

*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique*

**Université Abderrahmane Mira de Bejaïa**

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**

**Département de la Biologie Physico-Chimie**

**Filière: Sciences Biologiques**

**Option : Génétique Fondamentale et Appliquée**



**Réf.....**

**Mémoire de Fin de Cycle**  
**En vue de l'obtention du**  
**Diplôme**

**MASTER**

**Aspects moléculaires de la régulation de pathogénicités des espèces du genre Candida et les mécanismes de leurs inhibitions.**

**Présenté par**

**SADAT Noria & HAMCHACHE Chafiaa**

**Soutenu le : 30/09/2021**

**Devant le jury composé de :**

Mr. AMIROUCHE A.	MAB	Président
Mme. BERBOUCHA M.	MAA	Examinatrice
Mme. AYOUNI K.	MCB	Promotrice

**Année universitaire : 2020/2021**

## *Remerciements*

*Nous exprimons tout d'abord nos profonds remerciements à Allah qui nous a donné le courage et la volonté de mener à terme cette étude.*

*Nous adressons nos sincères remerciements à Mme AYOUNI K. d'avoir accepté de nous encadrer, et pour ses conseils et orientations fructueuses.*

*Nos remerciements s'adressent aussi à Mme BERBOUCHA M. d'avoir accepté de faire partie des membres du jury et d'examiner cette modeste étude.*

*Nous tenons à remercier, également, Mr AMIROUCHE A. qui nous a aidé tout au long de l'étude et de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider le jury de soutenance et de juger notre travail.*

*Nous remercions tous les enseignants de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.*

*Enfin, nos remerciements les plus chaleureux s'adressent à toutes les personnes qui nous ont aidées de près ou de loin à la réalisation de ce document.*

# Dédicaces

**Avec l'aide d'ALLAH, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie à :**

## **A MES TRÈS CHERS PARENTS**

*Les deux personnes qui ont toujours été présentes pour me chérir, me protéger et me soutenir tant moralement que matériellement pour que je puisse atteindre mon but. Vos bénédictions ont été pour moi le meilleur soutien durant ce long parcours. Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude à votre égard, Puisse cette thèse symboliser le fruit de vos longues années de sacrifices consentis pour mes études et mon éducation. Puisse Dieu le tout puissant vous donner santé et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour*

## **A MES TRÈS CHERS SOEURS ET FRÈRES**

*Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour vos soutiens, vos compréhensions et vos encouragements. Que ce travail soit le témoin de la reconnaissance infinie. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et que je sois toujours la sœur dont vous serez fiers. J'espère e que vous trouvez dans ce travail le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.*

***Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent je vous adore....***

## **A MES MEILLEURS AMIS**

*Je remercie Dieu Tout Puissant qui vous a mis sur mon parcours. Vous avez contribué à faire de moi la personne que je suis maintenant. Merci pour vos conseils et encouragements, Merci pour votre oreille attentive et votre patience et Merci pour les inoubliables moments passés ensemble. Aucun mot ne saurait vous témoigner mes sincères sentiments. Je vous souhaite tout le courage, un avenir brillant, plein de succès, de bonheur et de prospérité ; Puisse Dieu vous garder et vous protéger. Je ne vous oublierai jamais.*



**Chafiaa**

## Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail a ceux qui, quelque soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

- ✚ A l'homme, ma précieuse offre du Dieu, à qui je dois ma vie, ma réussite et tout mon respect : Mon cher père Farid.
- ✚ A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : Mon adorable mère Baya.
- ✚ A mon fiancé Bob, et mes chères sœurs Souad, Djazia, Dyhia, Katia, Lydia, Melissa, Inas, qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études, que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.
- ✚ A mon adorable petit frère Mohand, qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.
- ✚ A mes grand-mères, mes grand-pères qui nous ont quitté trop tôt. J'espère, du monde qui est le leur maintenant, ils apprécient cet humble geste comme preuve de reconnaissance de part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de leurs âmes.
- ✚ A mes tantes et mes oncles que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.
- ✚ A tous les cousins, les voisins et les amis que j'ai connu j'jusqu'à maintenant, merci pour leurs amours et leurs encouragements.
- ✚ Sans oublier mon binôme Chafiaa pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

**Noria**

## Liste des abréviations

**5-FC** : 5-fluorocytosine  
**°C** : Degré Celsius  
**ADN** : Acide désoxyribonucléique  
**ADNr** : Acide désoxyribonucléique ribosomique  
**ALS** : Agglutinin-Like Sequence  
**ARN** : Acide ribonucléique  
**ARNm** : Acide ribonucléique messenger  
**ATPase** : adénosine tri-phosphatases  
**Chr** : Chromosome  
**CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice  
**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine  
**µm** : micromètre  
**pH** : potentiel hydrogène  
**MTL** : Mating Type Locus  
**CWP** : cell wall protein  
**Sér** : Sérine  
**Thr** : Thréonine  
**GPI** : glycosyl-phosphatidyl-inositol  
**Pir** : protein information resource  
**Mb** : mégabase  
**MRS** : Major repeat sequence  
**Kb** : kilobase  
**HWP** : Hyphal Wall Protein  
**HYR** : Hyphal Regulated gene  
**KDa** : kiloDalton  
**Pb** : paire de bases  
**Sap** : Secreted Aspartyl Proteinase  
**LIP** : lipase  
**PL** : PhosphoLipase  
**IgA** : Immunoglobuline A  
**5-Fu** : 5- Fluorouracile  
**RGD** : séquence Arginine Glycine Asparagine  
**TLO** : télomère  
**LTR** : Long terminal repeat  
**ORFs** : open reading frames

## Liste des figures

Figure 1 : position du genre candida dans le sous phylum des saccharomycotina .....	04
Figure 2 : Morphologie de <i>Candida</i> et de <i>C. albicans</i> .....	06
Figure 3 : Reproduction sexuée chez <i>C. albicans</i> .....	07
Figure 4 : Organisation moléculaire de la paroi de <i>Candida albicans</i> .....	08
Figure 5 : Structure de la paroi de <i>Candida albicans</i> .....	09
Figure 6 : Structures chimiques de la chitine .....	09
Figure 7 : Représentation schématique des 8 chromosomes de <i>C.albicans</i> .....	11
Figure 8 : Dimorphisme de <i>Candida albicans</i> .....	14
Figure 9 : Interactions de <i>Candida albicans</i> avec les cellules épithéliales de l'hôte .....	16
Figure 10: Formation de biofilm chez <i>Candida albicans</i> .....	19
Figure 11 : Les différents types de candidoses .....	21
Figure 12 : Mécanisme d'action de la flucytosine et principaux gènes et enzymes impliqués...25	
Figure 13: Schéma simplifié de la voie de biosynthèse de l'ergostérol à partir de l'acétyl-CoA et de ses possibles ramifications .....	26
Figure 14: Mécanisme d'action des antifongiques azolés .....	27
Figure 15 : Mode d'action des échinocandines.....	28
Figure 16 : Un des mécanismes de résistance à la 5-FC .....	29
Figure 17 : Représente un défaut de transformation de l'antifongique en forme active toxique .....	30
Figure 18 :La résistance au azolé et la surexpression des gènes de la thymidylate synthase ou de la C14- $\alpha$ - déméthylase ( <i>ERG11</i> ) aboutissent respectivement à une résistance à la 5-FC ou aux azolés.....	31

Figure 19 : Mécanismes moléculaires principaux de la résistance aux azolés chez *Aspergillus fumigatus* ..... 33

## Liste des tableaux

Tableau I : Principales espèces de <i>Candida</i> impliquées en pathologie humaine .....	03
Tableau II : Quelques adhésines de <i>candida albican</i> intervenant dans son adhésion aux cellules hôtes.....	15
Tableau III : Les différents types des candidoses et leur localisation .....	22
Tableau IV : Facteurs de risque.....	23

# Sommaire

Introduction .....	01
--------------------	----

## Chapitre I : Les espèces du genre *Candida*.

I.1.Généralités.....	02
I.2.Taxonomie.....	02
I.3.Morphologie.....	05
I.4.Conditions de croissance et reproduction .....	06
I.5.Organisation cellulaire .....	07

## Chapitre II : La physiopathologie des candidoses (aspects moléculaire).

II.1.Mécanisme de pathogénéicité.....	13
II.1.1.Adhérence et colonisation .....	13
II.1.2.Invasion au niveau des tissus.....	13
II.1.3.Multiplication et survie chez l'hôte .....	13
II.2.Les facteurs de virulence .....	14
II.2.1.dimorphisme ou filamentation.....	14
II.2.2.Adhésines de surfaces.....	15
II.2.3.Variabilité phénotypique ou switching .....	17
II.2.4.Les enzymes hydrolytique et autre protéines.....	18
II.2.5.La formation du biofilm .....	19
II.3.Les candidoses .....	20
II.3.1.Les types de candidose .....	21
II.3.2.Les facteurs de risque d'infection candidosique.....	23

## Chapitre III : mécanisme moléculaire d'inhibition des candidoses

III.1.Traitement antifongique.....	25
III.1.1.Inhibition de la synthèse protéique : les pyrimidines et fluorées .....	25
III.1.2. Altération des stérols de la membrane cellulaire fongique : Les polyènes et les azolés.....	26
III.1.3. L'activité thérapeutique des azolés est fongistatique .....	27
III.1.4. Altération de la paroi fongique : les échinocandines ou Lipopeptides.....	28
III 2. Résistance aux antifongiques	28
III.2.1. Un défaut de transport ou de pénétration de l'antifongique à l'intérieur de la cellule fongique .....	28
III.2.2. Résistance à l'azolé.....	30
III.2.3. Résistance au polyène .....	31
III.2.4. Pompe efflux actif.....	32
III.3. Les substances naturelles anti <i>Candida albicans</i> .....	33
III.3.1. Les composants phénoliques.....	34
III.3.2. Propriétés anti- <i>Candida albicans</i> des composés phénoliques .....	34
Conclusion .....	35
Références bibliographiques.....	36
Résumés	

L'incidence globale des infections fongiques invasives ainsi que la population des patients à risque (transplantation d'organes, cancer, thérapie immunosuppressive, sida, naissance prématurée, vieillissement, chirurgie lourde...) ont fortement changé au cours de ces dernières décennies. Les levures du genre *Candida* représentent la cause majeure de ces infections et sont responsables de plus de 80% des infections à levures (**Kullberg et al., 2005**).

*Candida albicans* est un organisme eucaryote appartenant au phylum des *Ascomycètes* et au sous-phylum des *Saccharomycotina* qui regroupent les « levures vraies » (**James et al., 2006**). C'est un agent commensal de l'homme, pour lequel le corps humain fournit plusieurs niches y compris les surfaces muqueuses des voies oropharyngées, gastro-intestinales et vaginales ainsi que la peau. La coévolution de *C. albicans* avec l'hôte humain, leur a permis d'acquérir les moyens de s'adapter l'un à l'autre (**Hallen et al., 2017**) Néanmoins, *Candida albicans* de nature opportuniste, dès qu'une rupture de l'homéostasie se manifeste, il se comporte en pathogène responsable des mycoses superficielles et profondes dont l'incidence annuelle ne cesse d'augmenter (**Born et al., 2013**).

Bien que la thérapie antifongique s'est révélée efficace face à ce pathogène, en ces premiers temps; *Candida albicans* a vite limité son efficacité en développant des mécanismes de résistance dont on cite: l'adhésion, la formation de biofilm sur des surfaces biotiques et abiotiques, activité protéolytique, le polymorphisme, etc. De même le réchauffement climatique et les conditions anthropiques ont entraîné l'émergence de souches multirésistantes (**Kovács et al., 2020**).

A cet effet, nous avons orienté notre travail dans le sens de connaître mieux cette levure et les infections causées par ce microorganisme, ainsi que les facteurs principaux dues à sa virulence et à sa résistance vis-à-vis des traitements usuels tels que les azolés, les polyènes... Quels sont les principaux antifongiques spécifiques pour combattre cette espèce ?

### **I.1. Généralités :**

L'apparition des infections a candida remonte probablement au IV siècle avant Jésus christ, ou l'on retrouve une trace d'écrit de la description du muguet fait par le célèbre médecin grec Hippocrate (**Caraes et al., 2016**), 1853 ce champignon a été nommé par Robin qui a utilisé le terme .

« Oïdium albicans » pour la première fois (**Barnett et al., 2008 ; Henrique et al., 2005**) .

*Candida* qui est répandu dans tout le monde habité et forme normalement un commensal parfaitement toléré par l'Homme sain dans la bouche, sur la peau, dans le système digestif et dans la flore vaginale, en fonction des espèces, aussi sont des levures ubiquitaires retrouvées dans l'environnement (sol, air). Mais aussi dans certains produits alimentaires (fruits, céréales, légumes, produits laitiers...). Introduits dans l'organisme par l'alimentation, ces levures sont présentes dans nombreux mammifères ou oiseaux (**Chabasse, et al., 2008**). Est un Champignon pathogène, il provoque parfois des mycoses (candidiase ou candidose) chez les humains et d'autres animaux, Les espèces de *Candida* peuvent provoquer des infections assez bénignes, comme le muguet buccal chez l'enfant ou la candidose vulvo-vaginale chez la femme (**Salvat, et al., 1995**) .

### **I.2. Taxonomie :**

Le genre *candida* comprend environ 200 espèces, dont les plus fréquemment rencontrées chez l'Homme sont : *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. Auris*, *Candida. Spp* (**Tableau I**) (**Fitzpatrick et al., 2006**) .

## Chapitre I : Les espèces du genre *Candida*.

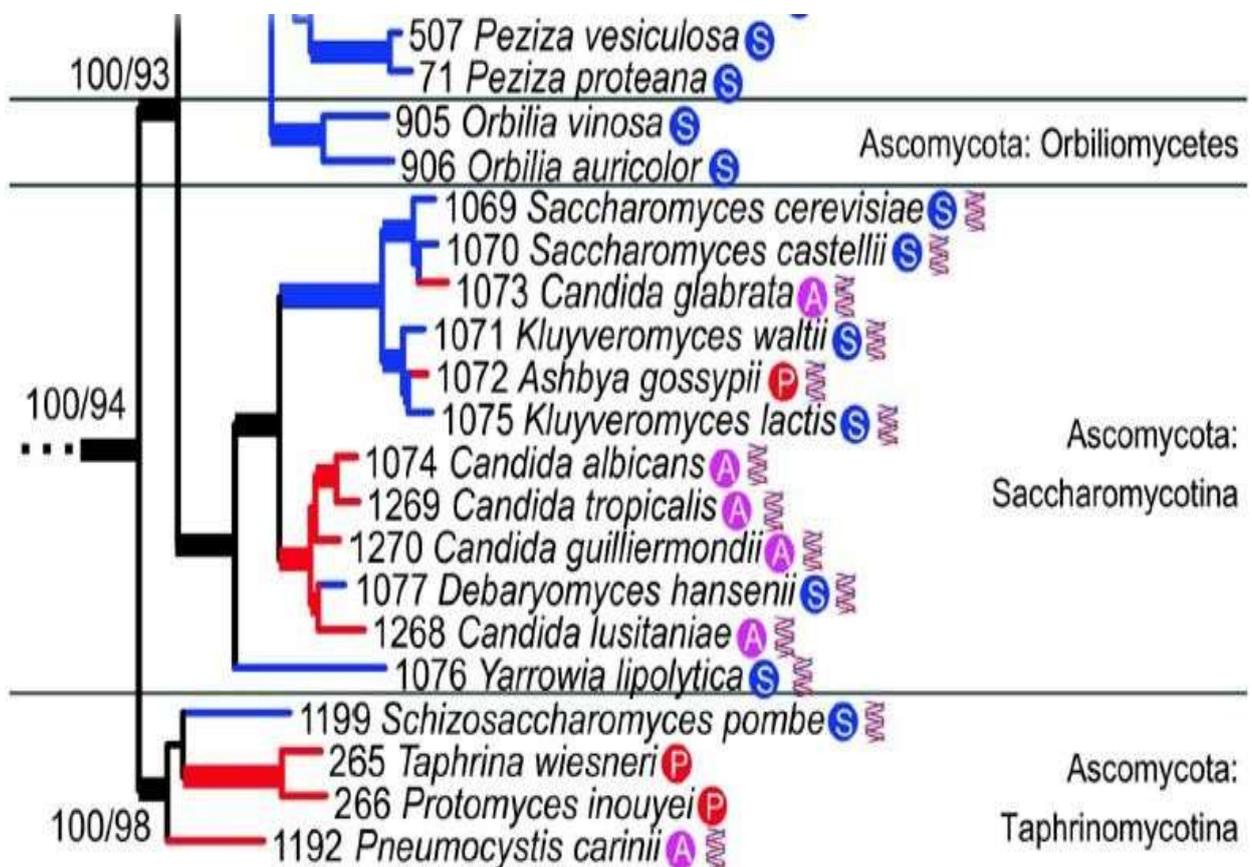
**Tableau I** : Principales espèces de *Candida* impliquées en pathologie humaine (Develoux *et al.*, 2005 ; Bouchra *et al.*, 2010)

<i>Espèce</i>	<i>Habitat</i>	<i>Manifestations cliniques</i>
<i>C. albicans</i>	Tube digestif Génital/Urinaire Absente de l'environnement	Candidoses superficielles (cutané muqueuses, digestives et urinaires) Candidémie Candidoses systémiques
<i>C. glabrata</i>	Tube digestif Génital/Urinaire Isolée rarement dans le milieu extérieur	Candidoses digestives, urinaires Vaginites Candidémie Candidoses systémiques
<i>C. parapsilosis</i>	Peau (tube digestif parfois) Céréales, produits laitiers	Lésions cutanées et onyxis Infections liées aux cathéters Endocardite du toxicomane Candidémie Candidoses systémiques
<i>C. tropicalis</i>	Tube digestif Voie urinaire (Revêtement cutané) Sol, eau, céréales	Candidémie Candidoses systémiques
<i>C. krusei</i>	Voie digestive, respiratoire urogénitales, peau (colonisation transitoire) Sol, eau, air, produits laitiers, fruits, vin, bière	Candidémie Candidoses systémiques
<i>C. kefyr</i>	Peau Muqueuses respiratoires, digestives (rare) Produits laitier fermentés	Candidémie Candidoses systémiques
<i>C. lusitaniae</i>	Tube digestif d'animaux	Candidémie Candidoses systémiques
<i>C. dubliniensis</i>	Muqueuse oro-pharyngée	Candidoses orales chez des patients infectés par le VIH Candidémie

## Chapitre I : Les espèces du genre *Candida*.

*Candida albicans* C'est une levure commensale des muqueuses digestives et vaginales. 50 à 70% des individus en bonne santé seraient porteurs de cette levure. Elle est considérée comme pathogène fongique opportuniste le plus commun chez l'Homme. Son caractère dimorphique tenace qui correspond à sa capacité de changer de forme (transitions morphologiques entre la forme levure et la forme hyphé) lui confère la particularité d'être l'espèce la plus virulente en provoquant des mycoses superficielles et systémiques graves (Samaranayake *et al.*, 2005 ; Irimés *et al.*, 2008) .

