus osseux, sont due aux champignons (Diatta et al., 2014). Cette infection frappe les

hommes vivant dans les milieux rurales, dont la tranche d'âge la plus touchée est comprise entre 20 et 40 ans (**Birthe, 2020**).

Dans le Côte d'Ivoire environ 7.25% des habitants sont touchés par les infections fongiques invasives. Principalement la cryptococcose 12.7%, l'aspergillose broncho-pulmonaire et l'aspergillose pulmonaire chronique. De plus, la candidose vulvo-vaginale et la candidose vulvo-vaginale récurrente touchent environ 6% des femmes

(**Koffi et al., 2021**).

À l'Est du continent, les infections fongiques graves sont répandues en Érythrée, avec environ 11,5 % de personnes touchées chaque année. Il s'agit de la méningite cryptococcique, de la candidose oesophagienne, de l'aspergillose pulmonaire chronique, de l'asthme fongique et de la kératite fongique. La candidose vulvo-vaginale et la candidémie ainsi que l'aspergillose invasive sont omniprésentes (**Werkneh et al., 2022**).

Le Grand Maghreb, notamment la Tunisie, le Maroc et l'Algérie, sont victimes des infections fongiques. Au Maroc, plus de 9% des marocains souffrent d'infection fongique. Les teignes sont en premier lieu, elle touche généralement les enfants. Les candidémies sont aussi des infections dominantes au Maroc, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* sont les plus fréquemment isolées avec une incidence de 5/100000 patients par ans. D'autre part, 13% des patients sont infectés par aspergillose invasive parmi eux 2,6% sont atteint de cancer (**Lmimouni et al., 2022**).

En Tunisie, une étude réalisée sur des enfants âgés de 6 mois à 15 ans a révélé que 59,18% sont touchés par les teignes. Les espèces les plus impliquées sont respectivement *Microsporum canus*, *Trichophyton violaceu*, *Microsporum audouini* et *Microsporum gypseum* (**Belhadj et al., 2016**).

2 Infections fongiques en Algérie

L'Algérie n'est pas à l'abri, elle est également victime des infections fongiques. Les études menées dans les différents services hospitalières en témoignent (**Boucherit-Atmani et al.,2011**).

2.1 Profil de pays

L'Algérie est située au nord-africain près de la côte méditerranéenne, c'est le plus grand pays de l'Afrique et le 10ème plus grand pays du monde avec plus de 45 millions d'habitants. L'espérance de vie chez les hommes est de 72 ans et chez les femmes 75 ans (**Chekiri-talbi et Denning, 2017**).

Selon **Blomberg (2019)**, le système de santé algérien s'est classé quatrième en Afrique après le Nigéria, la Tunisie, l'Afrique du Sud ; cependant, il est rangé 50ème au niveau mondial. Ainsi que les établissements assurent le service gratuit pour tous les citoyens et ce depuis 1973, la date de promulgation de la gratuité de soin (**Ziani et Ziani, 2021**).

Par rapport aux infections cutanées, les maladies fongiques profondes sont un peu négligeables ces dernières années, les maladies fongiques ont pris de l'ampleur et deviennent plus dangereuses, ce qui a attiré l'attention des instances concernées. Elles sont représentées souvent par les cryptococcoses, les Candidémies, les mycétomes et les sporotrichoses

(**Chekiri-Talbi et Denning, 2017**).

2.2 Mycoses fongiques superficielles

En Algérie, les mycoses superficielles et les dermatophytes sont très fréquentes, notamment l'onychomycose et les teignes

(**Chekiri-Talbi et Denning, 2017**).

Le teigne du cuir chevelu est le plus connu dans son aspect clinique, il est généralement causé par *Microsporum canis* et *Trichophyton violaceum* (**Arrache et al., 2015**). Ces espèces induisent un problème de santé publique chez les enfants d'âge scolaire (**Bendjaballah et Djazer, 2011**).

A Tipaza, une étude s'étalant sur 3 ans, 64 cas positifs à la teigne du cuir chevelu, la plupart des patients ont moins de 12 ans. Les prélèvements des infections fongiques à Alger et Blida ont été de 24.6% et 66.4%, respectivement (**Bendjaballah-Laliam et Djazer., 2011**).

Le kérion de cels est une autre mycose superficielle trouvée en Algérie (**Chelgham et al., 2011**), il est due au dermatophyte d'origine animale *Trichophyton mentagrophyte*. Cette maladie présente des altérations rondes croûteuses douloureuses (**Jacqueline, 2016**).

L'onychomycose est une autre mycose superficielle atteignant les ongles des mains et des pieds, elle représente la moitié des cas de consultation en dermatophyte (**Imarazene et Ouhib, 2015**). Sur une série de 442 cas analysées au laboratoire de parasitologie et mycologie médicale du CHU d'Annaba, 141 d'entre eux étaient positifs à cette maladie avec une moyenne d'âge de 38.5 ans, majoritairement des femmes ; La souche isolée était *Trichophyton rubrum* (**Khebizi et Mansouri, 2015**).

2.3 Infections fongiques invasives

A l'opposé des mycoses superficielles, les infections fongiques profondes sont généralement moins observées. Celles-ci sont plus graves car responsables d'une mortalité élevée à cause de nombreux problèmes de diagnostics et thérapeutiques (**Mansouri et al., 2016 ; Ouanassa , 2020**).

Chekiri-Talbi et Denning ont rapporté en 2017 que 1,41 % d'algériens sont atteints d'une infection fongique invasive chaque année. Elles sont la candidose vulvovaginale récurrente et l'asthme fongique sont le plus fréquents, suivi des Candidémies et d'aspergillose invasive (**tableau 1**).

Tableau 1 : Taux annuel des infections invasives chroniques et allergiques en Algérie (**Chekiri-Talbi et Denning , 2017**).

Nombre d' infections	taux %
Candidémie	5%
Candidose Vaginale récurrent	2.402%
Aspergillose pulmonaire chronique (CPA)	2.2%
Aspergillose invasive	7.1%
Méningite cryptococcique	0.09

Les infections fongiques invasives causées par la levure *Candida spp.* sont graves et généralement fréquent en réanimation. Elles sont habituellement associées à l'implantation des cathéters vasculaires

(**Peter et al., 2018 ; Ouanassa , 2020**).

