

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de : Microbiologie

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم علم الاحياء الدقيقة

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : *Mycologie et biotechnologie fongique*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Les candidoses profondes chez les enfants et les personnes âgées**

---

Présenté par : **BENEKETFI Aya**

Le 20/06/2023

**GUIZI Hadil**

Jury d'évaluation :

**Présidente de jury :** ABEDLAZIZ Ouidad (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Rapporteuse :** BENKAHOUL Malika (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examinatrice :** MERIANE ilhem (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire**  
**2022 – 2023**

# *Remerciements*

*Tout d'abord, nous remercions dieu de nous avoir donné la volonté, la force et le courage pour surmonter tous les obstacles et toutes les difficultés durant nos années d'étude.*

*Nous tenons à exprimer nos remerciements à notre encadrante M<sup>me</sup> BENKAHOUL pour l'intéressant sujet qu'elle nous a proposé, aussi pour son soutien, ses conseils et sa disponibilité tout a long de la réalisation de ce travail et pour toutes les corrections, nous voulons lui exprimer notre gratitude.*

*Nous tenons à exprimer nos remerciements aux membres de jury qui nous ont fait l'honneur d'accepter d'évaluer ce travail.*

*Nous remercions tous les enseignants dans le département de Microbiologie, nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir.*

*Nos remerciements vont également à Pr MOULAHOUIM .I médecin chef du service de*

*Parasitologie et Mycologie au CHU et son équipe pour leurs aides pour la réalisation de ce mémoire.*

*A toute personne qui nous a aidés de près ou de loin*

*Merci à tous*

## *Dédicace*

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

### *A ma chère mère*

Qui été toujours mon port d'attachement et ma boussole, merci pour ton amour inconditionnel, ton soutien, tuas été la lumière qui a éclairé mon chemin dans les moments sombres et tu as toujours cru en moi, même lorsque je doutais "Mama saliha"; "Mama Fadhila"

### *A mon père*

Qui m'a appris l'importance du travail acharné, de la persévérance et de l'honnêteté. Tu m'as inspiré à viser plus haut à poursuivre mes rêves. Je suis infiniment reconnaissante pour ton soutien indéfectible, ta confiance en moi et ton amour "Papa Noureddine "; " Papa Moustafa"

### *A mes frères et mes sœurs*

Merci pour votre soutien constant, votre humour contagieux et votre présence réconfortante.

Je suis fière de vous avoir dans ma vie.

### *A mes très chères amis / amies*

Qui ont été mes piliers dans les moments difficiles et mes partenaires de fête dans les moments de joie, merci pour votre amitié sincère, votre soutien sans faille et votre amour inconditionnel.

### *A Ma binôme*

Ma sœur, mon amie, merci pour les moments que nous avons passé ensemble. Merci pour ta confiance en moi, pour les moments de joie et de tristesse.

Merci pour toutes les personnes qui m'ont apporté leur aide et leur soutien.

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

*AYA*

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي بِنِعْمَتِهِ تَتِمُّ الصَّالِحَاتُ

Du profond de mon cœur, je dédie ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers,

A ma chère mère " WANISSA "

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour votre amour depuis mon enfance et pour la confiance. Ce travail est le fruit de vos innombrables sacrifices, puisse dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

A mon chère père "AZZDINE "

*Je n'ai pas trouvé les mots pour te remercier. Vous êtes mon premier partisan tout au long de l'étude.*

*Je veux te remercier pour ton amour, ton soutien psychologique et matériel et ta grande fatigue de me voir réussir.*

*Prie Dieu de te garder en bonne santé.*

*A mes sœurs : "RAHMA " et "MOUNA " et leurs enfants "ANES, RAHIK et MISK ", à mon frère " HAKO " merci pour votre soutien pour avancer dans mon travail.*

*A mon fiancé "NOUR EL ISLAM " merci pour votre amour et encouragement.*

*A ma chère grande mère "TELDJA " et toute la famille : maternelle (BOUZID) et paternelle (GUIZI).*

*Sans oublier mon binôme "AYA " et ma proche amie pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.*

*A toutes mes amies particulièrement "NOUR, FATIHA, BOUTHAINA et FERAL ".*

HADIL

## Table de matière

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	
Chapitre 01 : Généralités sur les mycoses .....	1
1. Quelques définitions.....	1
2. Classification des mycoses.....	1
2.1. Les mycoses superficielles.....	1
2.1.1. Les dermatophytes.....	2
2.1.2. Les levures.....	2
2.1.3. Les moisissures .....	2
2.2. Mycoses sous-cutanées .....	2
2.3. Mycoses profondes .....	3
Tableau 01 : classification des principaux types des mycoses (Hélène, 1995).....	4
Chapitre 02 : les candidoses profondes .....	6
1. <i>Candida Spp</i> .....	6
2. Biologie et morphologie de <i>Candida</i> .....	7
2.1. Classification et Taxonomie .....	7
2.2. Caractères morphologiques.....	8
3. les candidoses profondes.....	8
3.1. Les candidémies.....	10
3.1.1. Définition .....	10
3.2. Les candidoses invasives .....	11
3.2.1. Définition .....	11
3.2.2. La physiopathologie des candidoses invasives .....	13
3.3. Les candidoses systémiques.....	14
3.3.1. Définition .....	14
3.3.2. Identification .....	14
4. Principales espèces retrouvées en pathologie humaine .....	15
4.1. <i>Candida albicans</i> .....	15
4.1.1. Caractères morphologiques de <i>Candida albicans</i> .....	15

4.1.2. Culture.....	17
4.1.3. Caractéristiques des <i>Candida albicans</i> .....	18
4.1.4. Pathogénicité et toxicité .....	18
4.2. <i>Candida glabrata</i> .....	19
4.2.1. Culture.....	19
4.3. <i>Candida tropicalis</i> .....	20
4.3.1. Culture.....	20
4.3.2 Pathogénicité .....	21
4.4. <i>Candida parapsilosis</i> .....	21
4.4.1. Culture.....	21
4.5. <i>Candida krusei</i> .....	22
4.5.1. Culture.....	22
4.6. <i>Candida famata</i> .....	23
4.6.1. Culture.....	23
4.7. <i>Candida dubliniensis</i> .....	23
4.7.1. Culture.....	24
4.8. <i>Candida guilliermondii</i> .....	24
4.8.1. Culture.....	24
4.9. <i>Candida kefyr</i> .....	25
4.9.1. Culture.....	25
4.10. <i>Candida lusitaniae</i> .....	25
4.10.1. Culture.....	25
4.11. Autres <i>Candida</i> non <i>albicans</i> .....	26
5. Les facteurs favorisant la prolifération de <i>Candida</i> .....	26
5.1. Les facteurs intrinsèques (liés à l'hôte) .....	26
5.2. Les facteurs extrinsèques et / ou iatrogènes.....	26
6. Colonisation du bio film de l'enfant par les levures .....	27
6.1. Influence du mode d'accouchement .....	27
6.2. Influence selon le mode d'alimentation.....	28
7. La colonisation du <i>Candida</i> chez les personnes âgées.....	28
7.2.1. Les facteurs de risque de la colonisation du <i>Candida</i> chez les personnes âgées .....	30
Chapitre 03 : diagnostic et traitement .....	33
1. Diagnostic .....	33
1.1. Diagnostic mycologiques.....	34

1. 1. 1. Prélèvement.....	34
1. 1. 1. 1. Les principaux prélèvements des candidoses profondes.....	35
1. 1. 2. Examen direct.....	38
1. 1. 3. Culture.....	39
1.1.3.1. Milieux d'isolement .....	39
1.1.3.2 Détection d'antigènes circulants.....	44
1.1.3.3. Biologie moléculaire .....	45
2. Identification .....	46
2.1. Identification de <i>candida albicans</i> .....	46
2.1.1. Test de blastèse (filamentation en sérum).....	46
2.2. Espèces non albicans .....	47
2.2.1. Réduction des sels de tetrazolium .....	47
2.2.2. Test immunologiques .....	47
2.2.3. Essais enzymatiques.....	47
2.2.4. Test biochimiques .....	48
3. Traitement .....	48
3.1. Cibles des antifongiques .....	48
3.2. Classe des antifongiques(ATF).....	49
4. Prévention.....	51
Chapitre 04 : Matériel et méthodes .....	54
1. Cadre d'étude .....	54
1. Prélèvement .....	54
2. Examen direct .....	54
3. La mise en Culture.....	55
4. Identification macroscopique et microscopique .....	55
4.1. Identification morphologique.....	55
4.2. Observation microscopique.....	55
4.3. Les tests d'identification .....	55
4.3.1. Test de Blastèse .....	55
4.3.2. Test de chlamydosporulation.....	56
4.3.3/ Galerie API® 20C.....	57
Chapitre 05 : Résultats et discussion.....	60
1. Répartition des résultats .....	60
1.1. Répartition selon le sexe .....	60

1.2. Répartition Selon l'âge .....	61
1.3/ Répartition des prélèvements selon les cas présentés au niveau du service .....	62
1.4/Répartition selon les type des prélèvements .....	62
1.4.1/Prélèvement vaginale .....	64
1.4.2/ Prélèvements des selles .....	66
1.4.3/ Prélèvement buccale .....	67
1.4.4/ Prélèvement rectale .....	68
1.4.5/ Prélèvements de la salive .....	69
Conclusion .....	73
Références bibliographiques .....	75
Annexes	
Résumé	

## Liste des figures

Figure 01 : levures, blastospores et pseudomycélium du genre <i>Candida</i> .....	07
Figure 02 : production de chlamydo-spores sur milieu RAT par <i>C. albicans</i> et <i>C.dublinskiensis</i> .....	08
Figure 03 : les mycoses profondes. ....	09
Figure 04 : les mycoses profondes. ....	09
Figure 05 : la candidose œsophagienne (tube digestive).. ....	10
Figure 06 : abcès rénaux induits par <i>C. Albicans</i> .. ....	12
Figure 07 : endophtalmie à <i>Candida</i> .....	12
Figure 08 : pathogénie des candidoses invasives. ....	13
Figure 09 : blastoconides et pseudohyphes de <i>Candida albicans</i> . ....	16
Figure 10 : formation d'un mycélium à partir d'un tube germinatif.....	17
Figure 11 : culture du <i>Candida albicans</i> sur milieu Sabouraud.....	17
Figure 12 : infection buccale à <i>Candida albicans</i> . ....	18
Figure 13 : infection vaginale à <i>C. albicans</i> .....	19
Figure 14 : différent culture des <i>Candida glabrata</i> .....	20
Figure 15 : culture de <i>Candida tropicalis</i> sur milieu Sabouraud.....	20
Figure 16 : culture de <i>Candida parapsilosis</i> sur milieu Sabouraud.....	21
Figure 17 : <i>Candida krusei</i> .....	22
Figure 18 : culture de <i>Candida krusei</i> sur milieu Sabouraud.....	22
Figure 19 : culture de <i>Candida famata</i> sur milieu Sabouraud.....	23
Figure 20 : culture de <i>Candida guilliermondii</i> sur milieu Sabouraud.....	24
Figure 21 : culture de <i>Candida lusitaniae</i> sur milieu Sabouraud. ....	25
Figure 22 : muguet bébé au lait.....	28
Figure 23 : Forme clinique de candidose buccale : forme pseudomembraneuse aiguë ou muguet.....	29
Figure 24 : l'oropharynx infecté par le candida chez les personnes âgées.....	30
Figure 25 : les trois composantes du diagnostic d'une candidose systémique.....	33
Figure 26 : prélèvement des hémocultures.....	34
Figure 27 : candida albicans retrouvée dans le tube digestif.....	38
Figure 28 : milieux chromo génique.....	41
Figure 29 : milieux fluor géniques.....	42
Figure 30 : flacons d'hémoculture BACT/ALERT® : test de stérilité fiable.....	42
Figure 31 : Candida albicans antigène.....	43
Figure 32 : ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay).....	44
Figure 33 : analyse du test d'agglutination rapide de Pastorex Staph-Plus pour Staphylococcus sp.....	45
Figure 34 : Test blastèse.....	47
Figure 35 : cibles des antifongiques.....	50
Figure 36 : test de chlamydo-spore.....	56
Figure 37 : répartition des patients selon le sexe.....	60
Figure 38 : répartition des patients selon le sexe.....	61
Figure 39 : anneau représentant la répartition des cas selon qu'ils soient internes ou externe.....	62
Figure 40 : colonnes graphiques représentant la répartition du pourcentage des prélèvements.....	63

## Liste des tableaux

Tableau 01: classification des principaux types des mycoses .....	04
Tableau 02: spectre des manifestations cliniques des infections à Candida spp .....	11
Tableau 03: principaux facteurs de risque de candidose buccale .....	31
Tableau 04: sites et modalités de prélèvements dans les candidoses systémiques.....	35
Tableau 05: Répartition de la population selon l'âge.....	61
Tableau 06 : Répartition de la population selon l'âge.....	62
Tableau 07 : Répartition selon le type des prélèvements.....	63

## Liste des abréviations

**5FC** : 5- fluor cytosine

**5FU** : 5- fluorouracile

**ALS** : Agglutinin\_LikeSequence

**AMB** : Amphotéricine B

**ATF** : antifongique

**BPC** : Pomme de terre, Carotte, Bile

**CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice

**ELISA** : Enzyme-linkedimmunosorbentassay

**Hwp1** : Hyphalwallprotein

**IC** : Candida Invasive

**IFI** : Infection Fongique Invasive

**LBA** : Lavage bronchiolo-alvéolaire

**LCR** : Liquide céphalorachidien

**MGG**: May-GrünwaldGiemsa

**ORL**: Oto-Rhino-Laryngologiste

**PCR**: PolymeraseChaine Reaction

**PDA**: Potato Dextrose Agar

**pHR 1** : Protein phosphate starvation réponse 1

**pHR 2** : Protein phosphate starvation réponse 2

**PIb 1** : Phospholipase B1

**RAPD** : ADN polymorphe amplifié aléatoirement

**RAT** : Riz, Agar, Tween 80

**RFLP** : Polymorphisme de longueur de fragment de restriction

**Sap** : Secreted aspartylproteinase

**SC** : Sabouraud au chloramphénicol

**SCA** : Sabouraud chloramphénicol actidione

**SOD** : Superoxydedisimutases

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

# **INTRODUCTION**

# Introduction

Les espèces du genre *Candida* sont des levures asexuées classées dans le groupe des Fungi (Voss et al., 2001). Les candidoses, infections fongiques dues au genre *Candida*, peuvent être invasives ou superficielles. Elles entraînent des atteintes cutanées et des muqueuses, voire viscérales profondes, pouvant avoir une lourde morbi-mortalité chez les patients immunodéprimés mais aussi chez ceux présentant des facteurs de risques tels qu'un âge avancé, une thérapeutique agressive, une chimiothérapie intensive (Chabasse et al., 2006).

La candidose est généralement une maladie bénigne. Cependant, chez les patients immunodéprimés, elle peut prendre une forme invasive (candidose systémique), ce qui signifie sa propagation dans tout le corps (cœur, cerveau, poumons...) et être fatal.

*Candida albicans* est l'espèce la plus fréquemment incriminée. Elle représente plus de 70% des isolats et est impliquée dans plus de 50% des épisodes de candidémie (Alan, 2002). Mais on remarque une émergence des espèces de *Candida* non *albicans* avec une distribution différente dans les deux hémisphères (Martin et al., 2003).

L'arsenal thérapeutique comprend les polyènes (amphotéricine B et nystatine), les pyrimidines (5-fluorocytosine et, plus récemment, l'isavuconazole), les dérivés azolés (kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) et les échinocandines (casofungine, nidulafungine et micafungine) (Dannaoui, 2007) Cependant, certaines espèces développent des mécanismes de défense contre le traitement antifongique. La variété des espèces de *Candida* impliquées, la prolifération des circonstances cliniques, en particulier les facteurs immunodépresseurs, stimulent la recherche et le développement de nouvelles molécules antifongiques.

Une étude sur les mycoses profondes chez les enfants et les personnes âgées a été réalisée au niveau du service de Parasitologie & mycologie du CHU Benbadis de Constantine", sur une période de trois mois, allant de 3 janvier 2023 jusqu'à 9 mars 2023.

Cette étude consiste d'abord à isoler, identifier et déterminer les facteurs de risques des espèces pathogènes qui sont responsables d'infection fongiques profondes, et d'étudier les caractéristiques morphologiques de l'agent de cause.

**REVUE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**

# **CHAPITRE 01 : DES GENERALITES SUR LES MYCOSES**

# Chapitre 01 : Généralités sur les mycoses

## 1. Quelques définitions

Les mycoses sont des maladies provoquées par des champignons microscopiques appelés micromycètes. Elles peuvent être profondes ou systémiques, ou superficielles touchant la peau, les muqueuses ou les muqueuses. Parmi quelques 100.000 espèces connues aujourd'hui, plusieurs centaines sont potentiellement pathogènes pour l'homme ou l'animal (**Anofel, 2002**).

Ces champignons, constituent un règne à part entière : le règne des Fungi. Ce sont des eucaryotes, leur paroi contient des macromolécules comme la chitine et les  $\beta$ -glucanes ; la membrane plasmique contient des stérols, de l'ergostérol en particulier. Leur mode de nutrition est hétérotrophe, par ailleurs, ils se nourrissent par absorption de nutriments présents dans leur environnement. Leur reproduction est sexuée ou asexuée, elle est assurée par des spores (**Drillon et al., 2011**).