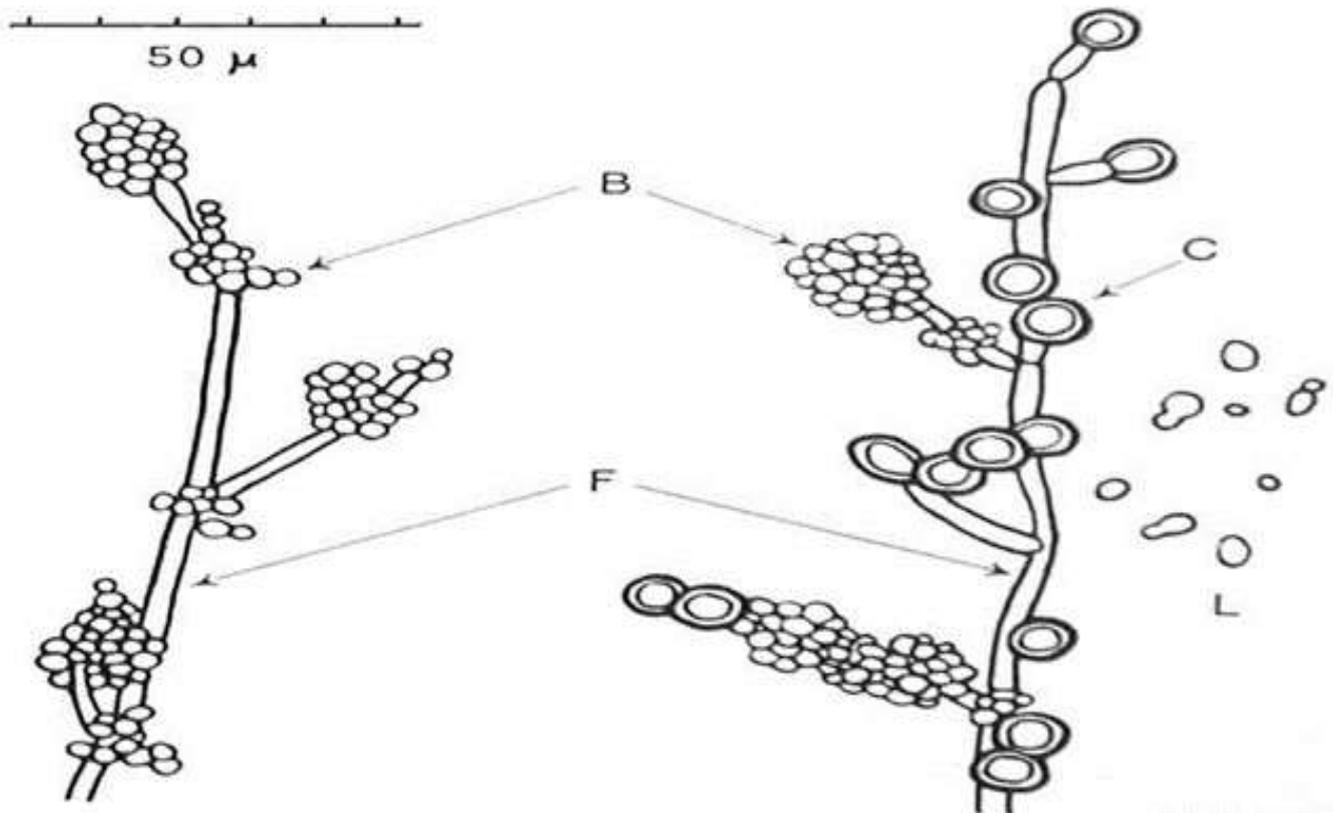
*Candida albicans* organisée comme suivant (Figure 1) :



**Figure 1** : position du genre *Candida* dans le sous phylum des saccharomycotina.

### **I.3. Morphologie**

*C. albicans* regroupe des levures unicellulaires ovales (3 à 10µm) non encapsulées non pigmentée, et aérobie. Cette levure diploïde, se reproduit de façon asexuée par bourgeonnements multilatéraux d'une cellule mère (le blastospore) (**Graseret et al., 1996**) , Ce champignon est dimorphique. En effet, en fonction des conditions environnementales (de culture, de pH, de température) , il peut prendre une forme plus allongée, cylindrique, appelée mycélium ou pseudomycélium (**Sudbery et al., 2001**) . La forme blastospore, ronde ou ovale, mesurant de 2 à 4 µm avec parfois un bourgeon de formation. (**Figure 2**) . La forme pseudomycélium, mesurant de 500 à 600 µm de longueur et de 3 à 5 µm de largeur, composée d'un regroupement de cellules pour simuler un filament mycélien (**Sudbery et al., 2001; Sudbery et al., 2004**) . Chaque compartiment cellulaire est identique en longueur, contient la même quantité de matériel génétique, mais diffère du précédent en quantité de cytoplasme et de ses constituants. Aussi on trouve, La forme mycélium vrai (champignon filamenteux) spécifique de l'espèce *Candida albicans*, où la conversion d'une levure en filament mycélien passe par l'intermédiaire d'une structure appelée le tube germinatif. Cette forme favorise l'invasion des tissus et des organes de l'hôte (**Anofel et al., 2007**) . Un hyphe qui correspond à un allongement apical d'un tube germinatif avec formation de septa après chaque division cellulaire, en passant par le pseudo-hyphe qui résulte de l'accroissement polaire du bourgeon fille avec formation d'une constriction (**Kumamoto et al., 2005 ;Saville et al ., 2003**) .et des chlamydospores qui se sont formé dans un milieu pauvre en micro-aérobie avec une paroi très épaisse à l'extrémité de certaines hyphes ou pseudo-hyphe, qui sont des structures terminales ou latérales arrondies, mesurent deux fois la taille du blastospore. Les chlamydospores sont la forme de résistance de *Candida albicans* et participent à l'identification du champignon en laboratoire (**Cole et al., 1991**) .

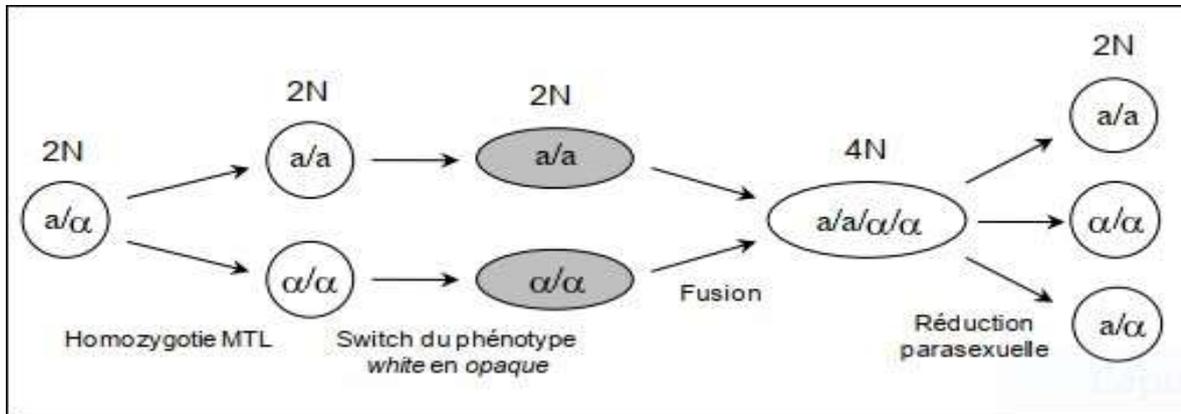


**Figure 2 :** Morphologie de *C. albicans*. L : blastospores et blastospores bourgeonnants, B : amas de blastospores, F : filaments mycéliens, C : chlamydospores caractéristiques de *C. albicans* (Segretain *et al.*, 1987) .

#### I.4. Conditions de croissance et reproduction

Croissance entre 20°C et 30° C pour la majorité des levures. Les espèces pathogènes sont capables de croître à 37 ° C, Ils vivent aux dépens de la matière organique préformée. Le passage des substances se fait par absorption (Koenig *H et al.*, 1995) . Comme chez toute cellule vivante, le fer et d'autres métaux lourds, constituent chez les champignons un facteur de croissance essentiel. Une surcharge en fer a été décrite au cours d'infections bactériennes mais aussi fongiques. En effet, la plupart des champignons (*Candida*, *Aspergillus*, *Mucor* ...) secrètent des sidérophores, composés de faible masse moléculaire, possédant une très haute affinité pour l'ion ferrique (Grillot *R et al.*, 1996) .

*C. albicans* est un champignon diploïde asexué. Mais depuis la découverte en 1999 du Mating Type Locus (MTL) (**Figure 3**) un cycle parasexuel a été établi comme possible modèle de reproduction sexuée de *C. albicans* (**Johnson et al., 2003**).



**Figure 3** : Reproduction sexuée chez *C. albicans* impliquant obligatoirement deux étapes, l'homozygotie du locus MTL (Mating Type Locus) et le Switch des cellules *white* en *opaque* (**Heitman et al., 2006**).

## I.5. Organisation cellulaire

### Les organites cytoplasmiques

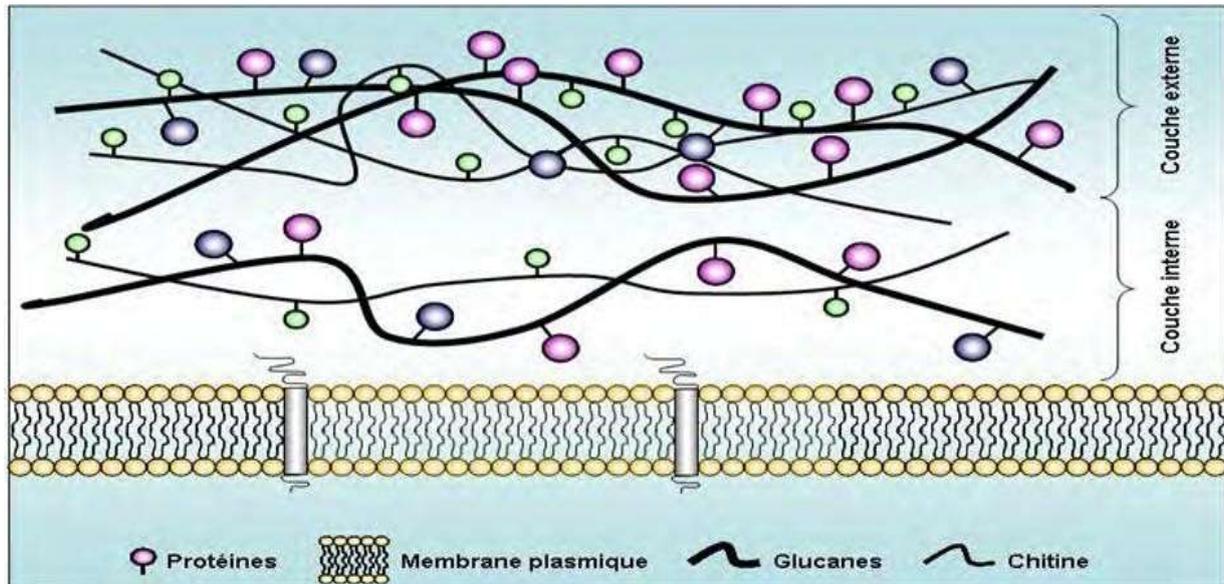
*Candida albicans* possède dans le cytoplasme tous les organites retrouvés dans les cellules eucaryotes à savoir : Un noyau, (**Chu et al., 1993**), un nucléole, un réticulum endoplasmique, un appareil de Golgi..., un système vacuolo-vésiculaire impliqué dans la synthèse de la paroi (**poulain et al., 1995**), qui sont des cibles des antifongiques à fin d'inhiber la synthèse des protéines (**Accoceberry et al., 2006 ; Papon et al., 2007**).

### Membrane plasmique

Elle possède deux feuilletts membranaires, elle ayant un rôle de transport actif d'acides aminés, d'oses et de différents ions, ainsi qu'un rôle passif dans la régulation de flux moléculaires, servant à maintenir la pression osmotique, le transport des molécules et de biosynthèse des constituants de la paroi, et elle contient des enzymes comme les chitines synthases, les glucanes synthases, les glycosyl et mannosyl transférases, les ATPases et les phospholipases (**Dupont et al., 1985**), et l'ergostérol qui a été ciblé par la nystatine dans les traitements antifongiques (**Accoceberry et al., 2006 ; Papon et al., 2007**).

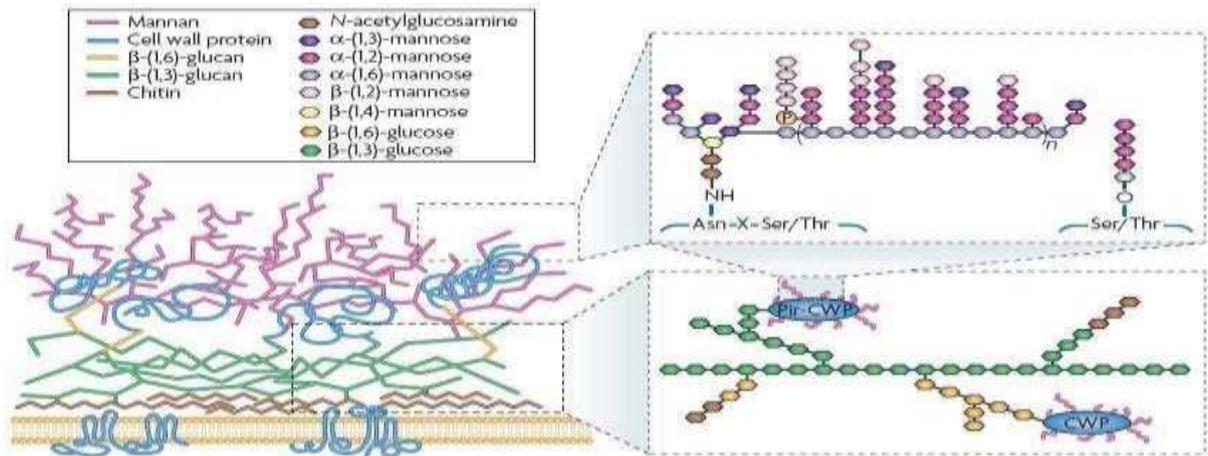
## La paroi

C'est le premier élément fongique reconnu par les phagocytes (**Figure 4**) . Elle joue un rôle de protection contre les attaques physico-chimiques de l'environnement et permet de résister aux variations de la pression osmotique. Elle est composée d'éléments structuraux et d'une matrice qui assurent une balance entre résistance et plasticité, 80 à 90% de la composition de la paroi de *Candida albicans*, représentée par des carbohydrates (**Lopez et al., 2004**) .



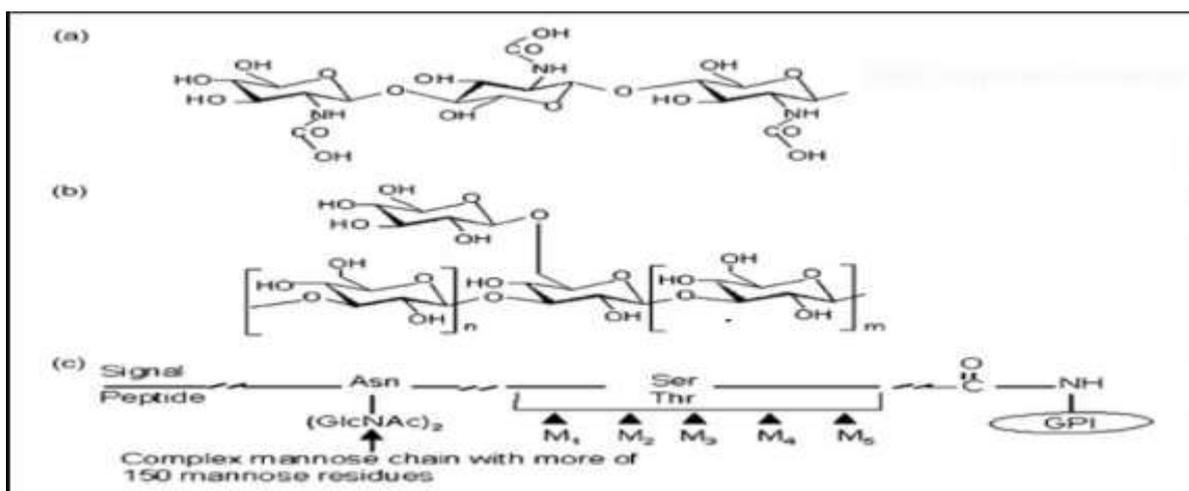
**Figure 4** : Organisation moléculaire de la paroi de *Candida albicans* (**Ruiz-Herrera et al., 2006**) .

Le composant essentiel de la paroi (**Figure5**) est le  $\beta$ -1,3 glucane lié covalamment à des  $\beta$ -1,6 glucanes et à la chitine (polymère de N acétylglucosamine lié en  $\beta$ -1,4) . Ces polymères forment des micro fibrilles liées par des liaisons hydrogènes, et se localisent dans les couches les plus basales de la paroi, notamment la chitine qui est proche la membrane plasmique.et les protéines glycosylées sont les constituant de la matrice (**Chauhan et al., 2002**) .



**Figure 5 :** Structure de la paroi de *Candida albicans*. Le schéma représente l'organisation des composants majeurs de la paroi. Les  $\beta$ -(1,3)-glucanes et la chitine (poly- $\beta$ -(1,4)-Nacetylglucosamine) sont les principaux composants structuraux et sont proches de la membrane plasmique. Les couches superficielles sont riches en protéines pariétales (CWP) mannosylées et liées aux glucanes (Netea *et al.*, 2008).

**La chitine et les  $\beta$ -glucanes :** Parmi les polysaccharide linéaire, la chitine (Figure 6) formé de plus de 200 à 400 unités de N-acetylglucosamine liées par des ponts  $\beta$ -1,4. Elle constitue 0,6 à 2,7% du poids sec de la paroi, elle est essentiel pour la survie et la morphologie de la cellule malgré sa faible quantité (Kapteyn *et al.*, 2000). C'est lui le responsable de la rigidité de la paroi, de bourgeonnement, réparation de la paroi qui permet de corriger les anomalies de structure des autres constituants et la formation des septa des hyphes. (Albrecht *et al.*, 2006).



**Figure 6 :** Structures chimiques de la chitine (a), des  $\beta$ -1,3/1,6 glucanes (b) et d'une protéine GPI (c). Les protéines GPI sont riches en résidus Sér/Thr, avec un ou plusieurs sites de N-glycosylation, indiquant que ces protéines pourraient être fortement glycosylées. Le domaine hydrophobe N-terminal (peptide signal) et le domaine C-terminal GPI sont notés (Ruiz *et al.*, 2006).

**Les mannoprotéines :** Les mannoprotéines occupent 30 à 40% de la paroi permettant à *C. Albicans* d'adhérer aux tissus de l'hôte (**Chaffin et al., 1998**). Elles participent au maintien du squelette cellulaire par leur association avec la chitine et les  $\beta$ -glucanes. On distingue deux types de protéines pariétales : Les protéines liées aux  $\beta$ -1,3 glucanes par l'intermédiaire d'une molécule  $\beta$ -1,6 glucanes via une ancre GPI (glycosylphosphatidylinositol), les protéines Pir branchées directement aux  $\beta$ -1,3glucanes.

