



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة |
كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم: البيولوجيا التطبيقية
Département : Biologie Appliquée

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master Professionnel
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Hygiène Hospitalière et Santé

Intitulé : _____

LES CANDIDOSES INVASIVES EN MILIEU DE REANIMATION

Présenté et soutenu par : M^{lle} *KHELFAOUI LEILA*

M^{lle} *DJABALLAH NARDJES*

Jury d'évaluation :

Président du jury : Pr Moulahem T. (Professeur- CHU Constantine).

Rapporteur : Dr Bouhouche I. (Docteur - CHU Constantine).

Examineur : Pr Hamidechi M. (Professeur - UFM Constantine).

Année universitaire

2016 – 2017

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail de mémoire de master, les mots justes sont difficiles à trouver pour exprimer nos remerciements.

*À « Allah », le tout puissant, qui nous a accordés le courage et la patience
Pour élaborer ce modeste travail.*

Un très grand merci à notre encadreur M^{elle} bouhouch ibtisem pour sa gentillesse, ses précieux conseils, sa bienveillance et son soutien tout au long de la réalisation de notre mémoire.

Nous rendons un vibrant hommage aux membres du jury de ce mémoire qui ont accepté de juger ce travail :

Un merci particulier à notre présidente de jury, Professeur Moulahom , de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de mémoire.

Un Merci Particulier à l'examineur de ce mémoire ; Professeur Hamidechi, pour avoir accepté d'examiner et évaluer notre travail

Dédicaces

Je dédie mon modeste travail à mes parents les personnes les plus chères au monde , ma mère fatîha . elle est l'exemple à mes yeux.

*Que allah les protège et leur offre une longue vie et une bonne santé
à mes sœurs*

Houda ,khediya hawa, ines , fatîma zahra

À mes frères

Amer ; Mohamed

Sans oublier mon fiancé MAKHLOUFI Mohamed Nedjib je les remercie

À tout mes amis

*Mes beaux souvenirs , avec vous ne seront jamais oubliés Gana Mohamed , Imen ,
Marwan , Amîna et tous ceux que je connais*

Dédicace

Aux plus chères personnes du monde, à mes parents, à qui je dois mon éducation et ma réussite. De tout temps, leur affection a été ma plus grande joie qui me rappelle que je dois travailler et faire profit même des jours de tristesse. Je leur devrai de les aimer encore plus, quoi que rien ne puisse égaler leur amour, leur tendresse et leur encouragement. Que dieu les gardent pour moi en bonne santé

A mes frèresoussama,seif et ma sœur ikram

A mes chers(e) amis Halima, Zineb, hanine, Rania, randa,hadjer, majicoïmen et ikram...En témoignage de merveilleuses et folles années passées ensemble

A ma grande mère et mon grand père

A mes oncles et mes tantes

A mes cousins et cousines

A toute ma famille

A tous les enseignants;

A tous ceux qui me sont chers, en témoignage de ma profonde affection

Nardjes

LISTE DES ABRÉVIATION

MAPK : mitogen activated proteins kinases

MGG : May-Grunwald-Giemsa

PCB : pomme de terre, carotte, bile

PKA : protéine kinase A

PN : polynucléaires neutrophiles

RAT : riz, agar, tween

TD : Tube Digestive

Sommaire

Partie Théorique

| | |
|---|----|
| 1. GENERALITES ET DEFINITIONS | 1 |
| 2. INTRODUCTION..... | 2 |
| 3. EPIDEMIOLOGIE | 3 |
| 3.1. Agent pathologie | 3 |
| 3.1.1.Morphologie | 3 |
| 3.1.2.Biologie | 3 |
| 3.1.2.1.Métabolisme | 3 |
| 3.1.2.2.Espèces pathogènes et Habitat | 4 |
| 3.2.Classification | 5 |
| 3.3.Mode de contamination | 6 |
| 3.3.1.Voie endogène..... | 6 |
| 3.3.2.Voie exogène..... | 6 |
| 4. PHYSIOPATHOLOGIE | 7 |
| 4.1.Stade de l'infection candidosique | 7 |
| 4-2 Facteurs favorisants | 7 |
| 4.2.1.Facteurs intrinsèques | 8 |
| 4.2.2.Des facteurs extrinsèques | 8 |
| 4.3.Facteurs de virulence..... | 9 |
| 4.3.1.Adhésines de surface..... | 9 |
| 4.3.2.Filamentation..... | 9 |
| 4.3.3.Variabilité phénotypique ou switching | 11 |
| 4.3.4.Sécrétion d'enzymes lytiques..... | 11 |
| 4.4.Facteur de défense de l'hôte..... | 12 |
| 4.4.1.La défense non spécifique | 12 |
| 4.4.2.La défense spécifique | 14 |
| 5. CLINIQUE | 14 |
| 5.1.1. Candidoses des muqueuses | 15 |

| | |
|--|----|
| 5.1.1.1.Candidoses digestives..... | 15 |
| 5.1.1.1.1.Candidoses oropharyngées..... | 15 |
| 5.1.1.1.2.Candidose œso-gastro-intestinales..... | 19 |
| 5.1.1.1.3.Candidose anale..... | 20 |
| 5.1.1.1.4.Candidose digestive et diarrhée..... | 20 |
| 5.1.1.2. Candidoses génito-urinaires..... | 20 |
| 5.1.2.Candidoses cutanée..... | 22 |
| 5.1.2.1.Intertrigos à <i>Candida</i> | 22 |
| 5.1.2.2.La candidose cutanée néonatale ou congénitale..... | 26 |
| 5.1.2.3.La candidose cutanéomuqueuse chronique (granulome candidosique) | 26 |
| 5.1.3. Onyxis et péri onyxis (Onychomycose candidosique)..... | 27 |
| 5.2.1. Candidémie..... | 28 |
| 5.2.2.Candidose profonde..... | 28 |
| 5.2.3. Candidose Disséminée..... | 29 |
| □ Candidose Cardiaque..... | 30 |
| 6. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE..... | 33 |
| 6.1.Prélèvement..... | 33 |
| 6.1.1.Candidoses superficielles..... | 33 |
| 6.1.2 : prélèvements profonds..... | 33 |
| 6.2.Examen direct..... | 34 |
| 6.2.1.Examen direct des prélèvements superficiels..... | 34 |
| 6.2.2.Examen direct des prélèvements profonds..... | 34 |
| 6.3.Culture..... | 35 |
| 6.3.1.Milieux d'isolement..... | 35 |
| 6.3.1.1.Milieux standards..... | 35 |
| 6.4.Identification..... | 38 |
| 6.4.1.Identification de <i>candida albicans</i> | 38 |
| 6.4.1.2. Test immunologique..... | 39 |

| | |
|--|----|
| 6.4.1.3. Test métabolique..... | 40 |
| 6.4.2. Espèces non albicans..... | 40 |
| 6.4.2.1. Réduction des sels de tétrazolium..... | 40 |
| 6.4.2.2. Tests immunologiques | 40 |
| 6.4.2.3. Tests enzymatiques | 41 |
| 6.4.2.4. Tests biochimiques..... | 41 |
| 7. TRAITEMENT | 44 |
| 7.1. PRINCIPES | 44 |
| 7.2. Moyens thérapeutiques..... | 45 |
| 7.2.1. Molécules | 45 |
| 7.2.2 Critères de choix | 45 |
| 7.3. Antifongiques locaux | 45 |
| 7.4. Antifongiques généraux | 46 |
| 7.5. Traitement Candidoses superficielles | 47 |
| 7.5.1. Candidoses cutanées..... | 47 |
| 7.5.2. Onychomycose à Candida..... | 47 |
| 7.5.3 Candidoses génitales | 48 |
| 7.5.4. Candidose oropharyngées | 48 |
| 7.5.5 Candiduries | 49 |
| 7.6. Traitement de candidoses profondes | 50 |
| 7.6.1. Traitement des candidoses invasives avant l'identification..... | 50 |
| 7.6.2. Traitement des candidoses invasives après identification | 51 |
| 8. PREVENTION | 53 |
| 9. CONCLUSION | 55 |

Partie pratique

| | |
|----------------------------------|----|
| 1-INTRODUCTION | 56 |
| 2-MATÉRIEL ET MÉTHODE..... | 56 |
| 3-RÉSULTAT | 57 |
| 4. DISCUSSION | 59 |
| 5. CONCLUSION..... | 61 |
| Références bibliographiques..... | 62 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure n°1. Levures du genre <i>candida</i> | 03 |
| Figure n°2. Schéma présentant les stades de l'infection candidosique..... | 07 |
| Figure n°3. Différentes entités cliniques des candidoses..... | 14 |
| Figure n°4. Muguet profus chez un patient immunodéprimé..... | 16 |
| Figure n°5. Stomatite érythémateuses à <i>candida</i> | 16 |
| Figure n°6. perlèche à <i>candida</i> | 17 |
| Figure n°7. La langue villeuse..... | 17 |
| Figure n°8. langue fissure..... | 18 |
| Figure n°9. La langue géographique..... | 18 |
| Figure n°10. La candidose œsophagienne..... | 19 |
| Figure n°11. Candidose génitales..... | 20 |
| Figure n°12. Balano-posthite..... | 21 |
| Figure n°13. Intertrigo à <i>candida</i> | 23 |
| Figure n°14. Intertrigo interdigital candidosique..... | 24 |
| Figure n°15. Deux lésions d'herpès circiné sur un avant-bras..... | 25 |
| Figure n°16. Folliculite candidosique..... | 25 |
| Figure n°17. Candidoses cutanées du nouveau-né..... | 26 |
| Figure n°18. Onychomycoses à <i>candida</i> | 28 |
| Figure n°19. <i>Candida</i> spp..... | 35 |
| Figure n°20. Milieu chromogénique..... | 37 |
| Figure n°21. Milieu fluorogéniques..... | 37 |
| Figure n°22. Flacon type bact /alert..... | 38 |
| Figure n°23. <i>Candida albicans</i> | 39 |
| Figure n°24. Test blastère ³⁹ | |
| Figure n°25. Démarche diagnostique pour l'identification d'une levure au laboratoire..... | 43 |
| Figure n°26. Prise en charge des candidoses invasives..... | 52 |
| Figure n°27. Positivité des prélèvements périphériques..... | 57 |

| | |
|---|----|
| Figure n°28 : Répartition d'espèce isolée selon les prélèvements | |
| Périphériques..... | 58 |
| Figure n°29 : Taux de positivité des hémocultures..... | 58 |
| Figure n°30 : Evolution des patients à candidémie..... | 59 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau I . Etat saprophyte des principales espèces pathogènes de Lhomme | 05 |
| Tableau II . Classification de la reproduction asexuée et sexuée du genre <i>candida</i> .. | 06 |
| Tableaux III . Les facteurs favorisant le passage de l'état Pathogène..... | 08 |
| Tableau IV . Principales espèces de <i>candida</i> impliquées en pathologie humaine..... | 32 |
| Tableau V . Antifongiques locaux..... | 46 |
| Tableau VI . Age moyen de la population | 57 |
| Tableau VII . Espèces isolées à partir d'hémocultures positives..... | 59 |



Partie
Théorique

1. GENERALITES ET DEFINITIONS

Les candidoses s'observent dans toutes les régions du globe et sont dues à des levures ubiquitaires appartenant au genre *Candida*.

En réanimation les infections fongiques sont fréquentes et représentent la troisième cause de sepsis documentés derrière les infections à *staphylocoques* et à *streptocoques* ou *pseudomonas aeruginosa* selon les études, soit environ 18% des sepsis documentés. Ces infections sont dominées par les infections à *Candida*, parmi lesquelles trois types de pathologie sont observés: les candidémies, les candidoses profondes et les candidoses invasives. Les infections à *candida* sont fréquemment associées aux soins notamment en ce qui concernent les infections sur cathéters et les candidémies. De nombreux facteurs de risque de candidose invasive ont été identifiés et sont souvent multiples chez les patients de réanimation, ce qui en fait un sous-groupe de patient à haut risque.

Les Levures du genre *Candida* sont des champignons opportunistes, présents dans le monde entier et dans tous les milieux (ubiquistes). Chez l'homme elles colonisent de nombreux sites et vivent à l'état commensal à l'intérieur des voies digestives, voies aériennes supérieures et voies génito – urinaires, elles sont présentes également sur le revêtement cutané.

Candida est responsable d'une grande variété de manifestations cliniques, allant de la candidose superficielle à la candidose profonde localisée et la candidose invasive .

Le genre *candida* comprend plusieurs centaines d'espèce(200), mais en pratique, un nombre restreint (une dizaine) est impliqué dans un processus pathologique. L'espèce encore actuellement le plus souvent identifiée est *Candida albicans*. [1]

Candida albicans est une levure de la peau et des muqueuses qui dans des conditions particulières, provoquent des infections aiguës, subaiguës ou chroniques de la peau, des muqueuses et plus rarement viscérales et généralisées.

Candida albicans est la principale levure impliquée en pathologie humaine, les autres espèces les plus fréquemment impliquées en pathologie humaine sont : *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. Krusei*, *C.Kefyr*, *C.lusitaniae*. La majorité de ces espèces sont des commensaux du tube digestif, des voies génito-urinaires, de la peau et des muqueuses, les autres espèces sont le plus souvent issues du milieu extérieur (*C.Krusei*, *C. Kefyr*). [2]

2. INTRODUCTION

Les infections à levures, de plus en plus fréquentes et responsables d'une augmentation non négligeable de la morbi-mortalité, sont un enjeu majeur de prise en charge des patients de réanimation. Le tableau clinique peut varier considérablement allant d'une atteinte cutanée ou muqueuse localisée jusqu'à une candidose invasive et disséminée dont le pronostic est particulièrement sombre. Cette entité nosologique ne recouvre pas l'ensemble des infections fongiques qui comprennent, en plus des infections à levures (*Candida spp*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Geotrichum*, ...), les infections à moisissures (*Aspergillus spp.*, mucor mycoses post traumatiques, ...), les dermatophytoses, les pneumocystoses et les infections à champignons dimorphiques (*Histoplasma spp.* ...). Parmi les infections à levures, seules seront abordées les infections à *Candida spp*.

Candida est un germe commensal du tractus digestif et de la sphère oropharyngée, responsables d'infections opportunistes, de loin les plus fréquentes en réanimation. Ces dix dernières années ont été marquées par l'apparition de nouveaux antifongiques et par une évolution significative des modalités diagnostiques. [3]

Au USA, l'incidence des candidoses invasives semble être en légère augmentation, passant de 23 /100 000 patients en 1996 à 29/100 000 patients en 2003.

L'incidence estimée des candidemies pour la période 1992-2005 montre des inégalités géographiques très marquées. En Europe elle varie de 1,9 (Finlande) à 11 (Danemark) pour 100 000 personnes /an et en Amérique du nord de 2,8 à 24/100 000 personnes / an en fonction des régions. [4]

Les candidoses représentent 80% des infections fongiques survenant en réanimation. Une étude multicentrique internationale, plus récente, retrouve des chiffres inférieurs : une levure n'est retrouvée que dans 10% des infections. Une revue large de la littérature de ces 10 dernières années semble montrer que la prévalence des candidoses invasives en réanimation est relativement basse, de l'ordre de 1 à 3 % des patients.

Les candidoses systémiques sont des infections à mycose de type *candida*, touchant plusieurs sites non adjacents et normalement stériles, pouvant être secondaire à une dissémination hématogène.

Elles sont synonymes de :

- « Candidoses disséminée »
- « Candidose Viscérale »
- « Candidose invasive »

3. EPIDEMIOLOGIE

3.1. AGENT PATHOLOGIE

3.1.1. MORPHOLOGIE:

Le genre *Candida* levure de thalle unicellulaire, rond, ovoïde (4-6 x 6-8 μm) : qui se reproduisent toutes par bourgeonnement (reproduction asexuée – mode blastique chlamidosporique solitaire). Levure non capsulée non pigmentées. Certaines produisent du pseudo-mycélium ou vrai mycélium.

Pseudo-mycélium , est une structure filamenteuse produite par une cellule mère donnant naissance à une cellule fille très allongée , cylindrique , qui bourgeonne à son tour en restant attachée à la cellule qui lui à donnée naissance .Vrai mycélium s'observe avant tout avec *Candida albicans* ainsi qu'avec quelque autres espèces (*C. dubliniensis* , *C. tropicalis*) ou l'on rencontre l'association blastospore et vrai mycélium . Au début de la germination, le bourgeon formé va s'allonger et donner naissance à une structure tubulaire allongé, au diamètre régulier.

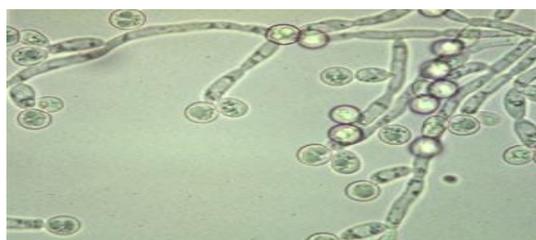


Figure n° 01.levures du genre *Candida*

3.1.2. BIOLOGIE

3.1.2.1. MÉTABOLISME :

- Les *Candida* sont des champignons aérobies stricts, ils vivent entre 25 -42 °C.
- Ils supportent des PH acide, et nécessitent de l'humidité.

- Ils assimilent le soufre, l'azote (ex: la peptone) et le carbone à partir des sucres (ex: glucose).
- Certaines vitamines leur sont nécessaires.