Le nom de la maladie découle soit du nom de la partie du corps atteinte (dermatomycose : mycose de la peau ou du derme, onychomycose : mycose de l'ongle, ...) soit le plus souvent, du nom du champignon responsable (du genre) en ajoutant le suffixe « -ose » (aspergillose, candidose, ...) ou désigné par des noms particuliers (pied d'athlète : mycose des pieds à dermatophytes ou à *Candida* (**Anofel, 2016**)).

Ces micro-organismes opportunistes sont responsables d'affections très fréquentes, qui se développent dans des environnements propices (endroits chauds et humides comme les plis cutanés). Quand la flore protectrice de la peau ou d'une muqueuse est diminuée lors de la prise de certains médicaments par exemple (qui diminuent l'action du système immunitaire), un manque d'hygiène, un excès d'hygiène ou une maladie chronique.

## 2. Classification des mycoses

Les mycoses peuvent être classées comme suit :

- Les mycoses superficielles.
- Les mycoses sous cutanées.
- Les mycoses profondes.

**2.1. Les mycoses superficielles :** Font partie des infections dermatologiques les plus fréquentes qui comprennent les atteintes de la peau, des ongles et des cheveux ; elles sont d'évolution bénigne chez

la majorité des sujets. Dont les champignons responsables sont classés en trois groupes : dermatophytes, levures et moisissures :

**2.1.1. Les dermatophytes :** Il s'agit d'un groupe de champignons adaptés à la kératine humaine et animale. Chez l'homme, la peau et les phanères (ongles, cheveux, poils) sont les sites privilégiés de ces champignons qualifiés de kératinophiles et kératinolytiques. Elles sont à l'origine de lésions superficielles touchant :

- La peau glabre (dermatophyties ou épidermophytoses circinées, anciennement appelées herpès circiné)
- Les ongles (onyxis)
- Les poils (folliculites)
- Les cheveux (teignes).
- Des manifestations allergiques (dermatophytides ou trichophytides) (**Chabasse, 2004**).

**2.1.2. Les levures :** Elles sont représentées essentiellement par *Candida*, mais il y a aussi *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Malassezia* et *Saccharomyces* (**Chevrant-Bretonetal., 2007**).

- L'espèce le plus souvent en cause est *Candida albicans*, levure normalement absente de la peau, mais présente dans le tube digestif et les muqueuses génitales de la femme. *Candida albicans* devient responsable de maladies de la peau ou des muqueuses lorsque des facteurs locaux permettent son développement (humidité, macération, traitement par les corticoïdes...)
- *Malassezia* sp, levure habituellement présente sur la peau, qui se multiplie en présence de facteurs favorisants (comme la chaleur, la transpiration, l'application de corps gras sur la peau...)

**2.1.3. Les moisissures :** Elles sont rarement impliquées dans les affections de la couche cornée. Elles sont surtout responsables de certaines onychomycoses et des mycoses invasives

## 2.2. Mycoses sous-cutanées

Les Mycoses sous-cutanées encore appelées mycoses « exotiques » ou d'importation sont des affections fongiques occasionnées, en zone tropicale, par des micromycètes saprophytes du milieu extérieur. Les patients affectés ont en majorité une activité rurale (agriculteurs, cultivateurs) qui les expose à la contamination (**Nzenze et al, 2015**)..

### 2.3. Mycoses profondes

Les mycoses profondes sont causées par des pathogènes fongiques primaires et opportunistes. Les champignons pathogènes primaires sont capables d'établir l'infection chez un hôte normal, tandis que les pathogènes opportunistes nécessitent un hôte compromis pour établir l'infection (cancer, transplantation d'organes, chirurgie et sida). Les principaux pathogènes profonds accèdent habituellement à l'hôte par les voies respiratoires. Les champignons opportunistes provoquant une mycose profonde envahissent les voies respiratoires, les voies alimentaires ou les appareils intravasculaires.

Les principales pathogènes fongiques systémiques comprennent *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* et *Paracoccidioides brasiliensis*. Les pathogènes fongiques opportunistes comprennent *Cryptococcus neoformans*, *Candida spp* et *Aspergillus spp*. *Penicillium marneffei*, *Zygomycetes*, *Trichosporon beigelii* et *Fusarium sp* (Walsh et al., 1996)

### 3. Principaux types de mycoses

Le tableau ci-dessous regroupe les infections causées par les différents agents pathogènes

**Tableau 01 : classification des principaux types des mycoses (Hélène, 1995).**

<b>Infections</b>	<b>Exemple de maladie</b>	<b>Agents étiologiques</b>
<b>Superficielles cutanées</b>	PITYRIASIS VERSICOLOR	<i>Malassezia furfur</i>
	DERMATOPHYTOSE	<i>Microsporum</i> <i>Trichophyton</i> <i>Epidermophyton</i>
	CANDIDOSE (peau, ongles, muqueuses)	<i>Candida albicans</i> , .....
<b>Sous-cutanées</b>	SPOROTRICHOSE CHROMOBLASTOMYCOSE MYCETOME	<i>Sporothrixschenckii</i> <i>Fonsecaeaapedrosoi</i> , .... <i>Pseudallescheriaboydii</i> , <i>Madurella</i>
<b>Profondes ou généralisées (invasives)</b>	HISTOPLASMOSE BLASTOMYCOSE COCCIDIOIDOMYCOSE PARACOCCIDIOIDOMYCOSE	<b><u>Pathogènes</u></b> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Coccidioides spp</i> <i>Paracoccidioidesbrasiliensis</i>
	CANDIDOSE CRYPTOCOCCOSE ASPERGILLOSE MUCORMYCOSE	<b><u>Opportunistes</u></b> <i>Candida albicans</i> , .... <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> , .... <i>Rhizopus</i> , <i>Lichtheimia</i> , <i>Rhizomucor</i> , .....
HYALOHYPHOMYCOSE	Ex : <i>Fusarium</i> , <i>Verticillium</i> .. (champignon hyalins)	
PHAEOHYPHOMYCOSE dématiés)	Ex : <i>Alternaria</i> , <i>Cladophialophora</i> .. (champignons dématiés)	

# **CHAPITRE 02 : LES CANDIDOSES**

## **PROFONDES**

# Chapitre 02: les candidoses profondes

### 1. *Candida Spp*

Les *Candida* sont des champignons levuriformes dont l'appareil végétatif peut se présenter sous des formes variées : blastopores ovales de 2 à 5µm, filaments ou pseudo filaments (**figure 01**), non pigmentées. Elles sont non capsulées et se multiplient par bourgeonnement, il s'agit de levures commensales endogènes ou exogènes. Elles forment des colonies blanches crémeuses et peuvent être globuleuse, ovoïde, cylindrique ou allongée. Dépourvue d'uréase, *Candida* est incapable d'assimiler l'inositol mais peut fermenter les sucres et son pouvoir pathogène ne s'exprime qu'en présence de facteurs favorisant comme l'antibiothérapie et la corticothérapie (**Anofel, 2014**).

Les infections causées par les espèces *Candida sp* sont connues sous le nom de candidoses. Mais il existe des noms communs décrivant des pathologies spécifiques telles que le Muguet (candidose buccale), par exemple.

Les candidoses sont une cause importante de mortalité chez les patients immunodéprimés comme les patients atteints du sida, les patients cancéreux sous chimiothérapie ou après transplantation de moelle osseuse. L'infection existe sous deux formes :

- Superficielle (cutanée et unguéale, digestive, génito-urinaire),
- Disséminée ou septicémique (candidose profonde ou candidémie).

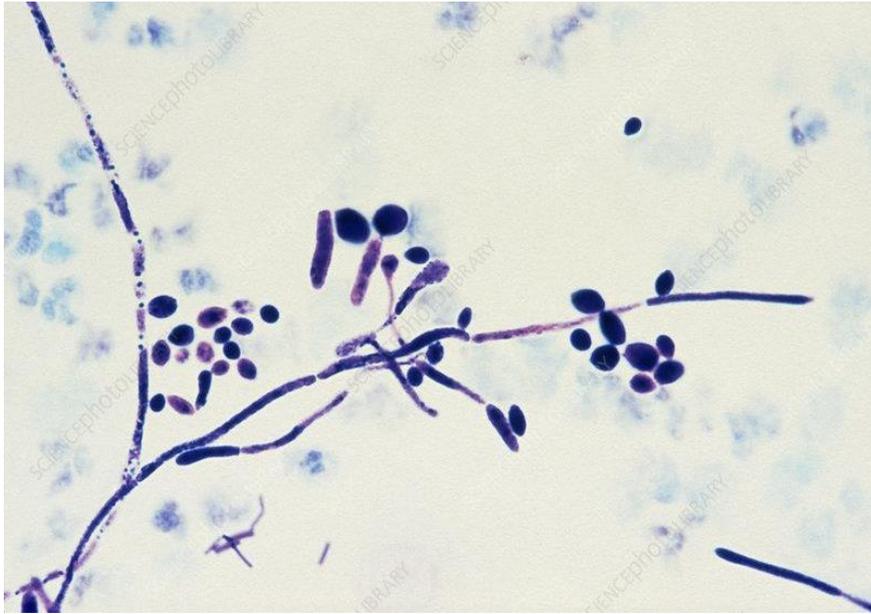


Figure 01 : levures, blastospores et pseudomycelium du genre *Candida*.

## 2. Biologie et morphologie de *Candida*

### 2.1. Classification et Taxonomie

*Candida* est un genre fictif difficile à définir en raison de sa grande hétérogénéité. Il appartient au phylum Ascomycètes de la classe Saccharomycete, ainsi qu'aux groupes deutéromycète et blastomycète de la famille des Cryptococcacées.

La classification de *Candida* selon Berkhout en 1923.

Règne	<i>Fungi</i>
Division	<i>Ascomycota</i>
Classe	<i>Saccharomycetes</i>
Ordre	<i>Saccharomycetales</i>
Famille	<i>Saccharomycetaceae</i>
Genre	<i>Candida</i> (Berkhout, 1923)

### 2.2. Caractères morphologiques

La morphologie de *Candida* varie selon l'espèce et peut être affectée par la nature du milieu de culture. Certaines espèces sont capables de produire des filaments de mycélium sous forme de pseudomycélium ou de véritable mycélium. D'autres, lorsqu'elles sont cultivées dans des milieux pauvres comme le RAT (Riz, Agar, Tween 80) ou le BPC (Pomme de terre, Carotte, Bile) (**figure 02**) comme *Candida albicans* et *C.dublinsiensis* produisent des formes de résistance connues sous le nom de chlamydozoospores. La formation d'un court tube germinatif est observée chez *Candida albicans* et *C.dublinsiensis* lorsqu'elles sont cultivées dans des milieux riches (sérum humain ou animal).

Dans le milieu ordinaire de Sabouraud, il y a des cellules qui se multiplient par bourgeonnement. C'est une évagination qui se produit à un point de la cellule mère, se développe en bourgeon, puis se différencie en une cellule femelle, connue sous le nom de blastospore ou blastoconidie. Et Sur les milieux de culture appauvris en nutriments comme les BPC ou les RAT (**figure 02**), la majorité des espèces de *Candida* donnent naissance à des bourgeons dont la croissance est beaucoup plus importante dans l'axe de croissance. Chaque blastoconidie atteint une certaine longueur sans se séparer de la cellule mère. Cette succession de spores allongées est à l'origine de chaînes ramifiées qui ressemblent au mycélium filamenteux des champignons. Cependant, l'absence de cloisons entre les articles distingue les vrais filaments. Ils sont connus comme pseudo-filaments ou pseudo-mycélium (**Koenig, 1995**).

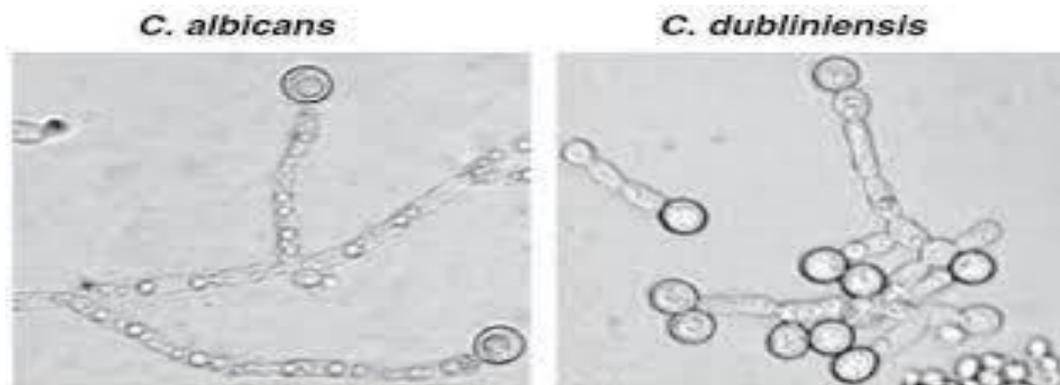


Figure 02 : production de chlamydozoospores sur milieu RAT par *C. albicans* et *C.dublinsiensis* (Staiabet al, 2007).

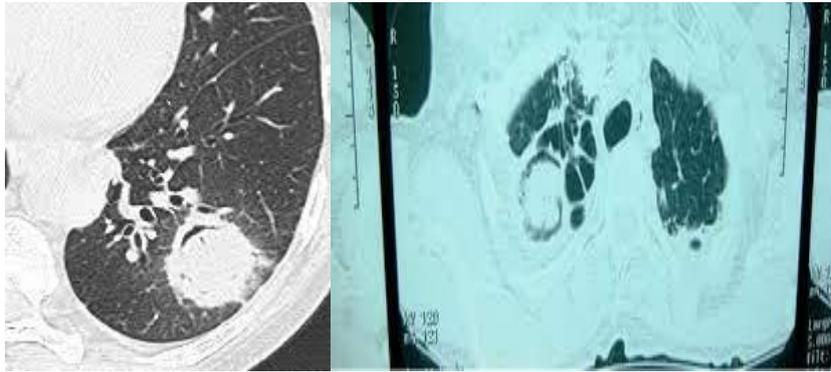
### 3. Les candidoses profondes

La candidose est généralement une maladie bénigne. Cependant, chez les patients immunodéprimés, elle peut prendre une forme invasive (candidose systémique), ce qui signifie qu'elle peut se propager dans

## Les candidoses profondes

---

tout le corps (cœur, cerveau, poumons, etc.) et être fatal. Quand elle affecte le sang, est appelée septicémie. La candidose est une maladie mortelle si elle n'est pas traitée immédiatement (Nicolas, 2016).



Figures 03 et 04: les mycoses profondes.

Une candidose profonde (figures 03 et 04) se produit lorsqu'au moins un organe profond est touché, et une candidose systémique se produit lorsque plusieurs sites profonds sont touchés ou lors d'une propagation hématogène de *Candida*. La colonisation des muqueuses, qui est associée à une brèche dans la barrière mécanique et une modification de l'immunité, ouvrira la voie au développement d'une candidose sévère (Nicolas, 2016).

Les candidoses profondes sont causées par la colonisation du tube digestif par des levures de *Candida* (figure 05), qui forment des biofilms sur les muqueuses. Cette colonisation pourrait être le résultat de changements écologiques causés par des interventions chirurgicales, des antibiotiques à large spectre, ou le placement de dispositifs médicaux (cathéters) (Nicolas, 2016).

Ces infections peuvent également être causées par des levures externes au corps, comme celles causées par des solutions injectables, des dispositifs médicaux, des sondes, des dispositifs implantables, ou même les mains du personnel médical (Nicolas, 2016).

La propagation des espèces colonisatrices par la circulation sanguine peut également entraîner des infections à *Candida*. Les candidoses profondes, aussi appelées candidoses viscérales, sont les infections nosocomiales les plus courantes et sont préoccupantes en raison de leur morbidité et de leur mortalité élevée. Elle est le plus souvent causée par une mutation endogène ou exogène, comme nous l'avons vu, avec les reins, le cœur, les poumons, le foie, les yeux, le système nerveux et la peau comme sites de diffusion. Leur prévalence a augmenté régulièrement au cours des deux dernières décennies, plus que le double entre 1980 et 1990 (en partie à cause de l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs, de chimiothérapies très

## Les candidoses profondes

---

efficaces pour réduire les réponses immunitaires, et d'interventions chirurgicales majeures...) (Nicolas, 2016).



Figure 05 : la candidose œsophagienne (tube digestif).

Les candidoses profondes peuvent être divisées en trois types :

- La candidémie (hémoculture positive);
- Les candidoses invasives (lorsqu'une levure est isolée d'un site normalement stérile);
- Les candidoses systémiques ou chroniques (où une levure est isolée de deux sites normalement stériles qui ne sont pas contigus) (Nicolas, 2016).

### 3.1. Les candidémies

#### 3.1.1. Définition

Définies comme des infections à levures confirmées par la présence d'une hémoculture positive à *candidas* chez des patients qui ont présenté temporairement des signes ou des symptômes cliniques compatibles avec l'agent responsable de l'infection (avec ou sans veineuse profonde). D'autres termes, comme la candidose systémique, la candidose disséminée et la candidose invasive, apparaissent dans la littérature et causent de la confusion. Une candidose "invasive" correspond à la présence d'une levure dans un site stérile. Une candidose disséminée se distingue par la présence d'une levure dans au moins deux organes contigus ou des sites stériles. Les directives internationales ont classé ses infections comme "invasives" ou "prouvées" dans les cas de candidémie ou de localisation "profonde" documentée histologiquement ou microbiologiquement (d'où le terme "candidose profonde"), et comme "probable" ou "possible" dans d'autres cas (Asciogluet *al.*, 2002).