Les mannoprotéines jouent un rôle enzymatique (hydrolases, lipases), permettant la digestion des substrats indispensable à sa croissance. Elles possèdent également une fonction majeure dans les processus de transition morphologique. (**Ruiz-Herrera et al., 2006**).

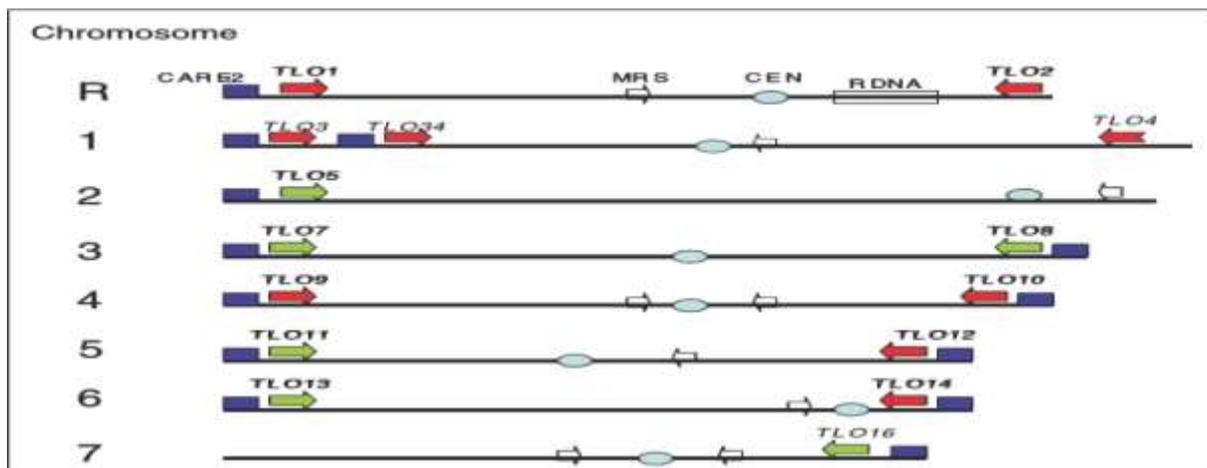
**Les lipides et glycolipides :** La paroi contient une composante lipidique qui occupe 7% de son poids sec, ceci regroupe les phospholipides, les triglycérides et les stérols (**Ghannoum et al., 1987**). Ces derniers ont un rôle dans la signalisation cellulaire et l'élaboration de la paroi. Le phospholipomannane est un glycolipide de structure originale dont la copule polysaccharidique présente exclusivement des  $\beta$ -1,2 oligomannosides, il a une structure hydrophile qui lui permettant de diffuser dans la paroi. (**Poulain et al., 2002**)

### **Le génome du *Candida albicans***

Le séquençage du génome de *C. albicans* a débuté dans les années 90 à l'Institut Sanger au Royaume Uni (**Tait et al., 1997**), avec la première description du chromosome 7 (**Chibana et al., 1998**).

Le génome de *C. albicans* a une taille de 15,845 méga bases (Mb) sous forme haploïde. Il est composé de 8 paires de chromosomes (**Figure 7**). Sept de ces chromosomes sont numérotés de 1 à 7 selon la décroissance de leur taille, de 3,2 Mb pour le Chr1 à 0,95 Mb pour le Chr7. Le chromosome R, qui contient l'ADN ribosomique (ADNr), possède une taille proche de celle du Chr1, mais qui peut naturellement varier selon le nombre de répétitions d'ADNr (de 25 à 175 répétitions en tandem) (**Jones et al., 2004; Van Het Hoog et al., 2007**). Chaque chromosome possède un petit centromère régional (3 à 5 Kb) et des télomères couvrant plusieurs centaines de paires de bases protégeant ses extrémités. Au niveau des extrémités télomériques se trouvent un ensemble de gènes appelés « TLO » (TLO1 à TLO16) qui ont un rôle dans la régulation transcriptionnelle des gènes impliqués dans l'adaptation chez l'hôte et la virulence (**Sullivan et al., 2015 ; Flanagan et al., 2018**).

En plus des répétitions d'ADNr présentes sur le ChrR, tous les chromosomes, à l'exception du Chr3, contiennent une à deux séquences MRS qui est composée d'unités répétitives allant de 50 à 130 kb (**Lephart et al., 2005**). On retrouve également d'autres types de séquences répétées dispersées dans le génome, résultant de la présence de transposons et rétrotransposons. En effet, *C. albicans* contient dans son génome des éléments transposables (TEs), qui sont des fragments d'ADN contenant plusieurs ORFs capables de se dupliquer et de s'insérer dans le génome par un mécanisme de transposition. Ces éléments peuvent se déplacer dans le génome et être transmis verticalement. Les TEs présents dans le génome de *C. albicans* sont essentiellement de type rétrotransposons, c'est à dire dont le mécanisme de transposition passe par une étape ARN et qui sont flanqués aux extrémités 5' et 3' de longues répétitions terminales que l'on appelle LTR. Il existe 34 familles distinctes de LTRs chez *C. albicans*. Ils appartiennent respectivement aux groupes Ty1/copia et Ty3/gypsy qui ont fait l'objet d'études approfondies chez *Saccharomyces cerevisiae* (**Zhang et al., 2014**). A noter que dans la plupart des cas ces LTRs ne sont pas fonctionnels (Solo LTRs ou fragments de LTRs) (**Zhang et al., 2014**).



**Figure 7 :** Représentation schématique des 8 chromosomes de *C. albicans*, incluant une représentation des structures majeures comme les centromères (CEN), les séquences répétées MRS (Major Repeat Séquence) et CARE-2, l'ADN ribosomique et la famille de gènes associés aux télomères « TLO » (TeLOmere-associated genes) (**Van het Hoog et al., 2007**).

Des expériences ont montré que l'expression hétérologue de gènes *ALS* de *C. albicans* chez *Saccharomyces cerevisiae*, levure non adhérente, lui permettait d'adhérer à des matrices protéiques extracellulaires et aux cellules endothéliales (**Fu et al., 1997**). Ces découvertes ont montré que le domaine N-terminal, possédant un motif immunoglobuline-like, est responsable

## *Chapitre I : Les espèces du genre Candida.*

---

De ces interactions. Une étude sur modèle murin de candidémie a par ailleurs conclu que Als1 est une protéine essentielle à la virulence de *C. albicans* (**Calderone et al., 2001**) .

*Candida albicans* peut subir des changements du nombre du chromosome qui se présente par une aneuploïdie qui est une sorte d'altérations qui pouvait avoir recours à un cycle de reproduction parasexuel et à l'issue de cette étape certaines cellules peuvent rester aneuploïdes. L'analyse d'isolats de divers champignons pathogènes comme *C. glabrata*, *Cryptococcus neoformans* et *Cryptococcus gattii* a montré que ces événements d'aneuploïdie sont répandus chez ces organismes qui possèdent la capacité de supporter des changements drastiques au sein de leur génome (**Hirakawa et al., 2015**) .

Le passage de l'état saprophyte à l'état pathogène chez les levures *candida albicans* dépend de plusieurs mécanismes de pathogénicité environnementale ainsi de sa propre morphologie plus précisément la paroi qui contient des mannoprotéine essentielle dans l'adhérence à la cellule hôte, et c'est ce que on va voir dans le deuxième chapitre.

## **II.1. Mécanismes de pathogénicité**

*Candida albicans* est saprophyte, elle devient pathogène s'il elle est retrouvée en grande quantité. La pathogénicité de *Candida albicans* est favorisée par des facteurs liés aux statuts immunologique et physiologique de l'hôte, et par des facteurs liés au microorganisme. Une diminution des défenses de l'hôte qui modifie l'équilibre de commensalisme au profit de la levure, et entraîne le renversement du stade de colonisation à celui de l'infection provoque des infections candidosiques. Ces infections sont dues à des modifications du pH et de l'environnement microbien, et une insuffisance des défenses de l'hôte dans les cas où les patients suivent la chimiothérapie et l'antibiothérapie à longue durée, (**Lagan et al., 2007 ; Caraes et al., 2016**) .

Les étapes de l'installation de *Candida albicans* chez son hôte peut se résumer comme suivant :

**1 /-Adhérence et colonisation** : Les levures, en particulier *C. albicans*, sont en compétition dans le tube digestif avec la flore bactérienne de celui-ci. La colonisation est la conséquence de modifications écologiques de la flore induites par l'administration d'antibiotiques par exemple, qui entraînent la prolifération des *Candida* à la surface des muqueuses (**Eggimann et al., 2002**).

**2/-Invasion au niveau des tissus** : la capacité d'infiltration de l'épithélium par les *Candida* résulte d'une altération de la muqueuse (chirurgie, chimiothérapie, dispositif intravasculaire). Une infection localement invasive peut alors se développer (**Eggimann et al., 2002**) .

**3/-Multiplication et survie chez l'hôte** : l'accès aux vaisseaux permet aux levures de disséminer à l'occasion d'une diminution de l'immunité même transitoire. Il existe de nombreux organes où les *Candida* peuvent se réinstaller à la suite de la phase septicémique : la rate, le foie, le rein, les os, la rétine (**Dromer et al., 2003 ; Delaloye et al., 2014**) .

Le passage de l'état commensal à l'état pathogène est donc le plus souvent lié à une défaillance des systèmes de défense de l'hôte. *C. albicans* est capable de survivre comme commensal dans plusieurs sites anatomiques, chacun présentant ses propres pressions environnementales. Ceci explique les manifestations cliniques très diverses causées par ce champignon (**Morgan et al., 2005; Tortorano et al., 2006**) .

## II.2. Les facteurs de virulence

### II.2.1. Dimorphisme ou filamentation

La forme levure est la forme saprophyte, et vit en symbiose avec l'organisme hôte, alors que la forme mycélienne est la forme parasite et pathogène, ce qui rend ce dimorphisme un facteur essentiel de la virulence (**Figure 8**). Cette transition levure-mycélium dépend de facteurs environnementaux, tels que la température stimulée à 37°C par le sérum à pH neutre et la source de carbone (**Odds *et al.*, 1994 ; Lo *et al.*, 1997**). La protéine Efg1p tient un rôle majeur dans le contrôle de cette transition. C'est Grâce à la forme mycélienne que *C. albicans* échappe aux macrophages lors de la phagocytose. Un double mutant *atc1Delta/atc1Delta* dont la capacité à former des hyphes est réduite est moins virulent que les souches parentales et hétérozygotes dans un modèle murin de candidose systémique (**Gozalbo, *et al.*, 2004**).

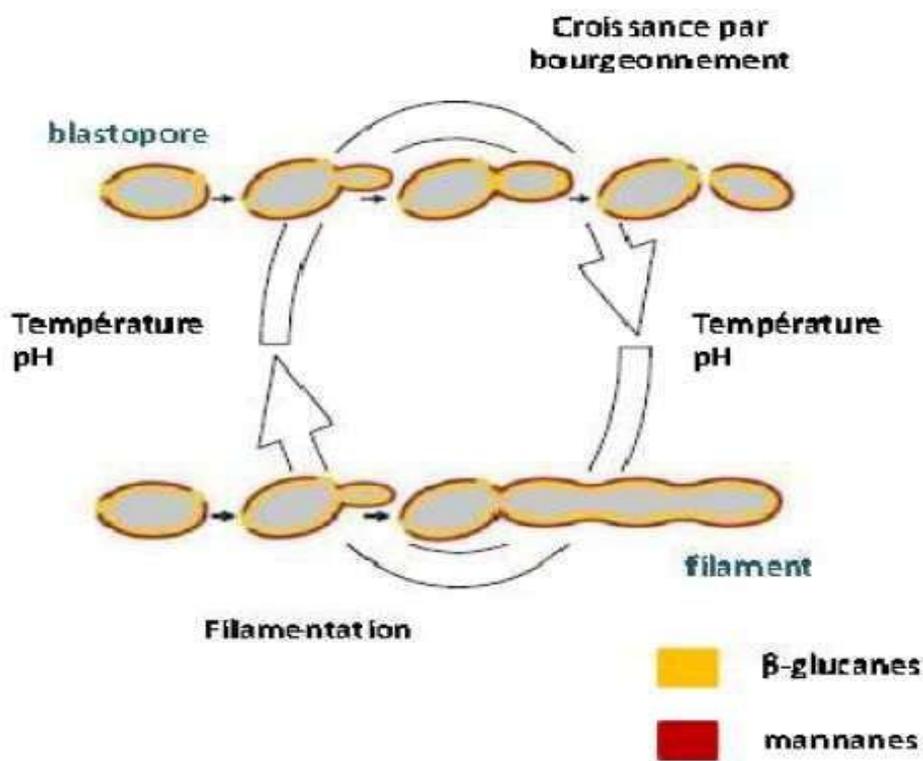


Figure 8 : Dimorphisme de *Candida albicans* (Goodridge *et al.*, 2009)

### II.2.2. Adhésines de surfaces

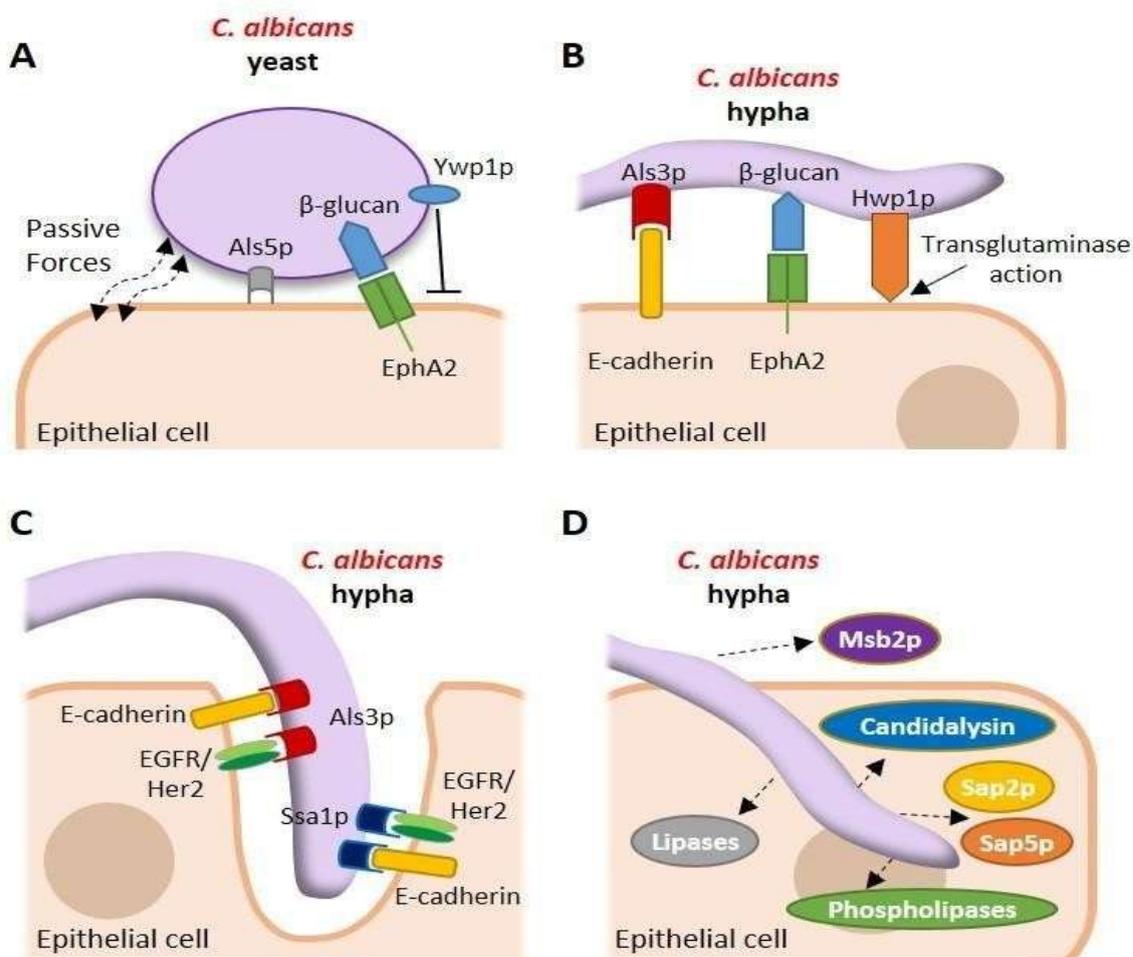
L'une des étapes importante lors de l'infection et la colonisation par *C. albicans* est son adhérence aux cellules et tissus de l'hôte. En effet les adhésines de surface sont des mannoprotéines de différents types (**Tableau II**) : protéines Als (agglutin like sequence) a été mise en évidence, particulièrement les adhésines Als1p, Als3p et Als5p permettant l'adhérence de *C. albicans* aux cellules endothéliales vasculaires et aux cellules épithéliales buccales. L'adhésine Hwp1 (les protéines spécifiques filaments ou *hyphal wall protein*) de *C. albicans* s'est également révélée importante lors d'infections des muqueuses buccales et œsophagiennes). L'adhésine Camp65p jouerait un rôle crucial lors d'infection vaginale ainsi que dans l'adhérence à un support inerte. Par ailleurs le gène HYR1 régulé lors de la transition morphologique entre la phase blastospore et la phase mycélienne, ce gène HYR1 est induit spécifiquement en réponse à la germination. Il présente un cadre de lecture ouvert de 2810 Pb codant pour 937 acides aminés et pour une masse totale de 94,1 kDa. Cette protéine compte 17 sites potentiels de glycosylation, un domaine riche en sérine/thréonine et pourrait avoir une ancre GPI. Cette protéine est également spécifique de la phase mycélienne de *C. albicans* (**Bailey et al., 1996**).

**Tableau II** : quelque adhésines de *Candida albicans* intervenant dans son adhésion aux cellules hôtes (**Baldo et al., 2007**)

Adhésines	Cellules hôtes
Als1p, Als3p et Als5p	Cellules endothéliales et vasculaires. Cellules épithéliales buccales.
Hwp1	cellules de muqueuse buccale et œsophagienne.
Camp65p	Cellules épithéliales vaginales.
Les lectines	Cellules contenant du fucose ou du N-Acétyle-D-glucosamine.
Les fibrilles	Cellules buccales (les récepteurs lipidiques).

Les intégrines, les lectines de la paroi fongique se lient à des glycoprotéines de surface des cellules épithéliales, contenant du fucose ou de la N-acétyl-D-glucosamine, et des protéines RGD (présentant une séquence consensus Arginine, Glycine, Acide aspartique). Ces différentes molécules sont capables de se fixer sur les protéines de la matrice tell que le collagène, la fibronectine ou la laminine. Certaines jouent le rôle de ligands pour les cellules épithéliales de l'hôte ou pour la fraction C3 du complément (**Hoyer et al., 1999 ; Hoyer et al., 2001**).

Parmi ces mécanismes on trouve l'adhérence de *Candida albicans* avec la cellule hôte par l'adhésine Als5p (**Figure 9**).



**Figure 9** : Interactions de *Candida albicans* avec les cellules épithéliales de l'hôte (**Spyridoula-Angeliki et al., 2019**).