Selon une étude de 3 ans réalisée au niveau du service de réanimation médicale au CHU de Batna, 2.7% patient avaient une candidémie avec un taux de mortalité important (71%). La

souche isolée majoritaire été *Candida parapsilosis* (45%) suivis de *Candida albicans* (40%) *Candida tropicalis* et *Candida keusei* (**Ouanassa, 2020**).

A sidi Bel-Abbès, selon les travaux de Seddiki et ces collaborateurs (2015), *Candida glabrata* était l'espèce la plus répondeuse dans (33.33%), suivie de *Candida albicans* (16.66%) et *Candida parapsilosis* (5.55%).

Par ailleurs, la cryptococcose est la mycose systémique la plus mortelle au cours de l'infection à VIH, c'est l'une des causes de méningite, *Cryptococcus neoformans* est l'espèce majoritaire (**Rajasingh et al., 2017**).

En Algérie, peu de données concernant la cryptococcose sont disponibles. Les chercheurs se sont limités par l'identification du genre, mis à part l'espèce *Cryptococcus neoformans*. Le diagnostic biologique est généralement effectué par la recherche de l'antigène glucurunoxylomanne (**Zait et al., 2016**).

L'étude réalisée au laboratoire de mycologie médicale de l'institut Pasteur d'Alger, sur une période s'étalant de 1992 à 2019, a révélé 45.5% de cas de cryptococcose, le facteur de risque lié à l'infection par le VIH est retrouvé dans 64,27% de cas (**Hamroune, 2020**) ; en revanche, 25 % de cas n'étaient pas liés au VIH, alors que 75% étaient séropositifs au VIH selon l'étude de **Tattevin (2012)**.

D'autre part, les aspergilloses pulmonaires invasives, causées par des espèces du genre *Aspergillus*, sont observées notamment chez les patients immunodéprimés et les malades atteints d'hémopathie malignes. En Algérie, 7.1% cas sont estimés chaque année alors que l'incidence de ces infections observées chez les patients neutropéniques dans le nord du pays est de 7,7 % (**Chekiri, 2013**). Une autre étude menée par **Chikiri (2013)**, 7.7% des patients neutropéniques étaient atteints par *Aspergillus niger* et *Aspergillus flavus*.

Par ailleurs l'aspergillose pulmonaire chronique est le résultat du développement de filaments mycéliens du genre *Aspergillus*, le plus souvent chez des malades porteurs de séquelles de tuberculose (**Zait et al., 2011**).

En Algérie environ 900 cas ont été estimés avec une incidence de (2.2 /100000 patient) (**Chekiri-Talbi et Denning, 2017**).

Toute fois, certaines infections fongiques extrêmement rares, telle que la spondylodiscite aspergillaire, sont observées habituellement chez des individus immunodéprimés. En Algérie

un seul cas est signalé chez un patient âgé de 8 ans présentant une maladie granulomateuse chronique, la culture a identifié *Aspergillus fumigatus* (**Bouamama et al., 2015**).

Il existe également des maladies fongiques chroniques très rares, notamment la trichophytie verruqueuse. Elle est décrite notamment en Afrique du Nord, l'Algérie en premier lieu surtout chez les adultes de sexe masculin. C'est une mycose chronique de la peau et les phanères

(**Cheikhrouhou et al., 2010**)

3 Antifongiques

Les infections fongiques nécessitent un traitement spécifique par des antifongiques qui sont des drogues capables d'inhiber le développement des différents champignons impliqués en mycologie médicale. Ces antifongiques agissent soit en limitant la croissance cellulaire on parle d'effet fongistatique, soit en les détruisant et dans ce cas on parle de fongicide

(**Chabasse et al., 2009**).

Selon leurs origines, les antifongiques se répartissent en trois groupes. Les antifongiques naturels, issue des produits du métabolisme secondaire de divers microorganismes tels que l'amphotéricine B, la Nystatine et la Griséofulvine. Les antifongiques synthétiques, issue des produits chimiques de synthèse comme 5-fluorocytosine et les dérivés azolés et les antifongiques semi synthétiques, obtenus par transformation chimique de composés naturels tel que le cas des échinocandines (**Faure, 2009**).

Cependant selon leurs modes d'action, les antifongiques sont regroupés en quatre groupes, les polyènes, les azolés, les échinocandines et les fluoropyrimidines. Par ailleurs, dans le traitement des infections fongiques, on a deux catégories d'agent antifongiques sont répertoriées à effets superficielles assurant un traitement local et les antifongiques aux effets profonds pour les traitements systémiques

(**Alfandari, 2009**).

3.1 Mode d'action des antifongiques

3.1.1 Polyènes

Les polyènes sont des molécules cycliques, ils sont dotés du caractère amphotère suite à la présence des doubles liaisons conjuguées et des groupements hydroxyles (**Lortholary et al., 1999 ; Vandeputte, 2008**).

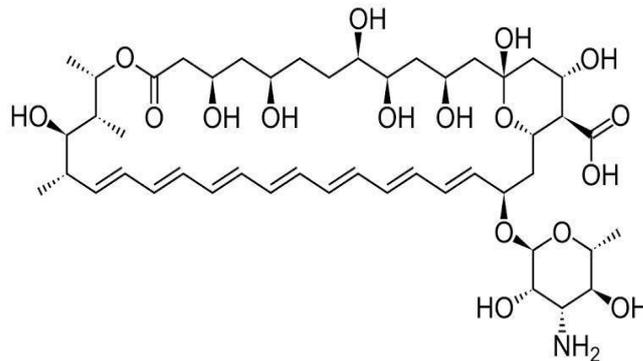


Figure 04 : Structure chimique de l'AmB.

L'amphotéricine B est le polyène le plus connu, il est utilisé chez les patients souffrant de cryptococcose et de candidose systémique ; il est également utilisé contre la leishamose viscérale et l'histoplasmosse (**Deroure et al., 2006**).

Les polyènes s'associent avec l'ergostérol de la membrane plasmique des cellules fongiques (**Figure 05**) ce qui conduit à la formation des pores, par conséquent la dégénérescence de pathogène (**Shekhar-Guturja et al., 2016**).