Les modalités de développement des candidémies sont la seconde raison de ces terminologies variées (tableau 02). Les candidoses « invasives » regroupent deux types de manifestations : les infections par voie hématogène qui peuvent survenir à partir de foyers d'origine digestive ou cutanée (dont les infections liées à

## Les candidoses profondes

un cathéter ou les thrombophlébites) et à partir d'atteintes « profondes » avec hémoculture positive ou non (endophtalmies, 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 (Ascioglu *et al.*, 2002).

**Tableau 02 : spectre des manifestations cliniques des infections à *Candida spp* (Xavier, 2016).**

<b>Infections non hématogènes</b>	<b>Infections hématogènes</b>
<b>Candidoses superficielles</b>	<b>Candidémies</b>
<b>Candidoses cutanées</b>	<b>Candidoses systématiques ou disséminées</b>
<b>Candidoses oropharyngées</b>	Enophtalmie
<b>Vaginites</b>	Infection sur cathéter
	Thrombophlébites septiques
	Endocardite, péricardite
	Arthrites, Ostéomyélites
<b>Candidoses profondes</b>	Méningites
<b>Candidoses œsophagienne</b>	Infections sur matériel
<b>Cystites</b>	Pyélonéphrites
<b>Péritonites, abcès intra-abdominale</b>	Abcès (foie, rate, rein...) candidose
<b>Abcès de paroi</b>	hépatosplénique
<b>Pneumopathie</b>	Métastases cutanées

### 3.2. Les candidoses invasives

#### 3.2.1. Définition

Dans les pays développés, la maladie infectieuse la plus courante chez les patients hospitalisés est la candidose. Les candidoses systémiques sont causées par dissémination hématogène ou inoculation directe

## Les candidoses profondes

---

dans un site stérile comme la cavité péritonéale. Aujourd'hui, nous assistons à l'émergence de souches de *Candida non albicans* ainsi qu'à l'émergence d'une résistance antifongique (KullbergetArendrup, 2015).

Les infections à *candida*, qu'elles soient systémiques ou invasives, sont causées par des levures de l'espèce *Candida*(Grec *et al.*, 2000).

Le développement de la candidose invasive est une complication hospitalière qui doit être évitée en raison du taux de mortalité élevé (40-60%) (Grec *et al.*, 2000).La candidose invasive (IC) est la plus fréquente des infections. Elle comprend les candidoses et les affections viscérales profondes causées par la dissémination sanguine ou l'inoculation directe de *Candida spp* dans un site stérile. La pathologie dépendra de l'organe touché (péritonéale, intraabdominale, hépatosplénique, rénale (figure 06), cutanée ou endophtalmique(figure 07), endocardite, méningite, ostéomyélite...) (Xavier, 2017).



Figure 06 : abcès rénaux induits par *C. Albicans* (<http://www.merckmedicus.com>).



Figure 07: endophtalmie à *Candida* (<http://www.mycology.adelaide.edu.au>).

### 3.2.2. La physiopathologie des candidoses invasives

La physiopathologie des candidoses invasives (**figure 08**) provoque une transition des levures de *Candida* d'un état commensal saprophyte à un état pathogène virulent. Cette transition est liée à l'expression de programmes de virulence, qui sont aidés par des changements environnementaux et entravés par le développement d'une réponse immunitaire de l'hôte inappropriée, sinon facilitante. Comprendre les mécanismes sous-jacents à ce déséquilibre hôte/pathogène nécessite un examen des deux acteurs de cette relation, ce qui peut aider à clarifier les fondements génétiques et les terrains qui prédisposent à la candidose invasive (**Poissy, 2015**).

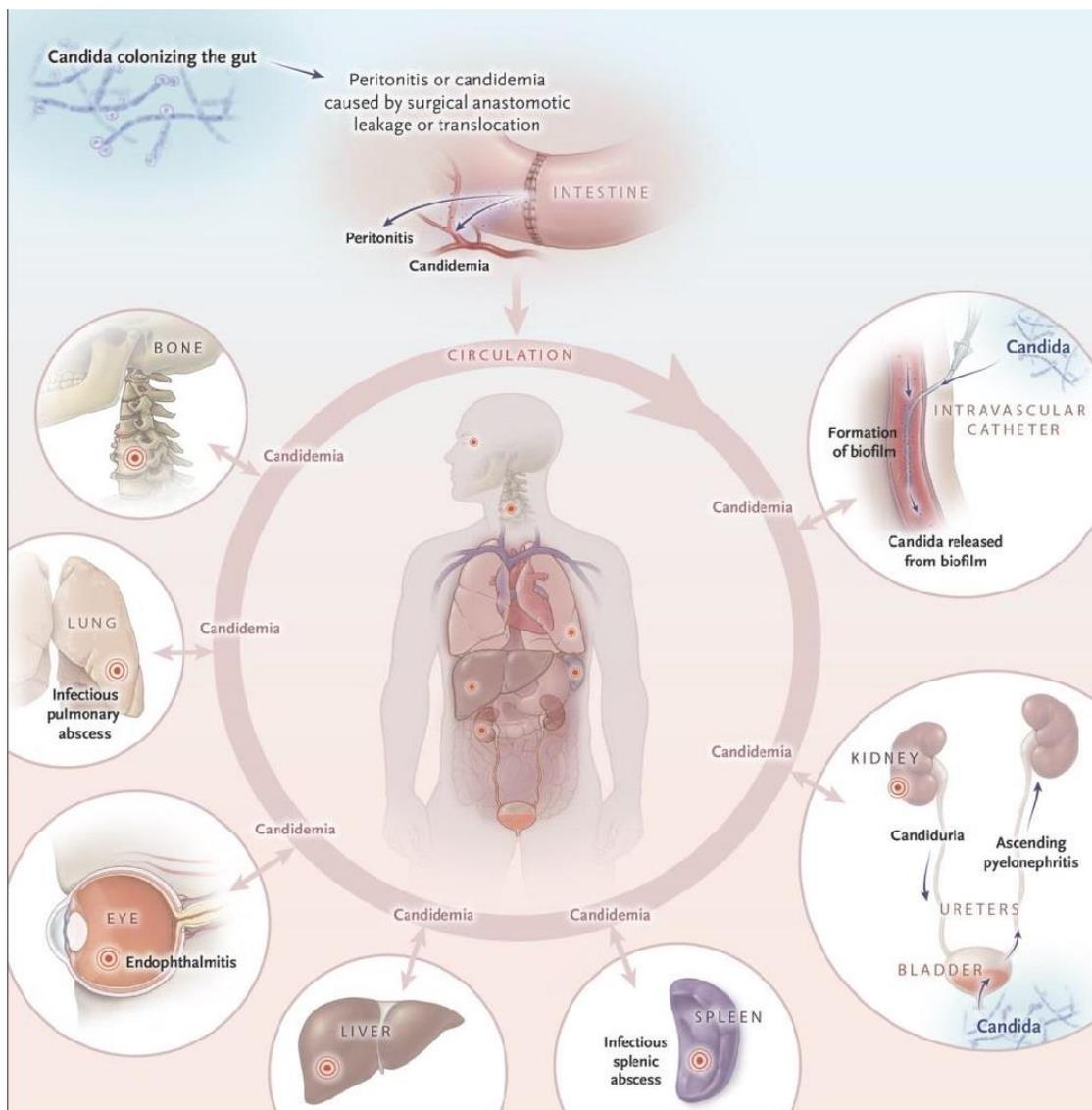


Figure 08 : pathogénie des candidoses invasives (Kullberg et Arendrup, 2015).

### 3.3. Les candidoses systémiques

#### 3.3.1. Définition

*Candida* systémique est une maladie grave qui peut entraîner la mort dans certains cas. Elle s'intéresse surtout aux patients qui ont une pathologie qui peut altérer leurs défenses immunitaires. Causée par la prolifération de champignons. Dans 50% des cas, il s'agit de *Candida albicans*, présent naturellement dans le système digestif humain (**Decampos, 2020**). Il existe différents types de candidoses systémiques, qui est classés en fonction de la région anatomique affectée, par exemple :

- Candidose intestinale (côlon) ;
- Candidose digestive (ensemble du tube digestif, de la cavité buccale au rectum);
- Candidose vaginale ou vulvaire (parties génitales féminines) ;
- Candidose de la glande (chez l'homme) ;

Parfois, la levure responsable de cette infection se multiplie à tel point qu'elle infecte un large éventail d'organes humains, sinon tout le corps, et est même détectée dans la circulation sanguine. Dans ce cas, on parle d'une candidose systémique, parce qu'elle n'est plus localisée (**Decampos, 2020**). Il s'agit d'une maladie grave qui, si elle n'est pas traitée rapidement, peut entraîner la mort du patient dans 40 % des cas, malgré la disponibilité de nouveaux médicaments antifongique (**Decampos, 2020**).

#### 3.3.2. Identification

La candidose systémique est difficile à diagnostiquer et fréquemment traitée tardivement. Elle est distincte de la candidose chronique, qui est généralement définie comme une infection fongique récurrente en l'absence de traitement à long terme (**Decampos, 2020**).

Les candidoses systémiques sont caractérisées par une fièvre prolongée qui ne se résorbe pas malgré l'utilisation d'un traitement antibactérien chez les personnes qui ont une propension à l'anarchie *Candida albicans*. Un test sanguin permet de détecter la présence de champignon dans le sang, permettant de confirmer le diagnostic (**Decampos, 2020**).

Selon les zones où les levures se sont installées, l'infection fongique peut se manifester par :

- Des troubles digestifs : diarrhée, constipation, ballonnements, gaz intestinaux, nausées, vomissements, brûlures d'estomac,

## Les candidoses profondes

---

- Un inconfort intime : démangeaisons et irritations de la vulve et du vagin, pertes blanches malodorantes
- Des infections urinaires,
- Un muguet si la mycose touche la bouche,
- Mycoses cutanées (**Decampos, 2020**).

### 4. Principales espèces retrouvées en pathologie humaine :

Plusieurs espèces de *Candida* sont impliquées dans la pathologie humaine. Toutefois, ce nombre continue d'augmenter en raison de la surveillance mycologique des patients associée au développement de nouvelles techniques médico-chirurgicales basées sur des niches écologiques jusque-là inconnues (**Basmaciyan et Dalle, 2021**). L'espèce la plus commune est *C. albicans*, mais nous avons observé une augmentation du nombre d'espèces opportunistes de l'espèce, connues sous le nom de "*non-albicans*" ces dernières années (**Basmaciyan et Dalle, 2021**).

#### 4.1. *Candida albicans*

Elles sont parmi les plus courantes en pathologie humaine. Elles représentent environ 83% de toutes les levures isolées chez l'homme. *C. albicans* vit comme un saprophyte dans les voies digestives des humains, des mammifères et des oiseaux. On ne le trouve presque jamais dans l'environnement à moins qu'il n'ait été containé par l'homme ou l'animal. La transmission se fait par contact maternel (**Bouchara et al., 2010**).

Il est le plus souvent disséminé endogène du tube digestif aux sphères génitales, respiratoires et cutanées, ou hématogéniquement à tous les organes (**Bouchara et al., 2010**).

Lorsqu'il infecte des corps fragiles, dont le système immunitaire est affaibli, comme les porteurs du virus du SIDA ou les patients sous traitement immunosuppresseur (dans le contexte des maladies auto-immunes issues de traitements du cancer ou après une greffe) (**Bouchara et al., 2010**). *Candida albicans* peut être difficile à éliminer,

##### 4.1.1. Caractères morphologiques de *Candida albicans*

Peut exister dans quatre états morphologiques différents :

**\*Les blasto spores ou blastoconidies**

## Les candidoses profondes

---

Ils prennent la forme de petites cellules ovoides de 3 à 6  $\mu\text{m}$  sur 6 à 10  $\mu\text{m}$ (**figure 09**). C'est la forme la plus courante de *Candida albicans* saprophyte multiplication. Cette cellule peut donner naissance à une cellule fille identique à la cellule mère (**Benfoughal et Habbati, 2021**)



**Figure 09** : blastoconides et pseudohyphes de *Candida albicans* (colorés de lacto-phenolblue coton).

### \*Le pseudo – mycélium

Mesurant entre 500 et 600  $\mu\text{m}$  de longueur et de 3 à 5  $\mu\text{m}$  de largeur, il est constitué d'un assemblage de cellules posées bout à bout pour simuler un filament de mycélien. Chaque compartiment cellulaire est de même longueur et contient la même quantité de matériel génétique, mais diffère du précédent par la quantité de cytoplasme et donc ces constituants. Il se développe par croissance tubulaire à partir du bourgeon blastospore.

Le pseudo-mycélium restera attaché à la cellule mère, et les deux cellules seront séparées par une zone de séparation sans véritable cloison (**Benfoughal et Habbati, 2021**).

### \*Le mycélium:

Champignon filamenteux, spécifique à l'espèce *Candida albicans*, dans lequel une levure est convertie en filament de mycélien via une structure connue sous le nom de tube germinatif. Cette forme favorise l'invasion des tissus et organes hôtes. Il est possible de la trouver dans les tissus infectés. C'est le blastospore qui a donné naissance à un tube germinal qui finira par former un véritable mycélium, chaque élément étant différencié par des cloisons à épaulement (**Benfoughal et Habbati, 2021**)(**figure 10**).

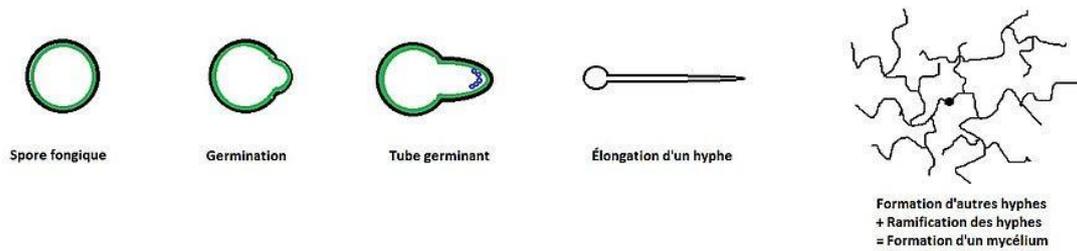


Figure 10 : formation d'un mycélium à partir d'un tube germinatif (Belahcenelouali, 2016).

### \*Chlamydo-spores:

Ce sont de grandes cellules (10 à 15  $\mu\text{m}$  de diamètre), sphériques, à double paroi, réfringentes, et généralement terminales, mais peuvent être latérales.

Ils sont formés par l'épaississement du thalle, font deux fois la taille du blastospore, et ont une paroi plus épaisse. Les chlamydo-spores sont un type de résistance à *Candida albicans* qui facilite l'identification du champignon en laboratoire.

Après 48 heures de culture dans un environnement pauvre, les nutriments sont facilement obtenus in vitro (PCB). Les chlamydo-spores ne se trouvent que chez *Candida albicans* (Benfoughal et Habbati, 2021)

### 4.1.2. Culture

Au cours de la culture de *Candida*, il y a des colonies blanches, crépues et lisses sur la surface de Sabouraud (figure 11). Certaines colonies sont plus rugueuses que d'autres. Après quelques jours de culture, on peut voir des filaments s'enfoncer dans la gélose (Nicolas, 2016). Au cours d'un examen au microscope, on peut voir des colonies sous forme d'œufs en croissance multilatérale mesurant (3-6) x (6-10)  $\mu\text{m}$  (Nicolas, 2016). Après 8 à 15 jours, il y a à la fois des pseudofilamentations et des filamentations réelles (Nicolas, 2016).



Figure 11 : Culture du *Candida albicans* sur milieu sabouraud.

### 4.1.3. Caractéristiques des *Candida albicans*

*Candida albicans*, membre de la famille des *Candidaceae*, est une levure diploïde et encapsulée qui peut prendre l'apparence de levures ou de pseudohyphes en fonction de la température, du pH et des nutriments environnementaux. La levure de *Candida albicans* est associée à la production de blastoconides et est la forme de *C. albicans* la plus fréquemment observée. L'absence de structures caractéristiques des véritables hyphes (parois parallèles, septum, etc.) les distingue de ces derniers, qui ont l'attrait de longs filaments et peuvent produire des chlamydoconides aux parois épaissies. La reproduction asexuée se produit par bourgeonnement pour produire des blastoconides (Hazen et Howell, 2007).

### 4.1.4. Pathogénicité et toxicité

*C. albicans* est un micro-organisme commensal présent dans les flores microbiennes endogènes gastro-intestinale, oropharyngée et génitale féminine. Cependant, il existe également un pathogène opportuniste chez l'humain qui peut causer des infections potentiellement mortelles chez les personnes immunodéprimées ainsi que chez les personnes immunocompétentes. La manifestation clinique la plus courante de l'infection à *C. albicans* est la candidose buccale (**figure 12**), aussi appelée muguet, qui se caractérise par la présence de plaques blanches irrégulières sur la langue, le palais ou d'autres muqueuses buccales. Le candida vaginal (**figure13**) est plus fréquent chez les femmes enceintes, les femmes qui utilisent des dispositifs intra-utérins et les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux. L'utilisation d'antibiotiques, ainsi que le diabète, sont des facteurs de risque de cette maladie. Candida œsophagien se manifeste sous forme de plaques inflammatoires dans l'œsophage, causant des douleurs pendant la digestion et des douleurs rétro sternales thoraciques. Ces lésions peuvent également être observées dans l'estomac et l'intestin des patients immunodéprimés (par exemple, ceux infectés par le VIH). (Lopez-Martinez, 2010).