Les cellules de levure *C. albicans* utilisent les forces passives de l'attraction électrostatique et des facteurs spécifiques du génome, tels que la séquence de type agglutinine 5 (Als5p) pour adhérer aux cellules épithéliales. Le bêta-glucane en phase de levure est reconnu par le récepteur de reconnaissance de formes non classique EphA2 au cours de cette interaction initiale. Ywp1p est exprimé au cours de la croissance en phase de levure et possède des propriétés antiadhésives. Un récepteur hôte pour Ywp1p n'a pas encore été identifié. Une fois attaché à la surface de la muqueuse, la transition vers la morphologie des hyphes entraîne l'expression d'adhésines supplémentaires, notamment Als3p et Hwp1p, qui consolident davantage l'adhésion épithéliale en interagissant avec la E-cadhérine et en agissant comme substrat pour les enzymes transglutaminase hôtes, respectivement. Le bêta-glucane hyphal est également reconnu par EphA2 lors de cette adhérence renforcée. L'internalisation épithéliale des hyphes de *C. albicans* est médiée par les invasines Als3p et Ssa1p qui interagissent avec la E-cadhérine et un complexe de récepteurs hétérodimériques comprenant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et Her2 (EGFR/Her2). *C. albicans* reste passif pendant ce processus d'endocytose induite par un agent pathogène, mais peut également franchir les barrières muqueuses directement par pénétration active. Au contact de la surface muqueuse, *C. albicans* sécrète un arsenal de facteurs de virulence, notamment la toxine peptidique candidalysine, des protéinases aspartiques sécrétées (SAP), des lipases et des phospholipases qui facilitent la pathogénicité. Msb2p est libérée dans l'environnement extracellulaire pour contrecarrer l'activité de nombreux peptides antimicrobiens de l'hôte (Spyridoula A *et al.*, 2019).

### **II.2.3. Variabilité phénotypique ou switching**

Le switching est une seconde forme de transformation cellulaire de *C. albicans*, qui aboutit à une grande variabilité du phénotype exprimé. Il implique la régulation coordonnée de nombreux gènes et concerne des caractères très différents comme l'aspect morphologique des colonies, la taille de la cellule fongique, la structure antigénique de la paroi, la sécrétion de protéases aspartiques, l'adhérence, la virulence et la sensibilité aux antifongiques. Ce mécanisme permet une sélection rapide du phénotype le mieux adapté au site de l'infection et à la réponse de l'hôte (Bouchara *et al.*, 1990 ; Perez *et al.*, 1999). *C. albicans* est capable de changer son phénotype en transformant l'aspect de ces colonies (Soll *et al.*, 1992). En effet, un changement réversible s'opérant fréquemment s'effectue pour mener dans 99,9% des cas à un phénotype standard dit « Smooth » (colonies blanches), et dans 0,001% à un phénotype original dit « opaque » (grandes colonies grises). (Slutsky *et al.*, 1987). Le phénotype « opaque » présente des différences au

Niveau des propriétés de surface, de l'expression de certains gènes codant pour des molécules considérées comme facteur de virulence, ou impliqués dans la susceptibilité aux antifongiques azolés et à la sensibilité accrue à la température. Le régulateur le mieux caractérisé dans la morphogénèse des formes mycéliennes est le facteur de transcription Efg1p de type « hélice-boucle-hélice ». Des mutants *efg1/efg1* sont incapables de se filamenter, et les gènes spécifiques de l'hyphes ne sont pas induits (Stoldt *et al.*, 1997) .

#### **II.2.4. Les enzymes hydrolytiques et autres protéines**

La sécrétion d'enzyme hydrolytiques au cours de l'infection favorise la virulence en dégradant les surfaces des muqueuses de l'hôte ainsi que ses défenses immunitaires (Schallerb *et al.*, 2005) . Ces enzymes sont des aspartyl protéinases (Saps) , des phospholipases et des lipases (Ghannoum *et al.*, 2000 ; Monod *et al.*, 2002) .

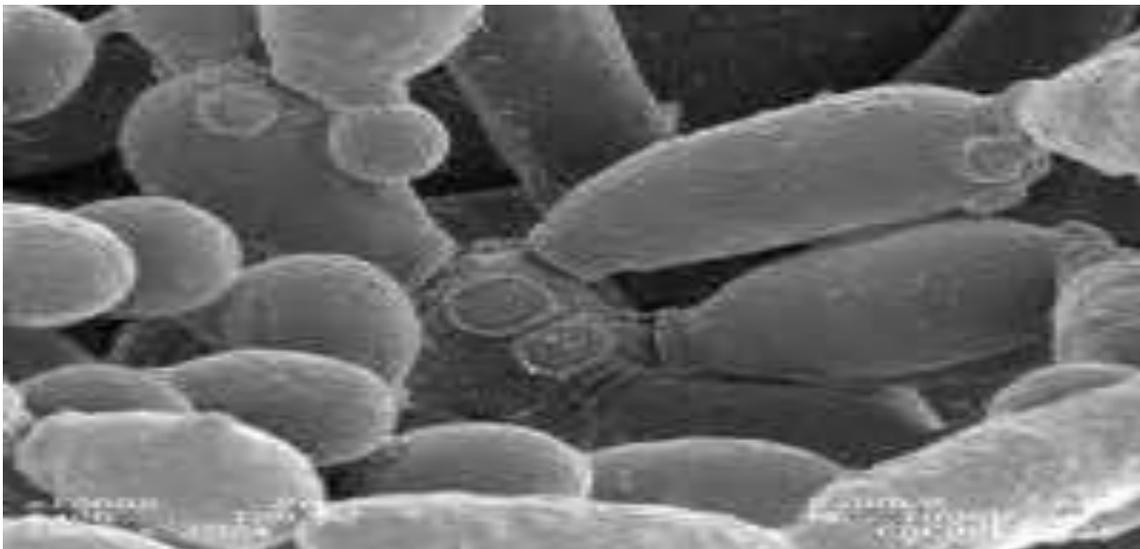
**Les lipases** : sont caractérisées par leur capacité à catalyser l'hydrolyse des liaisons ester des mono-, di- et triacylglycérols et même des phospholipides. Ces protéines sont codées par une famille de gènes constituée d'au moins dix membres (LIP1-10) , elles étaient impliquées dans la pathogénèse de *C. albicans* (Gacser *et al.*, 2007; Paraje *et al.*, 2009) .

**Les Phospholipase** : sont des enzymes ayant la capacité d'hydrolyser une ou plusieurs liaisons ester des glycérophospholipides. Les différentes sous-classes de phospholipases ont été caractérisées chez *C. albicans* : PLA, PLB, PLC et PLD. La principale activité phospholipasique est attribuée à PLB. Ces phospholipases (A, B, C et D) facilitent la pénétration de *C. albicans* en altérant la membrane cellulaire (formation de pores dans la membrane) (Borg V *et al* 1999 ; Hube *et al* , 2000) .

**Les aspartyl protéinases** : Cette famille comporte dix membres dont les Sap1-8, sécrétées dans l'espace extracellulaire et les Sap9-10, attachées à la paroi par une ancre GPI. Jouent un rôle essentiel dans la phase d'adhérence, Sap2 est impliquée dans la dégradation de la matrice extracellulaire et les protéines de surface de l'hôte telles que le collagène, la laminine, la fibronectine ainsi que des protéines inflammatoires telles que la lactoferrine, les IgA, les Saps interviennent après la phagocytose en altérant les propriétés fongicides des macrophages par une action sur les enzymes clés du métabolisme oxydatif. (Barrett B *et al.*, 1985 ; (Kaminishi *et al.*, 1995) .

### **II.2.5. La Formation du biofilm**

Le biofilm (**Figure 10**) est un amas de microorganismes adhérant à un support, enrobés d'une matrice exo polysaccharidique. Les biofilms se constituent sur toute interface solide/liquide et sur les tissus vivants. Ils constituent une barrière protectrice pour le tissu sous-jacent contre les agressions physiques, chimiques, thermiques et biologiques. Par contre lorsque l'organisme s'affaiblit et que ses défenses sont perturbées, les biofilms peuvent être des réservoirs microbiens à l'origine d'infections. La structure d'un biofilm est tout à la fois hétérogène, micellaire, filtrante, évolutive (**Ramage et al., 2005**) . Les dispositifs médicaux, tels que les prothèses, les implants, les tubes endo-trachéaux, les pacemakers, et les cathéters des espèces du genre ont tous été identifiés comme pouvant être le support de colonisation et de biofilm par *Candida*. L'élaboration de biofilm sur ces dispositifs entraîne une augmentation de la résistance aux antifongiques. Il est un réservoir continu d'infection, capable de résister aux défenses immunitaires de l'hôte. Différents mécanismes peuvent être responsables de cette résistance intrinsèque : la haute densité cellulaire dans le biofilm, les effets de la matrice du biofilm, la diminution du taux de croissance et limitation des nutriments, l'expression de gènes de résistance (les pompes à efflux) et la présence de cellules persistantes. Les hyphes sont responsables de l'architecture et tiennent une place importante dans le biofilm (**Uppuluri et al., 2009**) .



**Figure 10:** Formation de biofilm chez *Candida albicans* (**Hawser et al., 1995**) .

On distingue quatre étapes dans l'évolution d'un biofilm :

**La phase d'adhésion** : elle comprend deux étapes successives, une première réversible et une deuxième irréversible. L'adhésion réversible est l'attachement initial à la surface est souvent faible. La blastopore adhéree peut être facilement détachable de la surface et reprend son statut planctonique libre .Par contre , l'adhésion irréversible s'effectue quand La blastopore adhère fortement à la surface sans se détacher (**Baillie et al., 1999**) .

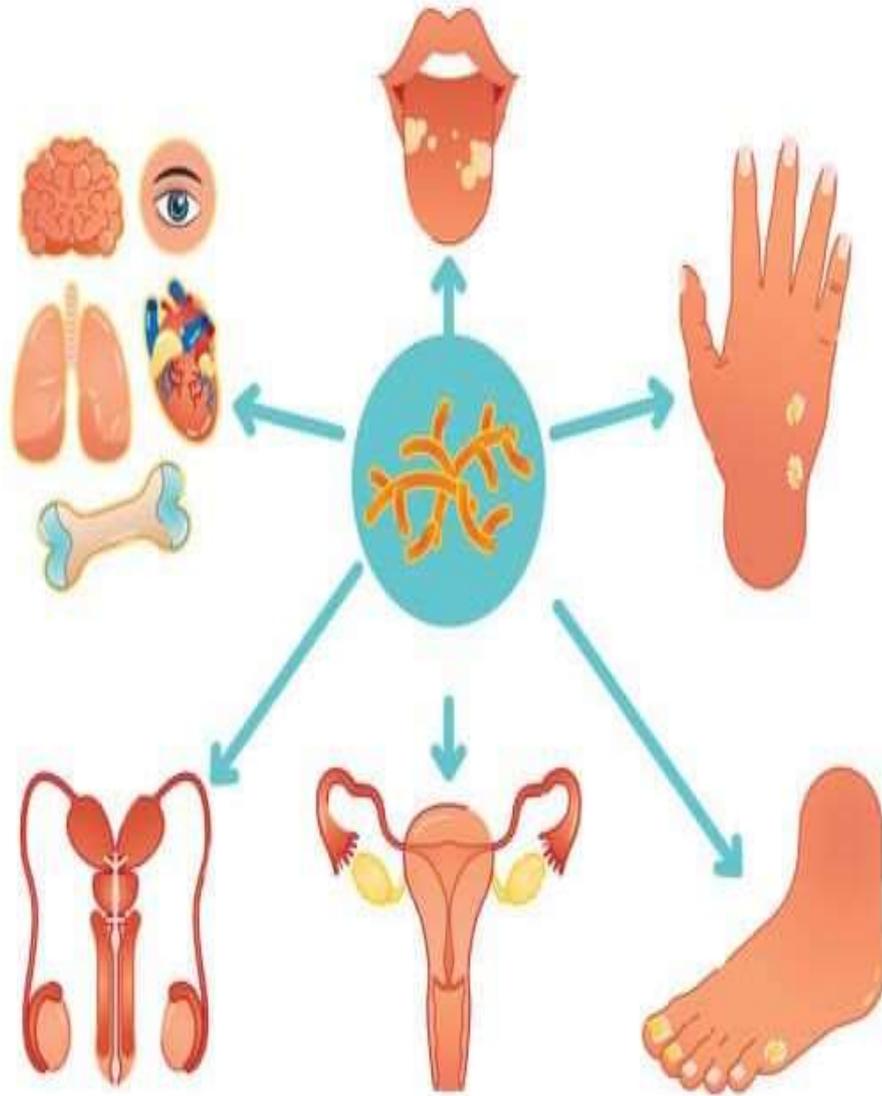
**La Phase intermédiaire** : Elle est caractérisée par la formation d'une couche basale de micro-colonies, la production et l'émergence de la matrice extracellulaire qui apparait comme un voile couvrant les micro-colonies de Candida (**Jabra R et al., 2004**) .

**La phase de maturation** : au cours de cette phase la quantité du matériel extracellulaire augmente avec le temps d'incubation, jusqu'à ce que la levure soit complètement enfermée dans la matrice extracellulaire, Il existe une quatrième phase qui correspond à la dispersion et la diffusion des cellules filles de biofilms (**Baillie et al., 1999; Al- Fattani et al. , 2006**) .

### **II.3. Les Candidoses**

La candidose est le nom générique donné aux maladies provoquées par des levures du genre *Candida*. Ses synonymes sont : candidiase, moniliase, moniliose (**Born et al., 2013**) . Les candidoses sont les infections à champignons levuriformes les plus fréquentes et qui se développent en faveur de la chaleur et de l'humidité. Elles se manifestent aux mêmes endroits que les dermatophytoses, mais il existe aussi des formes buccales, génitales et systémiques (**Calderone et al., 2001**) . Ces candidémies peuvent être d'origine endogène ou exogène, La majorité se développe à partir de souches endogènes dont le patient est porteur (**Stephan et al., 2002**) . Leur fréquence a doublé entre les années 80 et 90. Elles représentent plus de 80% des infections à levures. Parmi les candidoses, l'infection par *Candida albicans*, commensal du tractus digestif humain, est la plus commune et représente plus de 60% des levures isolées chez l'Homme. Ainsi, *Candida albicans* est responsable d'infections qui, par leur fréquence et leur gravité, se situent au premier rang des infections fongiques (**Body et al., 2002 ; Samaranayake et al., 2002**) .

**II.3.2. Les types des candidoses**



Au niveau clinique, Les formes des candidoses sont très variées (**Figure11**). Elles Peuvent être classées en deux grands types: les candidoses superficielles et les candidoses profondes (**Tableau III**).

**Figure 11** : Les différentes types de candidoses

**Tableau III** : les différents types des candidoses et leur localisation (BENDEL C *et al.*, 2003 ; ASHMAN R, 2005 ; HABASSE D *et al.*, 2006 ; Monge *et al.*, 2006).

type des candidoses	Devisions		Localisation
Candidoses Superficielles	Candidose Des muqueuses	oropharyngées	-observé chez l'enfant -sur la muqueuse buccale.
		Candidose digestive	-sur tout le tube digestif de l'estomac jusqu'au colon
		Candidose génitales	-due à C. albicans (80 %) et à C. glabrata (20 %) -surviennent dans la seconde partie du cycle menstruel et pendant la grossesse
	Candidose cutané et unguéals	Intertrigo	- mains et plus rare aux pieds - il s'agit d'un érythème suintant, avec sensation de cuisson, douloureux, débutant au fond du pli puis qui s'étend.
		onyxisperionyxis	- plus fréquentes aux mains qu'aux pieds - débute par une atteinte des tissus péri-unguéaux qui se traduit par une tuméfaction tendue
Candidoses Profondes	Candidose Systémique		- identifiée dans plusieurs sites non contigus  - se manifestent par des manifestations cutanées considérées comme des métastases
	Candidose hépatosplénique		- chez des patients ayant une leucémie aiguë.

### II.3.3. Les facteurs de risque d'infection candidosique

Le champignon pathogène opportuniste *C.albicans* exprime de nombreux facteurs qui contribuent à sa virulence. Sa capacité d'adaptation qui est liée à sa variabilité structurale et antigénique ne considère que la capacité d'adhérer aux composés de l'hôte, le dimorphisme et la sécrétion de protéases et de phospholipases soit les trois facteurs de pathogénicité principaux chez *C.albicans* (Calderone *et al.*, 2001) .

Il existe de nombreux facteurs pour le développement des candidoses et des candidémies. Repartis dans le (Tableau IV) en facteurs majeur et facteurs mineur, ces facteurs peuvent être intrinsèques et extrinsèques. Les facteurs intrinsèques (la colonisation) : c'est le facteur de risque principal ; l'antibiothérapie, la neutropénie/immunodépression (sida) ; l'hémopathie maligne/cancer ; les traumatismes ; l'influence rénale ; l'âge extrême ; le faible poids à la naissance ; et le nouveau-né prématuré. D'autre part les facteurs extrinsèques sont (la chirurgie (digestive principalement)), l'iatrique (antibiotique, prophylaxie par antifongiques, corticostéroïdes), l'chimiothérapie, l'épuration extra-rénale, le dispositif implantables ou matériels, la ventilation mécanique, la nutrition parentérale, et la durée d'hospitalisation (Chevaux *et al.*, 2002 ; Daouameur *et al.*, 2009) .

**Tableau IV : Facteurs de risque des condidoses (Fraser *et al.*, 1992).**

<i>Facteurs majeurs</i>	<i>Facteurs mineurs</i>
Colonisation de sites corporels multiples.	Ages extrêmes (nouveaux nés et vieillards)
Antibiothérapie à large spectre préalable ou concomitante.	Co-morbidité (diabète, insuffisance rénale)
Brulures étendues (>50%)	Multiples accès vasculaires
Perforation digestive.	Séjour prolongé en réanimation (> 7jours)
Chirurgie abdominale majeure.	Ventilation mécanique
Chirurgie de l'appareil urinaire (endoprothèse)	Corticothérapie
Traumatisme majeur	Altération sévère du transit
Nutrition parentérale	
Neutropénie Dialyse, Hémodialyse	

*C. albicans* possède de nombreux facteurs de virulence ayant une place essentielle dans l'infection de l'hôte. Cependant, le statut immunologique tient une part non négligeable dans la maladie. Le développement de l'infection par *C. albicans* dépend de l'équilibre entre le statut immunologique de l'hôte et les facteurs de virulence exprimés par le champignon.