3.1.2.2. ESPECES PATHOGENES ET HABITAT:

Une dizaine d'espèces de *Candida* est impliquée en pathologie humaine. Cependant, ce nombre ne cesse de croître du fait de la surveillance mycologique accrue des patients, associée au développement de nouvelles techniques médico-chirurgicales à l'origine de nouvelles niches écologiques. L'espèce la plus courante reste le *C. albicans*, mais nous avons assisté ces dernières années à l'émergence croissante d'autres espèces opportunistes du genre, dites «espèces non-*albicans*».

Candida. albicans vit à l'état saprophyte dans le tube digestif de l'homme, des mammifères et des oiseaux. Il n'est normalement jamais retrouvé dans l'environnement à moins d'une contamination par l'homme ou l'animal. Sa dissémination est le plus souvent d'origine endogène à partir du tube digestif vers les sphères génitales, respiratoires, cutanées, ou par voie hématogène vers tous les organes. *C. glabrata* (*Torulopsis glabrata*) est également un endosaprophyte naturel du tube digestif de l'homme, avec un tropisme particulier pour les voies génito-urinaires. Les autres espèces sont exo saprophytes, retrouvées sur la peau et dans l'environnement, mais peuvent aussi survivre et se multiplier dans le tube digestif ou provoquer des mycoses profondes. La contamination est d'origine alimentaire ou provenant du matériel médical. Le tableau résume l'état saprophyte des principales espèces pathogènes retrouvées chez l'homme. [4]

Tableau I. Etat saprophyte des principales espèces pathogènes de l’homme. [4]

| Espèces | Homme | Environnement |
|------------------------------------|---|---|
| <i>C. albicans</i> | Muqueuse : TD ++ ; voies urogénitales : ++ | Absence (sauf contamination par l’homme ou l’animal) |
| <i>C.tropicalis</i> | Muqueuse : TD+ voies urogénitales : +/- | Sol Eau Céréales |
| <i>C. glabrata</i> | Muqueuse : TD++ voies urogénitales : + | Absence (sauf contamination par l’homme ou l’animal) |
| <i>C. parapsilosis</i> | Peau : Muqueuse : TD : + voies urogénitales +/- | Eau Végétaux |
| <i>C.Krusei</i> | Muqueuse : TD : + voies urogénitales +/- | Produits laitiers Bière |
| <i>C. Kefyr (pseudotropicalis)</i> | Peau : Muqueuse respiratoire | Produits laitiers |
| <i>C. guilliermondi</i> | Peau : Muqueuse : TD : +/- | Eau Produits alimentaires |
| <i>C. lusitaniae</i> | Peau : ++ Muqueuse : TD : + | Eau Fruits Produits laitiers |

C. : *Candida* TD : tube digestif.

3.2.CLASSIFICATION :

Le genre *Candida* fait partie du phylum des Ascomycètes, de la classe des Saccharomycètes, de l’ordre des Sacchromycétales (forme téléomorphe ou sexuée), En pratique médicale, c’est le nom de la forme asexuée qui est largement usité, même la forme sexuée peut être connue. Le genre *Candida* issu des Deutéromycètes groupe des Blastomycètes appartient à la famille des *Cryptococcaceae*. Il regroupe des levures non pigmentées, non capsulées, à bourgeonnement polaire ou bipolaire (blastopores), à paroi bi-lamellaire renfermant des Beta-glucanes, produisant souvent du mycélium ou du pseudo-mycélium, dépourvues d’activité uréase ; incapables d’assimiler l’inositol mais pouvant fermenter les sucres. [1]

Tableau II. Classification de la reproduction asexuée et sexuée du genre *Candida*.

| Classification | Reproduction Asexuée | Reproduction Sexuée |
|----------------|------------------------|---------------------------|
| Règne | <i>Fungi</i> | <i>Fungi</i> |
| Phylum | <i>Deuteromycotina</i> | <i>Ascomycotina</i> |
| Classe | <i>Blastomycètes</i> | <i>Ascomycètes</i> |
| Ordre | <i>Cryptococcales</i> | <i>Saccharomycétales</i> |
| Famille | <i>Cryptococcaceae</i> | <i>Saccharomycétaceae</i> |
| Genre | <i>Candida</i> | <i>Candida</i> |

3.3.MODE DE CONTAMINATION

3.3.1.VOIE ENDOGÈNE :

Les levures du genre *Candida*, saprophytes du tube digestif et de la sphère oropharyngée, sont responsables, le plus souvent, d'une infection par voie endogène.

Dans ce cas, on note un passage de l'état commensal de la levure à l'état pathogène :

- La prolifération des *Candida* en quantité anormalement importante dans la lumière digestive sous l'effet de facteurs favorisants telle qu'une antibiothérapie à large spectre.
- L'invasion par translocation à l'occasion d'une lésion muqueuse qui va finalement aboutir, en cas de troubles de l'immunité, à la dissémination dans tout l'organisme .Le même processus peut se faire à partir de la peau ou des muqueuses lorsque des sites normalement stériles sont colonisés par les *Candida*. [5]

3.3.2.VOIE EXOGÈNE :

Plus rarement, la transmission du *Candida* est croisée. Des épidémies ont été décrites, principalement dans les services de réanimation, et sont liées à des contaminations des liquides de perfusion ou de nutrition parentérale ou bien par manuportage.

- Contamination mère-enfant : mère atteinte d'une vaginite candidosique (ou par le personnel soignant).
- Voie sexuelle.

- Contamination extra humaine : air, matériel souillé (pose de cathéter), dans ce cas le *Candida* est saprophyte de la peau ou du milieu extérieur.

4. PHYSIOPATHOLOGIE

4.1. STADE DE L'INFECTION CANDIDOSIQUE :

- (commensalisme):

La levure est normalement présente dans le site, en faible quantité, en équilibre avec la flore locale.

- La colonisation : La levure se multiplie quand les conditions locales le permettent (terrain).
- L'infection : proprement dite (candidose) la levure se multiplie et devient pathogène donnant la forme filamenteuse capable d'adhérence et d'envahissement tissulaire, responsables de symptômes observés.

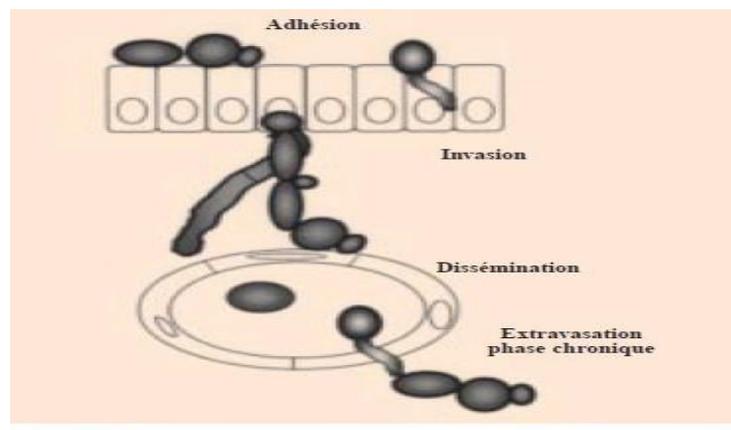


Figure n°2. Schéma présentant les stades de l'infection candidosique

4-2 FACTEURS FAVORISANTS :

Différents facteurs favorisent le passage de candida du commensalisme à l'invasion .

Tableaux III. Les facteurs favorisant le passage de l'état saprophytique à l'état pathogène

| Facteurs majeurs | Facteurs mineurs |
|-------------------------------------|--------------------------------|
| Colonisation | Score de gravité élevé |
| Traitement antibiotiques Antérieurs | Nutrition parentérale |
| Neutropénie | Diarrhée |
| Immunodépression | Sondage urinaire |
| Abords vasculaires | Ventilation mécanique |
| Intervention chirurgicale | Corticothérapie |
| Insuffisance rénale | Séjour prolongé en réanimation |
| | Age |

4.2.1. FACTEURS INTRINSÈQUES :

Des facteurs physiologiques : âge, grossesse...

Des facteurs locaux : macération, humidité, traumatismes, brûlures, ...

Des facteurs pathologiques :

- Endocrinopathies : diabète,....
- Immunodépression : SIDA,....
- Affections malignes : leucémie, cancer, maladie de Hodgkin,...

4.2.2. DES FACTEURS EXTRINSÈQUES :

- Médicaments : antibiotiques, corticoïdes, antimétabolites, immunosuppresseurs, ...
- Chirurgie digestive et cardiaque
- Transplantation d'organes
- Cathéters intraveineux, prothèses, ...

4.3 FACTEURS DE VIRULENCE

4.3.1. ADHESINES DE SURFACE :

L'adhérence aux cellules épithéliales constitue la 1^{ère} étape de la pathogénèse des infections à *Candida*. Les adhésions de surface sont des Mannoprotéines de différent type : Pr Als, Intégrine lectine protéine spécifique de la paroi des filaments, HW1P. Ces protéines sont capables de se fixer sur les protéines de la matrice extra Caire de l'hôte : collagène, fibronectine, laminine, certaines jouent le rôle de ligands pour les cellules épithéliales de l'hôte ou pour la fraction C3 du complément.

4.3.2. FILAMENTATION :

C'est toujours l'aptitude de *C. albicans* à produire des filaments [pseudo-mycélium et mycélium, dont la forme primitive est le tube germinatif qui suscite le plus de travaux, en raison de probables relations avec la pathogénèse. En effet, la transition levure-mycélium est stimulée à 37 °C par le sérum à pH neutre, les tubes germinatifs adhèrent davantage que les levures à de nombreux substrats, "perçoivent" les discontinuités de surface à leur extrémité, sont doués d'un pouvoir de pénétration des tissus plus important ; c'est, enfin, la forme par laquelle *C. albicans* s'échappe spectaculairement des phagocytes. Les informations s'accumulent rapidement grâce aux progrès des méthodes de génétique moléculaire, au séquençage en cours du génome de *C. albicans* et à des analogies beaucoup plus importantes qu'on ne le suspectait entre *C. albicans* et *S. cerevisiae*. Cette dernière levure, sexuée, est la cellule eucaryote dont le fonctionnement a été le plus étudié de tout temps, et la première dont le génome ait été séquencé. L'induction de la filamentation est sous la dépendance de deux voies de signalisation, au moins, dont les activateurs peuvent être différents. L'une est représentée par la cascade des mitogen activated proteins kinases (MAPK), l'autre par la voie de la protéine kinase A (PKA), activée par l'AMP cyclique, et d'un facteur de transcription Efg1p.

D'autres études ont montré qu'il existait des répresseurs de filamentation *TUPI* et *CPPI* dont l'inactivation aboutit à des formes hyper filamenteuses (et d'ailleurs non virulentes). Ces études et de nombreuses autres, qui permettent de définir la dépendance des systèmes régulateurs les uns par rapport aux autres, ont comme point commun de montrer que des variations même minimales de l'environnement de la cellule peuvent aboutir à des

modifications fondamentales. Elles ne concernent pour l'instant que très peu la caractérisation des systèmes "sensors" par lesquels la levure perçoit son environnement. De même, peu d'informations sont disponibles sur les agencements macromoléculaires post-traductionnels qui conditionnent la forme de la cellule et la nature des molécules qui seront exposées en surface, à l'interface avec l'hôte. Dans ce domaine, de nombreuses découvertes restent encore à venir. Elles concernent les agencements des produits des gènes de chitine synthase, de glucane synthase et des man-no protéines. La chitine (polymère de glucosamine acétylée liée en β -1,4) et les glucanes (polymères de glucose liés en β -1, 3 et β -1,6) sont des composants fibrillaires de la paroi responsables de sa résistance mécanique et chimique. Il n'a été démontré que très récemment que *C. albicans* et *S. cerevisiae* étaient capables d'établir, par transglycosylation, des liaisons covalentes au sein de la paroi et donc à l'extérieur de la cellule entre les résidus mannose des mannoprotéines et β -1,6 glucanes. Cette liaison s'établit par l'intermédiaire d'un ancrage GPI modifié lors de la sécrétion de la protéine. Des travaux récents démontrent que les produits de deux gènes (*PHR1* et *PHR2*) correspondant à des protéines homologues, exprimées respectivement à pH alcalin et acide, présenteraient les propriétés de glycosidases nécessaires à ce pontage. L'expression de ces deux protéines morpho-génétiquement régulées semble, en outre, sous la dépendance commune d'un gène de réponse au pH : *PRR1*. En ce qui concerne les protéines structurales assemblées, elles sont de manière intéressante apparentées aux agglutinines de *S. cerevisiae* (protéines présentant des propriétés adhésives impliquées dans l'agglutination qui précède la conjugaison sexuelle).

.Actuellement, neuf de ces protéines dénommées Als1-9p (agglutinin like sequences) ont été identifiées chez *C. albicans*. La construction de mutants nuls de *C. albicans* et/ou l'expression des gènes chez *S. cerevisiae* ont montré sans équivoque que plusieurs d'entre elles avaient des propriétés d'adhérence aux protéines matricielles ou aux cellules épithéliales de mammifères. Il semble que le produit d'un gène dénommé *HWPI* (hyphal wall protein 1) appartienne également à cette famille des Als_p. Cette protéine, dont une fraction se présente comme le substrat des transglutaminases, utilise cette enzyme sécrétée par les cellules épithéliales pour établir avec ces dernières des liaisons covalentes. Ainsi se constituerait un bloc solidaire entre cellules épithéliales et formes filamenteuses de *C. albicans* résistant au processus naturel de desquamation. Il existe d'autres exemples de processus par lesquels *C. albicans* s'intègre dans les fonctions physiologiques basales de son hôte (mimétisme moléculaire). À ce titre, l'existence en surface de la paroi d'homologues des récepteurs des fractions C3d et iC3b du

complément, soit des CR2 et CR3, est remarquable. L'exemple le plus frappant est représenté par le produit du gène *INT1*, analogue des intégrines humaines. Son inactivation réduit la virulence de *C. albicans*. Chez *S. cerevisiae*, qui ne présente pas d'homologues d'Int1p, l'expression d'Int1p permet l'adhérence aux cellules humaines et *INT1* induit la formation d'homologues de tubes germinatifs. On retrouve ainsi, sous la dépendance d'un gène unique, des propriétés associant "virulence", adhérence et morphogénèse. [6]

4.3.3. VARIABILITE PHENOTYPIQUE OU SWITCHING :

C'est une seconde forme de transformation cellulaire de *Candida*, qui aboutit à une Grande variabilité du phénotype exprimé, il 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 ATF.

Les souches pathogènes présentent une fréquence de phenotypic switching plus élevée que les Souches commensales et les expériences ayant montré que les modifications de cette fréquence affectent la virulence ont confirmé que ce Switch phénotypique - ou variation de phase-intervient dans la pathogénèse.

4.3.4. SECRETION D'ENZYMES LYTICIQUES :

Les enzymes de *C. albicans*, nécessaires à la dégradation des tissus parasités, ont suscité à juste titre beaucoup de travaux. *C. albicans* sécrète plus de 40 enzymes, mais ce sont surtout les protéases qui ont été étudiées. Le premier gène identifié chez *C. albicans* a été celui d'une aspartyl protéinase sécrétée (secreted aspartyl proteinase). Actuellement, ce sont plus de 9 gènes *SAP* qui ont été identifiés. L'activation de chacun d'entre eux est dépendante des conditions de culture, peut-être liée à un *Switch* phénotypique. Cet exemple est particulièrement représentatif des propriétés adaptatives de *C. albicans*. Ainsi, l'inactivation de plusieurs gènes est nécessaire pour une réduction de la virulence qui n'est, en outre, valable que dans un modèle expérimental donné. Au titre des autres enzymes pouvant être importantes dans la pathogénèse, citons la phospholipase B, qui favorise la dissémination, et une métallo peptidase dont la nature et la spécificité de substrat miment les métallo-peptidases des matrices intercellulaires humaines impliquées dans les remaniements tissulaires. [6]

4.4.FACTEUR DE DEFENSE DE L'HOTE:

La réponse de l'hôte est un élément essentiel dans la lutte ou la limitation de l'infection fongique.

Le champignon dans son nouvel environnement va faire face à une série de réactions de l'hôte qui suffisent généralement à stopper sa progression voire à l'éliminer, dans le cas d'un hôte immunocompétent. Bien que tous ces mécanismes de lutte agissent d'une façon concomitante et synchrone, ils seront envisagés séparément et successivement. [7]

4.4.1.LA DÉFENSE NON SPÉCIFIQUE

➤ La peau

La sécheresse naturelle de la peau et son renouvellement constant constituent deux mécanismes importants de défense. Elle constitue à elle seule un obstacle très efficace puisque la plupart des mycètes issus du milieu extérieur ne peuvent pénétrer que lorsque cette barrière est lésée (traumatisme, interventions chirurgicales). Si l'humidité excessive au niveau des plis cutanés expose à la colonisation fongique (*Candida*, dermatophytes) la pénétration en surface est limitée chez l'hôte sain aux seuls dermatophytes et autres espèces kératinophiles possédant de puissantes protéases qui permettent de pénétrer la kératine. La plupart du temps, le renouvellement cellulaire et les sécrétions sudorales sébacées, riches en substances antifongiques suffisant à empêcher la survenue d'une épidermophytie.