**Figure 12:**infection buccale à *Candida albicans*.



Figure 13 : infection vaginale à *C. albicans*.

### 4.2. *Candida glabrata*

*C.glabrata* est une levure saprophyte des voies génito-urinaires chez l'homme. Elle représente actuellement près de 10 % de toutes les levures isolées chez l'homme. Elle est retrouvée dans 13.8% des prélèvements digestifs et 22.4% des prélèvements urinaires, particulièrement les femmes. Dans les prélèvements vaginaux, elle prend la deuxième place (9.1%) après *C.albicans* et provoque véritables vaginites. Son association avec *C.albicans* dans les prélèvements est très fréquente. Son rôle pathogène est redoutable. Il faut doncensemencer des milieux type Sabouraud pour les hémocultures. Un facteur qui contribue à l'augmentation de son incidence et à sa résistance de plus en plus fréquente à des antifongiques et aux azolés tels le kétoconazole ou le fluconazole(Koenig, 1995).

Les groupes suivants courent un risque accru de développer une infection à *Candida glabrata* (Alana, 2019) :

- ✓ personnes prenant ou ayant récemment pris des antibiotiques,
- ✓ diabétiques dont la glycémie n'est pas bien contrôlée,
- ✓ personnes qui ont été munies d'un dispositif médical,
- ✓ personnes portant un dentier et personnes dont le système immunitaire est affaibli.

#### 4.2.1. Culture

Cette levure donne des colonies blanches, crémeuses, brillantes, planes et lisses sur milieu Sabouraud(figure14(A)) et de couleur mauve à mauve foncé sur CHROM agar (figure14(B)). Au microscope (figure 14(C)), on aperçoit des levures rondes à ovoïdes de très petite taille, mesurant (2-3) x (3-4)  $\mu\text{m}$ , multilatérales (Nicolas, 2016).

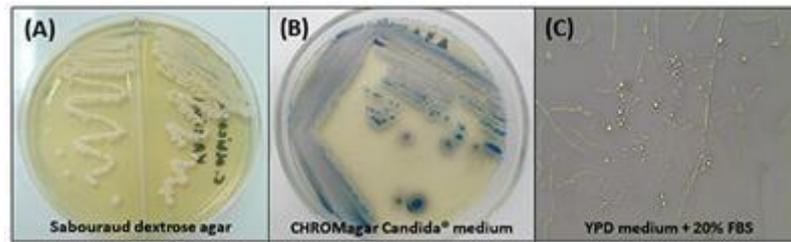


Figure 14 : Différent culture des *Candida glabrata*.

### 4.3. *Candida tropicalis*

*Candida tropicalis* est un saprophyte extérieur. Il peut également agir comme parasite dans les systèmes digestif et génito-urinaire de l'homme, ainsi que dans la peau. Sa prévalence en Europe est inférieure à 10%. La pathogénicité de cette levure est semblable à celle de *C.albicans*. Elle est plus fréquente chez les adultes que chez les enfants. *Candida tropicalis* est la cause d'environ 10% des candidoses invasives, en particulier en oncologie, chez les patients neutropéniques (sont les patients qui caractérisé par un taux faible des globules blancs dans le sang « neutrophiles ») et greffés osseux (Bouchara *et al.*, 2010).

#### 4.3.1. Culture

Sur Sabouraud (figure 15), les colonies de *C. tropicalis* sont blanches, crémeuses, lisses ou plissées. Les observations de *C. tropicalis* au microscope révèlent des ovoïdes ou des globules de taille variable, mesurant (4,5-7) x (6-10)  $\mu\text{m}$  (Nicolas, 2016).



Figure 15: culture de *Candida tropicalis* sur milieu Sabouraud.

### 4.3.2 Pathogénicité

*C. tropicalis* provoque surtout la candidose systémique, en particulier chez les patients leucémiques et toxicomanes par voie intraveineuse (Nicolas, 2016).

La candidose causée par *C. tropicalis* est devenue plus commune dans le monde entier. Et, selon de nouvelles recherches, *Candida tropicalis* est significativement plus invasive que *Candida albicans* dans l'intestin humain, en particulier chez les patients atteints de cancer. *C. tropicalis* a la capacité de créer de véritables hyphes et est un producteur de biofilm robuste qui adhère fortement aux cellules épithéliales et endothéliales. Une nouvelle protéinase acide, la tropiase de *C. tropicalis*, possède une activité hémorragique et le potentiel d'améliorer la perméabilité capillaire. De plus, la pathogénicité de *C. tropicalis* est due à sa capacité de former un biofilm, de libérer des enzymes lytiques, de passer du bourgeon aux hyphes et de s'attacher aux cellules épithéliales et endothéliales (Nicolas, 2016).

### 4.4. *Candida parapsilosis*

*Candida parapsilosis* est une levure cutanée et phanère qui peut parfois être la cause de lésions, en particulier l'onyxis. Après *Candida albicans*, c'est le deuxième agent pathogène le plus courant dans les septicémies causées par des implants intravasculaires, l'alimentation parentérale ou les cathéters gonflés. Ces fongémies sont plus fréquentes chez les patients non cancéreux, particulièrement les jeunes, mais le taux de mortalité associé aux fongémies de *C. parapsilosis* est inférieur à celui des autres fongémies de *Candida* (Bouchara *et al.*, 2010).

#### 4.4.1. Culture

La culture de *C. parapsilosis* donne des colonies blanches à crème, crémeuses, parfois brillantes, lisses, planes sur milieu Sabouraud (figure 16). Au microscope on observe des levures ovoïdes, mesurant (3-4) x (4-8)  $\mu\text{m}$  (Nicolas, 2016).

On observe Pseudomycelium sur milieu RAT ou PCB.



Figure16: Culture de *Candida parapsilosis* sur milieu Sabouraud.

### 4.5. *Candida krusei*

*Candida krusei* est une levure bourgeonnante (**figure 17**) qui est impliquée dans la fabrication du chocolat. *Candida krusei* est un saprophyte environnemental. Dans certaines situations, elle peut être la cause de la septicémie, en particulier chez les patients cancéreux atteints de neutropénie. Étonnamment, sa prévalence est faible chez les personnes infectées par le VIH qui utilisent une chimio prophylaxie antifongique (**Boucharaet al.,2010**) .



**Figure 17 :** *Candida krusei*.

#### 4.5.1. Culture

Au cours du processus de croissance de *C. krusei*, on peut voir des colonies blanches, des partenaires, des plans, très secs et parfois tordus sur le milieu de Sabouraud(**figure 18**) (**Nicolas, 2016**).

Lorsque *C. krusei* est observé au microscope, on peut voir des levures longues, ovoïdes ou même cylindriques mesurant (3-6) x (5-10)  $\mu\text{m}$  (**Nicolas, 2016**).



**Figure 18 :** culture de *Candida krusei* sur milieu Sabouraud.

### 4.6. *Candida famata*

Cette levure qui se répand dans l'environnement extérieur est généralement isolée par la peau humaine. Elle est assez commune à cet endroit, représentant 6,3% des levures isolées. Son rôle pathogène dans les intertrigos et l'onyxis des plantes doit être discuté à la lumière des résultats de l'examen direct et de l'abondance en culture pure (Koenig, 1995) Il peut également être trouvé dans le tube digestif et même dans le sang, avec l'entrée principale étant le cathéter (Koenig, 1995).

#### 4.6.1. Culture

- ✓ Colonies blanches, crémeuses et plaques qui poussent à 37 °C (figure 19).
- ✓ Petites levures rondes à ovales (3 à 4 µm sur 4 à 7µ m) avec croissance multilatérale.
- ✓ Il n'y a pas de pseudo mycélium.



Figure 19: culture de *Candida famata* sur milieu Sabouraud.

### 4.7. *Candida dubliniensis*

Cette espèce nouvellement découverte (1995) dans la cavité buccale des individus infectés par le VIH, étroitement apparentée à *Candida albicans*, a été décrite suite à la découverte d'un sida dans lequel elle est impliquée dans des candidoses oropharyngées. Cependant, sa prévalence pendant la candidature reste faible. L'avancement des outils d'identification de cette nouvelle espèce devrait permettre aux chercheurs de mieux déterminer sa prévalence en dehors du sida (Bouchara *et al.*, 2010).

### 4.7.1. Culture

Les isolats de *C. dubliniensis* poussent bien à 30 et à 37 °C dans des conditions de culture couramment utilisées pour cultiver des espèces de *Candida*. Les colonies cultivées sur un milieu solide, comme l'agar sabouraud ou l'agar dextrose (PDA), sont d'apparence blanc crème, comparable aux colonies de *C. albicans*. Les isolats de *C. dubliniensis* semblent habituellement subir un retournement phénotypique, et de minuscules colonies minuscules sont couramment observées, surtout après un entreposage prolongé. Par contre, les isolats de *C. dubliniensis* croissent mal ou pas du tout à 42 °C, contrairement à *C. albicans* (Sullivan *et al.*, 1995).

### 4.8. *Candida guilliermondii*

*Candida guilliermondii* a été isolé de l'eau de mer, des produits alimentaires et des voies digestives de plusieurs animaux. Chez l'homme, on le trouve surtout sur la peau (8,2% des levures), plutôt que dans le tube digestif. Elle peut provoquer des mycoses cutanées avec intertrigo interdigital planaire et onyxis (surtout sur les pieds). Elle a été identifiée comme source de septicémie (Koenig, 1995).

#### 4.8.1. Culture

Pendant la culture, il apparaît comme colonies blanches, planes, lisses, brillantes, et colonies de couleur crème, et sous le microscope (figure 20), il apparaît comme de petits ovoïdes mesurant (2-3) x (3-4) µm <http://coproweb.free.fr/mycoweb/>.



Figure 20 : culture de *Candida guilliermondii* sur milieu Sabouraud.

### 4.9. *Candida kefyr*

*Candida kefyr* est dérivé de produits laitiers fermentés (fromages, etc.) et un commensal de muqueuses digestives et respiratoires. Cette levure pourrait être la source de septicémie. Sa sensibilité au fluconazole varie grandement (**Bouchara et al., 2010**).

#### 4.9.1. Culture

La culture de *C. kefyr* produit des colonies blanches, crémeuses et très lumineuses, et les levures sont rondes et petites, avec des dimensions de (2-3) x (3-4)  $\mu\text{m}$  (**Nicolas, 2016**).

### 4.10. *Candida lusitanae*

C'est une espèce rare de levure. Elle peut induire des infections opportunistes, principalement nosocomiales ou iatrogènes, chez l'homme (**Bouchara et al., 2010**) *Candida lusitanae* colonise le tube digestif des humains et de nombreux animaux (mammifères et oiseaux). Il s'agit d'une levure émergente, notamment chez les patients immunodéprimés (cancer, moelle greffés) ou hospitalisés en Unité de Soins Intensifs, où elle est à l'origine de petites épidémies. De nombreux isolats présentent une résistance primaire à l'amphotéricine B (**Bouchara et al., 2010**).

#### 4.10.1. Culture

Cette espèce présente en culture des colonies crémeuses, blanches et de lisses (**figure 21**). Lors d'un examen au microscope, on peut voir des levures ovariennes mesurant (3-6) x (4-10)  $\mu\text{m}$  (**Nicolas, 2016**).



Figure 21. *Candida lusitanae* en agar Sabouraud

Figure 21 : culture de *Candida lusitanae* sur milieu Sabouraud.

### 4.11. Autres *Candida* non *albicans*

D'autres espèces qui ne sont pas *C. albicans* sont plus rares ou exceptionnelles. Il s'agit de *C. humicola*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. pulcherrima*, *C. norvegensis*, *C. rugosa*, *C. haemulonii*, *C. zeylanoides* et *C. sake* sont les espèces concernées (Bouchara *et al.*, 2010).

## 5. Les facteurs favorisant la prolifération de *Candida*

Ces levures avec un potentiel pathogène ne se manifestent qu'en présence de facteurs de croissance (intrinsèques et extrinsèques) (Anofel, 2014).

### 5.1. Les facteurs intrinsèques (liés à l'hôte)

#### a) Facteurs physiologiques

Les âges extrêmes de la vie doivent être mentionnés parmi les facteurs intrinsèques. En effet, le nouveau-né est particulièrement vulnérable ; chez les femmes enceintes, surtout après le troisième trimestre, la fréquence des candidoses vaginales est de trois à quatre fois plus élevée (Bouchara *et al.*, 2010).

#### b) Facteurs locaux

Le développement des candidoses est favorisé par la transpiration, la macération, la chaleur et l'humidité, ainsi que par une augmentation de la trophicité du mucus, des irritations chroniques et un pH acide (Bouchara *et al.*, 2010).

### 5.2. Les facteurs extrinsèques et / ou iatrogènes

#### a. Traitements médicamenteux

L'antibiothérapie à large spectre, surtout si elle se poursuit au-delà du huitième jour, elle augmente la colonisation de *Candida* dans le tube digestif et peut être la source d'une candidose digestive dans un deuxième cas. Les médicaments immunosuppresseurs (antimitotiques, corticostéroïdes, etc.) peuvent avoir le même effet. Les ulcères digestifs causés par des traitements cytolytiques sont un point d'entrée commun pour *Candida*. Il y a aussi l'infection chronique au *Candida* qui se propage en cas de neutropénie grave et prolongée (Bouchara *et al.*, 2010).

### b. Traitements et /ou manœuvres chirurgicales

La chirurgie (digestion, cardiologie) est un facteur de risque de candidose (*Candida albicans* ou *Candida glabrata*). La transplantation d'organe est un autre facteur de risque. L'utilisation de cathéters centraux, de dispositifs intravasculaires, de prothèses ou de sondes augmente le risque d'infection à *Candida* (Boucharaet al., 2010).

### 6. Colonisation du bio film de l'enfant par les levures

Le micro-biome humain est un écosystème complexe qui varie considérablement à l'intérieur du corps et entre les individus. Pour les bactéries, le transfert mère-enfant est bien connu, mais il y a aussi une transmission verticale pour les levures (Niard, 2021).

#### 6.1. Influence du mode d'accouchement

L'environnement prénatal. Le mode de naissance, ainsi que des facteurs postnataux tels que l'utilisation d'antibiotiques, sont tous des facteurs à prendre en considération. L'environnement ou le régime alimentaire (Niard, 2021).

Il y a un transfert important de micro-organismes de la mère au nouveau-né tout au long du processus d'accouchement. Cette "inoculation maternelle" est considérée comme un élément essentiel dans le développement du micro biome du nourrisson (Niard, 2021).

Il a été démontré que le mode d'accouchement a un impact significatif sur le type de micro-organismes transmis après la naissance. En effet, les enfants nés par voie vaginale ont des communautés bactériennes similaire à celle des communautés vaginales, tandis que les enfants césarienne-nés ont des communautés bactériennes semblables au micro biote cutané de la mère (Niard, 2021).

Après la naissance, le nouveau-né entre en contact avec un large éventail de micro-organismes et peut être plus facilement colonisé par les micro-organismes maternels en raison de la tolérance antigénique qu'il possède. En conséquence, il y a une possibilité de transmission verticale des champignons vaginaux. Parce qu'ils sont des colonisateurs saprophytiques du micro biome vaginal, ils sont nouveaux. Les champignons contribuent non seulement au développement du bio film, mais ils stimulent également le système immunitaire de l'hôte (Niard, 2021).

### 6.2. Influence selon le mode d'alimentation

Des études ont trouvé des résultats contestés qui n'ont pas permis d'établir une relation statistiquement significative entre la relation entre le régime alimentaire et le mycobiome oral Azevedo *et al*(2020) :

- ✓ Il n'y avait pas de lien significatif entre la prévalence des infections à levures et l'alimentation en utilisant les biberons.
- ✓ Il n'y avait pas de différence significative dans l'isolement de *Candida* ou la densité de croissance entre les aliments administrés à l'interne, l'alimentation des biberons ou les deux méthodes d'alimentation ( $p=0,14$ ) (Niard, 2021).

Ils ont toutefois trouvé une fréquence significativement plus élevée d'espèces de *Candidas* dans les aliments qui utilisent des tétines que ceux qui n'en utilisent pas ( $p < 0.05$ ). L'utilisation d'une tétine a donc influencé la colonisation et la prolifération des levures dans la cavité buccale (Niard, 2021).



Figure 22 : Muguet bébé au lait (Benfoughal et Habbati, 2021)

D'autres études ont établi un lien entre les habitudes alimentaires et le mycobiote (résultats statistiquement significatifs). Il a été noté que la prévalence des espèces de *Candida* dans la bouche des nourrissons était liée à la méthode d'alimentation : 34,55 % allaités par le biais de la maman et 66,67 % allaités par biberons ( $p < 0,05$ ) (Niard, 2021). kadir et col (2005) et dans le même sens d'autres résultats confirment ( $p < 0.01$ ) une prévalence plus faible d'espèces *Candida* chez les enfants nourris uniquement avec du lait par rapport aux enfants nourris avec le biberon et du lait ou avec d'autres liquides (Niard, 2021).