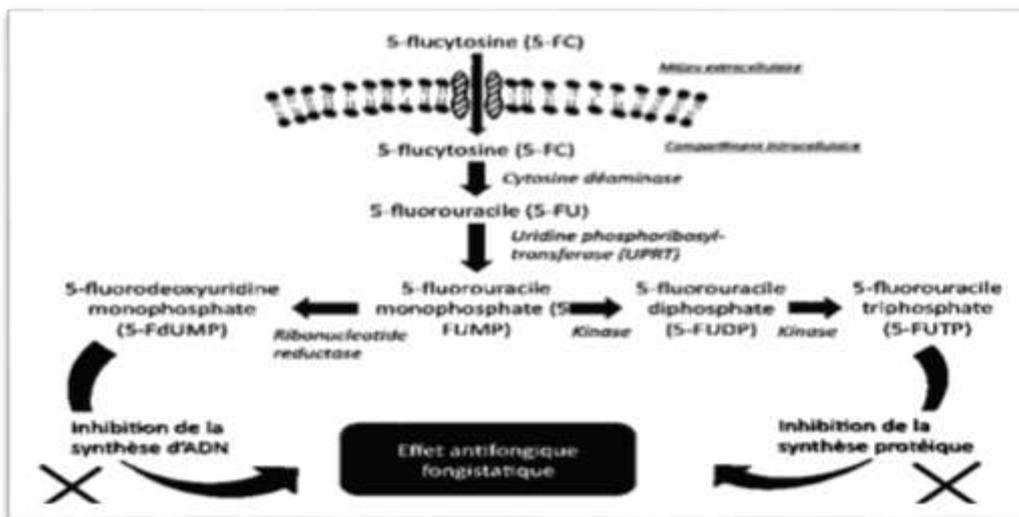
La colonisation asymptomatique au *C. albicans* ne nécessite pas de traitement particulier, mais une attention régulière doit y être portée lorsqu'il s'agit d'un patient dont le système immunitaire est affecté (**Martino et al., 1994**). Par contre, quand des symptômes se manifestent et qu'ils sont clairement associés à une infection fongique, celle-ci doit être traitée. Un traitement antifongique a pour objectif d'éliminer ou d'empêcher la prolifération des mycètes causant l'infection. La plupart du temps, une substance pharmacologique sera administrée au patient. Dans les sections suivantes, on décrira les agents antifongiques qui sont approuvés pour le traitement des mycoses chez l'humain et leur mécanisme d'inhibition, avec une attention particulière à ceux qui sont couramment utilisés pour traiter les candidoses.

### III.1. Traitements antifongiques

Les fongicides sont des médicaments possédant la capacité de traiter les infections causées par des champignons microscopiques et levures, en cas de *Candida albicans*, les principaux antifongiques à appliquer agissent par :

#### III.1.1. Inhibition de la synthèse protéique : les pyrimidines Fluorées

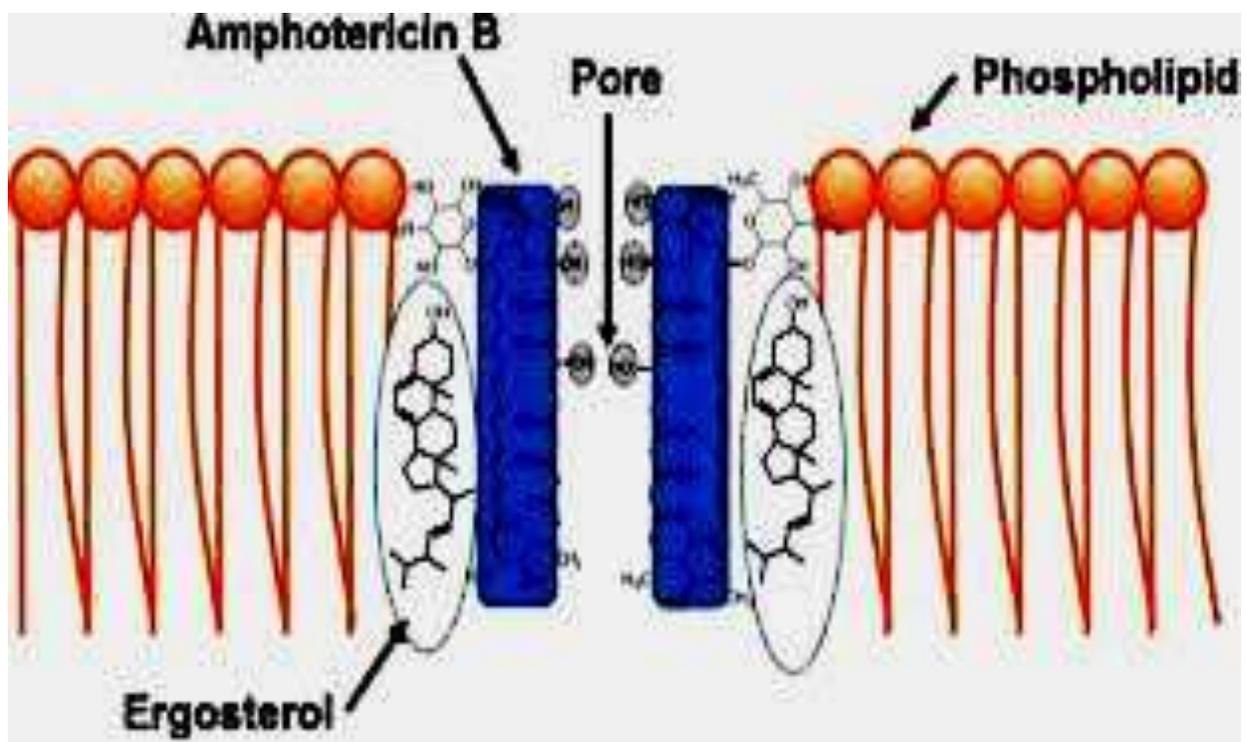
La flucytosine est un analogue fluoré de la cytosine. C'est une prodrogue qui est transportée dans la cellule fongique par une cytosine perméase. C'est un véritable produit toxique, qui exerce son action antimétabolique selon deux voies : transformé en 5-fluorodéoxyuridine monophosphate, qui inhibe la thymidylate synthétase, enzyme nécessaire à la synthèse de thymidine et donc à la réplication de l'ADN ; transformé en 5-fluorouridine triphosphate, il inhibe la synthèse protéique en s'incorporant à l'ARNm à la place de l'uridine (**Figure 12**) (Accoceberry *et al.*, 2006 ; Papon *et al.*, 2007) .



**Figure 12** : Mécanisme d'action de la flucytosine et principaux gènes et enzymes impliqués (Accoceberry *et al.*, 2006) . 5-FC : Flucytosine (5-fluorocytosine) ; 5-FU : 5-fluorouracile ; 5-F(d) UMP : 5-fluorodéoxyuridine monophosphate ; 5-FUTP : 5-fluorouridine triphosphate (Accoceberry *et al.*, 2006 ; Papon *et al.*, 2007) .

### III.1.2. Altération des stérols de la membrane cellulaire fongique : Les polyènes et les azolés

Produite par *Streptomyces nodosus*, l'amphotéricine B est active sur pratiquement tous les champignons. Après plus de 50 ans d'utilisation, ce polyène reste un antifongique de référence (**Figure 13**). Il a une action fongicide *in vitro*. L'amphotéricine B se lie de façon covalente à l'ergostérol pour former des pores dans la membrane plasmique à travers lesquels les électrolytes vont transiter de façon incontrôlée et provoquer la mort du champignon. La fréquence de résistance est faible (Accoceberry *et al.*, 2006) . Cependant, l'amphotéricine B est particulièrement difficile d'utilisation en pratique clinique à cause de sa toxicité rénale et des troubles métaboliques associés qui concernent jusqu'à 80% des patients (**Figure 13**) .



**Figure 13:** Schéma simplifié de la voie de biosynthèse de l'ergostérol à partir de l'acétyl-CoA et de ses possibles ramifications. Les numéros correspondent aux principaux gènes *ERG* qui peuvent être impliqués dans la résistance à l'amphotéricine B et aux azolés. *ERG2* : "8,7 isomérase ; *ERG3* : "5,6 désaturase ; *ERG5* : C22 stérol désaturase ; *ERG6* : C24 stérol méthyl transférase ; *ERG11* : C14- $\alpha$ -déméthylase. (Accoceberry *et al.*, 2006) .

### III.1.3. L'activité thérapeutique des azolés est fongistatique

Elle résulte de l'inhibition du CYP450 fongique qui catalyse la déméthylation du 14- $\alpha$ -lanostérol, qui est une phase essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol fongique (**figure 14**). Qui entraîne par la suite une accumulation de 14- $\alpha$ -méthylstérol associée à une diminution de l'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique qui conduit à une inhibition de la croissance fongique.

Sur le plan moléculaire, un des atomes d'azote se lie à l'atome de fer de l'hème situé au niveau du site actif du CYP51 fongique, inhibant de manière irréversible l'activité de ce cytochrome. Mais aussi Certains azolés présentent un mode d'action complémentaire, susceptible d'élargir leur spectre d'action. Le choix du traitement doit se faire selon la nature et la sensibilité de l'agent pathogène, le spectre d'action du médicament, l'état clinique du patient, les comédications susceptibles d'interférer avec l'antifongique.

Au cours des infections systémiques impliquant des agents pathogènes rares et en cas d'échec thérapeutique, un antifongogramme est recommandé pour déterminer le germe. Il sera accompagné de l'identification d'espèce et pourra conduire au choix de la molécule au rapport efficacité/coût le plus favorable.

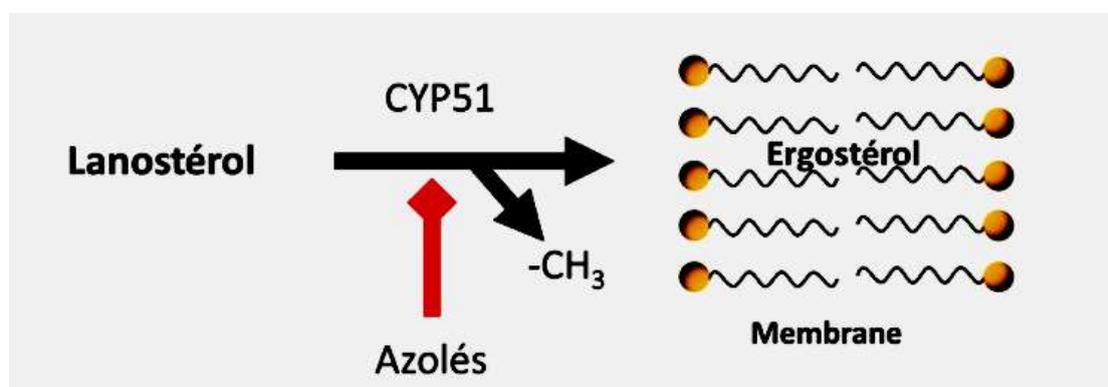
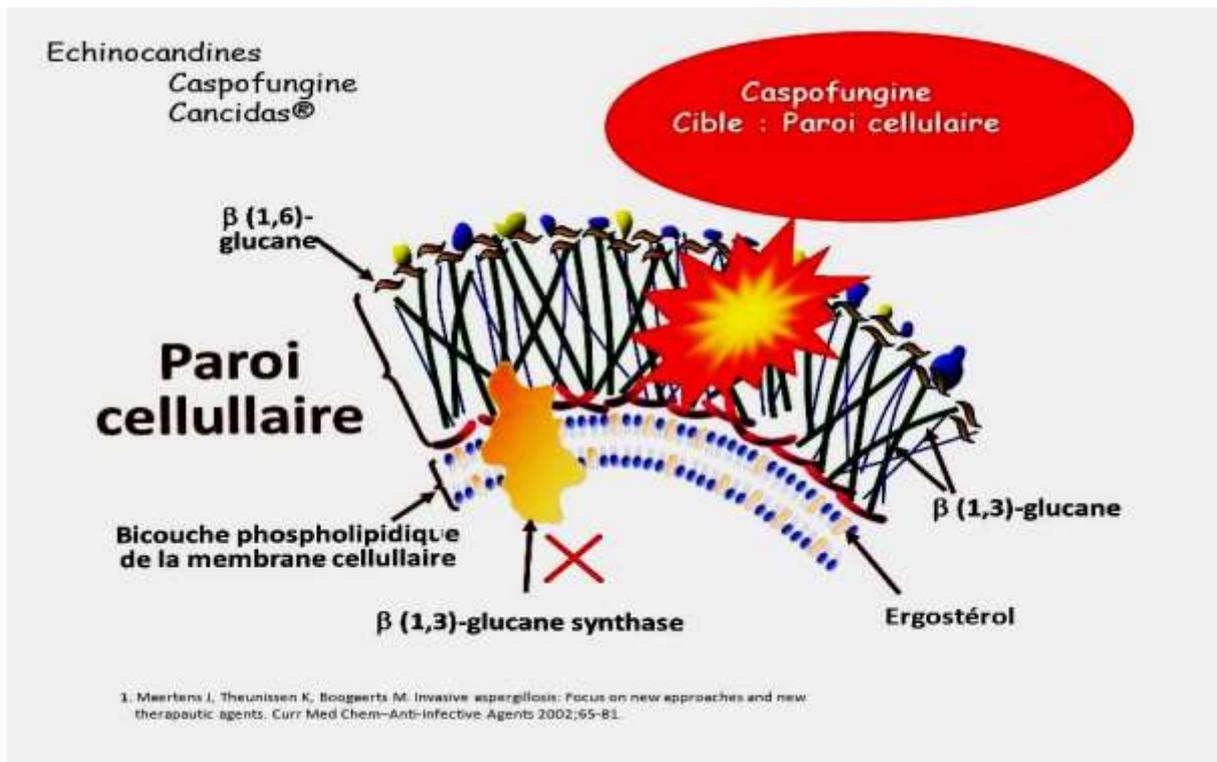


Figure 14: Mécanisme d'action des antifongiques azolés.

### III.1.4. Altération de la paroi fongique : les échinocandines ou Lipopeptides

Les échinocandines représentent une nouvelle classe d'agents antifongiques administrés par voie parentérale. Elles inhibent la glucane synthase, responsable de la synthèse du  $\beta$ -(1,3)-D-glucane, constituant majeur de la paroi fongique (**Figure 15**), qui entraînent un déséquilibre osmotique, puis finalement sa lyse. La caspofungine et la micafungine sont les seules molécules commercialisées en France ; elles dérivent respectivement de produits de fermentation de *Glarea lozoyensis* et de *Coleophoma empetri*. Les échinocandines sont fortement liées aux protéines plasmatiques et elles possèdent une activité fongicide *in vitro* sur *Candida spp* (**Datry et al., 2006**).



**Figure 15 :** Mode d'action des échinocandines. Les échinocandines (en rouge) bloquent la- $\beta$ (1,3) -D-glucane synthase (en beige), un complexe enzymatique responsable de la polymérisation des chaînes de- $\beta$ (1,3) -D-glucanes (en vert) de la paroi fongique. L'intégrité de la paroi recouvrant normalement la bicouche phospholipidique membranaire s'en trouve altérée, entraînant la mort du champignon.

## III.2. Résistance aux antifongiques

La virulence des *Candida spp.* Est également favorisée par l'acquisition de mécanismes de résistance aux antifongiques, La résistance peut provenir :

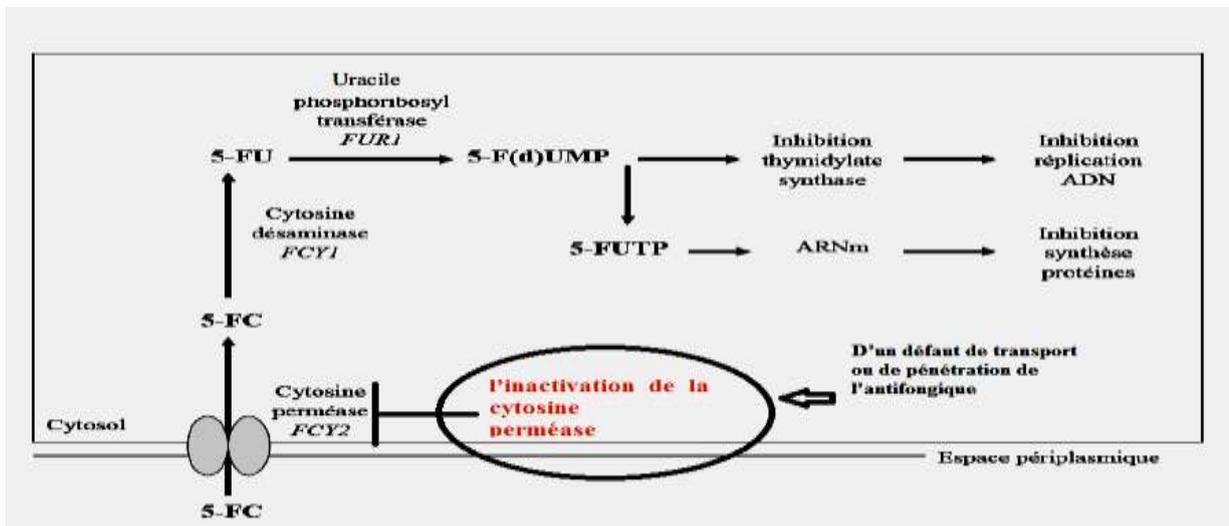
### III.2.1. Un défaut de transport ou de pénétration de l'antifongique à l'intérieur de la cellule fongique :

Un des mécanismes de résistance à la 5-FC est l'inactivation de la cytosine perméase, codée par le gène *FCY2* et qui permet l'import de la flucytosine dans la cellule fongique (**Figure 16**) (**Chapeland L et al., 2005 ; Papon et al., 2007**) . La résistance à la 5-FC a été principalement étudiée chez *C. lusitaniae* et *C. glabrata* (**Florent et al., 2009 ; Chapeland-Leclerc et al., 2010; Vandeputte et al., 2011**). Sur le plan moléculaire, la résistance acquise repose sur plusieurs mécanismes : acquisition de mutation sur le gène *FCY2* qui réduit la pénétration intracellulaire de l'antifongique, diminution de la conversion de la 5-FC qui va donner de mutation sur le gène *FCY1* codant plusieurs (**Vermes**

*et al.*, 2000 ; Chapeland L *et al.*, 2010 ; Vandeputte *et al.*, 2011) .

La résistance à la 5-FC dépendant également du niveau de ploïdie de l'espèce considérée. Si les mutations du gène *FCY2* sont habituellement associées à une résistance modérée donc une résistance de haut niveau est souvent observée en cas de mutations sur les gènes *FCY1*. Ainsi, les mutations du gène *FCA1* sont impliquées dans la résistance de *C. albicans* à la 5-FC (Hope *et al.*, 2004 ; Pujol *et al.*, 2004) .

Chez *C. glabrata*, plusieurs mutations sur les gènes *FCY1* et *FCY2* ont été associées à la résistance à la 5-FC (Edlind et Katiyar, 2010 ; Vandeputte *et al.*, 2011) .



**Figure 16 :** Un des mécanismes de résistance à la 5-FC : Flucytosine (5-fluorocytosine), est l'inactivation de la cytosine perméase, codée par le gène *FCY2* (Accoceberry *et al.*, 2006 ; Papon *et al.*, 2007) .

D'un défaut de transformation de l'antifongique en forme active toxique qui se présente par des mutations au niveau des gènes nécessaires au métabolisme de la 5-FC, empêchent sa transformation en 5-FU et confèrent à la levure une résistance totale à la 5-FC (Figure 17) (Sanglard, 2002 ; Papon *et al.*, 2007) .