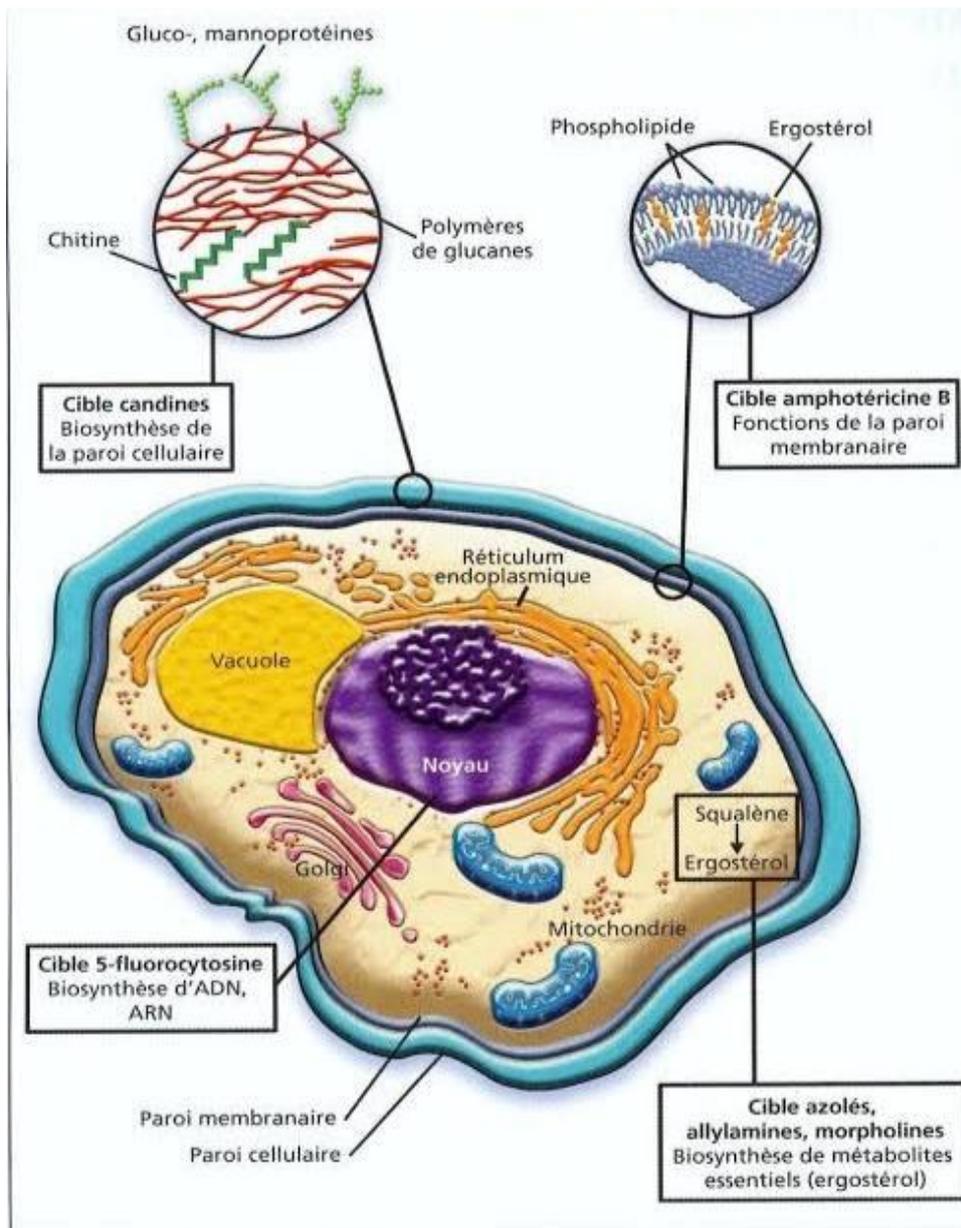


Figure 05 : Cibles d'action des antifongiques (Million, 2006).

3.1.2 Azolés

Les azolés sont connus depuis 1944, cette classe d'antifongique agit sur la membrane plasmique des cellules fongiques par l'inhibition de lanostérol 14- α demethylase, ce qui induit un blocage dans la transformation de lanostérol en ergostérol, qui est un constituant principale de la membrane cellulaire (Billaud, 2007). Les azolés ont un large spectre d'action sur plusieurs espèces fongiques, tels que (Frédérique et al., 2008).

Les dérivés azolés contiennent un imidazole et un groupe triazolé relié à un carbone asymétrique (Sibrac-Pelayo, 2013). Les imidazoles sont des hétérocycles à cinq atomes, dont trois carbones et deux atomes d'azote ; ces derniers sont placés en positions une et trois (figure 06). Les triazolés contiennent quant à elles trois atomes d'azote dans l'hétérocycle (Odds et al., 2003).

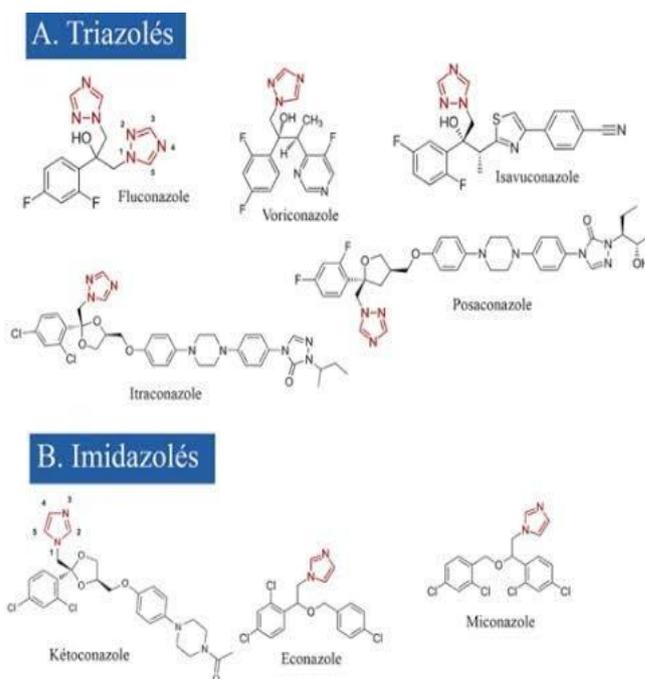


Figure 06 : Structures chimiques de certains antifongiques azolés.

3.1.3 Les échinocandines

Les échinocandines sont des antifongiques systémiques spécifiques découvertes durant les années 1970, ils constituent la dernière génération d'antifongiques. Obtenus de la fermentation de certains champignons (Nicolas, 2018). Trois molécules sont représentatives, la caspofungine, la micafungine et l'anidulafungine. Ces agents sont des lipopeptides cycliques semi-synthétiques (figure 07). Leur structure chimique est proche du noyaux hexapeptides cycliques (Lacroix et al., 2003).