### 7. La colonisation du candida chez les personnes âgées

La présence de la levure *Candida* dans la cavité buccale n'est pas synonyme de pathologie. Beaucoup de gens croient que *Candida*, en particulier *Candida albicans*, est un mineur de la flore buccale du mucus buccal sain (Laurent *et al.*, 2011).

## Les candidoses profondes

---

La colonisation de la cavité buccale nécessite l'acquisition et le maintien d'une population de levure stable. Cette colonisation se fait par l'acquisition de la levure ou son entrée dans la cavité buccale, l'adhésion et la croissance de la levure, la pénétration dans les muqueuses. La suppression de la levure de la cavité se fait par l'hygiène salive et buccale (**figure23**)(Laurent *et al.*, 2011).

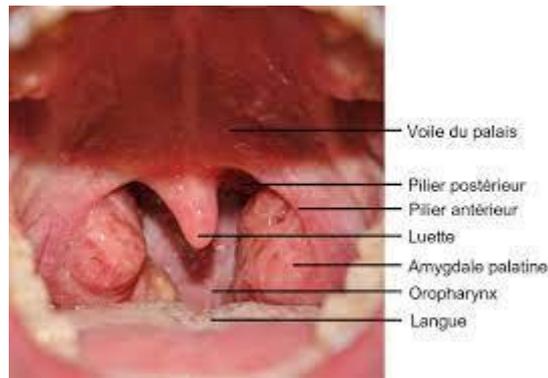


**Figure 23 : Forme clinique de candidose buccale : forme pseudomembraneuse aiguë ou muguet. (Laurent *et al.*, 2011).**

Seul un faible pourcentage de sujets colonisés par la levure peut développer des lésions oropharyngées, entraînant une oropharyngite. En conséquence, trois étapes sont distinguées :

- **Saprophytisme** : la levure est normalement présente en petites quantités dans la cavité buccale, en équilibre avec la flore locale d'autres microorganismes; (Laurent *et al.*, 2011).
- **colonisation** : la levure se multiplie en raison de conditions locales anormales;
- **L'infection est connue sous le nom de candidose oropharyngée** : la levure se multiplie et devient pathogène. Elle est capable d'adhésion et d'envahissement des tissus. Il y a des lésions de muqueuses (Laurent *et al.*, 2011)

Le transport sécuritaire des levures de *Candida* dans l'oropharynx est courant, particulièrement chez les personnes âgées (**figure 24**). Elle est plus fréquente chez les personnes hospitalisées ou en institution que chez celles qui vivent à domicile. *Candida albicans* est la levure la plus couramment identifiée. On la retrouve dans la cavité buccale de 50 à 65 % des patients qui ont des prothèses dentaires et dans les cavités de 64 à 88 % des personnes âgées qui sont hospitalisées ou institutionnalisées (Laurent *et al.*, 2011).



**Figure 24 : l'oropharynx infecté par le candida chez les personnes âgées.**

La majorité des patients plus âgés porteurs de *Candida* est à grand nombre de colonies (50 colonies), et il existe un lien important entre l'intensité de la translocation et le développement d'une candidose buccale. *Candida albicans* colonise les muqueuses, et le tube digestif est considéré comme le principal réservoir d'infection (**Laurent *et al.*, 2011**).

*Candida albicans* peut coloniser presque toutes les régions du tube digestif du mucus de la cavité buccale au rectum et à la marge analytique. Un autre réservoir utile pour la vaccination orale est le dispositif urogénital. Le contact avec les porteurs, le plus souvent avec les mains, mais aussi avec la salive, est la méthode d'acquisition de la levure. L'introduction de levure dans la cavité buccale peut également se produire par des aliments ou des boissons contaminés (**Laurent *et al.*, 2011**).

### **7.2.1. Les facteurs de risque de la colonisation du *Candida* chez les personnes âgées**

L'interaction de nombreux facteurs locaux et généraux prédispose la candidose au détriment de la flore saprophyte normale. Ils sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau 03: principaux facteurs de risque de la Candidose buccale (Laurent *et al.*, 2011).**

Facteurs généraux	Facteurs locaux
Perte d'autonomie	Mauvaise hygiène buccodentaire
Déficits nutritionnels : dénutrition, déficit en Zn, Se, vit C, fer	Port de prothèses dentaires
Médicaments : antibiotiques, corticoïdes inhalés, chimiothérapies, immunosuppresseurs	Sécheresse buccale associée : médicaments anticholinergiques
Néoplasies : hémopathies malignes, cancers de l'oropharynx, cancers en phase terminale	
Endocrinopathies : diabète, maladie Cushing	syndrome Goujerot-Sjogren
Déficits immunitaires	radiothérapie locorégionale
	Déshydratation

# **CHAPITRE 03 : DIAGNOSTIC ET TRAITEMENTS**

## Chapitre 03: diagnostic et traitement

### 1. Diagnostic

Comme indiqué précédemment, la candidose systémique est une pathologie grave avec un pronostic sombre, en particulier chez les patients gravement handicapés comme les patients réanimés. Par conséquent, il est essentiel de poser un diagnostic le plus tôt possible.

Il est possible de mettre en œuvre un traitement précoce et efficace, augmentant ainsi les chances de survie. Malheureusement, il n'existe aucun test suffisamment spécifique et sensible pour diagnostiquer avec précision une candidose invasive. Par conséquent, le clinicien doit recueillir et analyser les trois sources d'information dont il dispose : les signes cliniques, les facteurs de risque et les données de laboratoire (**figure 25**). Après l'examen des deux premiers éléments, nous examinerons l'aide diagnostique du laboratoire dans cette section.

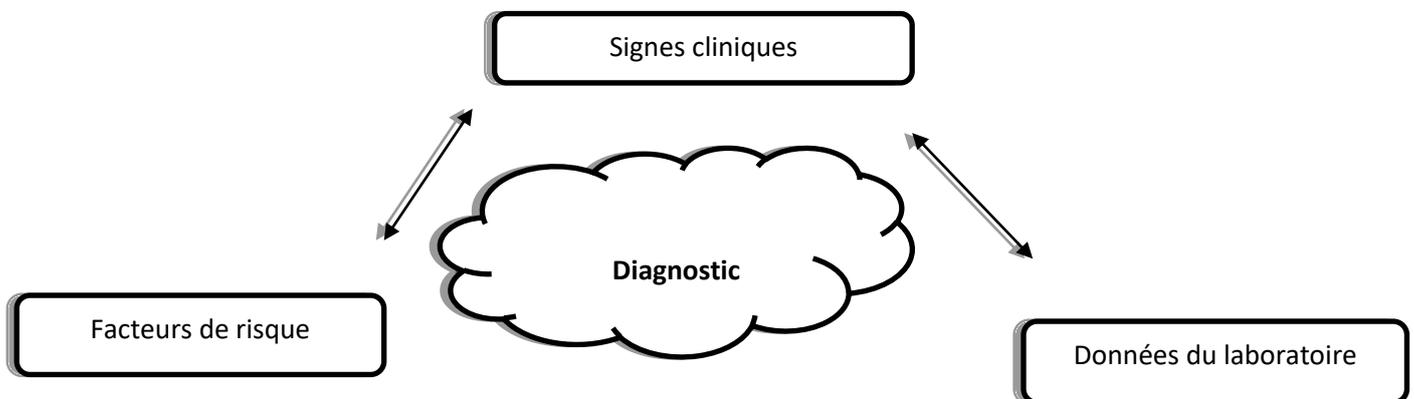


Figure 25 : Les trois composantes du diagnostic d'une candidose systémique.

Plusieurs interventions sont suggérées en fonction de l'emplacement et de la symptomatologie; l'hémoculture est la principale intervention qui permet de poser le diagnostic.

Hémoculture : prélèvement direct de plasma sanguin dans un flacon contenant un milieu de culture prêt à l'emploi à l'aide d'un aspirateur (El oui, 2018). L'hémoculture peut être effectuée dans plusieurs situations, notamment :

- ✓ En cas de suspicion de septicémie (symptômes de sepsis sévère ou un choc septique).
- ✓ En cas de fièvre prolongée et inexplicée.
- ✓ En cas de complications chez une personne souffrant d'un abcès, d'un furoncle ou d'une infection dentaire importante.
- ✓ En cas de fièvre survenant chez une personne porteuse d'un cathéter, d'une sonde ou d'une prothèse (El oui, 2018).

Le but de cette analyse est de confirmer le diagnostic (isolement du germe responsable de l'infection) et d'orienter le traitement (en choisissant un antibiotique auquel le germe en question est sensible).



Figure 26: prélèvement des hémocultures (El oui, 2018).

### 1.1. Diagnostic mycologiques

#### 1. 1. 1. Prélèvement

La nature des interventions à effectuer dépend du terrain environnant, des signes cliniques observés (qui sont généralement insignifiants) et des facteurs de risque.

Dans le cas d'un patient réanimé avec un syndrome septique résistant à l'antibiothérapie à large spectre, la présence d'une levure dans le sang indique une dissémination hémotogène ; c'est un critère diagnostique précieux pour confirmer une candidature systématique.

Le tableau 04 indique les différents procédés à appliquer selon les prélèvements effectués.

Tableau 04 : sites et modalités de prélèvements dans les candidoses systémiques (Grillot, 1996).

Prélèvements:	Modalités:
<b>Sang</b>	- Volume prélevé minimum de 10 ml. - Directement sur milieux de culture spéciaux. - Répétition des prélèvements.
<b>Biopsies d'organes</b>	- 1 fragment biopsique avec liquide fixateur pour l'anatomopathologie  et  - 1 fragment avec quelques gouttes d'eau physiologique stérile pour mise en culture.
<b>Liquides de ponction</b>	- Récipient stérile hépariné
<b>LCR</b>	- Volume prélevé de 3 à 5 ml.

### 1. 1. 1. 1. Les principaux prélèvements des candidoses profondes

#### A/ La mycose buccale (oropharyngée) ou muguet

La mycose buccale ou muguet est une infection causée par un champignon appelé *Candida albicans*. Cette espèce de levure est naturellement présente dans le tube digestif, sur la peau et dans la bouche. Dans certaines conditions, elle prolifère de manière incontrôlée et cause une infection. Ce type d'infection est très fréquent aussi bien chez les enfants que les adultes. Elle survient fréquemment chez les bébés de moins de 2 mois, car leur système immunitaire est encore immature et les rend sensibles à l'infection. Elle est bénigne, mais peut toutefois causer de l'inconfort lors des tétées (Reinaud, 2019). Elle se manifeste par :

- ✓ Des perlèches : il s'agit de dépôts blanchâtres localisés sur les coins des lèvres et sur la langue pouvant causer des fissures.

- ✓ Des lésions rougeâtres à l'intérieur des joues, sur le palais et à la commissure des lèvres avec parfois également des dépôts blanchâtres.
- ✓ Une sensation de brûlure ou un goût métallique dans la bouche ou la gorge.
- ✓ Un sentiment d'inconfort lors de l'alimentation.
- ✓ Une perte d'appétit (**Reinaud, 2019**).

*Candida albicans* est naturellement présent dans la bouche et dans le tube digestif. Il est à l'origine d'une infection uniquement lorsqu'il se trouve en trop grand nombre. Sa prolifération peut être causée par:

- ✓ Le port d'un appareil dentaire.
- ✓ Une hygiène buccale insuffisante.
- ✓ Une lésion ou une irritation dans la bouche.
- ✓ La prise d'antibiotiques, de corticoïdes, ou d'un traitement immunosuppresseur
- ✓ Le diabète, le VIH... ;
- ✓ La grossesse (**Reinaud, 2019**).

### **B/ Les mycoses vaginales :**

Les mycoses, ou candidoses, vaginales entraînent des démangeaisons ainsi que l'inflammation de la vulve et du vagin. Elles sont dues à des levures qui vivent habituellement sur les muqueuses génitales sans provoquer de symptômes. Il existe deux types d'infections du vagin :

Il y a **la mycose**, qui se caractérise par une démangeaison de la vulve et du vagin (cela peut ne toucher que l'un des deux), des pertes blanchâtres et épaisses (qui font penser à du lait caillé) et des douleurs lors des rapports sexuels et de la miction.

Il y a **la vaginose**, elle se caractérise par des pertes jaunâtres/verdâtres et odorantes. Il s'agit là d'une infection bactérienne : les "bonnes" bactéries du vagin sont en moins grand nombre que les mauvaises bactéries, ce qui provoque un déséquilibre de la flore vaginale (**Jane, 2023**).

La mycose vaginale survient suite au développement d'un champignon, le plus souvent du type *Candida Albicans*. Ce champignon, naturellement présent dans le vagin, qui prolifère trop si la flore vaginale est altérée. Une flore vaginale peut être endommagée pour plusieurs raisons:

- L'utilisation d'un savon trop agressif,

- Une irritation de la muqueuse vaginale,
- Le port de protège-slips qui assèchent la vulve,
- La prise répétée d'antibiotiques,
- Une hygiène locale trop importante (douche vaginale...) (**Jane, 2023**).

### C/ Les mycoses anales :

Les mycoses qui touchent l'anus sont le plus souvent dues aux levures du genre *Candida*, naturellement présentes dans le tube digestif sans aucun retentissement clinique, mais qui dans certaines circonstances, peuvent devenir pathogènes (et donc entraîner des symptômes). Ces mycoses anales surviennent le plus souvent ponctuellement, mais peuvent aussi devenir chroniques, fréquemment chez les personnes immunodéprimées ou les personnes âgées. La mycose anale peut également être due à l'extension vers l'anus d'une mycose génitale. Les symptômes d'une mycose anale sont les suivants :

- ✓ Boutons.
- ✓ Démangeaisons.
- ✓ Sensation de brûlure.
- ✓ Rougeurs.
- ✓ Écoulement.
- ✓ Lésions induites par le grattage (**Julie, 2023**).

### D/ Les mycoses digestives ou candidoses intestinales :

Les mycoses digestives sont généralement provoquées par la présence d'un *candida albicans* pathogène. Celui-ci se développe anormalement dans le tube digestif et provoque des symptômes variables selon sa localisation.

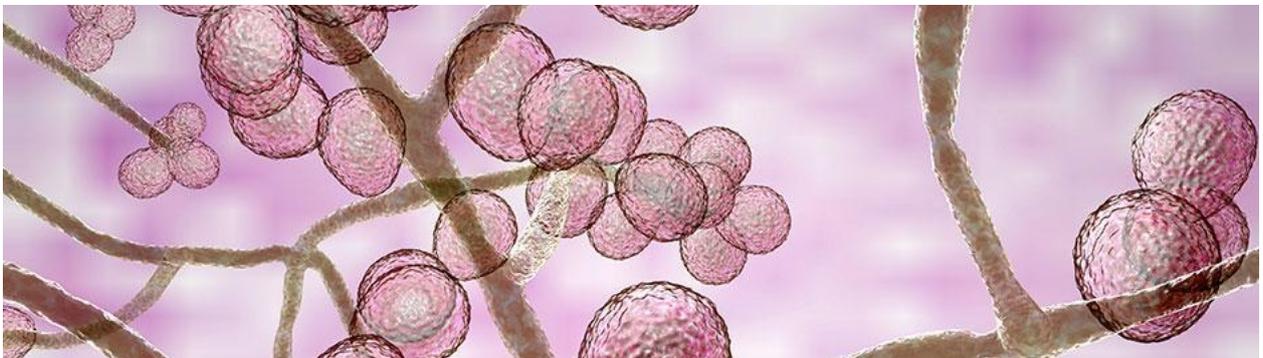


Figure 27 : *candida albicans* retrouvée dans le tube digestif (Laboratoire LESCUYER, 2021).

Les symptômes de la mycose digestive sont des difficultés à avaler, des troubles de l'alimentation, des douleurs à la déglutition, lorsque l'infection prédomine sur le tube digestif haut, c'est-à-dire bouche, œsophage et estomac. Parfois des troubles du transit sont présents lorsque l'atteinte est intestinale (ballonnements, diarrhées). On peut également observer une atteinte de la muqueuse anale qui est rouge et inflammatoire. Des démangeaisons sont aussi observées. Lorsqu'elle est sévère, la mycose digestive peut provoquer une perte de poids et une grande fatigue, accompagnées de vertiges (Anne-Christine, 2019).

Le diagnostic de la mycose digestive s'effectue par un bilan sérologique dans lequel les anticorps responsables de la mycose peuvent être détectés. Cependant, l'interprétation de ces analyses est difficile puisqu'il s'agit d'un champignon naturellement présent dans l'organisme. La présence d'un nombre anormalement élevé de *candida albicans* dans les selles ou dans les prélèvements de bouche est très évocatrice d'une mycose digestive.

### 1. 1. 2. Examen direct :

L'examen direct est la première étape en laboratoire, permettant la présence d'une infection parasitaire au site prédéterminé, orientant le processus de diagnostic et initiant un traitement approprié.

L'examen direct permet de visualiser les structures fongique (éléments levuriformes et/ ou filaments mycéliens) au sein des produits pathologiques. L'aspect des éléments fongiques observés ainsi que leur quantité est souvent évocateur du groupe en cause et de la charge fongique.