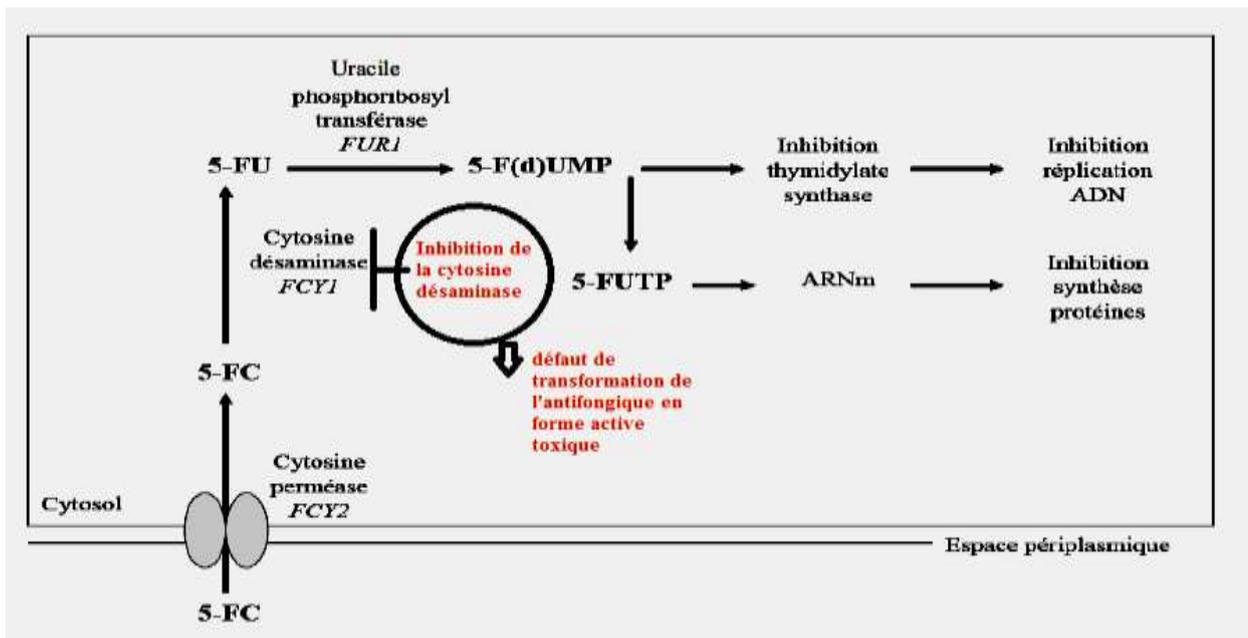


Figure 17 : représente un défaut de transformation de l'antifongique en forme active toxique (Sanglard, 2002 ; Papon *et al.*, 2007) .

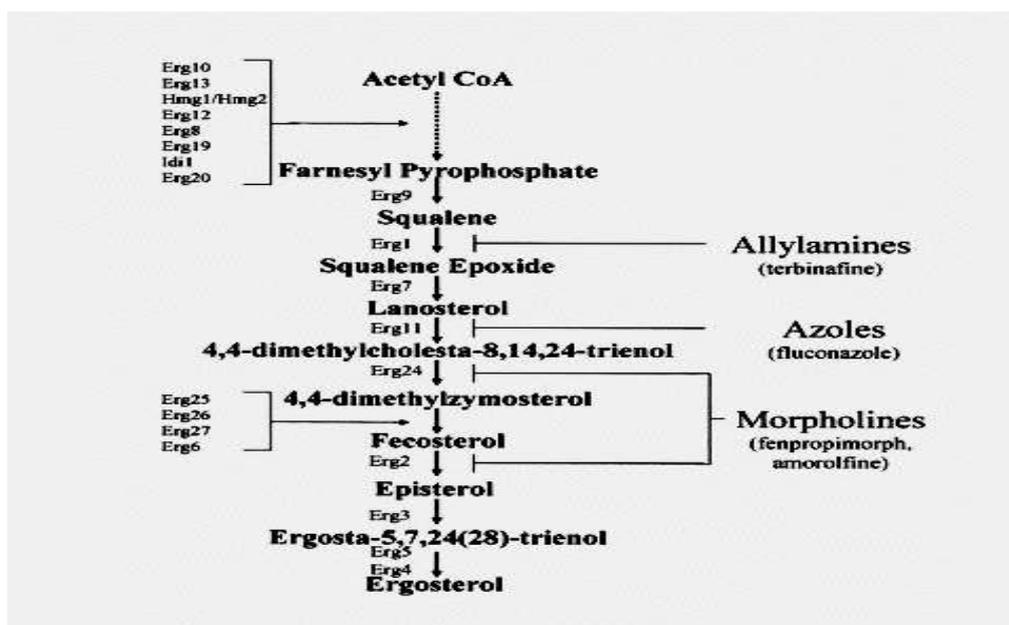
### III.2.2. Résistance à l'azolé :

D'une surproduction de la cible cellulaire de l'antifongique. Ce type de mécanisme de résistance est fréquent : la surexpression des gènes de la thymidylate synthase ou de la C14- $\alpha$ -déméthylase (*ERG11*) aboutissent respectivement à une résistance à la 5-FC ou aux azolés (Song *et al.*, 2004) .

L'acquisition de la résistance aux azolés est un mécanisme progressif et cumulatif, au cours duquel, la plasticité du génome de *Candida* joue un rôle important (Selmecki *et al.* 2006 ; Coste *et al.*, 2007).

On trouve quatre grandes catégories de mécanismes participant à la résistance de *C. albicans* aux azolés : altération de la stérol 14 $\alpha$ -déméthylase , cible des azolés, résultant d'une ou plusieurs mutations sur le gène *ERG11*, surexpression de la cible, déviation de la voie de biosynthèse des stérols, efflux actif résultant de la surexpression des transporteurs multi-drogues et conduisant à une diminution de la concentration intracellulaire en antifongique (Sanglard *et al.*, 2002) .

Une synthèse des connaissances acquises ces dernières années sur les mécanismes moléculaires participant à la résistance des *Candida* aux antifongiques est présentée ci-dessous (figure 18) .



**Figure 18** : la résistance au azolé et la surexpression des gènes de la thymidylate synthase ou de la C14- $\alpha$ -déméthylase (*ERG11*) aboutissent respectivement à une résistance à la 5-FC ou aux azolés (Song *et al.*, 2004)

### III.2.3. Résistance au polyène :

Comparativement aux autres classes d'antifongiques, il existe peu de données dans la littérature sur les modalités de la résistance de *Candida* aux polyènes. En effet, alors que l'amphotéricine B fait partie de l'arsenal antifongique depuis plus de 50 ans, la résistance à cet antifongique reste paradoxalement rare. Le coût considérable pour la cellule fongique, engendré par l'acquisition de la résistance à l'amphotéricine B explique probablement sa faible prévalence en clinique (Vincent *et al.*, 2013). Ainsi, la résistance naturelle à l'amphotéricine B ne concerne que quelques espèces comme *C. haemulonii* et *C. pseudohaemulonii*, (Ruan *et al.*, 2010 ; Crouzet *et al.*, 2011).

La résistance acquise aux polyènes est également inhabituelle (Ellis *et al.*, 2002 ; Pfaller *et al.*, 2012). Il est toutefois intéressant de noter que *C. lusitaniae* est une espèce souvent considérée comme peu sensible *in vivo* à l'amphotéricine B et serait selon certains auteurs susceptible de développer rapidement une résistance acquise sous traitement (Atkinson *et al.*, 2008 ; Diekema *et al.*, 2009).

L'ergostérol constituant la cible des polyènes, toute diminution de sa teneur membranaire, notamment du fait d'altération de la voie de biosynthèse des stérols, peut contribuer à diminuer l'activité antifongique des polyènes. A titre d'exemple, un enzyme impliquée dans une étape précoce de la biosynthèse de l'ergostérol confère la résistance à l'amphotéricine B chez *C.* Et la diminution des capacités de ces derniers peut être aisément détectée par l'étude du profil des stérols membranaires par chromatographie (Morio *et al.*, 2012 ; Vale-Silva *et al.*, 2012).

Les souches mutées sur le gène ERG3 sont de loin les plus fréquentes en termes de prévalence. A ce jour, plus d'une dizaine de mutations ont été associées à une perte de fonctionnalité de la  $\Delta 5$ -6désaturase (Morio *et al.*, 2012) . Pour des raisons encore mal connues mais qui pourraient reposer sur une diminution de la capacité de filamentation, le phénotype de résistance impliquant le gène ERG3 est fréquemment associé à une virulence atténuée dans les modèles *in vivo* de candidose invasive (Chau *et al.*, 2005 ; Morio *et al.*, 2012) .

#### **III.2.4. Pompe efflux actif :**

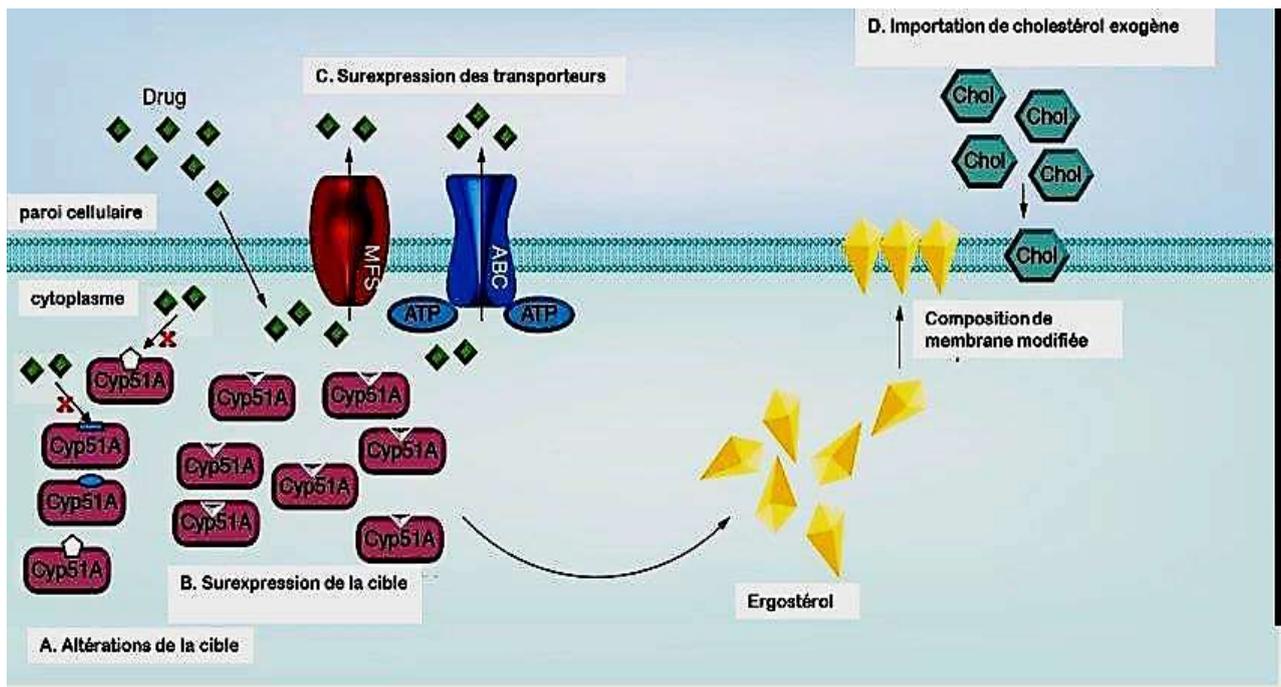
Le rôle central de la surexpression de Cdr1 et Cdr2 dans la résistance de *C. albicans* aux antifongiques azolés a été abondamment illustrée chez les patients infectés par le VIH ou plus récemment chez des patients possédant des désordres génétiques affectant l'immunité innée (Sanglard *et al.*, 1995 ; Franz *et al.*, 1998 ; Lopez R *et al.*, 1998 ; Perea *et al.*, 2001 ; Siikala *et al.*, 2010 ; McManus *et al.*, 2011). Le Cdr1 et Cdr2 capables d'assurer l'efflux des azolés, Cdr1 est probablement le plus impliqué dans le phénomène de résistance (Holmes *et al.*, 2008 ; Tsao *et al.*, 2009).

Le domaine DRE joue un rôle important d'une part, dans la surexpression constitutive de CDR1 chez les souches cliniques de *C. albicans* résistantes aux azolés et d'autre part, dans la surexpression de CDR1 en réponse aux inducteurs comme l'œstradiol ou la fluphénazine (De Micheli *et al.*, 2002).

Ces dernières années, les travaux pionniers de Coste *et al.*, ont ainsi permis de démontrer que la surexpression constitutive de Cdr1 et Cdr2 observée chez certains isolats cliniques résistants au fluconazole, repose sur la présence de mutations gain de fonction sur le gène TAC1.

Certaines mutations sont ainsi capables d'accroître de manière importante l'activité transcriptionnelle de Tac1 (Coste *et al.*, 2006) . Une vingtaine de mutations gain de fonction ont été identifiées chez *C. albicans* (Sanglard *et al.*, 2009) . Ces mutations gain de fonction ne sont pas régulièrement distribuées sur le gène TAC1 et d'autres mutations ont été associées à une perte de fonction de Tac1 et un nombre encore plus important, identifiées chez des isolats cliniques résistants, reste encore à explorer (Siikala *et al.*, 2010 ; Morio *et al.*, 2013) .

S'il est désormais bien établi que ce facteur de transcription joue un rôle central dans la régulation des gènes CDR1 et CDR2, la présence de multiples domaines de régulation au sein de la région promotrice de ces deux transporteurs d'efflux, laisse supposer la participation d'autres facteurs de transcription et en plus de ce facteur on trouve aussi la présence de modifications post-transcriptionnelles conférant une meilleure stabilité des ARNm de CDR1 et CDR2, a été rapportée chez *C. albicans* (Manoharlal *et al.*, 2008) .



**Figure 19** : Mécanismes moléculaires principaux de la résistance aux azolés chez *Aspergillus fumigatus*. A: Altération de la cible des azolés résultant d'une ou plusieurs mutations. B: Surexpression de la cible. C: Diminution de la concentration intracellulaire en antifongique par phénomène d'efflux actif résultant de la surexpression des transporteurs. D. importation de cholestérol exogène (Chowdhary *et al.* 2014) .

### III.3. Les substances naturelles anti *Candida albicans* :

La phytothérapie c'est une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels ou certains états pathologiques au moyen de végétaux, de parties de végétaux ou de préparations à base de végétaux. (Amroune *et al.*, 2018)

Les plantes médicinales ces sont des plantes utilisées en médecine traditionnelle dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Leur action provient des leurs composes chimiques ou de la synergie entre eux, (Amroune *et al.*, 2018) .

Il existe beaucoup de recherches et de travaux qui montrent l'effet des huiles essentielles Extraites à partir de déférents espèces des végétaux avec une activité remarquable anti *Candida albicans*. En effet, les huiles essentielles de la famille lamiacées et les molécules phénoliques possède Une activité forte vis-à-vis *C. albicans* (Dorman *et al.*, 2000 ; Alves *et al.*, 2014) .

### **III.3.1. Les composants phénoliques :**

Une des originalités des végétaux réside dans leur capacité à produire des substances naturelles très diversifiées, ils représentent une source importante de molécules exploitées par l'Homme dans divers domaines, et parmi lesquelles on cite les composés phénoliques (**Macheix et al., 2005 ; Ben Kaab et al., 2020**) .

### **III.3.2. Propriétés anti-*Candida albicans* des composés phénoliques:**

Propriétés anti-*Candida albicans* Des études épidémiologiques et certaines études cliniques ont rapporté que les polyphénols présentent des activités antioxydants et antimicrobiennes, y compris des effets antifongiques (**Seleem et al., 2017**) .

Plusieurs composés phénoliques ont démontré un pouvoir fongicide envers *C. albicans*, tel que: le resvératrol, par accumulation de tréhalose intracellulaire (**Jung et al., 2007**) , le gallate d'épigallocatechine (EGCG) par inhibition de la synthèse de l'ergostérol (**Navarro M et al., 2006**) . Le carvacol isolé de *Lavandula multifida* perturbe la membrane cytoplasmique ce qui engendre la mort cellulaire et il inhibe la filamentation (**Zuzarte et al., 2012**) , la catéchine du thé noir cause de dommage dans la paroi cellulaire, les chalcones inhibent les exoenzymes impliquées dans le phénomène d'invasion, la formation des biofilms et les formes germinatives (**Gabriela et al., 2014**) . Les flavones et l'acide gallique de la pivoine de roche ont une activité fongistatique envers les blastospores et les tubes germinatifs de *Candida albicans* (**Picereno et al., 2011**) . De plus, d'après **Hirasawa et al. (2004)** , le EGCG augmente l'effet antifongique de l'amphotéricine B et du floconazole sur les souches résistantes et non-résistantes de *C. albicans*.

*Candida albicans* et les levures appartenant au genre *Candida* sont les étiologies les plus fréquentes d'infections fongiques invasives. Au cours de l'interaction avec l'hôte, elle est confrontée à un grand nombre de stress environnementaux et immunitaires imposant des capacités d'adaptation rapides pour survivre à ces environnements changeants. La plasticité importante du génome de *C. albicans* est un des éléments clé lui permettant de générer de façon rapide de la diversité génomique.

Dans ce travail, nous avons souhaité de faire un point sur l'importance de la liaison entre la morphologie, le génome de *candida albicans* et leur résistance aux antifongiques. Dans une première partie, d'après nous recherche on a peu trouver la structure interne et externe de *candida albicans* et ainsi ces constituants qui jouent un rôle important dans l'adhérence à la cellule hôte, donc des infections a eu lieu, qui due à une compatibilité membranaire entre les récepteurs spécifiques de cellule de candidose et la cellule épithéliale, mais aussi on a peu trouver que les mutation au niveau de génome de levure de genre de *candida albicans* a totalement changé cette compatibilité qui va ce manifesté dans la virulence et la résistance aux antifongiques.

Les antifongiques qui ont des cibles thérapeutiques potentielles est limité, et les premiers traitements qui ont pour cible l'ergostérol de la membrane plasmique, ont été disponible dans les années 50, en parallèle, ils ont développé des antifongiques qui ciblent différentes parties qui conduisent à la mort cellulaire des levures.

La résistance microbiologique aux antifongiques des levures du genre *Candida* constitue une des causes, mais pas l'unique, d'échec thérapeutique. L'exploration des mécanismes moléculaires participant à la résistance aux antifongiques a également connu de grandes avancées. Alors que la résistance à l'amphotéricine B reste toujours exceptionnelle malgré plusieurs décennies d'utilisation, celle à la flucytosine n'autorise pas son usage en monothérapie. Si les principaux mécanismes de résistance aux azolés, étaient déjà connus au début des années 2000, les travaux mènes conjointement par plusieurs équipes ont permis de dévoiler d'une part le rôle central de la plasticité du génome de *Candida*, dans la résistance aux azolés.