➤ Les muqueuses

Les épithéliums forment une barrière physique entre le milieu interne et extérieur, et représentent donc un obstacle efficace contre l'infection. De plus, ils sécrètent des fongicides. Le pH acide de la muqueuse gastrique est néfaste pour les mycètes, le risque alimentaire est donc limité. Le mucus, qui tapisse l'arbre aérien, associé aux mouvements ciliaires, qui expulsent les particules inhalées, représente une défense efficace pour limiter l'installation de spores fongiques. Au niveau de l'œil, ce sont les larmes qui contiennent des substances antifongiques et qui assurent un lavage protecteur. De son côté, la flore microbienne agit en compétition nutritionnelle, peut produire des substances antifongiques et s'oppose ainsi naturellement à l'implantation de nouveaux mycètes. L'intégrité fonctionnelle et physique de ces épithéliums est déterminante dans la résistance à la pénétration fongique. Des facteurs d'agressivité comme le tabac, la mauvaise hygiène dentaire, les hyposécrétions seront le point

de départ d'une colonisation fongique. De même des lésions étendues de ces épithéliums seront des facteurs favorisants. En l'absence de traumatismes, les pathogènes fongiques colonisent normalement les barrières épithéliales par adhérence.

➤ La réponse inflammatoire

Schématiquement, l'activation du système du complément, l'afflux de cellules effectrices (polynucléaires, macrophages), la production de protéines de l'inflammation sont les principales étapes de cette réponse non spécifique. Les polynucléaires neutrophiles (PN) sont attirés par chimiotactisme sur le site de l'infection par de nombreux facteurs issus de la zone lésée (plaquettes, fraction C5a du complément), mais aussi par les mannanes pariétaux du champignon lui-même. Ils assurent la première ligne de défense cellulaire. Le contact du PN induit directement des altérations

Morphologiques et métaboliques chez le champignon, mais surtout déclenche chez le phagocyte la production de peroxyde d'hydrogène, habituellement létal pour le champignon. Ce mécanisme de défense fonctionne bien contre les espèces opportunistes (*Candida*, *Aspergillus*, Mucorales), mais pas chez les espèces dimorphiques (*Histoplasma*, *Blastomyces*, *Paracoccidioides*) qui semblent insensibles à l' H_2O_2 . L'activité fongicide des PN est amplifiée par le fait que, même mort, le PN excrète lors du processus inflammatoire une substance de nature protéique qui inhiberait la croissance des *Candida*.

Après la phagocytose, les nombreuses enzymes lysosomales des macrophages détruisent le champignon. Les mécanismes cytotoxiques sont voisins de ceux des PN (radicaux libres d' O_2 toxiques). L'activité phagocytaire des macrophages est altérée par de fortes doses de cortisone.

Les glucocorticoïdes stabilisant la membrane des lysosomes, inhibent la formation des phagolysosomes. Dans ces conditions, les spores ne sont pas détruites même si elles sont ingérées par les macrophages. Ce qui explique qu'une corticothérapie prolongée constitue un important facteur de risque d'infection aspergillaire.

La cascade du complément est activée dès l'introduction du champignon dans l'organisme, soit par les composants pariétaux des cellules fongiques (mannanes), soit par certaines toxines fongiques. C'est la voie alterne qui est activée au titre de l'immunité non spécifique.

4.4.2.LA DÉFENSE SPÉCIFIQUE

➤ L'immunité humorale

Elle joue un rôle limité au cours de la réponse immunitaire antifongique. Les anticorps spécifiques interviennent surtout sous forme d'immun-complexes activant la voie classique du système du complément et comme opsonines dans la phagocytose. L'immunité humorale intervient également au cours des mécanismes de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps.

➤ L'immunité cellulaire et les cytokines :

L'immunité cellulaire antifongique met principalement en jeu les lymphocytes T CD4+. Ils reconnaissent spécifiquement les antigènes du champignon phagocyté, présentés par les macrophages par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II.

Les lymphocytes ainsi activés se différencient en lymphocytes auxiliaires de type 1 (Th1) : ils produisent de l'interleukine 2 qui, de manière autocrine, stimulera leur expansion clonale, et de l'interféron γ qui active les macrophages, renforçant leur capacité de phagocytose et de lyse des cellules fongiques. Cette potentialisation des fonctions macrophagiques par les lymphocytes Th1 semble être le fondement de la résistance aux infections secondaires. [7]

5. CLINIQUE :

Candida est responsable d'une grande variété de manifestations cliniques, allant des candidoses superficielles aux candidoses invasives.

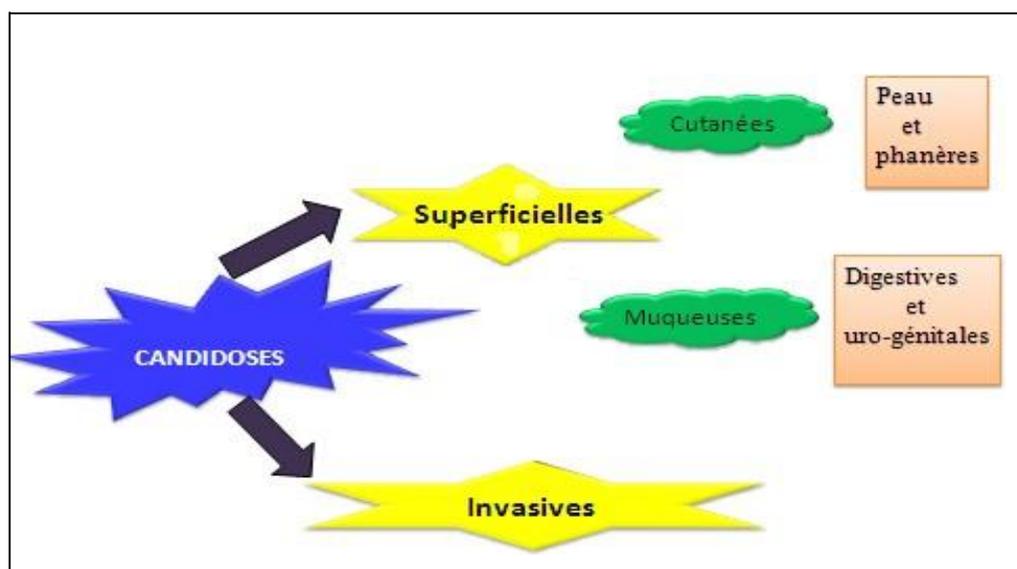


Figure n°3.différentes entités cliniques des candidoses.

5.1. Candidoses superficielles

5.1.1. Candidoses des muqueuses.

5.1.1.1. *Candidoses digestives* : atteinte de toute la muqueuse digestive de la bouche jusqu'à l'anus

5.1.1.1.1. Candidoses oropharyngées :

- Candidose pseudomembraneuse ou muguet :

La manifestation la plus commune est le muguet ou candidose pseudomembraneuse aiguë. Sur une muqueuse érythémateuse apparaît de petites plages blanches d'aspect (lait caillé) plus au moins adhérentes constituées d'un enchevêtrement de pseudomycélium et de blastospores.

C. albicans est l'agent responsable. Pseudomembranes siègent initialement à la face interne des joues, sur le palais, le pharynx, les piliers des amygdales; la luette, les gencives ou la langue.

Elles peuvent confluer et s'étendre à l'ensemble des formes majeures telles qu'on les observe dans les stades évolués chez les patients avec un SIDA.

Les symptômes cliniques sont souvent absents dans les formes localisées débutantes, puis le patient se plaint de brûlures ; de douleurs ; de perte du goût, de pharyngite et de dysphagie. Une perlèche et une chéilite sont parfois associées. À côté de cette forme classique, d'autres états érythémateux inflammatoires de la cavité buccale sans dépôts pseudomembraneux (stomatite, glossite atrophique et losangique...) sont rapportés à l'infection candidosique. Il est difficile de savoir s'il s'agit réellement d'une candidose ou d'une colonisation secondaire par les candida d'un état inflammatoire de la muqueuse bucco-pharyngée relevant d'une autre pathologie. [8]



Figure n°4. Muguet profus chez un patient immunodéprimé
(D,poulainm,Feuilhade De Chauvin ,Candidose et levures Diverses)

➤ Stomatite

Il s'agit d'une inflammation aiguë ou chronique de la muqueuse buccale. Se traduisant par :

- Une sécheresse de la bouche (xérostomie) ;
- Une sensation de cuisson, de goût métallique.

Elle peut se présenter sous la forme d'une stomatite érythémateuse (gencives et palais) :

Muqueuse brillante, rouge, vernissée et douloureuse.



Figure n°5.Stomatite érythémateuse à candida
(Thibaut JEANDET ; Les Stomatodynies)

➤ Perlèche

C'est un intertrigo de la commissure labiale, uni- ou bilatéral, où le fond du pli est érythémateux, fissuraire et macéré.

La lésion peut s'étendre à la peau adjacente et au reste de la lèvre (chéilite).



Figure n°6. Perlèche à *Candida* (Thibaut JEANDET ; Les Stomatodynies)

➤ Glossite érythémateuse :

La langue est rouge (érythème) et décapillée

➤ La langue villose :

Marron ou noire témoigne d'une hypertrophie et d'une oxydation des papilles linguales qui dans certains cas apparaît comme la conséquence d'une prise d'antibiotiques avec colonisation fongique (*Candida sp*, *G.candidum*...)

Le granulome candidosique qui se présente comme une lésion plus ou moins bourgeonnante siégeant sur la langue ou la muqueuse jugale est une entité rare.

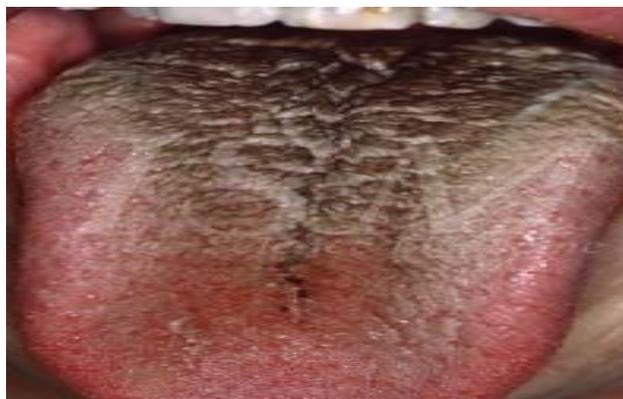


Figure n°7. La langue villose (Thibaut JEANDET ; Les Stomatodynies)

➤ Langue fissurée/ scrotale/ plicaturée :

Cette glossite serait de cause génétique, mais l'étiologie est encore inconnue. Elle est souvent observée au sein d'une lignée familiale. La transmission se ferait sur un mode autosomique dominant irrégulier. Cliniquement, on observe une langue fissurée dont le dos est recouvert de sillons qui forment à certains endroits de véritables fissures. La langue fissurée peut également être colonisée par *Candida albicans* ainsi que par des aliments, ce qui favorisera

Son inflammation et l'apparition de douleurs de types brûlures et irritantes. La langue fissurée est fréquente chez les patients atteints de trisomie [9]



Figure n°8. Langue fissurée (Thibaut JEANDET ; Les Stomatodynies)

➤ La langue géographique :

Comme la langue fissurée, l'étiologie est inconnue, mais l'incrimination d'une prédisposition génétique fait foi. La langue géographique est souvent associée à la langue fissurée.

Szpirglas : «A partir d'un point central la muqueuse desquame de manière centrifuge, délimitant des zones érythémateuses à bordure blanche un peu surélevée ». Cette desquamation donne un aspect de carte géographique à la surface de la langue d'où sa dénomination. Les aspects peuvent varier d'un jour à l'autre, pouvant être contenus sur un côté de la langue, ou alors étendus à toute la muqueuse linguale. Il est possible, mais rare, qu'une atteinte des autres muqueuses soit associée. Histologiquement, la langue géographique est proche du psoriasis cutané qui est parfois retrouvé chez ces patients. Il a été rapporté des sensations de brûlures au niveau des altérations linguales au contact d'aliments acides. Dans la plupart des cas cette glossite est indolore.



Figure n° 9. La langue géographique (Thibaut JEANDET ; Les Stomatodynies)

➤ Candidose hyperplasique ou pseudo tumorale :

Elle siège au niveau de la muqueuse jugale et de la langue sous la forme de plaques blanc-jaunâtre. Diagnostic différentiel : leucoplasie chevelue, lichen buccal.

Candidose œso-gastro-intestinales :

Un aspect de pseudomembranes blanches adhérentes à la muqueuse inflammatoire, parfois ulcérée ; semblable au muguet buccal s'observe sur différents segments du tube digestif (œsophage, estomac, intestin)

➤ Candidose œsophagienne :

est associée en général à un déficit immunitaire sévère (SIDA, prise d'immunosuppresseurs...) elle est asymptomatique ou source de douleurs ,de brûlures rétro-sternales, de dysphagie dont le caractère aigu peut parfois empêcher la patient de s'alimenter ,contribuant ainsi à la cachexie des stades terminaux du SIDA, A l'inverse ,la fréquence des œsophagites asymptomatique chez le sujet VIH positif (40 à 75%)justifie la réalisation d'endoscopies. [8]



Figure n°10. La candidose œsophagienne
(D,poulainm,Feuilhade De Chauvin ,Candidose et levures Diverses)

➤ Candidose gastro-intestinale

Provoque parfois des diarrhées chez le jeune enfant en particulier .toutes ces atteintes peuvent se compliquer de sténoses ,de saignements ,de perforations et être associées à d'autres infections ,en particulier chez l'immunodéprimé (herpès, cytomégalovirus) .l'examen biopsique endoscopique confirme histologiquement l'envahissement de la muqueuse par les *Candida*, Ainsi pourront être éliminées les colonisations secondaires à d'autres pathologies inflammatoires du tube digestif (infections virales ,ulcère ,gastrique ,colites bactérienne ou virale ,maladie de crohn, rectocolite hémorragique ,maladie auto-immune...)

5.1.1.1.3.Candidose anale :

Elle peut être associée aux candidoses gastro-intestinales. Les principaux signes cliniques sont un prurit intense et une sensation de brûlures lors du passage des selles.

Il peut éventuellement y avoir un envahissement du sillon fessier, et des plis génitaux-cruraux.

5.1.1.1.4.Candidose digestive et diarrhée :

Le rôle de *Candida* spp. dans la survenue de diarrhée a fait l'objet de nombreuses controverses.

Candida spp. Semble bien impliqué dans des diarrhées chez des sujets ayant reçu une antibiothérapie pie, en particulier aux âges extrêmes de la vie. Il s'agit de diarrhées sécrétoires prolongées accompagnées de douleurs abdominales.

5.1.1.2.Candidoses génito-urinaires

➤ Candidose vulvo-vaginale

Elle est due à *Candida albicans* (80%) et *Candida glabrata* (10%). Elle est très répandue car 75% des femmes font un épisode de mycose génitale dans leur vie. Elle est déclenchée par une grossesse, une antibiothérapie ou une immunodépression. Elle est hormono-dépendante (rare avant la puberté et après la ménopause).

Les symptômes cliniques sont peu spécifiques. Elle provoque : un prurit vulvaire intense, des Leucorrhées blanchâtres d'aspect grumeleux ou caillebotté, une dyspareunie et des brûlures en fin de miction fréquentes, mais pas de fièvre, ni de frissons, ni ne douleurs pelviennes.



Figure n°11. Candidose génitales

➤ Balanite et balano-posthite

Chez l'homme, l'infection débute au niveau du sillon balano-préputial puis s'étend ensuite au gland et au prépuce. Cette mycose se manifeste par un prurit, une irritation et des douleurs de la verge accompagnée d'un œdème, d'un érythème ou d'une excoriation. On observe des petites colonies blanc-jaunâtre sur une muqueuse érythémateuse.

Lorsqu'il y a une récurrence, il est souhaitable de rechercher un diabète ou une candidose génitale chez le ou la partenaire.



Figure n°12 .Balano-posthite

□ Candidose urinaire :

Le rein est une des premières cibles lors d'une levurose systémique la clinique est généralement plus contributive au diagnostic que la biologie .il peut exister des symptômes de cystite identique a ceux d'une cystite bactérienne. La cystoscopie révèle alors des pseudomembranes sur une muqueuse hémorragique ou l'existence d'un granulome .La pyélonéphrite est le plus souvent asymptomatique mais l'insuffisance rénale incite à pratiquer une échographie ou un examen tomodensitométrie qui révèle de nombreux micro -abcès parenchymateux. [10]

C. albicans représentait 51,8 % des espèces isolées des urines,

C. glabrata 15,6 %, *C. tropicalis* 7,9% et *C. parapsilosis* 4,1 %. Une candidurie asymptomatique est le cas de figure prédominant. Elle concerne des patients hospitalisés le plus souvent sondés. Les localisations symptomatiques du bas appareil sont rares, se traduisant par des signes d'irritation vésicale : dysurie, hématurie, douleurs sous-pubiennes. Les infections hautes, ascendantes, sont indiscernables des pyélonéphrites bactériennes ; elles sont favorisées par une lithiase. Le bézoard fongique, survenant préférentiellement chez le diabétique, doit être évoqué devant une symptomatologie bruyante : coliques néphrétiques

avec syndrome infectieux ; altération des fonctions rénales si l'atteinte est bilatérale. Les masses fongiques peuvent se localiser dans toutes les parties de l'appareil urinaire. Elles sont visualisées par échographie. La nécrose papillaire et les abcès corticaux sont plus exceptionnels. L'atteinte du rein par voie hématogène est commune au cours des candidoses systémiques, comme l'ont montré les études autopsiques. C'est dire le signe d'alarme que peut constituer l'apparition d'une candidurie chez un sujet à risque ayant un syndrome infectieux inexplicé.