Les principaux examens directs microscopiques utilisés pour la mise en évidence d'éléments mycotiques dans les échantillons cliniques sont :

- Examen à l'état frais sans coloration, avec ou sans adjonction de KOH à 20%, que l'on réservera surtout aux prélèvements superficiels (peau, muqueuses, sécrétions vaginales) ou éventuellement urines.
- Examen avec coloration de Gram qui – sans être une coloration de choix pour les champignons – permet de mettre en évidence les levures du genre *Candida* apparaissant
- « Gram positif ». Cet examen est surtout utile lorsqu'une demande ciblée de recherche d'éléments fongiques n'a pas été envisagée ou précisée par le clinicien.
- Examens avec diverses substances fluorescentes mettant en évidence au microscope à fluorescence la paroi des champignons (Calc fluor).

- Examen avec encre de Chine, qui permet la visualisation de la capsule des *cryptocoques* dans certains liquides biologiques, en particulier dans le LCR ou les urines (**Bille, 2005**).

### 1. 1. 3. Culture

Les *candidas* sont pas trop exigeants en termes de nutrition, et ils viennent d'une variété de milieux culturels. L'inhibition de la croissance bactérienne est nécessaire pour isoler les levures. Pour faciliter l'isolement et la visualisation des colonies, les cultures sont réalisées sur un milieu Sabouraud, de préférence dans des plats Pétri plutôt que dans des tubes. Le milieu est complété par du chloramphénicol ou de la gentamicine, deux antibiotiques. Le milieu de Sabouraud contient du glucose, de l'agar et des peptones.

Lors de l'ensemencement, l'inoculum est calibré, et si celui-ci est trop épais il faut rajouter un produit mucolytique pour les prélèvements respiratoires. Si l'échantillon provient d'une biopsie, l'ensemencement sera fait soit en frottant celle-ci sur une gélose, soit en la broyant dans du liquide physiologique afin de déposer quelques gouttes sur le milieu. Les *Candida* poussent à 37°C en 48 h environ lors de l'étape d'incubation. La lecture se fait après 24 h d'incubation puis tous les jours durant 3 jours.

#### 1. 1. 3. 1. Milieux d'isolement

Les différents milieux utilisés sont :

##### A/Milieux standards

On utilise deux tubes pour chaque prélèvement étant donné que les bactéries se développent plus rapidement que les levures, il est préférable d'ajouter un antibiotique à l'environnement d'isolement afin d'inhiber la croissance de la flore bactérienne associée, en particulier si le spécimen a été prélevé à un endroit non stérile. Le milieu gélatineux Sabouraud est couramment utilisé avec du chloramphénicol et/ou de la gentamicine. Il peut parfois y avoir du cycloheximide (actidione) à proximité, ce qui inhibe la croissance de la majorité des champignons filamenteux qui pourraient contaminer les cultures.

La température à laquelle *Candida* germe est de 37 °C. Toutefois, comme on peut parfois les trouver en conjonction avec d'autres micromycètes non hermophiles, plusieurs géloses sont généralement réduites; la première est incubée à 22-25 °C, et la seconde à 35-37 °C (**Pihet et al., 2013**).

La culture est effectuée à 37 °C pour toute extraction profonde. Les temps d'incubation sont appropriés pour le type de prélèvement. Dans la plupart des cas, une période d'incubation de 24 à 72 heures est suffisante pour isoler la majorité de *Candida*. La période d'incubation des cultures profondément

enracinées peut durer entre une et quatre semaines. Les colonies de *candida* apparaissent après une incubation de 24 à 48 heures à 37 °C et ont un diamètre de quelques millimètres. Leur surface est généralement blanche, lisse, brillante, ou plus rarement, crépusculaire, terne, sèche, mate ou ratissée. Un œil novice pourrait avoir de la difficulté à détecter les relations entre les différentes espèces.

### **B/ Milieux chromo géniques (figure 28)**

Les colonies qui croissent dans ces environnements, où des chromogènes sont ajoutés, acquièrent une coloration distinctive qui varie selon l'espèce. La plupart du temps, cette coloration résulte de la découverte de l'activité enzymatique de l'hexosaminidase (N-acétyl-D-galactosidase). La reproduction bactérienne y est également interdite. Tous ces milieux permettent au moins l'identification directe de *C. albicans*, les colonies affichant une coloration bleue, verte ou rose-pourpre. Dans ces divers milieux, les colonies de *C. dubliniensis* ont une couleur très semblable à celle de *C. albicans*.

La mise en œuvre de tests spécifiques est donc nécessaire pour la différenciation entre ces deux espèces.

De plus, ces milieux permettent l'identification présumée d'autres espèces. Ainsi, *C. tropicalis*, *C. glabrata* et *C. krusei* produisent différents types de colonies bleues sur l'environnement Candi Select; *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* et *C. kefyr* produisent des colonies de roses sur *Candida* ID2; sur l'environnement OCCA, *C. tropicalis* produit des colonies bleues et *C. krusei* produit des colonies irrégulières de roses; et sur CHRO Magar,

*C. tropicalis* produit des colonies bleues métalliques et des colonies irrégulières de roses. Par conséquent, le spectre le plus large pour l'identification directe des colonies est fourni par l'environnement CHROM agar.

Les espèces *non-albicans* doivent être confirmées lors d'un test ultérieur par d'autres procédures. Le respect des précautions du fabricant (température, obscurité, etc.) est requis pour l'apparition de colorations spécifiques. Le taux de croissance est légèrement plus lent que dans un environnement standard de type Sabouraud, les colonies sont généralement plus petites et la coloration finale est le plus souvent obtenue après 48 heures d'incubation.

Bien qu'ils soient plus dangereux que les environnements traditionnels de Sabouraud, ces environnements permettent de gagner du temps de 24 à 48 heures car, compte tenu de la forte prévalence des

espèces en question, l'identification des levures peut souvent être faite immédiatement après l'isolement et sans autre test. En outre, parce qu'ils permettent de voir directement les relations entre les levures, ils sont particulièrement intrigants pour les emplacements qui pourraient soutenir de nombreuses espèces, comme dans la surveillance de la colonisation des patients qui courent le risque de développer une candidose profonde.



**Figure 28 : milieux chromo génique.**

### **C/Milieux fluor géniques (figure 29)**

Les colonies de *Candida albicans* cultivées sur Fluoroplate Candida (Merck) présentent une fluorescence bleue sans diffusion pigmentaire dans la gélose lorsqu'elles sont observées sous lumière ultraviolette à 366 nm.



**Figure 29: milieux fluor géniques.**

### D/Milieus pour hémocultures

Pour les hémocultures (**figure 30**), il est préférable d'utiliser un environnement particulier qui encourage la croissance fongique ainsi qu'un système de lecture automatique basé sur la mesure du CO<sub>2</sub> libéré pendant la croissance de la levure. Les flacons sont conservés dans l'appareil pendant au moins deux semaines avant que la croissance des champignons soit détectée à l'aide de mesures colorimétriques ou fluorimétriques automatiques. En l'absence d'un environnement spécifique, les flacons ciblés par l'aérobiose seront préférés aux flacons ciblés par l'anaérobiose, car ils sont mieux adaptés à la croissance de levure, en particulier pour *C. Glabrata*. L'utilisation préalable du système Isolator (lyse-centrifugation) permet une rotation plus rapide entre le début et la détection de la croissance fongique. La poursuite directe de l'identité germinale n'est pas possible avec ces environnements hémocultures.



**Figure 30 : flacons d'hémoculture BACT/ALERT® : test de stérilité fiable.**

#### \*Diagnostic indirect

#### \*Tests sérologiques

Un grand nombre de méthodes sérologiques ont été décrites pour le diagnostic indirect des candidoses. Quelques-unes ont abouti à la mise sur le marché de réactifs spéciaux permettant leur réalisation en laboratoire :

##### ✓ Immunoprécipitation :

La méthode de diffusion en milieu gélinifié, la plus utilisée dans le cadre des candidoses, est la technique d'immunoélectrophorèse. On se sert d'antigènes somatiques ou métaboliques pour mettre en évidence des anticorps précipitants *anti-Candida* spécifiques dans le sérum des patients. Certains de ces

antigènes sont disponibles dans le commerce comme le Coffret antigènes *Candida albicans*® (**figure 31**) (BioRad), Candida Immuno-diffusion System® (Mériidian) et l'antigène somatique FSK® (Immunoteck) (**Chabasseet al., 1999**).



**Figure 31 : *Candida albicans* antigène.**

✓ **Immunofluorescence indirecte :**

Cette méthode utilise des antigènes figurés. Le seul réactif commercialisé, le Candida Spot IF® (bioMérieux) est constitué de blastopores de *C. albicans* fixées sur lames (**Grillot, 1996**).

✓ **Hémagglutination indirecte :**

Cette technique est basée sur l'emploi d'hématies sensibilisées par l'antigène fongique. Un kit de réalisation appelé Candidose hémagglutination® est commercialisé par Fumouze Diagnostics. Ce test doit obligatoirement être couplé à une autre technique.

✓ **ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) (figure 32) :**

Un kit de détection d'anticorps anti-mannane est commercialisé sous le nom de Platelia Candida Anticorps® (BioRad).

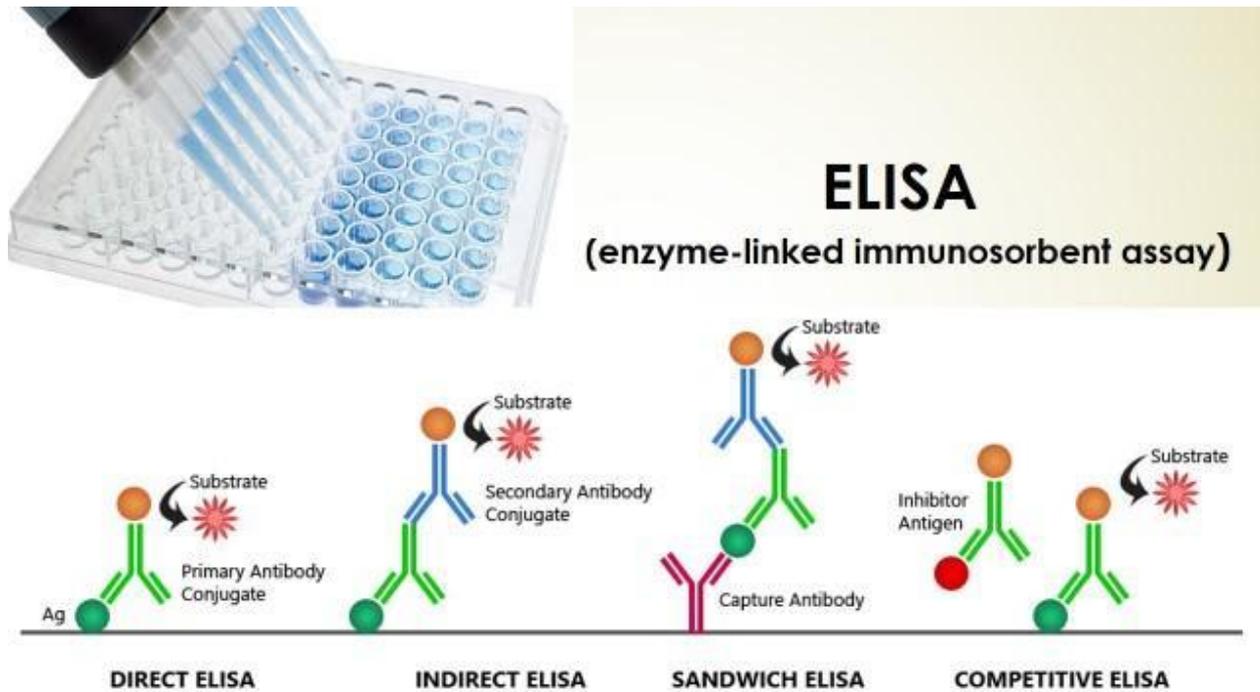


Figure 32:ELISA (enzyme-linkedimmunosorbentassay).

### 1.1.3.2 Détection d'antigènes circulants

Comme pour les analyses sérologiques, la majorité des travaux sur les anticorps solubles circulants se fait dans le sérum. Cependant, la détection est également possible dans d'autres liquides biologiques comme le LCR, les urines ou le LBA.

La première réaction à être commercialisée est Cand-Tee® (Ramco). Il est composé de particules de latex qui ont été exposées à un anticorps polyclonal anti-*C. albicans*. Il est dirigé contre un antigène thermolabile qui n'a pas encore été identifié, mais il agirait probablement comme une glycoprotéine. Ce test nécessite une lecture immédiate, mais il souffre à la fois d'un manque de sensibilité et de spécificité. Il est possible que des faux positifs soient produits, soit par le facteur rhumatoïde, soit plus fréquemment par la colonisation (**Shin et al., 1997**). L'augmentation du nombre d'échantillons testés pour un seul patient semble toutefois améliorer la sensibilité.

Bien que Pastorex Candida® (BioRad) soit également un test au latex, les particules dans ce cas sont sensibles à un anticorps monoclonal anti-mannien. Le sérum doit d'abord être chauffé à 100°C pour dissocier tout échantillon potentiel afin d'améliorer le rendement. Ce test a une bonne spécificité, bien qu'il soit limité par la courte demi-vie de la manne dans le sang (capture phagocyte rapide). En raison de sa sensibilité insuffisante, une méthode ELISA (Platelia Candida Antigen®, BioRad) a été utilisée pour la

remplacer. Cependant, cette méthode présente encore des inconvénients importants, notamment une interprétation difficile et une mauvaise reproductibilité.

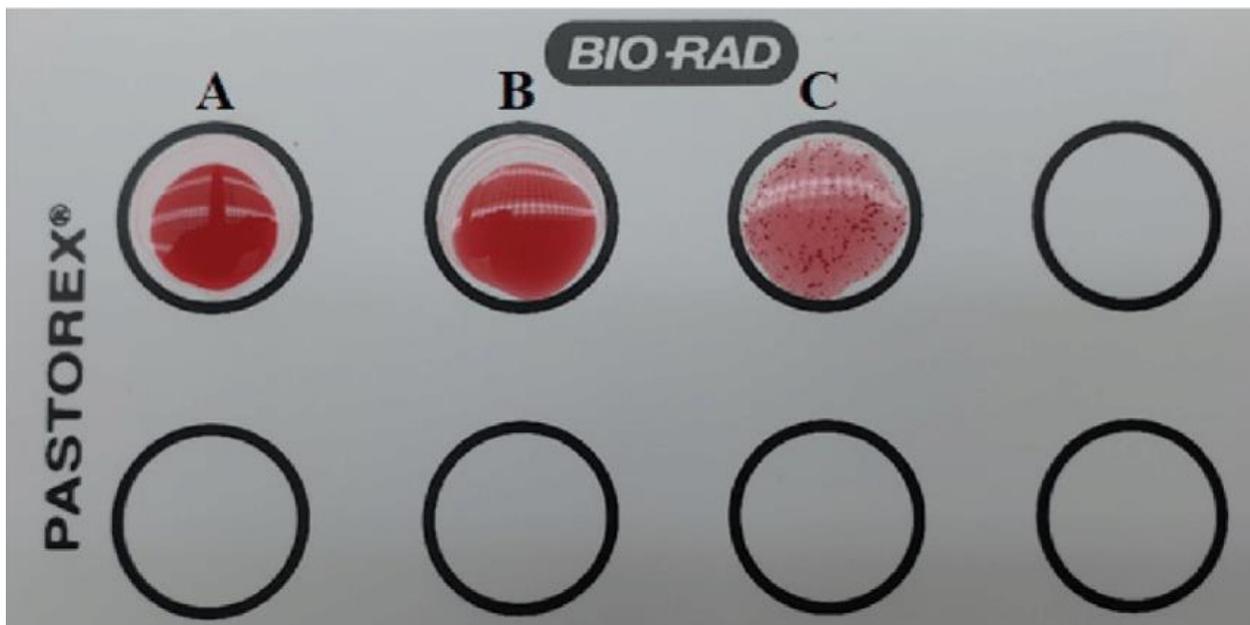


Figure 33 : analyse du test d'agglutination rapide de PastorexStaph-Plus pour *Staphylococcus* spp.

### 1.1.3.3 Biologie moléculaire

#### A/ PCR (Polymerase Chain Reaction):

La détection de séquences d'ADN propres à chaque espèce de *Candida* par PCR a fait l'objet de nombreuses études ces dernières années.

Plusieurs types de fragments d'ADN sont amplifiés, y compris les gènes du Lan stérol déméthylase et de la chitine synthase ainsi que diverses régions qui codent pour les sous-unités ribosomiques de l'ARN.

Les expériences initiales ont révélé une sensibilité variable, et des faux positifs et des faux négatifs ont été signalés.

Depuis, il y a eu des avancées majeures en termes de spécificité et de sensibilité. Les amorces de l'espèce la plus commune ont été identifiées et se sont révélées très spécifiques. En outre, les techniques d'extraction de l'ADN et les techniques de détection de produits amplifiés sont de mieux en mieux. Par exemple, Shin et al. ont démontré que la PCR couplée à une méthode de détection immuno-enzymatique était plus simple et plus sensible que l'identification phénotypique, et que c'était le cas en 7 heures par rapport à la moyenne de 84 heures. La sensibilité augmenterait également si l'examen portait sur le sérum plutôt que sur l'échantillon de sang entier.

Ce procédé promet donc d'être un outil diagnostique de choix dans un futur proche. Mais à ce jour, les techniques de PCR nécessitent encore une simplification et une standardisation des méthodes avant leur application en routine dans tous les laboratoires hospitaliers.