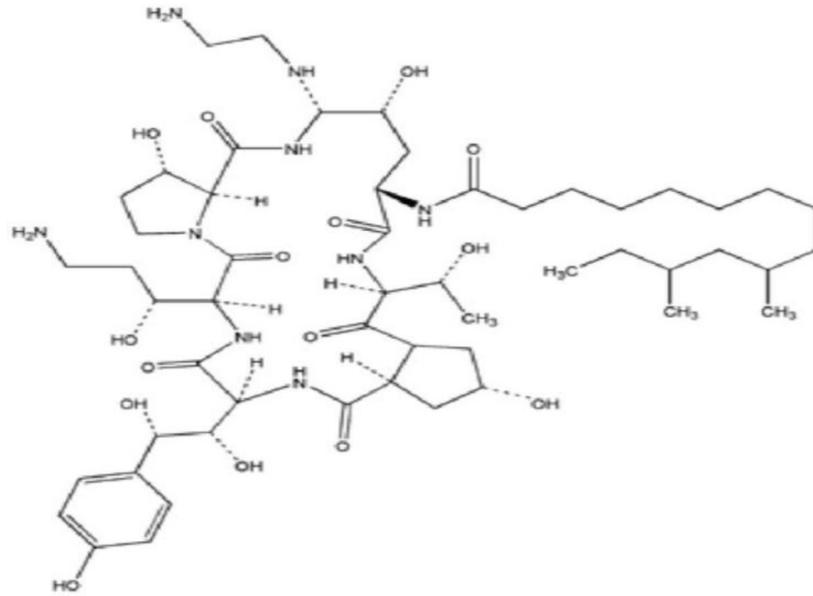


Figure 07 : Structures chimiques de la caspofungine

Les échinocandines représentent une avance majeure dans le traitement des candidoses et des aspergilloses invasives (**Lacroix et al., 2003**). Ces molécules ont un mode d'action innovant, elles inhibent la 1,3- β -D-glucane synthétase, présente chez la plupart des champignons pathogènes (**figure 05**). Cette enzyme est responsable de la formation du 1,3- β -D-glucane, constituant majeur de la paroi fongique, son inhibition provoque des anomalies de structure et un déséquilibre osmotique conduisant à la lyse cellulaire (**Pilmis et al., 2013**).

3.1.4 Fluoropyrimidines

Les fluoropyrimidines sont des antimétabolites découverts à la fin des années 1950, la 5-fluorocytosine (5-FC) et le 5-fluorouracile (5-FU) sont les seules utilisées chez l'homme. Ces pyrimidines fluorées (**figure 08**) sont des analogues structuraux des nucléotides agissant en inhibant la synthèse des acides

nucléiques du champignon (**Vandeputte, 2008**).

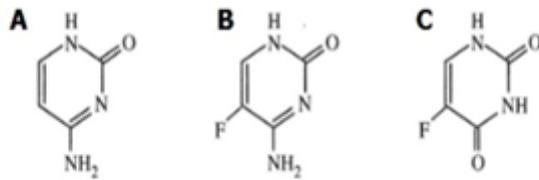


Figure 08 : Structure chimique de la cytosine (A) et de deux analogues fluorés des pyrimidines, la 5-flourocytosine (B) et le 5-fluorouracile (C).

Les fluoropyrimidines pénètrent dans la cellule fongique par l'intermédiaire d'une cytosine perméase, une fois à l'intérieure ils sont convertis soit en 5 fluorouracile (FU) grâce à d'autre enzyme cytosine désaminase. Qui sera incorporé dans l'ARN à la place de l'uracile et bloque toute synthèse protéique, ou bien en acide 5-fluorodéoxyuridine monophosphaté (FUMP) et inhibe le thymidilate synthétase bloquant ainsi la synthèse de l'ADN fongique. (**Cherkaoui et Fassi, 2015**).

3.2 Antifongiques en Algérie

En Algérie, l'utilisation des antifongiques dépend plusieurs éléments. Il s'agit de leur disponibilité ou non dans le marché et de leur coût qui joue un rôle important dans la stratégie thérapeutique (**figure 09**)

(**Blanchet et al., 2004**).

D'autre part, la thérapie est limitée par l'émergence des souches qui résistent aux molécules disponibles sur le marché ainsi que l'apparition des nouvelles espèces pathogènes. De plus, elle est limitée par la toxicité des antifongiques efficaces tels que l'Amphotéricine B

(**Kettani et al., 2005 ; Seghir et al., 2014**).

L'utilisation des antifongiques dans les services hospitaliers implique certaines molécules tels que l'Amphotéricine B, la caspofungine. Selon le responsable des pharmacies du CHU de Tlemcen, les antifongiques systémiques les plus utilisés à Tlemcen sont le kétoconazole, le

fluconazole, le voriconazole, le posaconazole, la Nystatine, l'Amphotéricine B et la caspofungine.

4 Résistance

Les infections fongiques invasives, dues principalement aux levures de genre *Candida* et *Aspergillus fumigatus* prennent de l'ampleur dans le monde entier, leur prise en charge repose sur le peu d'agent antifongiques existant. L'utilisation massive de ces antifongiques conduit à une résistance ou une multi-résistance de ces espèces (**Garnaud et Cornet, 2020**).

La résistance est un phénomène naturel qui se produit suite à des mutations des gènes impliqués (**Garnaud et al., 2015**).

4.1 Types de résistance

Il existe deux types de résistance, il s'agit de la résistance naturelle, présente chez toutes les souches d'une même espèce, exemple *Aspergillus terreus* résiste à l'Amphotéricine B et *Candida krusei* à fluconazole.

Par contre la résistance acquise apparaît uniquement après l'exposition répétée du champignon à l'antifongique sans qu'il y soit d'inhibition

(**Alanio et Bretagne, 2010**).

4.2 Mécanismes de résistance

4.2.1 Résistance aux polyènes

Le mécanisme moléculaire de la résistance aux polyènes reste très rare chez les levures pathogènes, puisque la cible d'action des antifongiques c'est l'ergostérol. Les cellules fongiques subissent une mutation faux-sens sur le gène ERG6 qui se traduit par la substitution d'une cystéine par une phénylalanine au niveau de la protéine correspondante, ce qui provoque l'absence de l'ergostérol (**Vandeputte, 2008**).