5.1.2 Candidoses cutanée

Les candidoses cutanées sont très communes. Elles sont favorisées par l'humidité et la macération, ce qui explique l'atteinte préférentielle des plis et leur fréquence chez l'obèse. Elles peuvent résulter de l'extension d'une candidose digestive ou génitale où l'on retrouve des facteurs favorisants comme le très jeune âge, le diabète, la prise d'antibiotiques et de corticoïdes. Aux mains, certaines professions et occupations exposent à un intertrigo comme à une onychomycose à *Candida spp.* : Cuisinier et autres métiers de la restauration, travaux de ménage. L'intertrigo à *Candida* est plus rare aux pieds, favorisé par un climat chaud, le port de chaussures en caoutchouc ou en plastique.

5.1.2.1. Intertrigos à *Candida*

b

➤ Intertrigos des grands plis :

Les intertrigos candidosiques des grands plis sont en relation avec l'humidité, la macération ou l'extension à la peau d'une candidose muqueuse, la corticothérapie en majeure considérablement l'expression clinique. En pédiatrie, les candidoses néonatales dues à une contamination in utero sont rares. Elles surviennent des les premières heures après la naissance.

Beaucoup plus fréquentes sont les candidoses génitofessières du nourrisson. Elles compliquent souvent une candidose digestive postant biothérapie. La macération due aux couches facilite leur extension. Un muguet buccal associé doit être recherché. Les candidoses cutané-muqueuses chroniques sont liées à un dysfonctionnement immunitaire. Il ne s'agit pas d'une entité unique mais de l'expression clinique commune à de multiples anomalies génétiques de l'immunité à médiation cellulaire.

Les candidoses sont responsables d'intertrigo des grands plis (plis inguinaux, abdominaux, sous-mammaires, axillaires, inter fessiers). Chez les très jeunes enfants, l'atteinte à point de départ péri anal s'installe volontiers sur une dermatite préexistante (dermatite fessière du nourrisson). L'extension se fait aux fesses et aux aires génitales

La lésion touche les plis axillaires, inguinaux et sous-mammaires. C'est une lésion à fond érythémateux recouvert d'un enduit crémeux malodorant, avec une fissure fréquente du fond du pli, limitée par une bordure pustuleuse ou une collerette desquamative.



Figure n°13. Intertrigo à *Candida*

➤ Intertrigos des petits plis :

Les petits plis (interdigitaux, commissure labiale, rarement inter-orteils). La lésion débute au fond du pli et s'étend de part et d'autre sur les surfaces cutanées adjacentes. La peau est soit érythémateuse, d'aspect vernissé et suintant, fissurée au fond du pli, recouverte d'un enduit blanchâtre, soit plus sèche et squameuse. Les lésions de contour irrégulier sont limitées par une bordure « collerette desquamative » avec de petites papulopustules satellites disséminées sur la peau saine environnante.

Les lésions évoluent sur un mode subaigu et le patient accuse une sensation de brûlure, voire de douleur ou parfois de prurit.

Au cours des candidoses néonatales, l'éruption s'étend au tronc et aux membres et évolue en trois stades : maculopapuleux, puis desquamatif. La bénignité est la règle. Les candidoses génito-fessières du nourrisson débutent généralement autour de l'anus, puis s'étendent aux plis inguinaux et à l'ensemble du siège. Les lésions sont érythémateuses, papulopustuleuses et suintantes parfois exulcérées. Le fond des plis est généralement recouvert d'un enduit blanchâtre.



Figure n°14. Intertrigo interdigital candidosique

5.1.2.2. Atteinte de peau glabre :

Les symptômes de la mycose de la peau glabre se manifestent généralement de 4 à 10 jours après le contact avec le champignon.

La mycose de la peau glabre se présente sous la forme d'éruptions cutanées circulaires ou en forme d'anneau légèrement surélevées sur les bords. La peau au milieu de ces éruptions annulaires paraît saine. Les éruptions cutanées provoquent généralement des démangeaisons. Elles se propagent lorsque l'infection gagne du terrain

Les symptômes d'une infection plus grave comprennent des anneaux qui se multiplient et se réunissent entre eux. Il est également possible de développer des cloques et des plaies purulentes à proximité des anneaux.

➤ Herpes circiné :

La dermatophytose de la peau glabre, ou herpès circiné, aussi appelé « roue de Sainte-Catherine », est une infection de la peau glabre, dépourvue de cheveux, provoquée par des champignons appelés dermatophytes. Malgré son nom, il n'a rien de commun avec une infection par le virus de l'herpès (Herpes simplex virus). C'est la plus fréquente des épidermophyties, chez l'adulte et l'enfant.

Il se manifeste par une tache arrondie, rouge et squameuse, qui s'étend progressivement, la zone centrale devenant plus claire et cicatricielle, la périphérie étant rouge, squameuse ou vésiculaire. Unique ou multiples. Il existe des formes cliniques trompeuses.

Le diagnostic est généralement clinique et ne nécessite pas d'examen complémentaire.

L'herpès circiné se présente comme une ou plusieurs plaques érythémato-squameuses arrondies ou annulaires, à bords nets, s'étendant progressivement de façon excentrique,

réalisant une lésion en cocarde, avec guérison centrale et extension centrifuge avec une bordure active inflammatoire.

Cette lésion est habituellement pas ou peu prurigineuse, et ne s'accompagne pas de signes généraux.

Un intertrigo interdigital des pieds (pied d'athlète), ou un intertrigo inguinal (eczéma marginé de Hebra) est parfois retrouvé et doit être traité dans le même temps.

Un examen à la lumière de Wood (lampe à ultraviolets) permet d'identifier certaines espèces de champignons.

Rarement, une confirmation microbiologique peut être utile, en cas de doute ou d'échec thérapeutique. Un prélèvement est alors réalisé en bordure des lésions. L'examen direct décèle la présence de nombreux filaments mycéliens. La mise en culture permet d'identifier formellement l'espèce en cause.



Figure n°15. Deux lésions d'herpès circiné sur un avant-bras

➤ Folliculite à *Candida* :

La folliculite est l'inflammation d'un ou de plusieurs follicules pileux formant une papulopustule. Elle peut donc survenir à tous les endroits pourvus de poils : visage, tronc, cuisses, cuir chevelu ou autres. Son origine peut être bactérienne, mycosique, virale ou non-infectieuse. La folliculite candidosique est causée par *Candida albicans*.



Figure n° 16 .Folliculite candidosique

La candidose cutanée néonatale ou congénitale :

Chez le nouveau-né ont été décrits deux aspects particuliers de candidose cutanée. Le premier concerne les candidoses congénitales. Elles correspondent à une infection par voie ascendante du fœtus qui se révèle à la naissance. Les signes cutanés apparaissent dès les premières heures de la vie. Il s'agit d'un rash maculopapuleux étendu qui va évoluer vers des lésions ustuleuses ou vésiculeuses et finalement une desquamation diffuse. Chez les prématurés ayant un poids de naissance très bas, inférieur à 1 000 g, a été décrite une autre entité, la dermatite fongique invasive. Elle est caractérisée par des lésions cutanées érosives, croûteuses, qui s'installent plusieurs jours après la naissance ; *Candida spp* est le plus souvent en cause. Dans les deux cas existe un risque de dissémination.



Figure n°17: Candidoses cutanées du nouveau-né
(D,poulainm,Feuilhade De Chauvin ,Candidose et levures Diverses)

La candidose cutanéomuqueuse chronique (granulome candidosique) :

La candidose muco-cutanée chronique regroupe un certain nombre de situations où existe une infection à *C. albicans* persistante ou récidivante de la peau, des ongles et des muqueuses. Les lésions unguéales et cutanées peuvent prendre un aspect croûteux, hyperkératosique. Plusieurs désordres ont été incriminés dans la CCMC : déficit en fer, infection à VIH, inhalation de corticoïdes... Il existe des formes familiales associées à des anomalies endocriniennes : hyperparathyroïdie ; insuffisance surrénale ; thyroïdite auto-immune ; diabète ; insuffisance gonadique... Le point commun à toutes les CCMC est l'incapacité des lymphocytes T des patients à produire des cytokines nécessaires à l'expression de l'immunité cellulaire vis-à-vis de *Candida spp*.

Les candidoses mucocutanées chroniques affectent dès le jeune âge les muqueuses et les ongles. Un muguet buccal résistant avec perlèche ; une vaginite, une paronychie avec envahissement de la lame unguéale sont les symptômes les plus fréquents. Lorsqu'il y a atteinte cutanée, les lésions d'abord érythémateuses deviennent papillomateuses et verruqueuses, prédominant au niveau de la face, du cuir chevelu et des extrémités. Elles peuvent s'étendre en nappes trichophytoïdes sur le tronc [8]

5.1.3. Onyxis et péri onyxis (Onychomycose candidosique)

Les onychomycoses à *Candida spp* sont fréquentes aux mains. Aux orteils, les atteintes unguéales sont rares. La présence de *Candida spp* dans cette localisation signe le plus souvent une surinfection d'une onycholyse d'autre origine (hématome, psoriasis) et ne nécessite alors aucun traitement spécifique. La prédominance féminine est nette. Les femmes sont plus exposées aux principaux facteurs de risque locaux (contacts prolongés, répétés avec l'eau et les produits d'entretien ; port de gants de protection ; microtraumatismes ; abus de soins de manucure). Certaines professions, tant féminines que masculines, sont également exposées en raison d'une exposition prolongée à l'eau : agents de surface, métiers de la restauration, de l'alimentation. La contamination résulte d'une auto-inoculation à partir d'un foyer digestif ou génital. *C.albicans* est l'espèce le plus souvent incriminée. Certaines publications font état d'un pourcentage non négligeable de cas dus à *C. parapsilosis*, mais sa présence dans la peau est normale, sans rôle pathogène avéré. Classiquement, l'onychomycose à *Candida* débute par une paronychie, ou atteinte des tissus péri-unguéraux. Elle se traduit par une tuméfaction tendue, érythémateuse parfois, douloureuse, entourant la tablette unguéale. La pression de l'œdème fait sourdre une sérosité, voire du pus.

L'atteinte de l'ongle est secondaire ; des dépressions transversales de son bord apparaissent au fur et à mesure des poussées évolutives. L'évolution peut aboutir à une onychodystrophie totale. Dans les paronychiés chroniques, la présence de *Candida spp*. Relèverait plus d'une colonisation ; une hypersensibilité aux protéines alimentaires interviendrait dans la genèse de cette pathologie. L'onycho-lyse distale à *Candida*.

Ne s'observe qu'aux mains. Il y a un décollement de la tablette unguéale ; l'hyperkératose distale est discrète, jaune verdâtre ; la surinfection bactérienne est responsable des dyschromies. Dans le cas des candidoses cutanées muqueuses chroniques, l'envahissement de la tablette de l'ongle par les levures est direct. L'atteinte peut intéresser toute l'épaisseur de l'ongle. [11]



Figure n°18: Onychomycoses à *Candida*

(p.Montraves,M.Desmard,G,Dufour . *Candidémie en réanimation*)

5.2. Candidoses systémique (invasive)

On différencie trois entités cliniques :

- Candidémie.
- Candidose invasive .
- Candidose profonde .

5.2.1. CANDIDÉMIE :

Les candidémies sont définies comme des infections à levures prouvées avec présence d'une hémoculture positive à *candida* chez des malades ayant présenté temporairement des signes cliniques ou des symptômes compatibles avec l'agent en cause la candidémie entraîne habituellement de la fièvre, mais les symptômes n'ont rien de spécifique .Certains développent un syndrome rappelant le sepsis bactérien avec une évolution foudroyante, qui entraîne un état de choc, une oligurie, une insuffisance rénale, ou une coagulation intra vasculaire disséminée [11]

5.2.2CANDIDOSE PROFONDE:

Candidoses invasives au cours desquelles la levure est isolée d'un site normalement stérile ; avec ou sans hémoculture positive.

Les candidoses « invasives » regroupent deux types de manifestations : les infections par voie hématogène peuvent survenir à partir de foyers d'origine digestive ou cutanée (dont les infections liées à un cathéter ou les thrombophlébites) et à partir d'atteintes « profondes »

avec hémoculture positive ou non (enophthalmies, endocardites, ostéites, arthrites, méningites, métastases cutanées, pneumopathies, localisations rénales ou hépatospléniques) qualifiées de « disséminées » s'il existe au moins 2 sites non contigus. A côté de ces formes invasives par voie hématogène, les infections péritonéales sont considérées comme des candidoses localisées, mais avec un caractère invasif. Les atteintes œsophagiennes et les cystites ne sont pas considérées comme des infections invasives.

5.2.3.CANDIDOSE DISSEMINEE :

Les Candidoses disséminées ou systémiques, pour lesquelles la levure est isolée d'au moins 2 organes ou 2 sites stériles non contigus. Les candidoses disséminées ont des signes cliniques peu spécifiques : fièvre résistante aux antibiotiques, choc septique avec des manifestations cutanées (maculo-papules), cardiaques (endocardite), cérébro-méningées, ostéo-articulaires (ostéomyélites, spondylodiscites), oculaires (choriorétinite, endophthalmie avec vitrite), hépatospléniques, ... chez des malades de réanimation, d'onco-hématologie (aplasies), dans les transplantations d'organes, les grands brûlés, ...

La candidose systémique peut être caractérisée par un début brutal avec installation d'un syndrome septique sévère. Chez les patients immunodéprimés, l'infection fongique est souvent évoquée en deuxième intention devant une fièvre persistante (48 à 72 heures) sous antibiothérapie probabiliste à large spectre .Parfois le début peut être moins franc avec une altération de l'état général associée ou non à une hyperthermie.

L'endophthalmie candidosique débute par des lésions rétinienne blanches, initialement asymptomatique ; mais qui peuvent évoluer vers l'opacification du corps vitré en entraînant des cicatrices potentiellement irréversibles et surtout une cécité .chez les patients neutropéniques, des hémorragies rétinienne sont parfois observées, mais l'infection vraie de l'œil est rare.

Des lésions cutanées papulo-nodulaires peuvent également se développer, en particulier chez le patient neutropénique, chez qui elles indiquent une dissémination hématogène avec l'atteinte d'autres organes

Les symptômes des autres localisations dépendent de l'organe atteint.

➤ Candidoses oculaires :

Il s'agit d'endophtalmies endogènes. Elles surviennent dans 10 à 40% des septicémies à *Candida*, et principalement chez les patients non neuroplégiques et les héroïnomanes (Toxicomanie intraveineuse).

Le fond d'œil objective un exsudat cotonneux blanchâtre saillant dans le vitré.

➤ Candidose Cardiaque :

Les trois tuniques peuvent être atteintes.

-Endocarde :

La localisation endocardique est sans doute la plus fréquente et la plus grave. L'endocardite du cœur gauche est une complication du traitement d'une endocardite bactérienne ou survient sur prothèse valvulaire. Cette endocardite postopératoire se constitue à bas bruit et survient habituellement dans les 2 mois suivant l'intervention. Le diagnostic est évoqué sur les signes classiques d'endocardite (purpura, hypersplénisme, panaris d'Osler...) ou sur l'apparition d'un souffle cardiaque, d'un dysfonctionnement de la valve, d'embolisations septique artérielles (en particulier rétinienne), mais ces symptômes peuvent manquer dans un tiers des cas. Les hémocultures ne sont positives que tardivement et dans une faible proportion des cas (75% des cas sur valves natives et dans 50% des cas sur prothèse valvulaires). L'échographie visualise des végétations beaucoup plus grosses que des végétations bactériennes. Leur ablation chirurgicale est presque toujours nécessaire. La mortalité des endocardites fongiques aiguës est de 84% ; une rechute, après traitement, survient parfois quelques mois plus tard et justifie une surveillance très prolongée. L'atteinte cardiaque est une localisation candidosique fréquente chez l'héroïnomane, souvent déterminée par des *Candida sp* (*C.parapsilosis*, *C.tropicalis*), l'endocardite est plutôt tricuspidiennne. Un certain nombre de décès, attribués à une overdose, étaient le fait d'une myocardite candidosique. [8]

-Myocarde :

La fréquence des myocardites est mal connue (elle varie de 8% à 93%). elles compliquent une atteinte valvulaire ou se constituent au cours d'une dissémination hémotogène. de multiples micro -abcès parfois confluents conduisent à des troubles de la conduction et à une élévation des enzymes cardiaque.

-Péricarde

La péricardite isolée est rare .en 1981, en dénombrait 8 cas (dont 5 patients de chirurgie cardiaque, 2 brulés graves). Elle est secondaire à une dissémination par voie hématogène ou a une extension locale a partir d'une plaie sternale. [8]

➤ Candidoses ostéoarticulaires :

Les douleurs localisées résumant la symptomatologie ; leur survenue est tardive, environ 3 à 4 mois après l'épisode septicémique. L'atteinte ostéoarticulaire est une complication dans 23% des candidoses néonatales systémiques. Les héroïnomanes constituent le second terrain privilégié de cette localisation. Il s'agit de spondylodiscites dorsolombaires, de sacro-iléites, d'ostéoarthrites froides du squelette antérieur (costales, sternales...) Un seul site est habituel ; mais des localisations multiples sont possibles. L'aspect de l'imagerie médicale ne diffère pas des autres ostéomyélites infectieuses.

