

Mécanismes de résistance aux antifongiques chez les levures appartenant au genre *Candida*

Thierry Noël

Faculté de Pharmacie Paris 5

Les résistances aux antifongiques peuvent être naturelles (primaires, caractère d'espèce ; par exemple, *C. krusei* et fluconazole) ou acquises (secondaires, caractère de souche, résultant de mutations et de la surexpression de certains gènes).

La 5-fluorocytosine est une pyrimidine fluorée d'origine synthétique dont la cible est le noyau (arrêt de la synthèse d'ADN et de la synthèse protéique). Les résistances à la 5-fluorocytosine sont dues à des phénomènes de mutation, inactivation ou, au contraire, surexpression des différentes enzymes impliquées dans le processus métabolique aboutissant à la toxicité.

La cible des antifongiques azolés est la voie de biosynthèse de l'ergostérol. En bloquant la C14 α déméthylase (CYP51 codée par le gène *ERG11*), responsable de la transformation du lanostérol en ergostérol, les azolés provoquent une accumulation de stérols méthylés toxiques et une altération membranaire. Les résistances peuvent être dues à une surproduction de la cible (surexpression ou amplification génique de *ERG11*), une modification de la cible (mutations ponctuelles du gène *ERG11*), une activation des pompes d'efflux dont la fonction est d'évacuer les substances toxiques des cellules, ou enfin un « *by-pass* » métabolique : la cellule résiste en utilisant une voie métabolique alternative ou en bloquant par mutation la voie de biosynthèse qui conduit au métabolite toxique. Les résistances observées en pratique peuvent résulter d'une accumulation d'événements génétiques indépendants.

La cible de l'amphotéricine B est également l'ergostérol. Les résistances sont dues à un phénomène de disparition de la cible en 2 étapes : blocage par mutation de la voie de biosynthèse de l'ergostérol, puis remplacement de l'ergostérol par d'autres stérols « viables ».

La caspofungine est un lipopeptide d'origine naturelle dont la cible est le complexe protéique de la β -(1,3)-D-glucane synthase. Des résistances par mutation du gène codant pour la sous-unité Fks1 du complexe glucane synthase ou par surexpression de glucane synthase ont été observées. Le rôle possible des pompes d'efflux a aussi été évoqué.

La fréquence des résistances acquises aux antifongiques semble relativement stable chez les souches cliniques de levures, ce qui semble indiquer que la pression de sélection antifongique à l'hôpital est bien gérée. En revanche, l'émergence d'espèces de champignons filamenteux résistantes à certains antifongiques (*Fusarium*, *Scedosporium*, *Zygomycètes*...) pose la question du rôle de la pression de sélection antifongique exercée dans l'environnement.

Références

Pour une revue de synthèse : Sanglard D, et al. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. Lancet Infect Dis 2002; 2: 73-85