# Références Bibliographiques

## A

- ❖ Accoceberry I. and Noel T. (2006). "Antifungals cellular targets and mechanisms of resistance." *Thérapie* 61(3): 195-9.
- ❖ Albrecht A., Felk A., Pichova I., Naglik J.R., Schaller M., de Groot P., Maccallum D., Odds F.C., Schafer W., Klis F., Monod M and Hube B. (2006). Glycosylphosphatidylinositol- anchored Proteases of *Candida albicans* Target Proteins Necessary for Both Cellular Processes and Host-Pathogen Interactions. *J. Biol. Chem.* 281: 688-694.
- ❖ Al-Fattani M.A., Douglas L.J. (2006) *Biofilm matrix of Candida albicans and Candida tropicalis: chemical composition and role in drug resistance. Journal of Medical Microbiology*, 55, 999-1008.
- ❖ Alves, C. T., I. C. Ferreira, et al. (2014) . "Antifungal activity of phenolic compounds identified in flowers from North Eastern Portugal against Candida species." *Future microbiology* 9(2): 139-146.
- ❖ Amroune S E., (2018) . *Phytothérapie et plantes médicinales. Mémoire : Ecologie et environnement, protection des écosystèmes. Université des frères Mantouri Constantine*,66p.
- ❖ Anofel. (2007) . *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*, ElsevierMasson, Paris.
- ❖ Ashman R., Farah C. (2005) . Oral candidiasis: Clinical Manifestatons and Cellular Adaptive Host Response. *Fungal immunol ; 4*: 59-83.
- ❖ Atkinson, B. J., R. E. Lewis, and D. P. Kontoyiannis. (2008) . *Candida lusitaniae fungemia in cancer patients: risk factors for amphotericin B failure and outcome. Med Mycol* 46:541-6.

## B

- ❖ Bailey, D. A., P. J. Feldmann, M. Bovey, N. A. Gow, and A. J. Brown. (1996). The *Candida albicans* HYR1 gene, which is activated in response to hyphal development, belongs to a gene family encoding yeast cell wall proteins. *J Bacteriol* 178:5353-60.
- ❖ Baillie G.S., Douglas L. J. (1999) *Role of dimorphism in the development of Candida albicans biofilms. J. Med. Microbiol.* 48, 671-679.
- ❖ Baldo A., mathy a., vermout s., taBart j., losson B., miGnon B., (2007) les mecanisme dadherence des champignons responsables de mycoses superficielles, *Med vet*, Vol 151 :192-199
- ❖ Bendel C. (2003). Colonization and epithelial adhesion in the Pathogenesis of Neonatal Candidiasis. *Seminars in Perinatology ; 27* :357-564.

- ❖ Barnett J. A., (2008) . A history of research on yeasts 12 : medical yeasts part 1, *Candida albicans. yeast* ,25(6) :385-417.
- ❖ Barrett-Bee K, Hayes Y, Wilson RG & Ryley JF. (1985) . A comparison of phospholipase activity, cellular adherence and pathogenicity of yeasts. *J Gen Microbiol* 131: 1217-1221.
- ❖ Ben Kaab S., (2020) . Etude du potentiel herbicide des extraits végétaux des espèces xerohalophytes Tunisiennes et détermination de leurs modes d'action. Thèse de Doctorat : Sciences agronomiques et ingénierie biologique, UNIVERSITE DE LIEGE –CEMBLOUX AGRO-BIO TECH, 201p.
- ❖ Bodey, G. P., Mardani, M., Hanna, H. A., Boktour, M., Abbas, J. (2002) . Girgawy, E., Hachem, R. Y., Kontoyiannis, D. P. and Raad, II, *The epidemiology of Candida glabrata and Candida albicans fungemia in immunocompromised patients with cancer. Am J Med.* 112: 380- 385
- ❖ Borg-von Zepelin.M, I. Meyer, R. Thomssen, R. Würzner, D. Sanglard, A. Telenti, M. Monod., (1999) . *HIV-protease inhibitors reduce cell adherence of Candida albicans strains by inhibition of yeast secreted aspartic proteases. Journal of Investigative Dermatology*, 113 : 747-751.
- ❖ Born 2013 Born F., (2013) ., Les candidoses buccales : revues de littérature. Thèse de doctorat : Médecine. Université de Genève, 143p.
- ❖ J.P. Bouchara, G. Tronchin, V. Annaix, R. Robert, J.M. (1990) . Senet, *Laminin receptors on Candida albicans germ tubes. Infection and immunity*, 58 : 48-54.
- ❖ Bouchara J-P, Pihet M, De Gentile L, Cimon B, Chabasse D.( 2010) .Les levures et levures. Bioforma. Paris; 200 p.

## C

- ❖ Calderone, R.D.; Fonzi, W.A. (2001). *Virulence factors of Candida albicans. Trends Microbiol*, 9(7): 327-335
- ❖ Calderone R. (2002). *Candida and candidiasis. Washington.*
- ❖ Caraes N. (2016). Épidémiologie des candidoses profondes au centre hospitalier universitaire de Rouen. Thèse de doctorat : pharmacie. Université de Rouen, UFR de médecine et de pharmacie ,201p
- ❖ Cernicka, J., and J. Subik. (2006). Resistance mechanisms in fluconazole-resistant *Candida albicans* isolates from vaginal candidiasis. *Int J Antimicrob Agents* 27:403-8.
- ❖ Chabase D., Robert R., Marot A., Pihet M. (2006). *Les Candida pathogènes. LAVOISIER Edition TEC et DOC.*

- ❖ Chabasse D, Bouchara J-P, Contet-Audonneau N, Basile A-M. (2008). Moisissures, dermatophytes, levures: du prélèvement au diagnostic. Biomérieux. Marcy-l'Etoile, France;190 p.
- ❖ Chaffin W.L., Lopez-Ribot J.L., Casanova M., Gozalbo D and Martinez J.P. (1998). Cell wall and secreted proteins of *Candida albicans*: identification, function, and expression. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 62: 130-180.
- ❖ Chapeland-Leclerc F., Bouchoux J., Goumar A., Chastin C., Villard J., *et al.* (2005). "Inactivation of the FCY2 gene encoding purine-cytosine permease promotes crossresistance to flucytosine and fluconazole in *Candida lusitanae*." *Antimicrob Agents Chemother* 49(8): 3101-8
- ❖ Chapeland-Leclerc, F., C. Hennequin, N. Papon, T. Noel, A. Girard, G. Socie, P. Ribaud, and C. Lacroix. (2010). Acquisition of flucytosine, azole, and caspofungin resistance in *Candida glabrata* bloodstream isolates serially obtained from a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Antimicrob Agents Chemother* 54:1360-2.
- ❖ Chauhan N., Li D., Singh P., Calderone R and Kruppa M. (2002). The cell wall of *Candida* spp. In *Candida and Candidiasis*, p159. ASM. Press, Washington DC
- ❖ ChevauxJM., NanfiC., BrockerP.etGiumelliB. (2002). Candidosesoro-pharyngéeset prothèsesamovibles chez les sujets âgés:lesfacteursfavorisants.*Inf Dent*, 10: 603-610.
- ❖ Chibana, H., Magee, B.B., Grindle, S., Ran, Y., Scherer, S., Magee, P.T., (1998). A physical map of chromosome 7 of *Candida albicans*. *Genetics* 149, 1739–1752.
- ❖ Chu, W. S., Magee, B. B. and Magee, P. T. (1993), *Construction of an SfiI macrorestriction map of the Candida albicans genome. J Bacteriol.* 175: 6637-6651.
- ❖ Cole G.T., Seshan K.R., Phaneuf M and Lynn K.T. (1991). Chlamydospore-like cells of *Candida albicans* in the gastrointestinal tract of infected, immunocompromised mice. *Can. J. Microbiol.* 37: 637-646.
- ❖ Coste, A., A. Selmecki, A. Forche, D. Diogo, M. E. Bougnoux, C. d'Enfert, J. Berman, and D. Sanglard. (2007). Genotypic evolution of azole resistance mechanisms in sequential *Candida albicans* isolates. *Eukaryot Cell* 6:1889-904

## D

- ❖ DaouameurK., AkhdariN., AmalS., ZougaghiL.etMoutajR. (2009). Infections cutanéomuqueuses à *Candida albicans*: étude clinique.*Espmédic*, Tome 16, 160:335-338.

- ❖ Datry A. and Bart-Delabesse E. (2006). « [Caspofungin: mode of action and therapeutic applications]." Rev Med Interne **27**(1): 32-9.
- ❖ Delaloye J, Calandra T. (2014). Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. Virulence;5(1):1619.
- ❖ Diekema, D. J., S. A. Messer, L. B. Boyken, R. J. Hollis, J. Kroeger, S. Tendolkar, and M. A. Pfaller. (2009). In vitro activity of seven systemically active antifungal agents against a large global collection of rare *Candida* species as determined by CLSI broth microdilution methods. J Clin Microbiol 47:3170-7.
- ❖ Dodgson, A. R., K. J. Dodgson, C. Pujol, M. A. Pfaller, and D. R. Soll. (2004). Clade-specific flucytosine resistance is due to a single nucleotide change in the *FUR1* gene of *Candida albicans*. Antimicrob Agents Chemother 48:2223-7.
- ❖ Dorman H.J.D, and Deans H.J.D. (2000) - Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. Journal of Applied Microbiology. 88. 308– 316.
- ❖ Dromer F, Lortholary O. (2003). Les Mycoses. Elsevier. Paris. 236 p.
- ❖ DUPONT B. (1985). *L'écobiologie des Candida*. Laboratoire Squibb.

## E

- ❖ Eddouzi, J., J. E. Parker, L. A. Vale-Silva, A. Coste, F. Ischer, S. Kelly, M. Manai, and D. Sanglard. (2013). Molecular mechanisms of drug resistance in clinical *Candida* species isolated from Tunisian hospitals. Antimicrob Agents Chemother 57:3182-93.
- ❖ Edlind, T. D., and S. K. Katiyar. (2010). Mutational analysis of flucytosine resistance in *Candida glabrata*. Antimicrob Agents Chemother 54:4733-8
- ❖ Eggimann P, Pittet D. (2002). Candidoses en réanimation. Réanimation;11(3):20921
- ❖ Ellis, D. (2002). Amphotericin B: spectrum and resistance. J Antimicrob Chemother 49 Suppl 1:7-10.

## F

- ❖ Fitzpatrick D.A., Logue M.E., Stajich J.E and Butler G. (2006). A fungal phylogeny based on 42 complete genomes derived from supertree and combined gene analysis. BMC. Evol. Biol. 6: 99.
- ❖ Flanagan, P.R., Fletcher, J., Boyle, H., Sulea, R., Moran, G.P., Sullivan, D.J., (2018). Expansion of the TLO gene family enhances the virulence of *Candida* species. PLOS ONE 13, e0200852. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200852>

- ❖ Florent, M., T. Noel, G. Ruprich-Robert, B. Da Silva, V. Fitton-Ouhabi, C. Chastin, N. Papon, and F. Chapeland-Leclerc. (2009). Nonsense and missense mutations in FCY2 and FCY1 genes are responsible for flucytosine resistance and flucytosine-fluconazole cross-resistance in clinical isolates of *Candida lusitanae*. *Antimicrob Agents Chemother* 53:2982-90.
- ❖ V.J. Fraser, M. Jones, J. Dunkel, S. Storfer, G. Medoff, W.C. (1992). Dunagan, *Candidemia* in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clinical Infectious Diseases*, 15 :414-421.
- ❖ Forastiero, A., A. Mesa-Arango, A. Alastruey-Izquierdo, L. Alcazar-Fuoli, L. Bernal-Martinez, T. Pelaez, J. Lopez, J. Grimalt, A. Gomez-Lopez, I. Cuesta, O. Zaragoza, and E. Mellado. (2013). *Candida tropicalis* antifungal cross-resistance is related to different azole target (Erg11p) modifications. *Antimicrob Agents Chemother* 57:4769-4781.
- ❖ Fu, Y., Ibrahim, A. S., Fonzi, W., Zhou, X., Ramos, C. F. and Ghannoum, M. A. (1997). *Cloning and characterization of a gene (LIP1) which encodes a lipase from the pathogenic yeast Candida albicans. Microbiology 1997. 143 (Pt 2): 331-340.*

## G

- ❖ Ghannoum, M. A. (2000). *Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. Clin Microbiol Rev. 13: 122-143, table of contents.*
- ❖ Geber, A., C. A. Hitchcock, J. E. Swartz, F. S. Pullen, K. E. Marsden, K. J. Kwon-Chung, and J. E. Bennett. (1995). Deletion of the *Candida glabrata* ERG3 and ERG11 genes: effect on cell viability, cell growth, sterol composition, and antifungal susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 39:2708-17.
- ❖ Georgopapadakou, N.H., and T.J. Walsh. (1996). Antifungal agents: chemotherapeutic targets and immunologic strategies. *Antimicrob Agents Chemother* 40:279-91.
- ❖ H.S. Goodridge, A.J. Wolf, D.M. (2009). Underhill. *β-glucan recognition by the innate immune system, Immunological reviews, 230 : 38-50.*
- ❖ Gozalbo D, Roig P, Villamon E & Gil ML. (2004). *Candida* and candidiasis: the cell wall as a potential molecular target for antifungal therapy. *Curr Drug Targets Infect Disord* 4: 117-135.
- ❖ GRILLOT R. (1996) *Les mycoses humaines: démarche diagnostic. Collection option Bio., Elsevier, 116 - 29 - 30 - 122. 58. GUIBAUD*

## H

- ❖ Hallen-Adams H.E., Suhr M.J., (2017). Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. *Virulence*, 8(3) :p.352-358.
- ❖ Haran, J., Boyle, H., Hokamp, K., Yeomans, T., Liu, Z., Church, M., Fleming, A.B., Anderson, M.Z., Berman, J., Myers, L.C., Sullivan, D.J., Moran, G.P., ( 2014). Telomeric ORFs (TLOs) in *Candida* spp. Encode Mediator Subunits That Regulate Distinct Virulence Traits. *PLoS Genet.* 10, e1004658. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004658>
- ❖ Hawser, S.P. et Douglas, L.J. (1995). Resistance of *Candida albicans* biofilms to antifungal agents in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39:2128-2131.
- ❖ Heitman, J. (2006). Sexual reproduction and the evolution of microbial pathogens. *Curr Biol* 16: R711-25.
- ❖ Henrique M.C.R., (2005). *Candida du bliensis* versus *candida albicans* adhésion and biofilm formation. Thèse de doctorat : BIOLOGICAL ENGINEERING, université de MINHO ,162p.
- ❖ Hirakawa, M. P. et al. (2015). Genetic and phenotypic intra-species variation in *Candida albicans*. *Genome Res.* 25, 413–425.
- ❖ Hirasawa, M., & Takada, K. (2004). Multiple effects of green tea catechin on the antifungal activity of antimycotics against *Candida albicans*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 53(2), 225-229.
- ❖ Hope, W. W., L. Taberner, D. W. Denning, and M. J. Anderson. (2004). Molecular mechanisms of primary resistance to flucytosine in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 48:4377-86.
- ❖ L.L. Hoyer, J. Clevenger, J.E. Hecht, E.J. Ehrhart, F.M. Poulet. (1999). *Detection of Als proteins on the cell wall of Candida albicans in murine tissues. Infection and immunity*, 67 :4251-4255.
- ❖ L.L. Hoyer. (2001). *The ALS gene family of Candida albicans. Trends in microbiology*, 9 :176-180.
- ❖ Hube B, Stehr F, Bossenz M, Mazur A, Kretschmar M & Schafer W. (2000). Secreted lipases of *Candida albicans*: cloning, characterisation and expression analysis of a new gene family with at least ten members. *Arch Microbiol* 174: 362-374.
- ❖ Hube B, Hess D, Baker CA, Schaller M, Schafer W & Dolan JW. (2001). The role and relevance of phospholipase D1 during growth and dimorphism of *Candida albicans*. *Microbiology* 147: 879-889
- ❖ Hull, C. M., O. Bader, J. E. Parker, M. Weig, U. Gross, A.G. Warrilow, D. E. Kelly, and S. L. Kelly. (2012). Two clinical isolates of *Candida glabrata* exhibiting reduced sensitivity to amphotericin B both harbor mutations in ERG2. *Antimicrob Agents Chemother* 56:6417-21.

- ❖ Irimes C., Séguin J., Roy S., Barbeau J. (2008). Investigations on farnesol lower sponsiveness in *Candida albicans*: Influence of CO<sub>2</sub>, temperature and expression of selected genes. Abstract Number: B50, 9th Conference on Candida and Candidiasis. ASM Conferences, 17-130. New-York.

## J

- ❖ Jabra-Rizk M.A., Falkler W.A., Meiller T.F. (2004). *Fungal Biofilms and Drug Resistance. Emerging Infectious Diseases*, 10, 14-19. 38. Kojic E.M., Darouiche R.O. (2004) *Candida infections of medical devices. Clin. Microbial. Rev.* 17(2), 255-67.
- ❖ James T.Y.,Kauff F. ;Schoch C.L.,Matheny P.B.,Hofstetter V.,Cox C.J.,Lumbsch,H.T.,(2006).Reconstructing the early evolution of Fungi using a six-gene phylogeny.*Nature*,443(7113 ):p.818-822.
- ❖ Jiang, C., D. Dong, B. Yu, G. Cai, X. Wang, Y. Ji, and Y. Peng. (2013). Mechanisms of azole resistance in 52 clinical isolates of *Candida tropicalis* in China. *J Antimicrob Chemother* 68:778-85
- ❖ Johnson A, (2003). *The biology of mating in Candida albicans, ncbi*, (2):106-16.
- ❖ Jones, T. et al. (2004). The diploid genome sequence of *Candida albicans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 7329–7334.
- ❖ Jung, H. J., Seu, Y. B., & Lee, D. G. (2007). Candidicidal action of resveratrol isolated from grapes on human pathogenic yeast *C. albicans*. *Journal of microbiology and biotechnology*, 17(8), 1324-1329.

## K

- ❖ H. Kaminishi, H. Miyaguchi, T. Tamaki, N. Suenaga, M. Hisamatsu, I. Mihashi, H. Matsumoto, H. Maeda, Y. Hagihara. (1995). *Degradation of humoral host defense by Candida albicans proteinase.Infection and immunity*, 63 : 984-988.
- ❖ Kapteyn J.C., Hoyer L.L., Hecht J.E., Muller W.H., Andel A., Verkleij A.J., Makarow, M. Van Den Ende H and Klis F.M. (2000). The cell wall architecture of *Candida albicans* wild-type cells and cell wall-defective mutants. *Mol. Microbiol.* 35: 601-11.
- ❖ Kirsch DR, Kelly R & Kurtz MB. (1990). *The Genetics of Candida. 1 st ed. CRC Press.* Koenig H. *Guide de Mycologie Médicale.* Ellipses. Paris; 1995. 284 p.
- ❖ Kovács R., Mjoros L., (2020). Fungal Quorum-Sensing Molecules : A Review of Their Antifungal Effect against *Candida* Biofilms.*Journal of Fungi*,6(3),99.

- ❖ Kullberg B.J. (2005). *Traitement actuel des candidémies. Hématologie, 11(2), 24-30.*
- ❖ Kumamoto.C.A,and vinces ,M.D.(2005) .contributions of hyphae and hypha-co-regulated genes to candida albicans virulence .Celle Microbiol 7 :1546-1554.