Le diagnostic se fait par isolement du *Candida* après ponction à l'aiguille ou abord chirurgical direct du foyer identifié. *C.albicans* est l'agent le plus fréquent.

➤ Candidoses pulmonaires

L'envahissement du parenchyme pulmonaire par voie hématogène se traduit par une miliaire à nodules de petite taille, disséminés ou à distribution symétrique sous-pleurale qu'objective l'examen radiologique. La symptomatologie clinique n'a rien de spécifique. Chez les nouveau-né de faible poids de naissance, un tableau de dysplasie broncho-pulmonaire d'apparition rapide avec dégradation d'un état respiratoire stabilisé semble, en revanche, évocateur. La présence de blastospores et de pseudofilaments dans un lavage bronchioloalvéolaire pouvant correspondre à une extension à l'arbre bronchique d'un foyer digestif candidosique n'a qu'une valeur d'alerte .Le seul élément de diagnostic reconnu est la preuve histologique.

➤ Candidoses du système nerveux central (neuronéningée)

L'atteinte du système nerveux est réputée rare dans les infections à *Candida spp*. Elle est probablement sous-estimée comme l'ont montré les enquêtes autopsiques. Les lésions sont des micros abcès diffus, des abcès parenchymateux, des lésions vasculaires et surtout des méningites. Ces dernières s'observent préférentiellement chez les prématurés ; elles sont plus rares chez l'adulte. Les toxicomanes par voie intraveineuse constituent une autre population à risque. Chez ces derniers, la méningite évolue volontiers sur un mode chronique ; une

hydrocéphalie s’observe dans des cas diagnostiqués tardivement. Les méningites à *Candida* sont une des complications infectieuses de la neurochirurgie, en particulier après dérivation. La clinique des méningites à *Candida* est très variable ; les signes cliniques sont souvent discrets, se résumant la plupart du temps à des céphalées et une fièvre. L’important est de poser l’indication d’une ponction lombaire. L’analyse du liquide céphalorachidien révèle une réaction cellulaire modérée avec hypoglycorachie et discrète protéinorachie. En dehors de *C. albicans*, *C. glabrata* et

C. tropicalis ont été impliqués.

- **Candidose hépatosplénique (Candidose disséminée chronique) :**
 Cette entité clinique, survenant chez le patient neutropénique est l’une des formes de candidoses systémiques les mieux définies, notamment depuis les années 1980. Elle est soit muette ,soit responsable d’une hépato splénomégalie ,de troubles digestifs(nausée ,vomissement, douleur de l’hypocondre droit...)avec élévation des phosphatases alcalines, l’échographie et le scanner, voire la scintigraphie à l’or colloïdal ou au gallium ,révèlent la présence d’abcès multiples intra parenchymateux de petite taille .la biopsie à l’aiguille transpariétale ou au cours d’une laparotomie, confirme la nature candidosique .Les micro-abcès ne deviennent décelables qu’à la sortie de la neutropénie.

Tableau IV. Principales espèces de *Candida* impliquées en pathologie humaine

| Espèce | État saprophyte | m. clinique |
|-----------------------|----------------------------|--|
| C.albicans | TD , cavité génitale | c.digestives, c. vaginale, infection profondes(péritonite..),infection hématogène |
| C.parapsilosis | peau | Candidémie , inf liées au cathé, solutions contaminées, endocardite du toxicomane, c.cutanée, onychomycose |
| C.tropicalis | Sol , végétaux , eau | Candidémie, c.systémique(ID),c.urinaire |
| C.glabrata | TD, voies génito-urinaires | c.vaginale, c.urinaire,c.systémique, candidémie |
| C.krusei | Produits laitiers, bière | Candidémie, diarrhée du Nné, endophtalmie,vaginites |

6. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Il repose sur l'examen direct, la culture et l'étude des réactions immunologiques de l'hôte (à l'exception des atteintes superficielles pour lesquelles les sérologies n'ont pas d'intérêt). Tous les échantillons biologiques doivent être prélevés dans des récipients stériles et acheminés rapidement au laboratoire. Le prélèvement doit être accompagné d'un minimum de renseignements cliniques.

6.1. PRELEVEMENT

6.1.1. CANDIDOSES SUPERFICIELLES :

Prélèvement non stériles, à réaliser avant tout traitement

- Les Muqueuses on effectue le prélèvement à l'aide de deux écouvillons humidifiés à l'eau distillée stérile (examen direct + culture)
- La Peau le prélèvement se fait par grattage des lésions (squames) avec une curette ou un vaccinostyle
- L'Ongle ; on prélève un fragment de l'ongle (culture) ou la poudre au niveau du lit de l'ongle (examen direct)
- Péri onyxis : appuyer sur bourrelet inflammation péri-ungéal pour laisser sourdre une sérosité (prélèvement des sérosités)

6.1.2 : prélèvements profonds :

plusieurs prélèvements sont indiqués selon la localisation et la symptomatologie ; l'hémoculture en constitue le principal prélèvement qui permet d'apporter le diagnostic.

- Hémoculture : s'effectue par prélèvement direct du sang veineux dans le flacon contenant un milieu de culture prêt à l'emploi, à l'aide d'un système vacutainer.
- Autres types de prélèvements sont demandé selon les manifestations cliniques à savoir :
 - Biopsies d'organes.
 - Liquide céphalorachidien (LCR).
 - Lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA),.....

6.2.EXAMEN DIRECT :

L'examen direct est la première étape au laboratoire permettant de constater la présence de la levure à l'état (parasitaire) au niveau du site prélevé, d'orienter éventuellement le diagnostic et de démarrer une thérapeutique appropriée.

6.2.1.EXAMEN DIRECT DES PRELEVEMENTS SUPERFICIELS

L'examen direct s'effectue , soit directement à l'état frais dans un liquide non coloré , soit en utilisant un colorant permettant de visualiser les éléments fongique (blastospores , filaments ou pseudo-filaments) , à l'aide d'une solution au lugol à 2% de bleu de toluidine , de bleu au lactophénol , de noir chlorazole , ou de rouge-Congo (Myceto color) .L'examen direct des ongles peut nécessiter un éclaircissement préalable , dans la potasse (KOHà30%) ou à l'aide du chloral-lactophénol .Lorsque l'on dispose d'un microscope équipé d'une lampe fluorescente avec des jeux de filtres adéquats (filtre bleu 400-440nm) on peut utiliser des agents clarifiants tels que le blanc de calcofluor (sigma) ou le blanKophor (Bayer) à 0.1% , qui assurent des lectures rapides . l'examen direct permet de mettre en évidence les éléments fongiques (blastospores et autre éléments mycéliens) . Ces éléments sont en faveur d'une pathogénicité de la levure , alors que la présence de blastospores seules peut signifier un simple portage . La sensibilité de l'examen direct dans ces sites superficiels reste toutefois faible. L'absence d'éléments fongiques visibles ne doit pas écarter le diagnostic de levurose.

6.2.2.EXAMEN DIRECT DES PRELEVEMENTS PROFONDS :

Les étalements, les appositions sur lames des fragments de biopsies ainsi que les spots de cyto-centrifugation sont réalisés à partir de sites profonds (LBA, liquide pleural, articulaire , urines , LCR, produits de reclages de cavités et de biopsie tissulaires) .Les frottis sont fixés à la chaleur ou l'alcool, puis colorés par le May-Grunwald-Giemsa (MGG) ou traités par imprégnation argentique (techniques de Gomen-Grocott ou de Musto) .la mise en évidence de levures bourgeonnantes , avec ou sans filaments au sein de ces produits pathologiques , normalement stériles , permet d'affirmer le statut (parasitaire) de ces levures , au meme titre que l'examen histologique. [11]

6.3.CULTURE :

Les levures du genre *Candida* sont peu exigeantes, et un grand nombre de milieux de culture utilisé dans un laboratoire de microbiologie (géloses ordinaires, géloses au sang, bouillon cœur-cerveille...) permettent leur développement. Toutefois, le milieu de Sabouraud est le mieux adapté à la culture des champignons. Les boîtes de Pétri offrent une surface d'ensemencement plus importante que les tubes elles permettent un bon isolement des colonies et de visualiser les associations de levures. En revanche, les risques de contamination par des spores de champignons filamenteux aéroportés sont plus importants et les milieux se dessèchent plus rapidement lors d'une incubation prolongée.

6.3.1.Milieux d'isolement :

Permettent d'obtenir des colonies blanches crémeuses de 1 à 2 mm diamètres.



Figure n°19.Aspect macroscopique des colonies type *Candida Spp*

Différents milieux sont utilisés.

6.3.1.1.Milieux standards : on utilise deux tubes pour chaque prélèvement

La vitesse de croissance des levures étant moins rapide que celle des bactéries, il est préférable d'ajouter au milieu d'isolement un antibiotique afin d'inhiber la pousse de la flore bactérienne associée, surtout si le prélèvement est issu d'un site non stérile. Le milieu gélosé de Sabouraud additionné de chloramphénicol et/ou de gentamicine est classiquement utilisé. Dans certaines circonstances, il est possible d'y ajouter de la cycloheximide (Actidione), qui inhibe la croissance de la plupart des champignons filamenteux susceptibles de contaminer les cultures.

La température de pousse des *Candida* est de 37°C. Toutefois, ceux-ci pouvant être retrouvés en association avec d'autres micromycètes non thermophiles, plusieurs géloses sont

généralement ensemencées ; la première est incubée à 22-25 °C et la seconde à 35-37 °C. Pour tout prélèvement profond, la culture est réalisée à 37 °C. Les durées d'incubation sont adaptées au type de prélèvement. Une durée d'incubation de 24 à 72 heures est généralement suffisante pour isoler la majorité des *Candida*. L'incubation des cultures de prélèvements profonds est plus longue, d'une à quatre semaines. Les colonies de *Candida* apparues après une incubation de 24 à 48 heures à 37 °C mesurent quelques millimètres de diamètre. Plutôt blanchâtre, leur surface est lisse, brillante et luisante, ou plus rarement, croûteuse, terne, sèche, mate, ou ridée. Les associations de différentes espèces sont difficilement décelables par un œil non expérimenté. [12]

6.3.1.2. Milieux chromogéniques

Ces milieux, auxquels sont rajoutées des substances chromogènes, confèrent aux colonies qui s'y développent une coloration particulière, variable en fonction de l'espèce. Cette coloration est dans la plupart des cas basée sur la mise en évidence d'une activité enzymatique de type hexosaminidase (N-acétyl- α -D-galactosaminidase). La multiplication des bactéries y est également inhibée. Tous ces milieux permettent au moins d'identifier directement *C. albicans*, les colonies se colorant en bleu ; en vert ou en rose-violet. Les colonies de *C. dubliniensis* développent une coloration très proche de *C. albicans* sur ces différents milieux. La différenciation entre ces deux espèces nécessite ensuite la mise en œuvre de tests spécifiques.

Ces milieux permettent par ailleurs l'identification présomptive d'autres espèces. Ainsi, *C. tropicalis*,

C. glabrata et *C. krusei* forment des colonies bleues d'aspects différents sur le milieu CandiSelect;

C. tropicalis, *C. lusitaniae* et *C. kefyr* forment des colonies roses sur *Candida* ID2 ; sur le milieu OCCA, *C. tropicalis* forme des colonies bleutées et *C. krusei* des colonies roses irrégulières ; sur CHRO Magar

C. tropicalis forme des colonies bleues métalliques et *C. krusei* des colonies rose pâle plutôt rugueuses. Le milieu CHROMagar présente donc le spectre le plus large pour l'identification directe des colonies. Les espèces non-*albicans* devront être confirmées dans un second temps par des tests complémentaires. L'apparition des colorations spécifiques est conditionnée par le respect des précautions stipulées par le fabricant (obscurité, température,...). La vitesse de

croissance est un peu plus lente que sur un milieu standard de type Sabouraud, les colonies sont généralement de plus petite taille et la coloration définitive n'est le plus souvent obtenue qu'après 48 heures d'incubation. Plus onéreux que les traditionnels milieux de Sabouraud, ces milieux apportent néanmoins un gain de temps de 24 à 48 heures, puisque l'identification des levures peut être rendue dans bon nombre de cas dès l'isolement et sans repiquage ultérieur, compte tenu de la forte prévalence des espèces concernées. Ils sont en outre particulièrement intéressants pour les sites susceptibles d'héberger plusieurs espèces, notamment dans le suivi de la colonisation de patients à risque de développer une candidose profonde, puisqu'ils permettent de visualiser directement les associations de levures.



Figure n°22. Milieux chromogéniques

6.3.1.3. Milieux fluorogéniques :

Cultivées sur le milieu Fluoroplate *Candida* (Merck), les Colonies de *C. albicans* présentent une fluorescence bleutée sans diffusion du pigment dans la gélose, lorsqu'elles sont observées sous lumière ultraviolette à 366 nm.

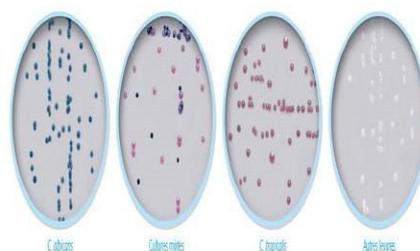


Figure n°21. Milieux fluorogéniques

6.3.1.4. Milieux pour hémocultures

Pour les hémocultures, il est préférable d'utiliser un milieu spécifique favorisant la croissance fongique, ainsi qu'un système de lecture automatisée basée sur la mesure du CO₂ libéré au cours de la croissance de la levure. La détection de la croissance fongique repose sur des mesures colorimétriques ou fluorimétriques automatiques ; les flacons sont maintenus dans

l'appareil au minimum deux semaines. À défaut de milieu spécifique, les flacons destinés à la détection des bactéries aérobies seront préférés aux flacons mis en anaérobiose, car mieux adaptés à la croissance des levures, notamment pour *C. glabrata*. L'utilisation au préalable du système Isolator (lyse-centrifugation) permet de raccourcir les délais entre l'ensemencement et la détection de la croissance fongique. Ces milieux pour hémocultures ne permettent pas de poursuivre directement l'identification du germe. En cas de positivité, il est en effet nécessaire de réaliser un repiquage sur milieux standards et/ou chromo géniques. Après une incubation minimale de 24 heures, l'obtention de colonies isolées permettra de réaliser l'identification du champignon et de déterminer sa sensibilité aux antifongiques.



Figure n°22. Flacon type Bact /ALERT

6.4. IDENTIFICATION.

Il convient d'identifier une levure à partir de colonies bien individualisées. À partir des hémocultures, un repiquage est nécessaire. Par ailleurs, même si un diagnostic de présomption existe déjà (isolement sur milieu chromogénique), la confirmation de l'identité de la levure est toujours utile. En pratique de laboratoire, l'identification fait appel à des caractères morphologiques, physiologiques et parfois immunologiques, grâce à des tests fondés sur l'agglutination de particules de latex sensibilisées par des anticorps monoclonaux. L'identification moléculaire, prometteuse pour l'avenir, n'est pour l'instant réalisée que dans les laboratoires spécialisés : séquençage nucléotidique, spectrométrie de masse.

6.4.1. IDENTIFICATION DE *CANDIDA ALBICANS* :

Candida albicans étant l'espèce la plus fréquemment isolée et considérée comme la plus virulente, la démarche diagnostique consiste dans un premier temps à l'identifier. Un certain nombre de tests, plus ou moins rapides et spécifiquement adaptés à son identification, ont donc été développés.

Figure n°23. *Candida albicans*

6.4.1.1. Test de blastèse (filamentation en sérum)

Réalise par incubation de l'isolat pendant 2 à 4h en sérum 35-37°C et le test de chlamydosporulation reposant sur une subculture de 24 à 48h à 25-28°C de l'isolat en strie profonde dans un milieu PCB (pomme de terre, carotte, bile) ou RAT (riz, agar, tween). *C. albicans* est alors identifiée respectivement par la production d'un mince tube germinatif de diamètre homogène sans constriction à sa base émergeant de la cellule mère ou par la production de chlamydozoospores, structures arrondies de 10 à 15 µm de diamètre à paroi épaisse (aspect de double contour) produites isolément ou en grappe à l'extrémité du pseudo mycélium. De nombreux paramètres (expérience de l'observateur, charge de l'inoculum, pH,..) pouvant affecter le résultat du test de blastèse et le risque lié à la manipulation de sérum font que ce test est progressivement abandonné. Parallèlement, le délai nécessaire pour le rendu de résultat du test de chlamydosporulation en réduit l'utilisation. D'autre part, ces deux tests ne permettent pas de différencier véritablement *C. dubliniensis* de *C. albicans* et ont été avantageusement remplacés par des tests plus rapides et/ou spécifiques de l'espèce.