### **B/ Typage :**

Le typage contrôler l'épidémiologie des candidoses profondes sans s'engager dans le processus de diagnostic approprié. Comme les candidas sont répandus et que l'espèce prédominante est le *Candida albicans*, il est nécessaire de distinguer les différentes souches d'une espèce donnée afin de déterminer si l'infection est endogène ou exogène.

Les approches typographiques se tournent vers l'analyse du génome de *Candida*. Plusieurs techniques sont utilisées, dont la PCR, le RAPD (ADN polymorphe amplifié aléatoirement) et le RFLP (polymorphisme de longueur de fragment de restriction) ...

## **2. Identification**

### **2.1. Identification de *Candida albicans***

*Candida albicans* étant est l'espèce la plus souvent isolée et considérée comme la plus virulente, la première étape du processus de diagnostic consiste à l'identifier. Ainsi, une sélection de tests plus ou moins rapides et spécifiquement adaptés à son identification a été développée. Les testes utilisés pour l'identification des espèces *albicans* sont :

#### **2. 1. 1. Test de blastèse (filamentation en sérum) (figure 34)**

Réalisé par incubation de l'isolat pendant 2 à 4 heures dans le sérum à 35 à 37 °C et exécution d'un test de chlamydosporulation basé sur une culture de l'isolat pendant 24 à 48 heures à 25 à 28 °C dans un milieu PCB (pomme de terre, carotte, bile) ou RAT (riz, agar, tween). La production de chlamydozoospores, qui sont des structures arrondies d'un diamètre de 10 à 15 µm et d'une paroi épaisse (aspect de double contour) produite isolement ou en grappes au bord de la pseudo-mycélie, ou les deux, servent de marqueurs pour l'identification de *C. albicans*.

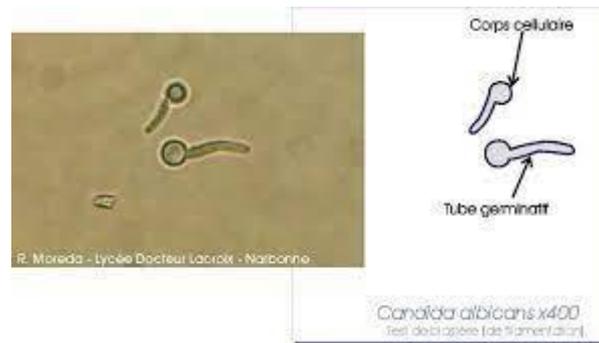


Figure 34 : Test blastèse.

## 2.2. Espèces non albicans

### 2.2.1. Réduction des sels de tétrazolium

Cette méthode historique, pour laquelle il n'existe pas de dispositif disponible dans le commerce, repose sur la transformation du milieu d'incubation ajouté (chlorure de 2, 3,5-triphénylstérazolium) en un produit soluble coloré qui donne aux colonies de *Candida* une gamme de couleurs, du blanc au rouge, selon les espèces.

### 2.2.2. Test immunologiques

Au cours des deux dernières décennies, des essais ciblant spécifiquement une espèce particulière ont également été élaborés. Contrairement aux galeries d'identification qui seront développées à l'avenir, ces tests, qui sont réalisés en colonies isolées, produisent des résultats en quelques minutes. Il existe encore des tests d'adhérence, comme la couleur Krusei pour *C. krusei* et le Bichrodubli pour *C. dubliniensis* (Fumouze Diagnostics). Depuis de nombreuses années, IatronLaboratories vend le dispositif pour l'agglutination boiteux connu sous le nom de Candida Check. Le réactif est composé de plusieurs sérums de lapin spécifiquement adaptés par une combinaison d'adsorptions à 10 facteurs antigéniques portés par des espèces spécifiques de *Candida*. Après 2 à 3 minutes d'agitation, les 9 espèces principales de *Candida* sont identifiées (Pihetet *al.*, 2013).

### 2.2.3. Essais enzymatiques

L'essai Glabrata RTT (Fumouze Diagnostics) identifie spécifiquement les colonies de *C. glabrata*. Ce dispositif simple repose sur la capacité de *C. glabrata* à hydrolyser le tréhalose plutôt que le maltose. Pour rendre visible le glucose créé à partir de chacun de ces deux glucides, un glucose-oxydase est utilisé. En

utilisant un témoin, il est possible d'éviter les faux positifs associés au transfert simultané de glucose à partir de l'environnement de culture des colonies. Le résultat est atteint en 15 minutes. D'autres tests basés sur la même théorie mais avec des temps d'exécution plus longs sont également disponibles à l'achat, y compris le kit GlabrataQuick et le Tréhalose Fermentation Broth de Hardy Diagnostics et le RemelRapidrehalose Assimilation Broth et RemelYeast Fermentation Broth de RemelLaboratories.

### 2.2.4. Test biochimiques

L'identification de la levure dépend alors de l'utilisation de galeries si la forme et la coloration de la colonie empêchent une identification précise de l'espèce ou si les résultats de tests rapides s'avèrent peu concluants. Commercialisé est un panel important d'appareils miniatures standardisés. La grande majorité de ces dispositifs sont basés sur l'étude de l'assimilation des glucides (auxanogramme) et de la fermentation (zymogramme).

Dans certains dispositifs, l'étude de l'assimilation des substrats chromogènes ou la détection d'enzymes complète l'auxanogramme du sucre. Pour assurer le succès du test et le rendre plus lisible, la densité de l'inoculum doit toujours être normalisée. Le nombre d'espèces identifiées augmente à mesure que d'autres tests sont inclus dans la galerie, mais il est toujours limité par des galeries rapides, qui ont également un rendement moyen. Certaines galeries identifient des espèces de *Candida* qui vont bien au-delà des espèces de *Candida*, et d'autres lient encore l'identification à une évaluation de la résistance à divers antifongiques. Les caractéristiques obtenues avec certaines galeries peuvent parfois être les mêmes pour deux espèces différentes, c'est pourquoi l'identification du germe nécessite de prendre en compte les caractéristiques morphologiques macros et microscopiques (Pihet *et al*, 2013).

## 3. Traitement

Les antifongiques sont des molécules qui peuvent tuer spécifiquement les nombreux champignons utilisés en mycologie médicale, ou à tout le moins, réduire leur prolifération.

Contrairement au grand nombre d'antibiotiques et malgré des avancées significatives, il n'y a plus que quelques produits antifongiques sur le marché. En effet, il n'existe à ce jour que quatre classes d'antifongiques (les polyènes, les dérivés pyrimidiques, les dérivés azolés et les échinocandines (Gales, 2009).

### 3.1. Cibles des antifongiques

\*L'ergostérol membranaire

La membrane sert de barrière entre le microorganisme et l'extérieur, tout en permettant des échanges. L'ergostérol est un composant essentiel nécessaire au maintien de la structure. L'activité fongique des dérivés azolés dépend de l'inhibition de la synthèse de l'ergostérol, qui favorise la formation d'une membrane plasmique fonctionnelle.

Les polyènes comme l'amphotéricine B (AMB) interagissent directement avec la membrane sous-jacente. La membrane de la levure développe des pores perméables à la suite de ce contact.

### \*La paroi cellulaire fongique

C'est la cible privilégiée des échinocandines. Elles empêchent les glucanes de la paroi d'être biosynthétisés en bloquant la b-1,3-glucane synthétase. Cela entraîne l'arrêt de la synthèse de la paroi cellulaire (effet fongicide).

### \*Le métabolisme pyrimidique

Certains antifongiques, tels que les dérivés pyrimidiques, peuvent empêcher la synthèse de l'ADN ou même interférer avec la traduction de l'ARN en protéines fongiques (*Gales, 2009*).

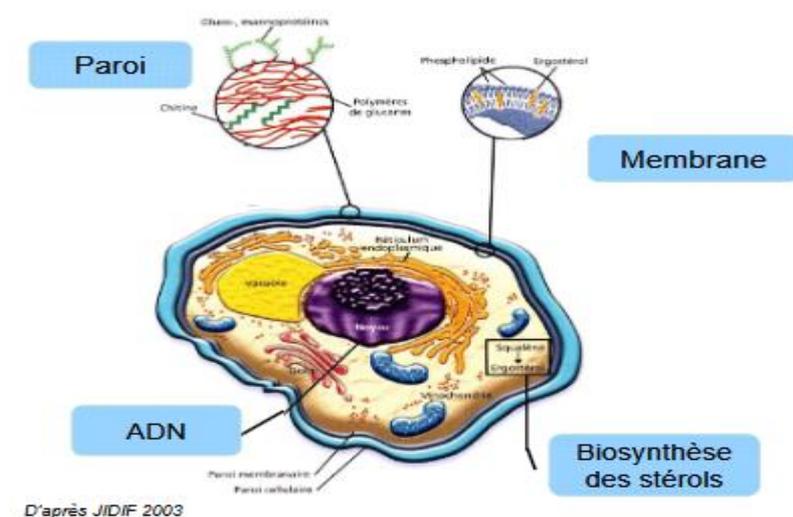


Figure 35 : cibles des antifongiques.

## 3.2. Classe des antifongiques(ATF)

\*Les polyènes : Cette classe comprend l'antifongique :

-L'amphotéricine B (Fungizone®), qui a un large spectre d'activité contre les levures, les champignons filamenteux et les champignons dimorphiques. Elle est appliquée par voie intraveineuse pour traiter les mycoses systémiques ou graves.

-La nystatine antifongique (Mycostatine®) n'a presque aucune absorption digestive, ce qui en fait un traitement de choix pour les mycoses de la bouche qui peuvent se propager aux parties restantes du tube digestif.

### \* Les azolés (imidazoles et triazoles)

Les antifongiques azolés et triazoliques (kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) sont des inhibiteurs enzymatiques.

Ces molécules ont la capacité de séparation des bourgeons de la levure mère, et inhiber la croissance des filaments de *Candida albicans*, tandis que le fluconazole a une bonne activité contre les espèces de *Candida* à l'exception de *C. krusei*, *C. glabrata*, qui a une sensibilité variable.

### \* Les dérivés pyrimidiques

Le plus connu d'entre eux est la 5-fluorocytosine (5-FC), (Ancotil®). Il s'agit d'un dérivé fluoré de la pyrimidine, substance hautement soluble dans l'eau, qui peut être administrée par voie orale ou veineuse.

Au moyen d'une perméase de cytosine, elle pénètre à l'intérieur des cellules fongiques. Une fois dans la cellule, elle est convertie en 5 fluorouracile (5FU) grâce à l'action d'une cytosine desaminase. Pour inhiber le métabolisme de la membrane fongique, ce 5FU fonctionne de deux manières différentes:

À la place de l'uracyle, un analogue structurel sous forme de triphosphate sera ajouté à l'ARN, bloquant toute synthèse protéique physiologique dans le champignon.

L'autre mode d'action (sous la forme 5-fluorodésoxy-uridine) agit en inhibant la thymidilate synthétase, et en empêchant la synthèse de l'ADN fongique. (Gales, 2009)

### \*Les échinocandines :

Le plus connu est la caspofonine (Cancidas®), qui empêche l'enzyme qui contribue à la production de paroi fongique de se synthétiser de manière non concurrentielle. Cette inhibition entraîne un déficit en 1,3-bêta-D-glucane et une dégradation de l'intégrité de la membrane cellulaire fongique.

Les échinocandines sont des lipopeptides amphiphiles qui ne sont que partiellement synthétisés. Ils contiennent un noyau cyclique hexapeptide et une chaîne lipidique latérale. La caspofonine est un

médicament soluble dans l'eau qui ne peut pas être ingéré et doit plutôt être administré par voie intraveineuse.

Cette classe de molécules à un très large spectre et une activité fongicide contre les espèces *Candida*, principalement *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, et *C. krusei*. L'autre activité est de nature fongique et implique des espèces d'*Aspergillus*.

#### 4. Prévention

Comme pour la prévention de toute infection nosocomiale, les recommandations reposent d'abord sur le strict respect des consignes d'hygiène générales. Selon des données récentes, encourager la désinfection des mains avec de l'eau alcoolisée permet aux travailleurs d'être plus attentifs, plutôt que d'exiger qu'ils se lavent les mains strictement conformément aux règles d'hygiène, ce qui pourrait les obliger à passer jusqu'aux deux tiers de leur journée de travail à le faire. Une amélioration soutenue de la conformité à l'hygiène manuelle est liée à une baisse significative du nombre d'infections nosocomiales (**Pierquin ,2010**).

#### **\*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, ré intervention, 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 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 (**Pierquin, 2010**).

# **CHAPITRE 04 :**

# **MATERIEL ET METHODES**

# Chapitre 04 : Matériel et méthodes

## 1. Cadre d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a été réalisée au service de Parasitologie & mycologie du CHU de Constantine, sur une période de trois mois, allant de 3 janvier 2023 jusqu'à 9 mars 2023. Il s'agit de 32cas (hospitalisés et externes) de 1 mois à 93 ans dont les résultats ont été traités depuis leurs dossiers. Durant notre stage qui a duré 15 jours (du 26/02/2023 au 9/03/2023), on a reçu quelques prélèvements.

Une fiche de renseignement a accompagné chaque prélèvement comportant: âge, sexe, motif d'hospitalisation, traitement, évolution de patient. Il est à signaler que le recueil des données a été effectué par analyse des fiches des malades, dont les prélèvements ont été examinés au niveau de l'unité de mycologie du service de parasitologie.

La démarche du diagnostic comporte les étapes suivantes :

- ✓ Le prélèvement
- ✓ L'examen direct
- ✓ La mise en culture
- ✓ L'interprétation des résultats (identification)

## 1. Prélèvement

Le prélèvement est une étape essentielle ; qui conditionne la réussite de l'analyse. Le prélèvement sanguin se fait dans des flacons d'hémocultures, et dans des écouvillons pour les prélèvements : buccal, nasal, rectal, urinaire et selles. Le prélèvement doit être acheminé le plus rapidement possible au laboratoire, afin d'éviter la multiplication rapide des levures, les échantillons sont conservés de 24 à 48 heures à +4°C (Pihetet *al.*, 2013).

## 2. Examen direct

L'examen sous microscope optique à grossissement ( $\times 10$ ,  $\times 40$ ) est une étape clé dans la démarche du diagnostic des infections bactériennes et mycosiques qui permet de visualiser les structures fongiques (éléments levuriformes et/ou filaments mycéliens).

L'examen direct s'effectue soit à l'état frais par montage dans un liquide non coloré (eau distillée ou sérum physiologique stériles), soit en utilisant un colorant permettant de mieux visualiser les blast conidies.

La technique commence d'abord, par étaler l'écouvillon des échantillons sur une lame microscopique stérile. Ensuite, quelques gouttes de potasse KOH sont déposées sur la lame. Après, on

## Matériel et méthodes

---

recouvre avec une lamelle microscopique neuve et stérile. Enfin, on observe au microscope à l'objectif ( $\times 10$ ,  $\times 40$ ).

✓ L'examen microscopique de candida permet d'observer :

- La présence de blastospore.
- Pseudo-mycélium.

### 3. La mise en Culture

Dans le cas positif ou présence de levures (blastospore pseudo-filaments) on procède à la mise en culture. L'ensemencement se fait habituellement sur des milieux Sabouraud–chloramphénicol avec et sans Actidione. Le temps d'incubation varie selon le type des mycoses. Ici dans notre étude la lecture se fait après incubation de 24 à 48 heures à 37 °C. Et on observe les colonies et on fait l'identification.

### 4. Identification macroscopique et microscopique

#### 4.1. Identification morphologique

Les tubes présentant une culture sont soumis à une observation de l'aspect macroscopique des colonies qui permet de donner la taille, la forme, la texture, la couleur, les revers....

#### 4.2. Observation microscopique

Un fragment de colonie est prélevé à la pipette Pasteur et déposé dans une goutte d'eau physiologique stérile sur une lame, L'observation microscopique est réalisée avec le grossissement X10 et X40.

#### 4.3. Les tests d'identification

##### 4.3.1. Test de Blastèse

Le test de Blastèse qui consiste à rechercher l'apparition de tubes germinatifs, est un bon procédé d'identification de *Candida albicans* ; ce test se traduit par la formation d'un filament (tube germinatif) dans du sérum animal ou humain à 37°C et en 4h. Ce test décrit par Taschdjian en 1960 et inspiré des travaux de Reynolds et Braune (1956). Il s'agit de remplir le tube par 0,5 ml de sérum humain ou sérum de cheval. Quelques colonies sont prélevées à partir du milieu Sabouraud à l'aide d'une pipette Pasteur. Elles sont ensuite ensemencées dans le tube qui contient le sérum. Après agitation le tube est incubé à 37°C de 3h à 4h.

✓ **Lecture**

- Filamentation positive : *Candida albicans*.

## Matériel et méthodes

---

- Filamentation négative : autre espèce de *Candida* ou de levure.

### 4.3.2. Test de chlamydosporulation

Ce test a pour objectif de favoriser chez certaines levures et plus particulièrement *Candida albicans* des structures morphologiques appelées les Chlamydo-spores. Dans ce test on utilise des milieux pauvres comme le milieu PCB (pomme de terre, carotte, bile) ou RAT (crème de riz, agar, tween 80) pour l'identification.

Le milieu utilisé qui est le PCB ou RAT est coulé sur une lame propre présente dans une boîte de pétrie avec une épaisseur de milieu d'environ de 5mm. Ensemencer les colonies prélevées à partir d'un milieu d'isolement par des stries sur les côtés de milieu PCB à l'aide d'une pipette pasteur. Recouvrir d'une lamelle propre. La lame est déposée dans une boîte bien fermée pour éviter la dessiccation. Mettre à l'étuve à 27°C pendant 24-48h.