4.2.2 Résistance aux azolés

Vers la fin des années 1990, la résistance acquise de *Aspergillus fumigatus* aux azolés a été signalée après son isolement d'un patient. Depuis les années 2000, cette résistance est révélée non seulement chez les souches isolées de patients mais également chez les souches de l'environnement (**selon le centre des maladies et de prévention en Europe, 2013**) (**Dannaoui, 2013**)

Le mécanisme de la résistance aux azolés se traduit par une mutation ponctuelle dans le gène Cyp51A, codant pour la 14- α -déméthylase et l'insertion d'une séquence répétée en tandem dans le promoteur de ce gène, entraînant par conséquence sa surexpression (**Jeanvoine et al., 2020**). De plus, les cellules pathogènes dépourvus du gène Cyp51A, laisse supposer l'existence d'autres mécanisme tels que la surexpression de pompes d'efflux qui sont des transporteurs membranaires entraînent une **excrétion des molécules toxiques**. Dont les médicaments. Elles sont classés en deux catégories, les transporteurs de la cassette ABC (ATP-BINDING cassette superfamily) qui sont ATP dépendantes

(**Kouidhi et al., 2010**), et les transporteurs MFS (Major facilitator super family) qui utilisent le gradient en proton comme énergie (**Gillot et Dennaoui, 2015**).

D'autres mécanismes de résistance aux azolés existent, il s'agit de la déviation de la voie de biosynthèse des stérols. Ce mécanisme complexe et peu fréquent, repose sur la survenue de mutation qui altèrent la fonctionnalité de certains enzymes de la voie de biosynthèse de l'ergostérol, plus précisément au niveau du gène ERG3 codant le C5 désaturase (**Morio et Le Pape, 2014**).

4.2.3 Résistance aux échinocandines

La résistance aux échinocandines est de découverte récent (**Dannaoui, 2013**). Elle était considérée comme un événement relativement rare (**stevens et al., 2004**). Les espèces de *Candida* sont habituellement sensibles à cette classe d'antifongique, cependant, elles sont concernées par la résistance acquise aux échinocandines (**Couzigou et al., 2015**). Bien que les molécules des échinocandines aient le même mécanisme d'action (**Dannaoui, 2013**). La résistance se traduit par une modification enzymatique ciblée suite à une modification ponctuelle sur le gène FKS1 ou FSK2, ces mutations sont regroupées en deux régions appelées Hoste spots (**Garnand et Cornet, 2020 ; Perli,2014**).

Curieusement, la résistance de *Cryptococcus neoformans* aux échinocandines n'est pas liée à une mutation des gènes, mais à la composition de la paroi polysaccharidique qui diffère ou autre champignon (**Maligie et Selitrennikoff, 2005**).

4.2.4 Résistance à la 5- fluorocytosine

Différents mécanismes peuvent expliquer la résistance au fluorocytosine et peuvent être regroupé en deux catégories. La résistance peut survenir par un défaut de pénétration intracellulaire liée à des mutations du gène FCY2 codant la cytosine perméase (**Guillot et Dannaoui, 2015**). La résistance à la 5-FC peut également survenir par des mutations de FCY1 codant la cytosine désaminase (**Garnand et Cornet, 2020**).

De plus, des mutations de gène FURI, codant l'uridine phosphoryle, empêche la conversion de 5-fluorocytosine en métabolique toxique et donc une résistance (**Dannaoui, 2013**).

Le fait d'utiliser la 5-fluorocytosine seule au cours du traitement des infections fongiques la résistance peut apparaître rapidement. Pour cette raison, la 5-fluorocytosine n'est prescrite qu'en association avec d'autres antifongiques, le plus souvent l'Amphotéricine B (**Bretagne, 2005 ; Guillot et Dannaoui, 2015**).

4.3 Résistance en Algérie

L'étude réalisée au laboratoire d'antibiotique-antifongique, physico-chimie, synthèse et activité biologique, de université Abou BekrBelkaid de Tlemcen, a cerner la sensibilité des cellules planctoniques et sessiles de *Candida albicans* à l'amphotéricine B, la caspofungine, le voriconazole, ainsi qu'à l'association de l'amphotéricine B-caspofungine et l'amphotéricine B-voriconazole. La sensibilité aux antifongiques testée par microdilatation selon CLSI (2008).

Cette étude a montré une activité réduite des antifongiques vis-à-vis des cellules sessiles par rapport à leurs homologues planctoniques. En outre, l'association de l'amphotéricine B à la caspofungine et de l'amphotéricine B au voriconazole ont induit une augmentation de l'activité antifongiques des cellules planctoniques et sessiles (**Touil et al., 2018**).

Au CHU d'Oran, l'étude de la sensibilité de *Candida non albicans* aux antifongiques, précisément réalisée selon la méthode de microdilatation, l'amphotéricine B a montré une

efficacité contre toutes les espèces isolées avec de CMI allant de 0,25 à 1µg /ml .En revanche, la sensibilité à la caspofungine varie d'une espèce à l'autre. *Candida krusei*, qui est naturellement résistant au fluconazole, a présenté une CMI qui dépasse 2µg/ml (**Bendjelloule et al., 2014**).

En 2015, Seddiki et ses collaborateurs ont testé l'activité antifongique de l'amphotéricine B et du fluconazole au CHU de Sidi Bel Abbes. Les résultats ont révélé une activité très réduite contre les souches sessiles par rapport à leurs homologues planctoniques. De plus cette résistance est trente-deux fois plus élevée vis-à-vis de l'amphotéricine B et cent vingt-huit fois vis-à-vis du fluconazole.

En revanche, au laboratoire de parasitologie-mycologie du CHU Mustapha Bacha, une étude rétrospective de 10 ans, mené sur 326 patients. Le test de sensibilité aux antifongiques a été réalisé par l'antifongigramme Fungitest (BioRad). Cent pour cent des isolates sont des levures avec une prédominance des candidémies (92.3%). D'autre part, *C. parapsilosis* (18%) et *C. tropicalis* (14%) sont résistantes aux l'amphotéricine B et 2 souches de *C. tropicalis* résistantes aux fluconazole (**Arrache et al., 2016**).

tableau 2 : Les recherches réalisées sur la résistance aux antifongiques en Algérie.