## L

- ❖ Lagane, C. (2007). Rôle de l'IL-13 et des ligands de PPAR gamma dans la réponse anti-infectieuse des macrophages murins et des monocytes humains vis-à-vis de *Candida Albicans*. Implication de PPAR-gamma. Thèse de doctorat. Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- ❖ Lephart, P.R., Chibana, H., Magee, P.T. (2005). Effect of the major repeat sequence on chromosome loss in *Candida albicans*. *Eukaryot. Cell* 4, 733–741. <https://doi.org/10.1128/EC.4.4.733-741.2005>
- ❖ H.J. Lo, J.R. Kohler, B. DiDomenico, D. Loebenberg, A. Cacciapuoti, G.R. Fink. (1997). *Nonfilamentous C. albicans mutants are avirulent*. *Cell*, 90 : 939-949.
- ❖ Lockhart, E. Martin-Mazuelos, M. S. Melhem, L. Ostrosky-Zeichner, P. Pappas, T. Pelaez, J. Peman, J. Rex, and M. W. Szeszs. (2012). Wild-Type MIC Distributions and Epidemiological Cutoff Values for Amphotericin B, Flucytosine, and Itraconazole and *Candida* spp. As Determined by CLSI Broth Microdilution. *J Clin Microbiol* 50:2040-6.
- ❖ Lopez-Ribot, J. L., R. K. McAtee, L. N. Lee, W. R. Kirkpatrick, T. C. White, D. Sanglard, and T. F. Patterson. (1998). Distinct patterns of gene expression associated with development of fluconazole resistance in serial *Candida albicans* isolates from human immunodeficiency virus-infected patients with oropharyngeal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 42:2932-7.
- ❖ Lopez-Ribot, J. L., Casanova, M., Murgui, A. and Martinez, J. P. (2004). Antibody response to *Candida albicans* cell wall antigens. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 41: 187-196.

## M

- ❖ MacCallum, D. M., A. Coste, F. Ischer, M. D. Jacobsen, F. C. Odds, and D. Sanglard. (2010). Genetic dissection of azole resistance mechanisms in *Candida albicans* and their validation in a mouse model of disseminated infection. *Antimicrob Agents Chemother* 54:1476-83.

- ❖ Macheix, J.J., Fleuriet, A., A., & Jay-Allemand. (2005). Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. PPUR presses polytechniques.
- ❖ Manoharlal, R., N. A. Gaur, S. L. Panwar, J. Morschhauser, and R. Prasad. (2008). Transcriptional activation and increased mRNA stability contribute to overexpression of CDR1 in azole-resistant *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 52:1481-92.
- ❖ Martel, C. M., J. E. Parker, O. Bader, M. Weig, U. Gross, A. G. Warrilow, N. Rolley, D. E. Kelly, and S. L. Kelly. (2010). Identification and characterization of four azole-resistant *erg3* mutants of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 54:4527-33.
- ❖ Martino, P., Gîrmenia, C., l'Icozzi, A., De Bernardis, F., Boccanera, M. et Cassone, A. (1994). Prospective study of *Candida* colonization, use of empiric amphotericin B and development of invasive mycosis in neutropenic patients. *Eur. J Clin Microbiol. Infect Dis* 13:797-804.
- ❖ Minari, A., R. Hachem, and I. Raad. (2001). *Candida lusitanae*: a cause of breakthrough fungemia in cancer patients. *Clin Infect Dis* 32:186-90.
- ❖ Monge R., Roman E., Nombela C., Pla J. (2006). The MAP kinase signal transduction network in *Candida albicans*. *Microbiol* ; 152: 905-912.
- ❖ Monod, M. and Borg-von Zepelin, M. (2002). *Secreted proteinases and other virulence mechanisms of Candida albicans*. *Chem Immunol*. 81: 114-128.
- ❖ Morgan J. (2005). Global trends in candidemia: review of reports from 1995-2005. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 7:429-39.
- ❖ Morio, F., F. Pagniez, B. Besse, F. Gay-Andrieu, M. Miegerville, and P. Le Pape. (2013). Deciphering azole resistance mechanisms with a focus on transcription factors- encoding genes TAC1, MRR1 and UPC2 in a set of fluconazole-resistant clinical isolates of *Candida albicans*. *Int J Antimicrob Agents* 42:410-415.
- ❖ Murad, A. M., C. d'Enfert, C. Gaillardin, H. Tournu, F. Tekaiia, D. Talibi, D. Marechal, V. Marchais, J. Cottin, and A. J. Brown. (2001). Transcript profiling in *Candida albicans* reveals new cellular functions for the transcriptional repressors CaTup1, CaMig1 and CaNrg1. *Mol Microbiol* 42:981-93.

## N

- ❖ Navarro-Martinez, M. D., García-Cánovas, F., & Rodríguez-Lopez, J. N. (2006). Tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits ergosterol synthesis by disturbing folic acid metabolism in *Candida albicans*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57(6), 1083-1092.
- ❖ Netea M. G., Gow N. A., Munro C. A., Bates S., Collins C., *et al.* (2006). "Immune sensing

- ❖ Nolte, F. S., T. Parkinson, D. J. Falconer, S. Dix, J. Williams, C. Gilmore, R. Geller, and J. R. Wingard. (1997). Isolation and characterization of fluconazole- and amphotericin B-resistant *Candida albicans* from blood of two patients with leukemia. *Antimicrob Agents Chemother* 41:196-9.

## O

- ❖ F.C. Odds. (1994). *Pathogenesis of Candida infections. Journal of the American Academy of Dermatology*, 31 : S2-5.

## p

- ❖ Papon N., Noel T., Florent M., Gibot-Leclerc S., Jean D., et al. (2007). "Molecular mechanism of flucytosine resistance in *Candida lusitanae*: contribution of the FCY2, FCY1, and FUR1 genes to 5-fluorouracil and fluconazole cross-resistance." *Antimicrob Agents Chemother* 51(1): 369-71.
- ❖ Pappagianis, D., M. S. Collins, R. Hector, and J. Remington. (1979). Development of resistance to amphotericin B in *Candida lusitanae* infecting a human. *Antimicrob Agents Chemother* 16:123-6.
- ❖ Paraje MG, Correa SG, Albesa I & Sotomayor CE. (2009). Lipase of *Candida albicans* induces activation of NADPH oxidase and L-arginine pathways on resting and activated macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 390: 263-268.
- ❖ Perea, S., J. L. Lopez-Ribot, W. R. Kirkpatrick, R. K. McAtee, R. A. Santillan, M. Martinez, D. Calabrese, D. Sanglard, and T. F. Patterson. (2001). Prevalence of molecular mechanisms of resistance to azole antifungal agents in *Candida albicans* strains displaying high-level fluconazole resistance isolated from human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 45:2676-84.
- ❖ J. Perez-Martin, J.A. Uria, A.D. Johnson. (1999). *Phenotypic switching in Candida albicans is controlled by a SIR2 gene. The EMBO journal*, 18 : 2580-2592.
- ❖ Pfaller, M.A. 2012. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med* 125:S3-13.
- ❖ Pinjon, E., C. J. Jackson, S. L. Kelly, D. Sanglard, G. Moran, D. C. Coleman, and D. J. Sullivan. (2005). Reduced susceptibility in genotype 3 *Candida dubliniensis* isolates associated with increased CdcDR1 and CdcDR2 expression. *Antimicrob Agents Chemother* 49:1312-1318.
- ❖ Poulain, D. and Feuilhade-de-Chauvin, M. (1995). Candidoses et levures diverses.

- ❖ Poulain D., Slomianny C., Jouault T., Gomez J.M and Trinel P.A. (2002). Contribution of phospholipomannan to the surface expression of beta-1,2- oligomannosides in *Candida albicans* and its presence in cell wall extracts. *Infect. Immun.* 70: 4323-4328.

## R

- ❖ Ramage, G., Saville, S.P., Thomas, D.P. et Lopez-Ribot, J.L. (2005). Candida biofilms: an update. *Eukaryot. Cell* 4:633-638.
- ❖ Redding, S. W., W. R. Kirkpatrick, S. Saville, B. J. Coco, W. White, A. Fothergill, M. Rinaldi, T. Enq, T. F. Patterson, and J. Lopez Ribot. (2003). Multiple patterns of resistance to fluconazole in *Candida glabrata* isolates from a patient with oropharyngeal candidiasis receiving head and neck radiation. *J Clin Microbiol* 41:619-622.
- ❖ Ruan, S. Y., Y. W. Kuo, C. T. Huang, H. C. Hsiue, and P. R. Hsueh. (2010). *Infections due to Candida haemulonii: species identification, antifungal susceptibility and outcomes.* *Int J Antimicrob Agents* 35:85-8.
- ❖ Ruiz-Herrera J., Elorza M.V., Valentin E and Sentandreu R. (2006). Molecular organization of the cell wall of *Candida albicans* and its relation to pathogenicity. *FEMS.Yeast. Res.* 6: 14-29.

## S

- ❖ Salvat J., Romaud P., Vincent - Gerod M., Younes B., Guilbertm. (1995). Mycoses vulvo-vaginales récidivantes. *Rev. Franç. Gyn. Obst, Vol 90*, 494-501.
- ❖ Samaranyake, L. P., Fidel, P. L., Naglik, J. R., Sweet, S. P., Teanpaisan, R., Coogan, M. M., Blignaut, E. and Wanzala, P. (2002). Fungal infections associated with HIV infection. *Oral Dis.* 8 Suppl 2: 151-160.
- ❖ Samaranyake Y.H., Ye J., Yau J.Y.Y., Cheung B.P.K., Samaranyake L.P. (2005). *In Vitro Method to Study Antifungal Perfusion in Candida Biofilms.* *J. Clin. Microbiol,* 43, 818–825.
- ❖ Sanglard, D., F. Ischer, D. Calabrese, P. A. Majcherczyk, and J. Bille. (1999). The ATP binding cassette transporter gene CgCDR1 from *Candida glabrata* is involved in the resistance of clinical isolates to azole antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 43:2753-65.
- ❖ Sanglard D. (2002). "Clinical relevance of mechanisms of antifungal drug resistance in yeasts." *Enferm Infecc Microbiol Clin* 20(9): 462-9; quiz 470, 479.
- ❖ Sanglard, D., F. Ischer, T. Parkinson, D. Falconer, and J. Bille. (2003). *Candida albicans* mutations in the ergosterol biosynthetic pathway and resistance to several antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 47:2404-12.

- ❖ Santos MA, Keith G & Tuite MF. (1993). Non-standard translational events in *Candida albicans* mediated by an unusual seryl-tRNA with a 5'-CAG-3' (leucine) anticodon. *Embo J* 12: 607-616.
- ❖ Saville,S.P.,A.L.,Monteagudo,C.,and Lopez-Ribot,J.L.(2003).Engineered control of cell morphology in vivo reveals distinct roles for yeast and filamentous forms of *Candida albicans* during infection.*Eukaryot Cell* 2 :1053-1060.
- ❖ Segretain, G., E. Drouhet, and F. Mariat. (1987). Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale 5ème édition., Maloine ed, Paris.
- ❖ Seleem D., Pardi V., Mandonça -Murata R. (2017). Review of flavonoids: A diverse group of natural compounds with anti-*Candida albicans* activity in Elsevier Archive of oral Biology,76: p 76-83.
- ❖ Selmecki, A., A. Forche, and J. Berman. (2006). Aneuploidy and isochromosome formation in drug-resistant *Candida albicans*. *Science* 313:367-70.
- ❖ Schaller, M., Borelli, C., Korting, H. C. and Hube, B. (2005). *Hydrolytic enzymes as virulence factors of Candida albicans*. *Mycoses*. 48: 365-377.
- ❖ Schubert, S., P. D. Rogers, and J. Morschhauser. (2008). Gain-of-function mutations in the transcription factor MRR1 are responsible for overexpression of the MDR1 efflux pump in fluconazole-resistant *Candida dubliniensis* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 52:4274-80.
- ❖ Siau H. and Kerridge D. (1998). "The effect of antifungal drugs in combination on the growth of *Candida glabrata* in solid and liquid media." *J Antimicrob Chemother* 41(3): 357-66.
- ❖ Siikala, E., R. Rautemaa, M. Richardson, H. Saxen, P. Bowyer, and D. Sanglard.(2010). Persistent *Candida albicans* colonization and molecular mechanisms of azole resistance in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) patients. *J Antimicrob Chemother* 65:2505-13.
- ❖ Silva, A. P., I. M. Miranda, A. Guida, J. Synnott, R. Rocha, R. Silva, A. Amorim, C. Pina-Vaz, G. Butler, and A. G. Rodriguez. (2011). Transcriptional profiling of azole-resistant *Candida parapsilosis* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 55:3546-3556.
- ❖ Song J. L., Harry J. B., Eastman R. T., Oliver B. G. and White T. C. (2004). "The *Candida albicans* lanosterol 14-alpha-demethylase (ERG11) gene promoter is maximally induced after prolonged growth with antifungal drugs." *Antimicrob Agents Chemother* 48(4): 1136-44.
- ❖ Spyridoula-Angeliki N., Kichik N., Brown R, Ponde N, Jemima H, Naglik J.R., Richardson J.P., (2019). *Candida albicans* Interactions with Mucosal Surfaces during Health and Disease. *Pathogens*, Vol 8 : p1-8.
- ❖ Stephan F., Bah M. S., Desterke C., Rezaiguia-Delclaux S., Foulet F., et al. (2002). "Molecular diversity and routes of colonization of *Candida albicans* in a surgical intensive care unit, as studied using microsatellite markers." *Clin Infect Dis* 35(12): 1477-83

- ❖ Stoldt, V. R., A. Sonneborn, C. E. Leuker, and J. F. Ernst. ( 1997). Efg1p, an essential regulator of morphogenesis of the human pathogen *Candida albicans*, is a member of a conserved class of bHLH proteins regulating morphogenetic processes in fungi. *Embo J* 16:1982-91.
- ❖ Slutsky B, Staebell M, Anderson J, Risen L, Pfaller M & Soll DR. (1987). "Whiteopaque transition": a second high-frequency switching system in *Candida albicans*. *J Bacteriol* 169: 189-197.
- ❖ Soll DR. (1992). High-frequency switching in *Candida albicans*. *Clin Microbiol Rev* 5: 183-203.
- ❖ Sudbery P.E. (2001). The germ tubes of *Candida albicans* hyphae and pseudohyphae show different patterns of septin ring localization. *Mol. Microbiol.* 41: 19-31.
- ❖ Sudbery P., Gow N. and Berman J. (2004). The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. *Trends. Microbiol.* 12: 317-324.
- ❖ Sullivan, D.J., Berman, J., Myers, L.C., Moran, G.P. (2015). Telomeric ORFS in *Candida albicans*: does mediator tail wag the yeast? *PLoS Pathog.* 11, e1004614. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004614>

## T

- ❖ Tait, E., Simon, M.C., King, S., Brown, A.J., Gow, N.A., Shaw, D.J., (1997). A *Candida albicans* genome project:cosmid contigs, physical mapping, and gene isolation. *Fungal Genet. Biol.* FG B 21, 308–314.<https://doi.org/10.1006/fgbi.1997.0983>
- ❖ Taguchi H., Tanaka R., Miyaji M., Nishimura K., Kanno H., et al. (1992). « [Studies on the effect of combination of amphotericin B and flucytosine on *Candida albicans* by flow cytometry]." *Kansenshogaku Zasshi* 66(4): 516-21.
- ❖ Tortorano A.M., Kibbler C., Peman J., Bernhardt H., Klingspor L and Grillot R. (2006). *Candidaemia* in Europe: epidemiology and resistance. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 27: 359- 66.

## U

- ❖ P. Uppuluri, A.K. Chaturvedi, J.L. Lopez-Ribot. (2009). *Design of a simple model of Candida albicans biofilms formed under conditions of flow: development, architecture, and drug resistance.* *Mycopathologia*, 168 : 101-109.

## V

- ❖ Vale-Silva, L. A., A. T. Coste, F. Ischer, J. E. Parker, S. L. Kelly, E. Pinto, and D. Sanglard. (2012). Azole resistance by loss of function of the sterol Delta (5), (6) -desaturase gene (ERG3) in *Candida albicans* does not necessarily decrease virulence. *Antimicrob Agents Chemother* 56:1960-8.
- ❖ Van het Hoog, M. et al. (2007). Assembly of the *Candida albicans* genome into sixteen 506 supercontigs aligned on the eight chromosomes. *Genome Biol.* 8, R52.
- ❖ Vermes A., Guchelaar H. J. and Dankert J. (2000). "Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions." *J Antimicrob Chemother* 46(2): 171-9.
- ❖ Vincent, B. M., A. K. Lancaster, R. Scherz-Shouval, L. Whitesell, and S. Lindquist. ( 2013). *Fitness Trade-offs Restrict the Evolution of Resistance to Amphotericin B. PLoS Biol* 11: e1001692.

## Z

- ❖ Zhang, L., Yan, L., Jiang, J., Wang, Y., Jiang, Y., Yan, T., Cao, Y. (2014). The structure and retro transposition mechanism of LTR-retro transposons in the asexual yeast *Candida albicans*. *Virulence* 5, 655–664. <https://doi.org/10.4161/viru.32180>
- ❖ Znaidi, S., S. Weber, O. Z. Al-Abdin, P. Bomme, S. Saidane, S. Drouin, S. Lemieux, X. De Deken, F. Robert, and M. Raymond. (2008). Genomewide location analysis of *Candida albicans* Upc2p, a regulator of sterol metabolism and azole drug resistance. *Eukaryot Cell* 7:836-47.
- ❖ Zuzarte, M., Vale-Silva, L., Gonçalves, M. J., Cavaleiro, C., Vaz, S., Canhoto, J., & Salgueiro, L. (2012). Antifungal activity of phenolic-rich *Lavandula multifida* L. essential oil. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 31(7), 1359-1366.

## Résumé

*Candida albicans* est une levure commensale du tube digestif de l'Homme mais également un pathogène opportuniste responsable d'infections dont la gravité est fonction des défenses immunitaires de l'hôte. L'objectif de ce travail est l'étude des facteurs intervenants dans le développement d'une candidose et le décrit des candidoses spécifiques au sujet immun déficient. Au cours de l'interaction avec l'hôte, cette levure est confrontée à de nombreux stress environnementaux et immunitaires imposant des capacités d'adaptation rapides pour survivre. Cette levure est souvent associée à des résistances aux antifongiques, d'où la nécessité de mieux comprendre l'interaction entre l'hôte et le pathogène.

## Abstract

*Candida albicans* is a commensal yeast found in the human digestive tract, but also an opportunistic pathogen responsible for infections whose severity depends on the host's immune defenses. The objective of this work is the study of the factors involved in the development of candidiasis and describes candidiasis specific to the immune deficient subject. During the interaction with the host, this yeast faces many environmental and immune stresses requiring rapid adaptation capacities to survive. This yeast is often associated with resistance to antifungals, hence the need to better understand the interaction between the host and the pathogen.

## ملخص

المبيضات البيضاء هي الخميرة المنداعية الموجودة في الجهاز الهضمي للإنسان ، المبيضات البيضاء هي الخميرة المنداعية الموجودة في الجهاز الهضمي للإنسان ، ولكنها أحياناً عامل ممرض انهزامي مسؤول عن اللتهابات التي نعلم شديداً على دناعات الجهاز المناعي للمضيف. الهدف من هذا العمل هو دراسة العوامل المشاركة في تطور داء المبيضات ووصف داء المبيضات الخاص بموضوع نقص المناعة. أثناء التفاعل مع المضيف ، تواجه هذه الخميرة العديد من الضغوط البيئية والمناعة التي تتطلب قدرات تكيف سريعة للبقاء على قيد الحياة. غالباً ما ترتبط هذه الخميرة بمقاومة مضادات الفطريات ، ومن هنا تأتي الحاجة إلى فهم التفاعل بين العائل ومسببات الأمراض بشكل أفضل.