Figure n°24. test blastèse

6.4.1.2. Test immunologique

Le dispositif Bichrolatex albicans repose sur le principe de la Co-agglutination sur lame. Le réactif est constitué de particules de latex colorées en rouge, en suspension dans un contre-

colorant vert, sensibilisées par un anticorps monoclonal reconnaissant un antigène pariétal de *C. albicans*. Devant l'apparition d'agglutinats rouges sur fond vert, les colonies fraîchement isolées sont identifiées en quelques minutes comme étant *C. albicans* ou *C. dubliniensis*. La différenciation entre ces deux espèces repose ensuite sur un second dispositif, le bichrodubli [12]

6.4.1.3. Test métabolique

Des tests biochimiques, utilisables sur les colonies isolées, peuvent également être réalisés afin d'identifier *C. albicans*. Trois dispositifs sont actuellement commercialisés : Murex *C. albicans* (Murex Diagnostics), Albicans-Sure (Clinical Standards Laboratories) et BactiCard *Candida* (Remel CO). Les trois tests consistent en la recherche d'une double activité β -galactosaminidase et L-proline aminopeptidase, positive pour les seules colonies de *C. albicans*. Les autres espèces peuvent présenter l'une ou l'autre des deux activités, mais pas les deux associées. Le premier dispositif dont le résultat est obtenu en 30 minutes repose sur un principe de colorimétrie, alors que pour les deux autres tests, la révélation de l'activité β -galactosaminidase observable en quelques minutes utilise un substrat couplé à un dérivé de l'umbelliférol et nécessite un dispositif de lecture de la fluorescence émise (lampe de Wood).

6.5. ESPECES NON ALBICANS

6.5.1. RÉDUCTION DES SELS DE TETRAZOLIUM :

Cette technique historique, pour laquelle aucun dispositif n'est commercialisé, repose sur la réduction du (**2, 3,5- triphényltétrazolium chloride**) incorporé dans le milieu de culture, en un produit insoluble coloré qui confère aux colonies de *Candida* une coloration allant du blanc au rouge, selon l'espèce.

6.5.2. TESTS IMMUNOLOGIQUES :

Des tests spécifiquement orientés vers une espèce ont également vu le jour au cours des deux dernières décennies. Contrairement aux galeries d'identification qui seront développées plus loin, ces tests qui sont réalisés à partir de colonies isolées, donnent un résultat en quelques minutes. Il s'agit encore de réactifs d'agglutination de particules de latex, tels le *Krusei* color pour *C. krusei* et le Bichrodubli pour

C. dubliniensis (Fumouze Diagnostics). Le *Candida* Check (Iatron Laboratories) commercialisé depuis plusieurs décennies est un dispositif pour agglutination sur lame. Le réactif est constitué de plusieurs sérums de lapin rendus spécifiques, par un ensemble d'adsorptions, vis-à-vis de 10 facteurs antigéniques portés par certaines espèces de *Candida*. L'identification des 9 principales espèces de *Candida* sont obtenue après 2 à 3 minutes d'agitation. [12]

6.5.3. TESTS ENZYMATIQUES

Les colonies de *C. glabrata* sont spécifiquement identifiées grâce au test Glabrata RTT (Fumouze Diagnostics). Ce dispositif, de réalisation simple, repose sur la capacité de *C. glabrata* à hydrolyser le tréhalose et pas le maltose. Il utilise une glucose-oxydase pour la mise en évidence du glucose formé à partir de chacun de ces deux carbohydrates. Un témoin permet d'éviter les faux positifs liés au transfert concomitant du glucose contenu dans le milieu de culture des colonies prélevées. Le résultat est obtenu en 15 minutes. D'autres tests reposant sur le même principe mais de réalisation plus longue sont également commercialisés : le Remel Rapid rehalose Assimilation Broth et Remel Yeast Fermentation Broth (Remel Laboratories), le GlabrataQuick kit et le Tréhalose Fermentation Broth (Hardy Diagnostics).

6.5.4. TESTS BIOCHIMIQUES :

Dans l'éventualité où l'aspect et la coloration de la colonie ne permettent pas une identification précise de l'espèce, ou encore lorsque les tests rapides spécifiques s'avèrent négatifs, l'identification de la levure repose alors sur l'utilisation de galeries. Un large panel de dispositifs miniaturisés et standardisés est commercialisé. La grande majorité de ces dispositifs repose sur l'étude de l'assimilation des carbo-hydrates (auxanogramme) et de leur fermentation (zymogramme).

L'auxanogramme des sucres est complété dans certains dispositifs par l'étude de l'assimilation de substrats chromo géniques, ou par la détection d'enzymes. Dans tous les cas, la densité de l'inoculum doit être standardisée pour permettre la bonne réalisation du test et faciliter sa lecture. Le nombre d'espèces identifiées augmente avec le nombre de tests incorporés dans la galerie, mais il reste limité avec les galeries rapides qui ont par ailleurs des performances moyennes. Certaines galeries identifient largement au-delà du genre *Candida*, d'autres encore associent à l'identification une évaluation de la résistance à divers antifongiques. Les caractères physiologiques obtenus avec certaines galeries peuvent parfois

être identiques pour deux espèces différentes, c'est pourquoi l'identification du germe nécessite de prendre en compte également les caractères morphologiques macroscopiques et microscopiques. [12]

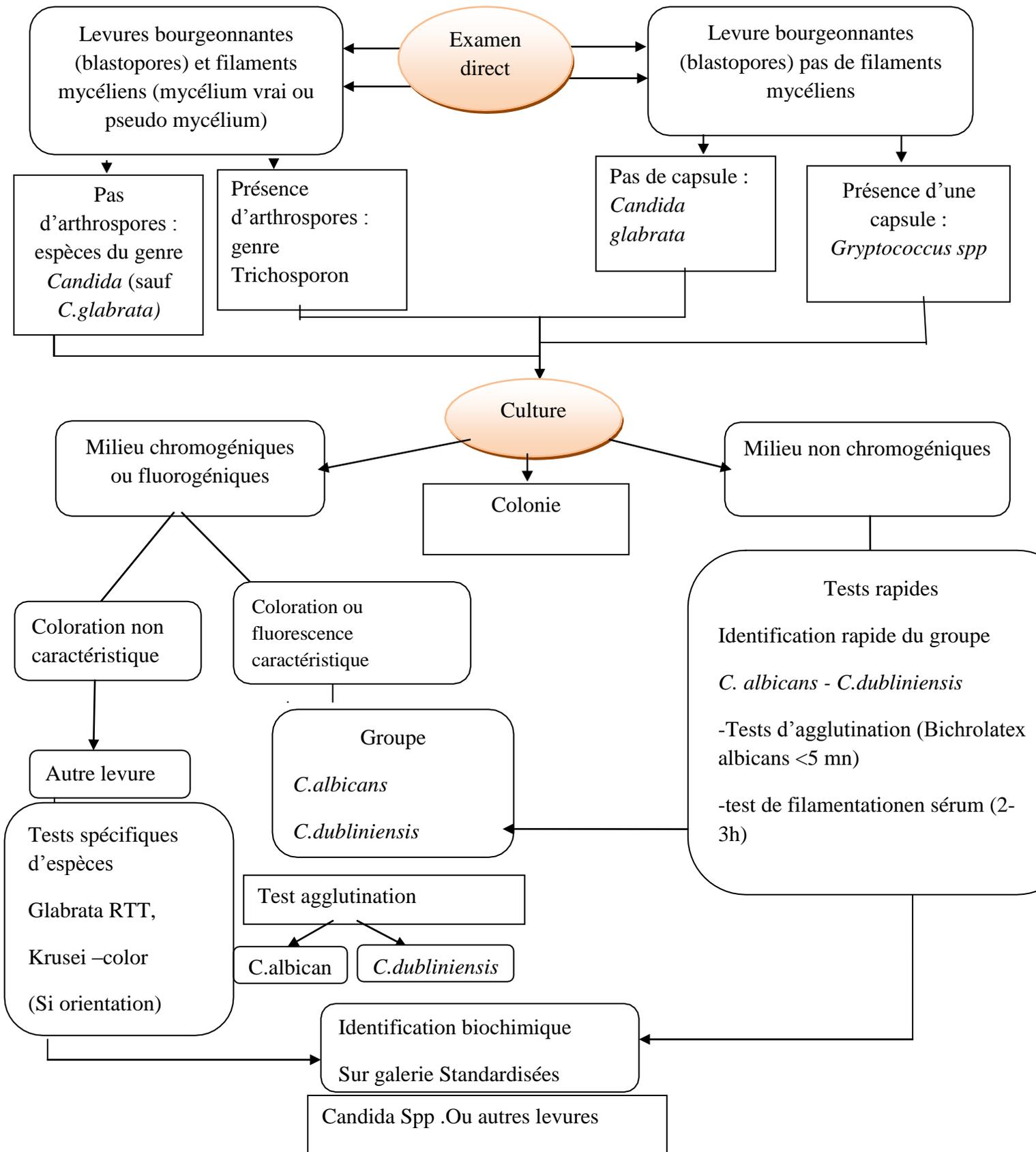


Figure n°25. Démarche diagnostique pour l'identification d'une levure au laboratoire

(Pihet , M,And A,Marot (Diagnostic biologique Des Candidoses))

7. TRAITEMENT

L'arsenal antifongique s'est considérablement diversifié ces dernières années avec la commercialisation de nouvelles formulations lipidiques de l'amphotéricine B, le développement de nouvelles molécules dans des classes d'antifongiques connues (Voriconazole) et l'apparition d'un nouvel antifongique (Caspofungine) dans une nouvelle classe d'antifongiques, les échinocandines

Le traitement antifongique, quelle que soit la gravité des levuroses, ne se conçoit qu'en prenant en compte les facteurs de risque, locaux et généraux, et leur traitement.

La suppression des facteurs locaux a un rôle majeur dans les atteintes cutanées. L'ablation de matériel étranger est souvent un pré requis pour la stérilisation des foyers lors des candidoses profondes. Il ne faut pas non plus oublier l'intérêt de la chirurgie qui doit être discutée dans certaines localisations

7.1. PRINCIPES

Un traitement

- Comprendre les facteurs favorisants ;
- Tous les foyers doivent être traités simultanément.

Le choix des antifongiques tient compte :

- De la localisation et de l'étendue des lésions ;
- Du terrain (femme enceinte, immunodépression...).
- D'une atteinte phanérienne associée (poils, ongles).
- du risque d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses (traitement oral).
- Du coût.

Un traitement général est prescrit si :

- L'atteinte est étendue ;
- L'atteinte est inaccessible à un traitement local simple ;
- Dans un contexte de déficit immunitaire (génétique ou acquis).

7.2.MOYENS THERAPEUTIQUES

7.2.1.MOLECULES:

Il s'agit :

- D'antibiotiques de type polyènes : amphotéricine B (*Fungizone*) .
- D'imidazolés : nombreuses molécules et formes galéniques .
- De pyridones : ciclopiroxolamine (*Mycoster*) .
- D'allylamines : terbinafine (*Lamisil*), d'efficacité moindre.

7.2.2 Critères de choix

- Les topiques imidazoles ont la préférence..
- La forme galénique (crème, poudre, gel...) est adaptée à la localisation de la candidose.
- Le rythme d'application (1 ou 2 applications quotidiennes) dépend de la molécule utilisée.
- La durée du traitement est de 2 à 4 semaines.
- Le traitement d'un foyer muqueux se fait par : suspension buccale, dragée ou ovule (formes à libération prolongée).

7.3.ANTIFONGIQUES LOCAUX

Tableau V .Antifongiques locaux [13]

| DCI | Nom commercial | Galénique | Posologie |
|--|-----------------------------|------------------------------------|---------------------|
| Produits actifs sur candidoses, dermatophytes, et pityriasis versicolor | | | |
| Imidazolés | | | |
| Bifonazole | <i>Amycor</i> | Cr, pou, sol | 1/j |
| Éconazole | <i>Dermazol Pévaryl</i> | Cr, ému, pou, solCr, ému, pou, sol | 2/j |
| Fenticonazole | <i>Lomexin</i> | Cr | 1 à 2/j |
| Isoconazole | <i>Fazol</i> | Cr, ému | 2/j |
| Kétoconazole | <i>Kétoderme</i> | Cr, unidose | 1 à 2/j |
| Miconazole | <i>Daktarin</i> | Gel, pou, sol | 2/j |
| Omoconazole | <i>Fongamil</i> | Cr, pou, sol | 1/j |
| Oxiconazole | <i>Fonx</i> | Cr, pou, sol | 1/j |
| Sertaconazole | <i>Monazol</i> | Cr | 1/j |
| Sulconazole | <i>Myk</i> | Cr, pou, sol | 1 à 2/j |
| Tioconazole | <i>Trosyd</i> | Cr | 2/j |
| Pyridone | | | |
| Ciclopiroxolamine | <i>Mycoster</i> | Cr, pou, sol | 2/j |
| Allylamine (dermatophytes ++) | | | |
| Terbinafine | <i>Lamisil</i> | Cr, gel, sol | 1/j |
| Produits actifs sur candidoses cutanées | | | |
| Polyènes | | | |
| Amphotéricine B | <i>Fungizone</i> | Lotion | 2 à 4/j |
| Produits pour onychomycose | | | |
| Imidazolés | | | |
| Bifonazole | <i>Amycor onychoset</i> | Cr | 1/j |
| Morpholine | | | |
| Amorolfine | <i>Locéryl</i> | Sol filmogène | 1 à 2/sem |
| Pyridone | | | |
| Ciclopirox | <i>Mycoster</i> | Sol filmogène | 1/j |
| Produits pour candidoses vaginales | | | |
| Imidazolés | | | |
| Éconazole | <i>Gyno-PevarylMyleugyn</i> | Ovules | 1/j 3 j 1 |
| Fenticonazole | <i>Lomexin Terlomexin</i> | Capsules | 1 1/j 3 j |
| Isoconazole | <i>Fazol</i> | Ovules | 1/j 3 j |
| Miconazole | <i>Gyno-Daktarin</i> | Capsules | 2/j 7 j ou 1/j 14 j |
| Omoconazole | <i>Fongarex</i> | Ovules | 1 |
| Sertaconazole | <i>Monazole</i> | Ovules | 1 |
| Tioconazole | <i>Gyno-Trosyd</i> | Ovules | 1 |

Les indications cutanées et muqueuses varient d'un produit à l'autre: se rapporter au *Dictionnaire Vidal*. (cr: crème, emu: émulsion, gel: gel, pou: poudre, sol: solution) (à titre informatif).

7.4.ANTIFONGIQUES GENERAUX

Deux dérivés imidazolés constituent les molécules de référence.

➤ Kétoconazole (Nizoral)

Il est prescrit dans les candidoses cutanéomuqueuses ou systémiques (200 à 400 mg/j).

La survenue possible d'hépatite médicamenteuse grave, bien que rare, impose une

Surveillance biologique toutes les 2 semaines pendant les 6 premières semaines de traitement.

Il présente de nombreuses interactions médicamenteuses. Sa prescription est actuellement limitée.

- Fluconazole (Triflucan)

La voie intraveineuse est réservée aux candidoses systémiques, disséminées et profondes.

La voie orale est réservée aux candidoses oropharyngées au cours des états d'immunosuppression (Sida).

Il présente de nombreuses interactions médicamenteuses : anticoagulants oraux, sulfamides Hypoglycémiantes...

➤ Molécules actuellement utilisées dans des infections systémiques :

- l'amphotéricine B (*Fungizone, Abelcet, Ambisome*) est le traitement de référence des mycoses systémiques ; sa toxicité rénale et hématologique limite son usage en réanimation et chez les transplantés.
- l'itraconazole (*Sporanox*)
- La flucytosine (*Ancotil*) ;
- La terbinafine (*Lamisil*) : moins active sur *C. albicans*.

7.5.TRAITEMENT CANDIDOSES SUPERFICIELLES

7.5.1.CANDIDOSES CUTANÉES :

- Traitement par topique antifongique : imidazoles, olyènes, cyclopiroxolamine pendant 2 à 4 semaines. La forme galénique est choisie en fonction des localisations, du caractère humide ou sec des lésions. Dans certains cas, sur des terrains fragilisés et devant des lésions étendues, un traitement systémique peut se justifier. Les éventuels foyers digestifs et vaginaux à *Candida* sont traités. [

7.5.2.ONYCHOMYCOSE A CANDIDA :

Les atteintes des ongles sont fréquentes aux mains. Aux orteils, la présence de levures témoigne le plus souvent d'une surinfection d'une dermatophytose ou d'une onycholyse non fongique. La présence de *Candida* ne justifie alors pas de traitement spécifique.

Le traitement d'une candidose unguéale consiste en l'application de topiques antifongiques (imidazolé, ciclopiroxolamine, amorolfine), Six à huit applications par jours, ou de solutions filmogènes une ou deux fois par semaines jusqu'à la repousse saine de l'ongle. La découpe d'une onycholyse latérale favorise la guérison .En cas de périonyxis, il faut associer au

traitement précédent un traitement local associant un antiseptique pendant 10 jours. Il faut insister sur l'importance des mesures associées pour limiter les facteurs de risque (séchage des mains, limiter les contacts avec le sucre, les acides, les corticoïdes, les soins de manucure intempestifs). En cas d'échec thérapeutique (2 mois) ou d'atteinte de plusieurs ongles avec péri onyxis important, un traitement par voie orale est ajouté. Le kétoconazole est le seul disposer de cette indication (200 mg / jour per OS pendant 2 à 3 mois), mais une surveillance hépatique est nécessaire. L'itraconazole et le Fluconazole sont également efficaces et ont l'avantage d'être mieux tolérés, mais n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication en France. La terbinafine, qui a une activité médiocre sur candida spp , n'est pas indiquée . [14]

7.5.3 CANDIDOSES GENITALES :

Le traitement est la plupart du temps local : ovules, comprimés vaginaux et crèmes ou gels sont efficaces et ont relativement peu d'effets secondaires. Il existe plusieurs produits disponibles: butoconazole, éconazole, miconazole, fenticonazole, isoconazole,... . La dose est généralement d'un ovule ou capsule le soir au fond du vagin pendant 3 jours.