Synthèse bibliographique

Agent pathogène	Antifongique	Hôpital/Service	Référence
<i>C. krusei</i>	Casponfungine	CHU Oran	(Benjelloule et al., 2014)
<i>C. albicans</i>	Amphotericine B Caspofungine Le voriconazole Amphotericine B/ caspofungin Amphotericine B/voriconazole	Laboratoires d'antibiotique- antifongique, physico- chimie, synthèse et activité biologique de l'université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen	(Touil et al., 2018)
<i>Candida spp.</i>	Fluconazole Amphotericine B	CHU Sidi Belabbes	(Seddiki et al., 2015)
<i>C. parapsilosis</i> <i>C. tropicalis</i>	Amphotericine B Fluconazole	Laboratoire de parasitologie-mycologie du CHU Mustapha Bacha, Alger	(Arrache et al., 2016)
<i>Candida spp.</i>	Amphotericine B Caspofungine	Centre hospitalo- universitaire de Tlemcen	(Sghir et al., 2014)
<i>C. guilliermondii</i> En mode biofilm	Amphotericine B Caspofungine Voriconazole	Unité de stomatologie au sein de l'hôpital universitaire de Tlemcen	(Mazari et al., 2014)

5 Conclusion

Les infections fongiques sont des maladies provoquées par des champignons filamenteux et / ou des levures, causant une mortalité et une morbidité dans le monde entier. Ces infections fongiques sont classés dans deux catégories ; les infections superficielles, qui touche généralement les cheveux et les phanères et les infections profondes, qui sont invasives. L'Algérie est victime de ces infections, se sont notamment les teignes, les candidoses et les aspergilloses. La prise en charge des patients se fait par les traitements antifongiques ; tels que le fluconazole qui est le plus souvent utilisé dans les services hospitaliers et le kétoconazole, le voriconazole, le posaconazole, la Nystatine et l'amphotéricine B. Malheureusement, ces

molécules antifongiques sont souvent heurtées par une résistance de la part des agents infectieux.

L'amphotéricine B reste efficace à des concentrations élevées, cependant ceci risque d'induire une toxicité chez l'hôte. Les autres molécules, tels que le fluconazole, le voriconazole et le kétoconazole ne cessent d'être contrées par la résistance des champignons. L'Algérie n'est pas à l'abri de ce phénomène, de ce fait les recherches doivent étudier cet aspect dans la future pour aider les cliniciens à prendre des décisions thérapeutiques meilleures.

6 Références bibliographiques

1. **Alanio, A., & Bretagne, S. (2010).** Résistance microbiologique des *Aspergillus* aux antifongiques: de l'identification au séquençage des mutations. *Antibiotiques*, 12(2), 114-119.
2. **Alfandari, S. (2009).** Association d'antifongiques : rationnel, données chimiques, indications. *Infections fongiques sévères*.
3. **Arrache, D., Madani, K., Zait, H., Achir, I., Younsi, N., Zebdi, A., ... & Hamrioui, B. (2015).** Fongémies diagnostiquées au laboratoire de parasitologie-mycologie du CHU Mustapha d'Alger, Algérie (2004–2014). *Journal de Mycologie Médicale*, 3(25), 237-238.
4. **Arrache, D., Sebai, K., Talzazet, L., Zait, H., Madani, K., & Hamrioui, B. (2015).** Profil épidémiologique des teignes du cuir chevelu (2009–2014). *Journal de Mycologie Médicale*, 25(3), 243-244.
5. **Bendjaballah-Laliam, A., & Djazer, H. (2013).** Teignes du cuir chevelu à l'ouest d'Alger (Wilaya de Tipasa). *Journal de Mycologie Médicale*, 1(23), 81.
6. **Bendjaballah-Laliam, A., & Djazer, H. (2014).** Épidémiologie des teignes du cuir chevelu de la banlieue de Tipasa, Algérie. *Journal de mycologie médicale*, 24(2), 141-143.
7. **Bendjelloul, M., Boucherit, K., & Zahia, Z. B. O. (2014).** Étude de souches de *Candida* non albicans isolées de cathéters au CHU d'Oran: identification et sensibilité aux antifongiques. *Journal de Mycologie Médicale*, 3(24), e126-e127.
8. **Billaud, E. M. (2007).** Interactions métaboliques des antifongiques azolés. *Journal de mycologie médicale*, 17(3), 168-176.
9. **Blanchet, B., Huet, E., Astier, A., & Hulin, A. (2004).** Suivi thérapeutique des médicaments antifongiques. *Revue française des laboratoires*, 2004(365), 39-47.
10. **Blomberg. (2019)** Le système de santé algérien classé 4^e en Afrique.

Références bibliographiques

11. **Bouamama, M., Delma, F. Z., Benazouz, N., Bounaas, F., Amrani, F., & Guechi, Z. (2015).** Spondylodiscite aspergillaire prouvée, chez un enfant sans déficit immunitaire?. *Journal de Mycologie Médicale*, 3(25), 238-239.
12. **Boucherit-Atmani, Z., Seddiki, S. M. L., Boucherit, K., Sari-Belkharoubi, L., & Kunkel, D. (2011).** Candida albicans biofilms formed into catheters and probes and their resistance to amphotericin B. *Journal de mycologie médicale*, 21(3), 182-187.
13. **Bretagne, S. (2005).** Nouveaux antifongiques et nouvelles stratégies thérapeutiques dans les aspergilloses et candidoses invasives. *Antibiotiques*, 7(1), 5-15.
14. **Chabasse, D., Guiguen, C., & Contet-Audonneau, N. (1999).** *Mycologie médicale* (pp. 122-125). Paris:: Masson.
15. **Cheikhrouhou, F., Makni, F., & Ayadi, A. (2010).** La maladie dermatophytique: revue de la littérature. *Journal de mycologie médicale*, 20(1), 61-69
16. **Chekiri, M. (2013).** Aspergillose et Candidose invasive dans deux services à haut risque au CHU-Blida. *Doctorat thesis*.
17. **Chekiri-Talbi, M., & Denning, D. W. (2017).** Estimation des infections fongiques en Algérie. *Journal de Mycologie Médicale*, 27(2), 139-145
18. **Chekiri-Talbi, M., Ouldrouis-Saoudi, K., Rezekallah, L., Ammour, W., & Denning, D. (2015, October).** Ethiological profil and epidemiology of tinea capitis in the region of Mitidja (BLIDA) in Algeria. In *MYCOSES* (Vol. 58, pp. 123-124). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY-BLACKWELL.
19. **Chelgham, I., Belkhelfa, S., Achachi, S., Aissaoui, I., & Mohamdi, N. (2012).** Les mycoses superficielles: à propos des cas diagnostiques dans la région des Aures (Batna)/Algérie de 2002 à 2011. *Journal de Mycologie Médicale*, 1(22), 114-115.
20. **CHERKAOUI EL FASSI, B. (2015).** *Les Mycoses chez l'Homme et les médicaments Antifongiques* (Doctoral dissertation).
21. **Couzigou, C., Accoceberry, I., Fitton-Ouhabi, V., & Noël, T. (2015).** Construction d'une souche de Candida lusitaniae génétiquement modifiée pour l'étude des mutations de résistance aux échinocandines. *Journal de Mycologie Médicale*, 25(3), 230-231.