Le traitement de la vulvite associée comporte une toilette par savon alcalin et un azolé sous forme de crème, émulsion fluide ou lait pendant 2 à 4 semaines. En cas de candidose vaginale récidivante, on traite l'épisode aigu comme précédemment avec un ovule par jour pendant 3 jours à partir du 19^{ème} ou 20^{ème} jour du cycle, et ceci sur 4 à 6 mois. On peut préférer un traitement per os par fluconazole 150 à 300 mg (contre-indiqué chez la femme enceinte), en une prise hebdomadaire pendant six mois.

7.5.4. CANDIDOSE OROPHARYNGEES :

En cas de lésion débutantes ou peu avancées, il convient de prescrire en première intention un antifongique local, par exemple un polyène comme la nystatine ou de l'amphotéricine B par voie oral, ou un azolé comme le miconazole /gel buccal. L'application doit être faite en dehors des repas, 3 à 4 fois par jour .les produits doivent rester en contact de la muqueuse buccale au moins pendant 2 ou 3 minutes. Une durée de 7 à 15 jours est préconisée.

Il existe également une forme orale, le miconazole comprimé gingival à 50 mg, à raison de 1 C/J, le matin après le brossage des dents pendant 7 jours. En cas de rechutes ou de lésion plus

avancées, surtout si les patients sont immunodéprimés (Sida, patient d'onco-hématologie), un traitement par voie générale est préconisé.

Le fluconazole est bien toléré et est proposé en première intention, sauf si l'espèce isolée au préalable est un *Candida krusei* ou un *Candida glabrata*. La posologie journalière 50 ou 100 mg dépend de l'intensité des lésions et du terrain sous-jacent. Une prise par jour pendant 7 à 14 jours est proposée.

L'itraconazole en suspension est une autre alternative, à raison de 200 mg /j/8 jours.

Dans les formes évoluées, notamment en cas d'œsophagite, le traitement par voie générale à raison de 100 mg/j/ de fluconazole est institué. Il convient de faire préciser le ou les espèces de *Candida* incriminées, plus précisément veiller à ce que ces schémas ne contribuent pas à l'émergence de souches résistantes appartenant aux espèces *C. krusei* et *C. glabrata*.

En association avec le traitement anti-candida, des mesures complémentaires s'imposent, notamment d'hygiène comme le nettoyage d'une prothèse dentaire, la suppression du tabac ou d'aliments irritants, la réalisation de bains de bouche répétée avec un produit alcalin (bicarbonate de soude). L'intérêt d'une prophylaxie secondaire chez le sujet sidéen n'est pas validé, en raison de l'efficacité de la trithérapie elle-même sur les maladies opportunistes. [5]

7.5.5 CANDIDURIES :

Chez les patients non neutropiniques, la candidurie asymptomatique reflète uniquement une colonisation et ne justifie pas de traitement antifongique. Le fluconazole permet d'éliminer la candidurie chez la moitié des patients mais la récurrence est fréquente, la sélection de levures résistantes possible, et cela ne semble pas modifier l'évolution. à l'inverse, chez un patient neutropénique, ou greffé d'organes, ou en soins intensifs, ou prématuré, la candidurie peut être le témoin d'une candidose disséminée et être traitée comme telle. La détermination de la pertinence d'une candidurie est donc délicate.

La candidurie devrait être traitée chez les patients symptomatiques, les patients neutropéniques, les prématurés, les receveurs de greffes rénales et les patients devant avoir une chirurgie ou une exploration urologique. Chez les malades sondés, l'ablation de la sonde entraîne un pourcentage plus important d'éradication que le traitement antifongique. On doit changer la sonde si le cathétérisme est indispensable. Le traitement par fluconazole (200 mg/jour) prend actuellement le pas sur l'amphotéricine B déoxycholate. Le fluconazole se concentre dans les urines et peut donc avoir un effet sur des levures sensibles doses. Dépendantes (*C. glabrata*). Pour certain levures non albicans, certain rajoutent de la

flucytosine. Le fluconazole doit être prescrit de 7 à 15 jours, les traitements minute n'étant pas recommandés. L'irrigation vésicale à l'imphotéricine B n'a pas vraiment fait preuve de son efficacité. Les rechutes sont malheureusement fréquentes. La persistance ou la récurrence justifient une exploration urologique. [5]

7.6.TRAITEMENT DE CANDIDOSES PROFONDES

7.6.1.TRAITEMENT DES CANDIDOSES INVASIVES AVANT L'IDENTIFICATION :

Les *candida* représentent 95% des agents fongiques isolés dans le sang.

-Patient non neutropéniques :

Traitement de première intention : le fluconazole peut être utilisé dans la plupart des cas, sauf dans les formes sévères ou si le patient a été exposé aux azolés dans le mois précédent.

En cas de forme sévère ou d'exposition antérieure à des azolés, les échinocandines (caspofungines, micafungine, anti-dulafungine) ou l'amphotéricine Bliposomale sont des traitements de première intention :

- En raison de la néphrotoxicité de l'amphotéricine B liposomale, les échinocandines seront préférées dans les formes sévères et hémodynamiquement instables.
- Lamphotéricine B liposomale sera préférées en première intention en cas de suspicion d'une autre levure que candida spp comme *Cryptococcus neoformans*.

-Patients neutropéniques :

- Traitement de première intention : les échinocandines ou l'amphotéricine B liposomale sont les deux choix possibles en première intention :
 - En raison de la néphrotoxicité de l'imphotéricine B liposomale, les échinicandines seront préférées dans les formes sévères et hèmodynamiquement instables
 - L'imphotéricine B liposomale sera préférées en première intention en cas de suspicion d'une autre levure que candida spp

- L'anidulafungine est une alternative possible mais hors des indications reconnues dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché car n'ayant pas l'identification chez les patients neutropéniques.

7.6.2.TRAITEMENT DES CANDIDOSES INVASIVES APRES IDENTIFICATION :

Si le *Candida* isolé est supposé sensible au fluconazole (principales exceptions : *C.glabrata* et *C. Krusei*), toute désescalade vers le fluconazole est recommandée, que le patient soit neutropénique ou non neutropénique et un passage au traitement per os doit être entrepris dès que possible.

En cas d'isolement d'une des espèces suivantes, un ajustement thérapeutique peut être nécessaire :

-*C.glabrata* : les échinocandines ou l'imphotéricine B liposomale sont les deux traitements de référence .le voriconazole est une alternative thérapeutique si la souche est sensible au voriconazole. Si le patient est stable sous fluconazole et les hémocultures rapidement négatives, on peut ne pas modifier le traitement

-*C.parapsilosis* : le fluconazole est recommandé en première intention. L'ablation des cathéters est particulièrement importante .Si le patient est traité initialement par des échinocandines, une désescalade vers le fluconazole est recommandé

-*C.Krusei* : les échinocandines ou l'amphotéricine B liposomale sont les deux traitements de première intention. Une désescalade vers le voriconazole voie orale est recommandée .Si le patient est traité par le fluconazole, un passage les échinocandines, l'amphotéricine B liposomale ou le voriconazole (per os) est recommandé. [5]

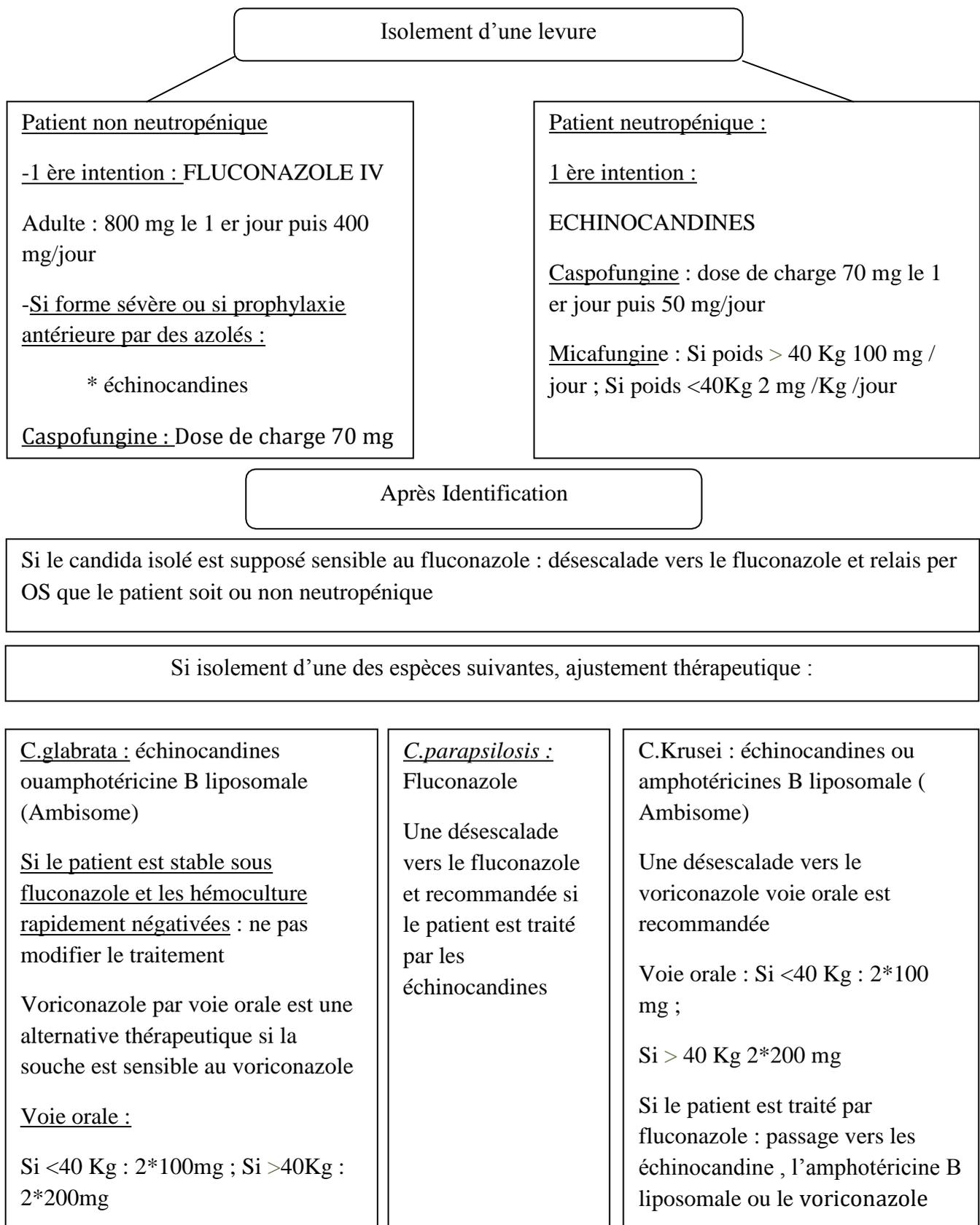


Figure n°26 . Prise en charge des candidoses invasives.

8. PREVENTION

Comme pour la prévention de toute infection nosocomiale, les recommandations reposent d'abord sur un respect rigoureux des prescriptions d'hygiène de base. Des données récentes suggèrent que la promotion de la désinfection des mains au moyen d'une solution hydro-alcoolique permet d'améliorer l'observance du personnel, pour lequel l'application stricte des règles d'hygiène exigeraient un lavage des mains dont la durée pourrait aller en réanimation jusqu'à deux tiers du temps de travail. Une amélioration soutenue de l'observance à l'hygiène manuelle a été associée à une réduction significative du taux des infections nosocomiales. [10]

➤ Prophylaxie et traitement empirique :

-Les stratégies sont moins bien définies lorsque l'infection fongique n'est que suspectée et que n'existe aucun argument microbiologique ou scano-graphique pour une infection fongique.

-Il existe un consensus pour ne pas proposer de prophylaxie primaire à l'ensemble des patients à risque d'infection fongique car aucune n'a prouvé son efficacité. seule exception, la prescription de fluconazole chez les patients ayant reçu une allogreffe de moelle osseuse qui a la faveur de certains hématologistes, sans que cette attitude ne soit consensuelle en Europe. Les raisons principales sont doubles : le risque majeur chez ces patients est le risque aspergillaire, non couvert par le fluconazole, et l'emploi de fluconazole dans un service de patients immunodéprimés expose au risque de sélection de levures résistantes. Dans d'autres services comme les réanimations, la chirurgie lourde ou les services de brûlés, ou le risque essentiel est celui des levures, l'attitude actuelle de certains consiste à surveiller les patients à risque et à les traiter par le fluconazole quand la colonisation devient importante. Cela nécessite une délimitation des patients à risque dans ces différentes unités et un programme de surveillance microbiologique. On peut en rapprocher la proposition de donner du fluconazole chez les receveurs d'une greffe de foie ayant des facteurs de risque (réimplantation, réintervention, insuffisance rénale, transfusions supérieures à 40 unités et colonisation à levures au moment de l'intervention).

Le traitement empirique se différencie de la prophylaxie dans la mesure où seuls les patients à risque présentant une fièvre persistant malgré la prescription d'antibiotiques sont candidats. Cette attitude, très fréquente en hématologie chez les patients neutropéniques, repose sur des études anciennes qui préconisent l'addition d'antifongiques quand la fièvre persiste après 3 ou

5 jours selon les centres . les difficultés diagnostiques n'ont fait que renforcer cette attitude , avec la crainte justifiée des cliniciens de méconnaître une infection fongique il est à noter que le risque est plus souvent l'aspergillose invasive que la candidose disséminée . [10]

9.CONCLUSION :

On note ces dernières années une nette augmentation de l'incidence des candidoses invasives, ceci est du en partie aux progrès des moyens de prise en charge thérapeutique et chirurgicale des patients, et donc une augmentation de la population à haut risque de développer une mycose invasive.

Les candidoses représentent environ 80% des infections fongiques survenant en réanimation et 15% de la totalité des infections nosocomiales.

Leur diagnostic est difficile du fait de la faible sensibilité des hémocultures, et se discute sur un ensemble d'arguments: épidémiologiques, cliniques et biologiques de façon à ce que les difficultés diagnostics ne retardent pas le bon choix thérapeutique.

Les patients atteints de candidémie ont une mortalité plus élevée due au retard de diagnostic et aussi une installation tardive du traitement.
D'où la nécessité d'associer différents moyens de diagnostic afin d'augmenter leurs sensibilité.

Il faut souligner aussi que le respect des conditions d'hygiène par le personnel soignant, réduit considérablement l'incidence de ces infection invasives ,qui mettent le pronostic vital des patients en jeu.



**Partie
Pratique**

1-INTRODUCTION

Les *candida* sont des levures commensales du tractus digestif, des voies génito-urinaires, de la peau et du milieu extérieur, elles sont responsables d'affections appelées candidoses.

IL s'agit de mycoses dont l'expression peut aller d'une simple atteinte superficielle jusqu'à une forme profonde voir invasive.

La pathogénicité des *Candida* varie selon :

- Le terrain (sujet immunodéprimé)
- L'espèce en cause.
- Et la localisation des lésions.

D'où l'intérêt de mener une enquête sur les sujets de réanimation à fin de :

- **Déterminer le taux d'atteinte par une candidose invasive chez un sujet hospitalisé en réanimation,**
- **Identifier les espèces incriminées,**
- **Et d'observer l'évolution des patients ayant développé une candidémie.**

2-MATÉRIEL ET MÉTHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a été réalisée au service de Parasitologie & mycologie du CHU Dr Benbadis de Constantine, sur une période de deux ans, allant de janvier 2015 jusqu'à décembre 2016.

Durant la période de l'étude, on a reçu les prélèvements (Hémocultures et prélèvement périphériques) de 149 patients hospitalisés aux unités de soins intensifs (centre des brûlés et réanimation médicale) pour lesquels une hémoculture et au moins un prélèvement périphérique sont effectués,

Une fiche de renseignement a accompagné chaque prélèvement comportant: âge, sexe, motif d'hospitalisation, traitement, évolution de patient,....

Le recueil des données a été effectué par analyse des fiches et registres de maladies, dont les prélèvements ont été examinés au niveau de l'unité de mycologie du service de parasitologie

3-RÉSULTAT:

Nous avons choisi Excel pour répertorier les donnés et calculer nos résultats.

3.1. Sex-ratio :

Le sexe ratio H/F de notre population est de **1.01**.

Tableau VI. **Âge moyen de la population :**

L'âge moyen de notre population est de 29.24 ans

| Age (an) | Min | Moyen | Max |
|------------|-----|-------|-----|
| Population | 1 | 29,24 | 96 |

3.2. Positivité des prélèvements périphériques.

Sur les 149 patients inclus dans l'étude 524 prélèvements de sites périphériques (Buccal, Nasal, Cutané, Urinaire, Rectal) sont réalisés ; parmi ces prélèvements 153 sont revenus positifs à *Candida spp.*, soit un taux de positivité de 29.20% ,

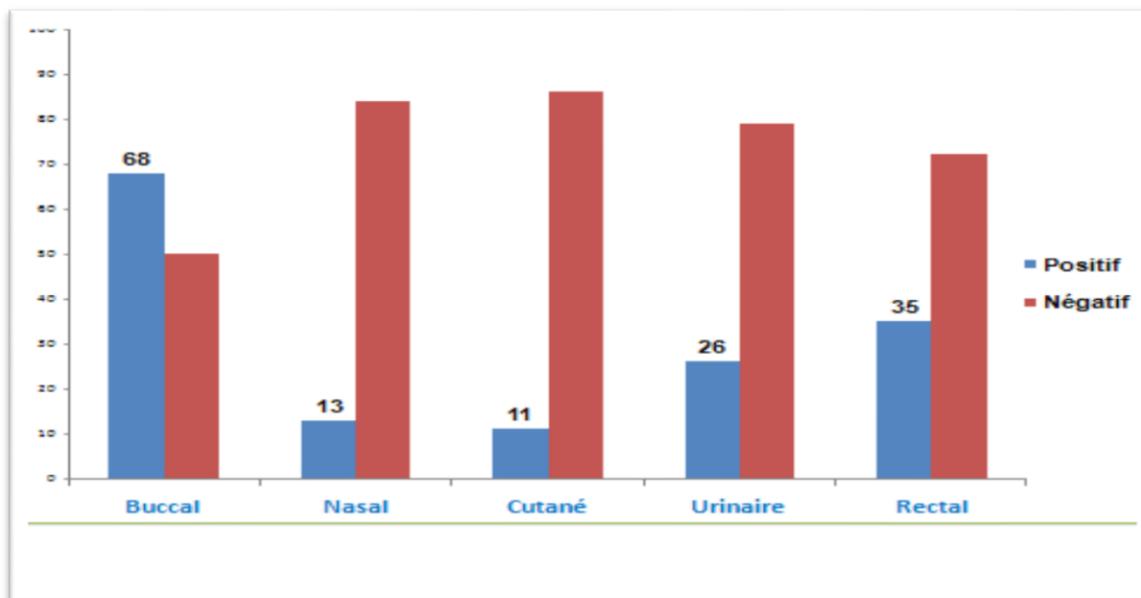


figure n °27.positivité des prélèvements périphériques.

3.3. Répartition des espèces isolées des prélèvements périphériques:

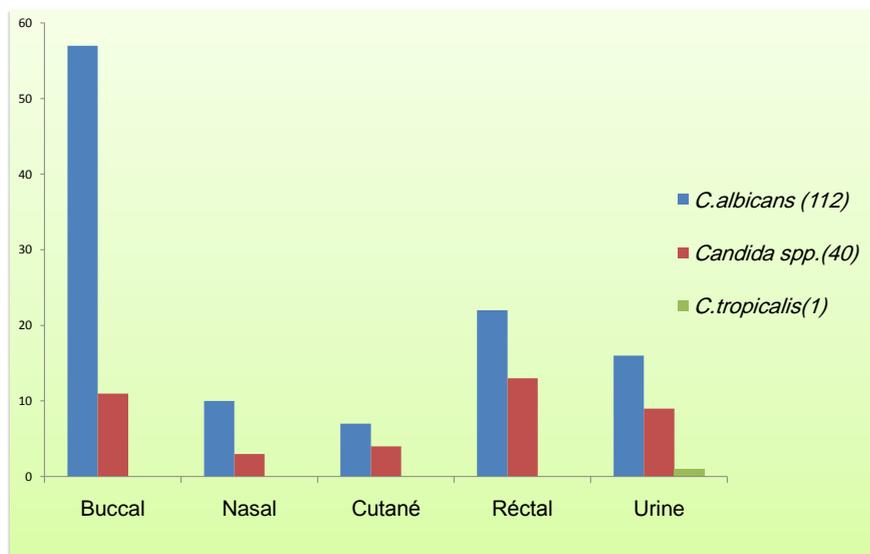


Figure n°28. Répartition des espèces isolées des prélèvements périphériques

3.4. Taux de positivité des hémocultures :

Le taux de positivité des hémocultures est de 6.04%

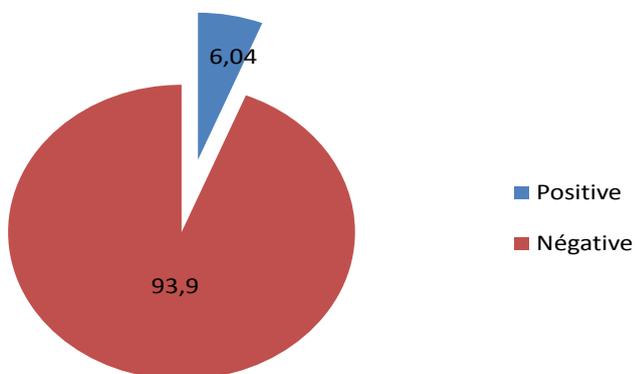


Figure n°29: Taux de positivité des hémocultures

Tableau VII. Espèces isolées à partir d'hémocultures positives.

| Espèces isolées | Nombre d'hémocultures | Taux de positivité (%) |
|---------------------------------------|-----------------------|------------------------|
| <i>Candida albicans</i> | 5 | 55.55 |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 2 | 22.22 |
| Autres espèces (<i>Candida spp</i>) | 2 | 22.22 |
| Totale | 9 | 100 |

3.5. Evolution des patients à candidémie :

Le taux de décès chez les patients ayant présenté une candidémie est de 33.33 %.

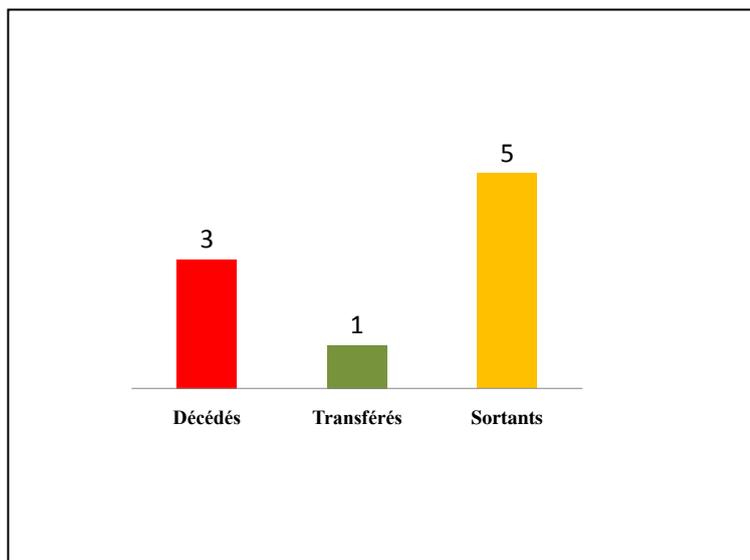


Figure n°30. Evolution des patients à candidémie.

4. DISCUSSION :

➤ le Sex-ratio de notre population est de 1.01 avec un âge moyen de 29.24ans.

➤ au cours de notre étude on a effectué 524 prélèvements périphériques, parmi lesquels 153 sont revenus positifs à *Candida* spp. soit un taux de positivité de 29.20%.

Ce taux est comparable à celui retrouvé dans une étude effectuée au Maroc par Dr Lmimouni et ses collaborateurs où un taux de 25,6% est retrouvé. [14]

-Les espèces isolées à partir de sites périphériques sont : *C. albicans*, *C.tropicalis*, et d'autres espèces non identifiées (*Candida* spp.)

-*C. albicans* reste l'espèce prédominante, elle est isolée dans (73.20%)de cas, ce résultat est identique à celui retrouvé lors de l'étude de Mr. Lmimouni où un pourcentage de 72% est retrouvé. [14]

➤ *la non identification de certaines espèces est due au manque de réactifs permettant l'identification au cours de la période d'étude.*

-le taux de positivité des hémocultures effectués est de 6.04%. Sur l'ensemble des souches isolées.

ce taux est proche au taux (4.1%) , d'une étude marocaine, faite par Mme Le Medkour et ses collaborateurs [15].

-*Candida albicans* représente (55.55%) des espèces isolées des hémocultures confirmant la notion de prédominances observée dans la majorité des enquêtes effectuées en milieu de réanimation.

-*Candida parapsilosis* est isolée au cours de notre étude dans 22,22% de cas, confirma une contamination exogène très probablement par les mains du personnel soignant.

➤ Au cours de l'étude environ (33.3%) de patients ayant eu une candidémie sont décédés, ce taux élevé est expliqué par un retard de diagnostic, du à la faible sensibilité des hémocultures, et donc une installation tardive du traitement.

Conclusion

On note ces dernières années une nette augmentation de l'incidence des candidoses invasives, ceci est du en partie aux progrès des moyens de prise en charge thérapeutique et chirurgicale des patients, et donc une augmentation de la population à haut risque de développer une mycose invasive.

Les candidoses représentent environ 80% des infections fongiques survenant en réanimation et 15% de la totalité des infections nosocomiales.

Leur diagnostic est difficile du fait de la faible sensibilité des hémocultures, et se discute sur un ensemble d'arguments: épidémiologiques, cliniques et biologiques de façon à ce que les difficultés diagnostics ne retardent pas le bon choix thérapeutique.

Les patients atteints de candidémie ont une mortalité plus élevée due au retard de diagnostic et aussi une installation tardive du traitement.

d'où la nécessité d'associer différents moyens de diagnostic afin d'augmenter leurs sensibilité.

Il faut souligner aussi que le respect des conditions d'hygiène par le personnel soignant, réduit considérablement l'incidence de ces infection invasives ,qui mettent le pronostic vital destiens en jeu.

ANNEXES

1-Fiche de renseignement

Laboratoire de Parasitologie-Mycologie
C.H.U. Constantine

171

Nom: Toufik Prénom: Walid Age: 21 ans Sexe: M
 Service: Réanimation des brûlés Adresse: CHU
 Date d'hospitalisation: 05/08/2017 Motifs d'hospitalisation: Baillon électrique

ATCDS

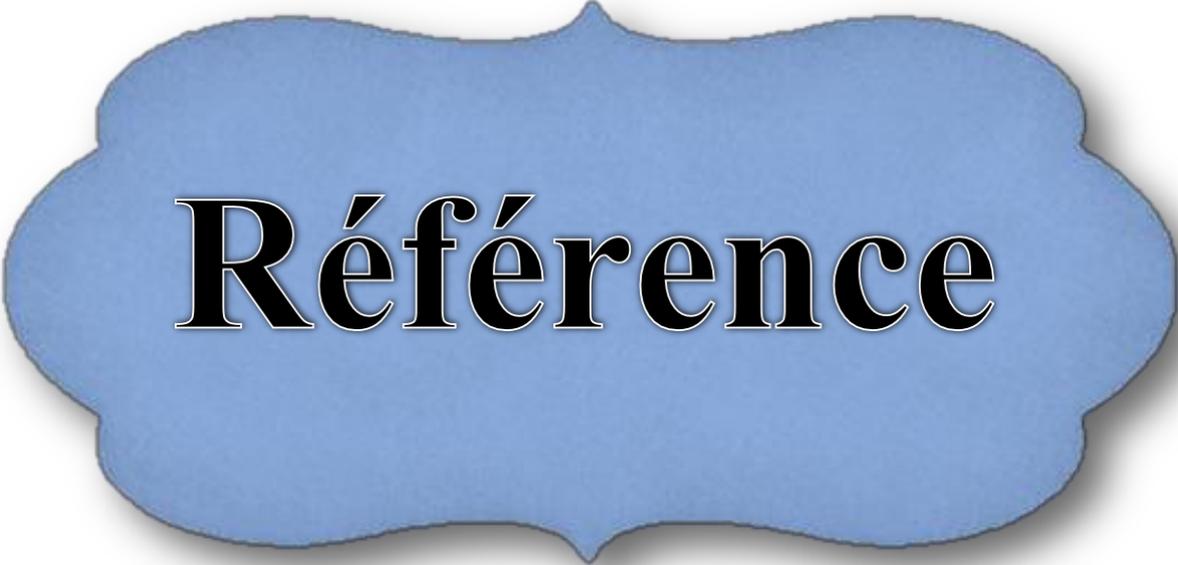
SIGNES CLINIQUES: fièvre = 40,2°C malade intubé ventilé
 RADIOLOGIE: pneumopathie
 EXAMEN PARACLINIQUES:

TRAITEMENTS SUIVIS (SCHEMA): Imipenem Vancomycine Amphotericine

NATURE ET SITES DE PRELEVEMENT

Crachats LBA Expectoration induites
 P/ buccal
 P/ oculaire
 P/ nasal
 P/ oreille
 P/ gorge
 P/ vaginal
 P/ urine
 Hémoculture
 Biopsie
 Autres liquides biologiques
 Recherche d'antigène
 Sérologie

Dr. A. S. W.
 Date: 05/08/2017



Référence

REFERENCE :

- 1/ Christian Ripert, D.Chabasse Et M.Pihet,Candidose ,Mycologie Médicale , P :215 ;252
- 2/Candidose ,Anofel Association Française Des Enseignants De Parasitologie Et Mycologie ;14, ,2014
- 3/T. Clavier, A. Lefevre-Scelles, B. Veber ; Les Infections À Levure En Réanimation Le Congrès Médecins 2014.
- 4/Ganzit R. ; Épidémiologie Des Candidoses Invasives En Réanimation , Dernières Données ;Réanimation 2008 ;Hors Série 4 ;1-3
- .5/ PRAMAYON Sylviane, ; Les Candidoses Systemiques En Reanimation: Difficultés Diagnostiques Et Therapeutiques, Attitude Consensuelle Actuelle ,Thèse Doctorat ; Université Joseph Fourier ;P :22/99 ; 2001
- 6/ D. Poulain, La Lettre De l'Infectiologue - Tome XV - N° 5 - Mai 2000 ; Physiopathologie Et Diagnostic Des Candidoses Systémiques
- 7/ Chabaud Aurélie; Etude Sur Le Bon Usage Et Le Suivi Therapeutique Pharmacologique Du Voriconazole Dans Deux Etablissements De Sante De Rouen, Thèse Doctorat ; U.F.R.. De Médecine Et De Pharmacie De Rouen ;P:32,34, , 2012
- 8/D,Poulainm,Feuilhade De Chauvin ,Candidose Et Levures Diverses .Maladie Infectieuse3-602-A-10.P :5,6
- 9/ Thibaut JEANDET ;Les Stomatodynies :Point Sur Les Connaissances Actuelles ;Thèse Doctorat ; UNIVERSITE DE LORRAINE ;P :21,22, ;2013
- 10/ Anne-Lorraine PIERQUIN,2010 ;Mycoses Opportunistes Et Immunodépression,Thèse Doctorat Université Henri Poincare –Nancy1,P ;6.7
- 11/ P. Montravers*, M. Desmard, G. Dufour,52Congrès National D'anesthésie Médecins,Candidémies En Réanimation
- 12/Pihet ,M,And A,Marot « Diagnostic Biologique Des Candidoses »Revue Francophones Des Laboratoire 2013(450) ;47-61
- 13/Collège National Des Enseignants De Dermatologie ; Infections Cutanéomuqueuses Bactériennes Et Mycosiques : *Candida Albicans* ; Support De Cours (Version PDF) ; 2010-2011

13/Hennequin C ,R,Ganzit ,M,Wolff And C.Cordonnier , « Recommendation De Stratégie Thérapeutique Pour Le Traitement Des Candidoses Et Aspergillus Antibiotique 12(3) ;165-170, 2010

14/B.E. Lmimouni C, H. Balkhi...;Les Candidoses Systé'Miques En Re'Animation Me' Dicale : Analyse Des Facteurs De Risque Et Inte' Re^T De L'index De Colonisation ; Pathologie Biologie 61 (2013) 108–112

15/EL MEDKOURI,SAFAA ; EPIDEMIOLOGIE DES CANDIDEMIES ET DES CANDIDOSES INVASIVES EN REANIMATION MEDICALE DE L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V DE RABAT (MARS 2010- DECEMBRE 2010

Année Universitaire : 2016/2017 Présenté par : DJABALLAH Nardjes
KHELFAOUI Leila

LES CANDIDOSES INVASIVES EN MILIEU DE REANIMATION

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de master professionnel en
Hygiène Hospitalière et Santé

Résumé :

Les candidoses s'observent dans toutes les régions du globe et sont dues à des levures ubiquitaires appartenant au genre *Candida*.

Les *candida* sont des levures commensales du tractus digestif, des voies génito-urinaires, de la peau et du milieu extérieur, elles sont responsables d'affections appelées candidoses.

Nous avons réalisé une étude rétrospective, Durant la période de l'étude, on a reçu les prélèvements (Hémocultures et prélèvement périphériques) de 149 patients hospitalisés aux unités de soins intensifs (centre des brûlés et réanimation médicale)

les résultats de notre étude est différent de celui retrouvé au cour des autres études

le taux de décédés est élevé, il est expliqué par un retard de diagnostic, du à la faible sensibilité des hémocultures, et donc une installation tardive du traitement.

Mots clés : Candida, Candidoses, Candidémie, superficielle, profonde, étude rétrospective

Laboratoire de recherche : Service de Parasitologie & mycologie du
CHU Dr Benbadis de Constantine

Jury d'évaluation :

Président du jury : Pr Moulahem T. (Professeur - CHU Constantine).

Rapporteur : Dr Bouhouche I. (Docteur - CHU Constantine).

Examineur : Pr Hamidechi M. (Professeur - UFM Constantine).

Date de soutenance : 03/10/2017