22. **Dannaoui, É. (2013)**. Résistance des Candida aux antifongiques: détection et mécanismes. *revue francophone des laboratoires*, 2013(450), 71-77.
23. **Deroure, B., Charpentier, B., Saliba, F., & Dürrbach, A. (2006)**. Néphrotoxicité de l'amphotéricine B: mise au point. *Journal de Mycologie Médicale*, 16(2), 82-86.
24. **Develoux, M., Ndiaye, B., & Dieng, M. T. (1995)**. Les mycétomes en Afrique. *Cahiers d'études et de recherches francophones/Santé*, 5(4), 211-217.
25. **Diatta, B. A., Ndiaye, M., Sarr, L., Diatta, B. J. M., Gueye, A. B., Diop, A., ... & Kane, A. (2014)**. Un mycétome fongique tumoral dorsal: intérêt de la chirurgie large associée à la terbinafine. *Journal de mycologie médicale*, 24(4), 351-354.
26. **Dorin, J., Debourgogne, A., Zaidi, M., Bazard, M. C., & Machouart, M. (2015)**. *Metarhizium anisopliae*: à propos d'un cas rare de kératite fongique invasive. *Journal de Mycologie Médicale*, 25(3), 238.
27. **El Ouazzani, H., Achachi, L., Belkhiri, S., El Ftouh, M., & Fihry, M. T. E. F. (2009)**. Cryptococcose disséminée chez un sujet apparemment immunocompétent. *Revue des maladies respiratoires*, 26(7), 788-793.
28. **European centre for disease prevention and control. 2013**. Risk assessment on the impact of and usage of triazoles on the development and spread of resistance to medical triazole in *Aspergillus* species, ECDC, Stockholm.
29. **Faure, S. (2009)**. Antifongiques systémiques. *Actualités pharmaceutiques*, 48(483), 49-52.
30. **Feuilhade de Chauvin, M., Bazex, J., Claudy, A., Roujeau, J.C.** Infections à Dermatophytes de la peau glabre, des plis et des phanères. *Ann. Dermatol Venereol* ; 130 : 359-363.
31. **Garnaud, C., & Cornet, M. (2020)**. Membrane et paroi fongiques: des rôles clés dans la résistance aux antifongiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(519), 50-58.
32. **Garnaud, C., Botterel, F., Sertour, N., Bougnoux, M. E., Dannaoui, E., Hennequin, C., ... & Maubon, D. (2015)**. Intérêt du séquençage nouvelle génération pour la détection de mutations associées à la résistance aux antifongiques chez *Candida* spp. *Journal de Mycologie Médicale*, 25(3), 223.

33. **Guéguen, J.C. & Garon, D. (2021).** Et des champignons pour le pire . From the book Biodiversité et évolution du monde fongique.
34. **Guillot, J., & Dannaoui, E. (2015).** La résistance aux antifongiques: importance en Médecine humaine et vétérinaire. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 168(4), 314-319.
35. **Hamouda, O. (2020).** Épidémiologie des candidémies en réanimation médicale au CHU de Batna-Algérie Epidemiology of candidemia in the intensive care unit at the university hospital Batna-Algeria. *J Med Sci*, 7(2), 114-16.
36. **Hamroune, Z., & Bachi, F. (2021).** *Epidémiologie de la cryptococcose en Algérie* (Doctoral dissertation).
37. **HOCHART, S., Barrier, F., Durand-Joly, I., Horrent, S., Decaudin, B., & Pascal, O. D. O. U. (2008).** Les antifongiques systémiques: Partie 1: éléments pharmaceutiques. *Le Pharmacien Hospitalier*, 43(173), 103-109.
38. **Imarazene, L., & Ouhib née Amiche, L. (2015).** *Les cas d'onychomycoses diagnostiqués au Centre Hospitalo-Universitaire de Tizi-Ouzou* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
39. **Jacqueline, R, L.(2016)** la teigne (dermatophytose) .
40. **Jeanvoine, A., Rocchi, S., Bellanger, A. P., Reboux, G., & Millon, L. (2020).** Azole-resistant *Aspergillus fumigatus*: A global phenomenon originating in the environment?. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 50(5), 389-395.
41. **Kallel, A., Hdidder, A., Fakhfakh, N., Belhadj-Salah, N., Bada, N., Belhadj, S., & Kallel, K. (2016).** Les teignes du cuir chevelu en Tunisie: problème toujours d'actualité. *Journal de Mycologie Médicale*, 26(2), e34.
42. **Kettani, A., Belkhadir, Z. H., Mosadik, A., Faroudy, M., Ababou, A., Lazreq, C., & Sbihi, A. (2006).** Traitement antifongique des candidoses systémiques en réanimation. *Journal de mycologie médicale*, 16(1), 16-25.
43. **Khebizi, S., & Mansouri, R. (2015).** **P169:** ETUDE PROSPECTIVE DES ONYCHOMYCOSES A DERMATOPHYTES DIAGNOSTIQUEES AU LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE MYCOLOGIE D'ANNABA: ASPECT

- EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE ET MYCOLOGIQUE. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 92(1/2), 131.
44. **Kibber, C. (2007)**. evolution de l'épidémiologie des candidose et aspergillose invasives. *Med Mal infect* ; 37 :24.
45. **Koffi, D., Bonouman, I. V., Toure, A. O., Kouadjo, F., N'gou, M. R. E., Sylla, K., ... & Denning, D. W. (2021)**. Estimates of serious fungal infection burden in Côte d'Ivoire and country health profile. *Journal of Medical Mycology*, 31(1), 101086.
46. **Kouidhi, B., Gaied, M. B., Mhadhebi, L., Bakhrouf, A., & Bouraoui, A. (2010)**. Les pompes à efflux en mycologie médicale: mécanismes moléculaires et perspectives thérapeutiques. *Journal de mycologie médicale*, 20(4), 304-314.
47. **Lacroix, C., Dubach, M., & Feuilhade, M. (2003)**. Les échinocandines: une nouvelle classe d'antifongiques. *Médecine et maladies infectieuses*, 33(4), 183-191.
48. **Lmimouni, B. E., Hennequin, C., Penney, R. O., & Denning, D. W. (2022)**. Estimated Incidence and Prevalence of Serious Fungal Infections in Morocco. *Journal of Fungi*, 8(4), 414.
49. **Lortholary, O., Tod, M., & Dupont, B. (1999)**. Antifongiques. *EMC-maladies infectieuses* :1-21.
- 50.
- Maligie, M. A., & Selitrennikoff, C. P. (2005)**. Cryptococcus neoformans resistance to echinocandins:(1, 3) β -glucan synthase activity is sensitive to echinocandins. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49(7), 2851-2856.
51. **Mansouri, R., Akil, S., Griffi, F., & Bentakouk, M. C. (2016)**. État des lieux des infections fongiques invasives au laboratoire de parasitologie mycologie du CHU d'Annaba. *Journal de Mycologie Médicale*, 26(1), 71.
52. **Masari, W., Bouchrit-Otmani, z., Bouchrit, K. (2014)**. Sensibilité in vitro a l'amphotéricine B et a la caspofungine des *candida guilliermondii*, isolat a partir des tubulures d'eau, pendant différent phas
53. **Million, L. (2006)**. Antifongique, traitement des mycoses invasives, DIU chimiothérapie anti-infectieusee de leur croissance. *J Mycol Med* ; 25 : 57-62

54. **Morio, F., & Le Pape, P. (2014).** Résistance de *Candida Spp.* Aux antifongiques. mycologie ; 16
55. **Nicolas, V.(2018)** échinocandine. Pharmacologie des antifongique ;15
56. **Nnadi, N. E., Enweani, I. B., Cogliati, M., Ayanbimpe, G. M., Okolo, M. O., Kim, E., ... & Scordino, F. (2016).** Molecular characterization of environmental *Cryptococcus neoformans* VNII isolates in Jos, Plateau State, Nigeria. *Journal de mycologie medicale*, 26(4), 306-311.
57. **Odds, F. C., Brown, A. J., & Gow, N. A. (2003).** Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends in microbiology*, 11(6), 272-279.
58. **Okoye, C. A., Nweze, E., & Ibe, C. (2022).** Invasive candidiasis in Africa, what is the current picture?. *Pathogens and Disease*.
59. **Osman, M., Al Bikai, A., Rafei, R., Mallat, H., Dabboussi, F., & Hamze, M. (2020).** Update on invasive fungal infections in the Middle Eastern and North African region. *Brazilian Journal of Microbiology*, 51(4), 1771-1789.
60. **Pappas, P. G., Lionakis, M. S., Arendrup, M. C., Ostrosky-Zeichner, L., & Kullberg, B. J. (2018).** Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 1-20.
61. **Pilmis, B., Lopes, A., Lortholary, O., & Charlier, C. (2013).** Les échinocandines: mise au point. *Journal des Anti-infectieux*, 15(2), 83-94.
62. **Rajasingham, R., Smith, R. M., Park, B. J., Jarvis, J. N., Govender, N. P., Chiller, T. M., ... & Boulware, D. R. (2017).** Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *The Lancet infectious diseases*, 17(8), 873-881.
63. **Seddiki, S. M., Boucherit-Otmani, Z., Boucherit, K., & Kunkel, D. (2015).** Fungal infectivities of implanted catheters due to *Candida sp.* Biofilms formation and resistance. *Journal de mycologie medicale*, 25(2), 130-135.
64. **Seghir, A., Boucherit-Otmani, Z., Belkherroubi-Sari, L., & Boucherit, K. (2014).** Cathétérisme et risque infectieux fongique au centre hospitalo-universitaire de Tlemcen: épidémiologie et sensibilité aux antifongiques. *Journal de Mycologie Médicale*, 24(4), e179-e184.

65. Shekhar-Guturja, T., Gunaherath, G. M., Wijeratne, E. M., Lambert, J. P., Averette, A. F., Lee, S. C., ... & Cowen, L. E. (2016). Dual action antifungal small molecule modulates multidrug efflux and TOR signaling. *Nature chemical biology*, 12(10), 867-875.
66. Sibrac-Pelayo, C. (2013). *Les antifongiques azolés: utiles et efficaces mais non dénués de danger: adaptation de la thérapie antifongique chez une patiente atteinte d'histoplasmosse* (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier)
67. Stevens, D. A., Espiritu, M., & Parmar, R. (2004). Paradoxical effect of caspofungin: reduced activity against *Candida albicans* at high drug concentrations. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(9), 3407-3411.
68. Tattevin, P. (2012). Cinquièmes Journées internationales d'infectiologie de Sétif Algérie. *Lett Infectiol ; XXVII : 4*.
69. Touil H. F. Z., Bouchri-Otmani Z., Bouchrit K. (2018). Evaluation in vitro de l'efficacité de combinaisons d'antifongiques vis-à-vis de cellules planctoniques et sessiles de *Candida albicans* isolées de dispositifs médicaux dans un service de soins intensifs. *J Mycol Med ; 28 : 414-418*.
70. Vandeputte, P. (2008). *Mécanismes moléculaires de la résistance aux antifongiques chez candida glabrata* (Doctoral dissertation, Université d'Angers).
71. Werkneh, S., Orefuwa, E., & Denning, D. W. (2022). Current situation of fungal diseases in Eritrea. *Mycoses*.
72. Zait, H., & Hamrioui, B. (2011). Aspergillome pulmonaire: à propos de 39 cas. *Journal de mycologie médicale*, 21(2), 138-141.
73. Zait, H., Arrache, D., Madani, K., Bentaiba, K., Beradi, K., Achir, I., ... & Hamrioui, B. (2015). Vingt-quatre cas de cryptococcose diagnostiqués au laboratoire de parasitologie-mycologie du CHU Mustapha d'Alger (2002–2015). *Journal de Mycologie Médicale*, 25(3), 237.