Figure 36 : Test de chlamydosporulation

#### ✓ La lecture

La lecture se fait directement sur la platine du microscope, à l'objectif ( $\times 40$ ). On observe sous microscope la présence des structures :

- S'il ya des levures avec des Pseudo-mycélium, ceci indique que la souche est du genre *Candida*
- S'il ya la formation du mycélium ou pseudo-mycélium avec Chlamydo-spore, ceci indique que cette souche est un *Candida albicans*.

### 4.3.3/ Galerie API® 20C

API Candida est un système standardisé pour l'identification en 18-24 heures des levures, notamment les plus fréquemment rencontrées en microbiologie clinique (**Biomérieux, 2011**).

#### ✓ Principe

La galerie API Candida comporte 10 tubes contenant des substrats déshydratés, pour réaliser 12 tests d'identification (acidification de sucres ou réactions enzymatiques)

Les réactions produites durant l'incubation se traduisent par des virages colorés spontanés. La lecture des réactions se fait à l'aide du Tableau de lecture ci-dessous et l'identification est obtenue en consultant la liste des profils de la notice ou à l'aide d'un logiciel d'identification « **Biomérieux** »

API Candida ne doit pas être utilisée directement à partir des prélèvements d'origine clinique ou autre. Les microorganismes à identifier doivent dans un premier temps être isolés sur un milieu de culture adapté selon les techniques usuelles de bactériologie (**Biomérieux, 2011**).

#### ✓ Technique de travail

##### Préparation de la galerie

- Réunir fond et couvercle d'une boîte d'incubation et répartir environ 5 ml d'eau [deminéralisée, distillée, ou toute eau sans additif ou substance chimique susceptible de les alvéoles pour créer une atmosphère humide.
- Incrire la référence de la souche sur la languette latérale de la boîte.
- Sortir la galerie de son emballage individuel.
- Placer la galerie dans la boîte d'incubation.
- Jeter le sachet déshydratant (**Biomérieux, 2011**).

##### Préparation de l'inoculum

- Ouvrir une ampoule d'API NaCl 0,85 % Medium (2 ml)

- A l'aide d'une pipette ou d'un écouvillon, prélever une ou plusieurs colonies identiques bien isolées et réaliser une suspension d'opacité égale à celle de l'étalon 3 de Mc Ferland : évaluer par comparaison à un témoin d'opacité ou avec un densitomètre. Utiliser préférentiellement des cultures jeunes (18-24 heures).

## Matériel et méthodes

-Bien homogénéiser la suspension de levures. Cette suspension doit être utilisée extemporanément (**Biomérieux, 2011**).

### Inoculation de la galerie

- Répartir la suspension de levures précédente uniquement dans les tubes en évitant de faire des bulles (pour cela, incliner la boîte d'incubation vers l'avant et placer la pipette ou la PSIpipette sur le côté de la cupule).  
- Recouvrir les 5 premiers tests (GLU à RAF) et le dernier test (URE) d'huile de paraffine (tests soulignés) aussitôt après l'inoculation de la galerie.

- La qualité du remplissage est très importante : des tubes insuffisamment ou trop remplis sont source de résultats faussement positifs ou négatifs.

-Refermer la boîte d'incubation.

-Incuber 18-24 heures à  $36^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  en atmosphère aérobie (**Biomérieux, 2011**).

### ✓ Lecture

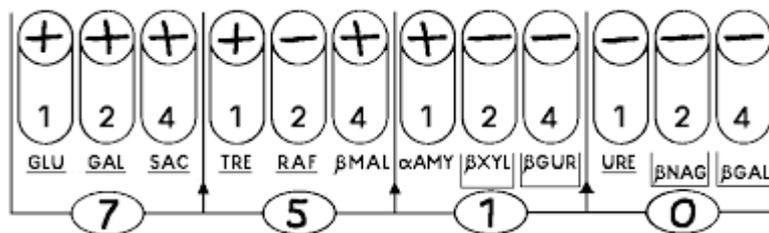
Après 18-24 heures d'incubation :

- Lire les réactions en se reportant au tableau de lecture de la notice technique et les noter sous forme de + ou - sur la fiche de résultats.

-les tubes 8 et 9 sont bi fonctionnels et permettent la réalisation de 2 réactions dans le même tube :

- tube 8 :  $\beta$ XYL (test n° 8) /  $\beta$ NAG (test n° 11).

- tube 9 :  $\beta$ GUR(test n° 9) /  $\beta$ GAL (test n° 12) (**Biomérieux, 2011**).



7 510 *Candida tropicalis*

**CHAPITRE 05 :**  
**RESULTATS ET DISCUSSION**

## Chapitre 05 : Résultats et discussion

Sur les 42 différents prélèvements à visée mycologique, 17 prélèvements se sont révélés positifs (40,47%).

### 1. Répartition des résultats

#### 1.1. Répartition selon le sexe

Sur les 42, 17 prélèvements sont positifs et répartis selon le sexe :

**a. Chez les enfants :** Une prédominance pour le sexe masculin avec un pourcentage de 55,55 % (5/9) contre 44,44 % (4/9) pour le sexe féminin (**figure 37**).

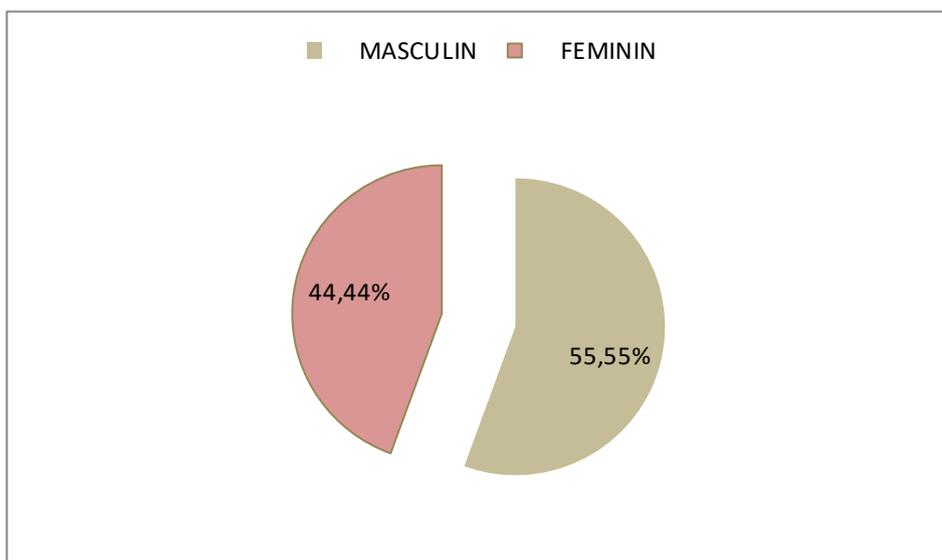


Figure 37 : Répartition des patients selon le sexe.

**b. Chez les personnes âgées :** Une prédominance pour le sexe masculin avec un pourcentage de 62,5% (5/8) contre 37,5% (3/8) pour le sexe féminin (**figure 38**).

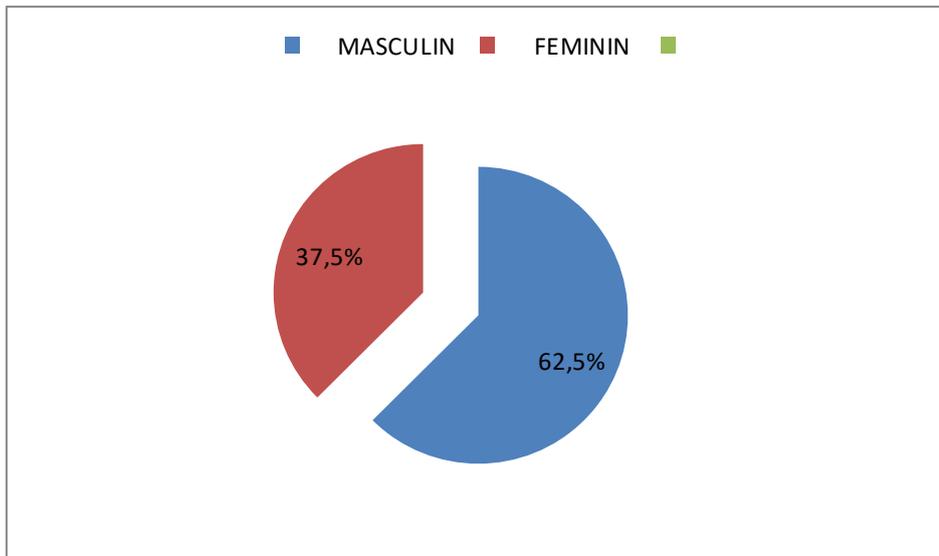


Figure 38 : Répartition des patients selon le sexe

### 1.2. Répartition Selon l'âge

- **Pour les enfants :** les résultats dans tableau 05 montrent que les enfants dont l'âge est compris entre 0 et 4 ans sont plus touchés par les mycoses profondes que les autres enfants (âgés de 4-10 ans)

Tableau 05 : Répartition de la population selon l'âge.

Intervalle de l'âge	Le nombre des cas	Pourcentage
0-4 ans	07	77,77%
4-10 ans	02	22,22%

- **Pour les personnes âgées :** La répartition en fonction de l'âge est reportée dans le tableau 06 qui montre une atteinte similaire entre les deux tranches d'âges : (57-80 ans et 80-97 ans)

Tableau 06 : Répartition de la population selon l'âge.

Intervalle de l'âge	Le nombre des cas	Pourcentage
57-80 ans	04	50%
80-97 ans	04	50%

### 1.3/ Répartition des prélèvements selon les cas présentés au niveau du service

Au cours de notre étude, il y a des patients provenant de l'extérieur de l'hôpital et des patients hospitalisés provenant de l'hôpital (interne); les résultats sont dans la **figure 39**.

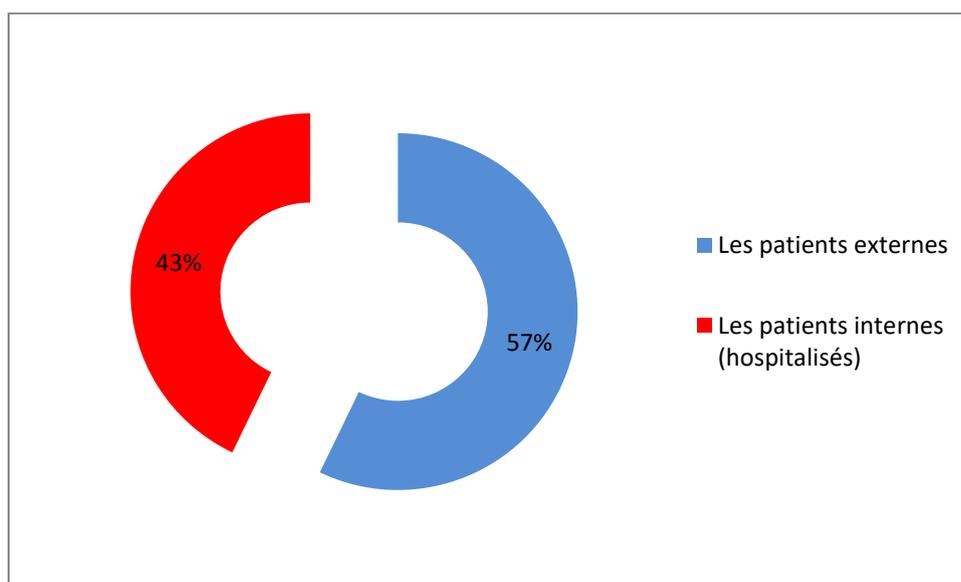


Figure 39 : Anneau représentant la répartition des cas selon qu'ils soient internes ou externes.

### 1.4/Répartition selon les type des prélèvements

#### ➤ Chez les enfants et les personnes âgées (tout sexe confondu)

Le tableau ci-dessous représente le nombre des prélèvements, parmi les 42 prélèvements seulement 17 prélèvements sont positifs, il peut y avoir plus d'un prélèvement pour le même patient (il peut y avoir un patient qui subit un prélèvement buccal et un autre des selles par exemple)

## Résultats et discussion

Tableau 07 : Répartition selon le type des prélèvements.

	selle	rectal	Nasal	Hémoculture	Urine	buccale	Salive	Vaginale
Nombre de prélèvements	12	3	3	5	8	9	1	1
Le nombre des cas positifs	8	1	0	2	2	2	1	1
Pourcentages des cas positifs %	47,05 %	5,88%	0%	11,76%	11,76%	11,76%	5,88%	5,88%

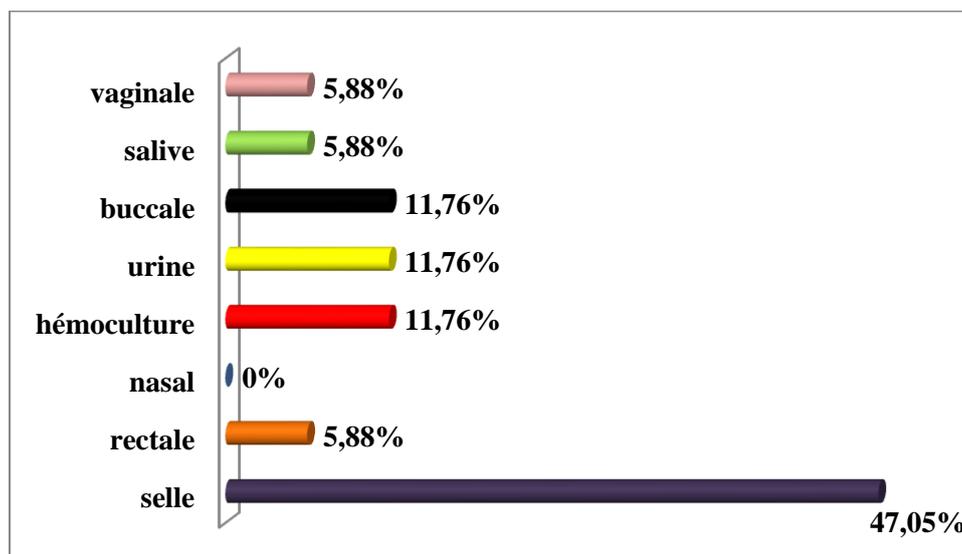
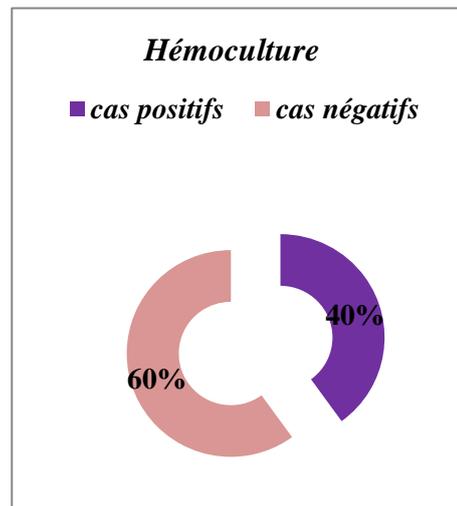
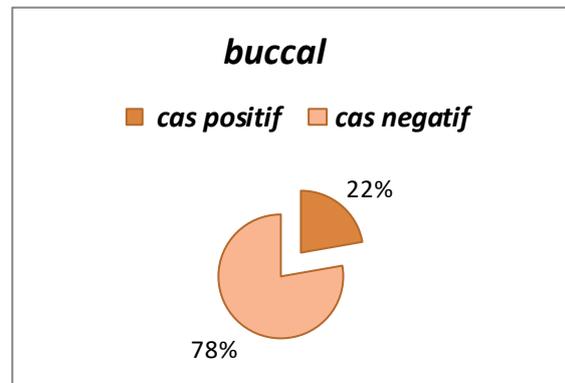
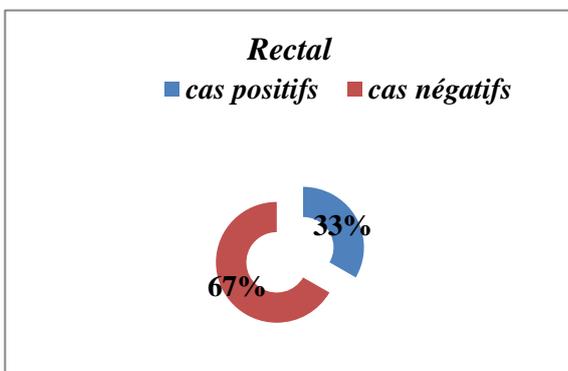
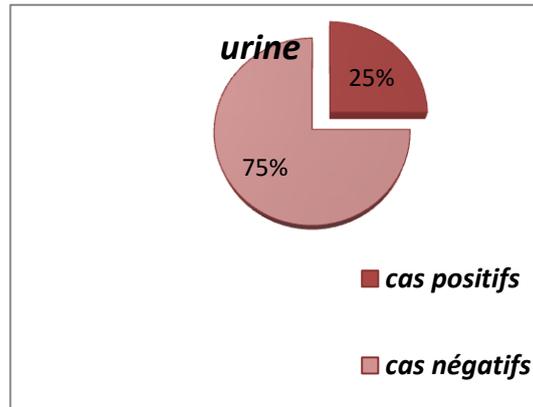
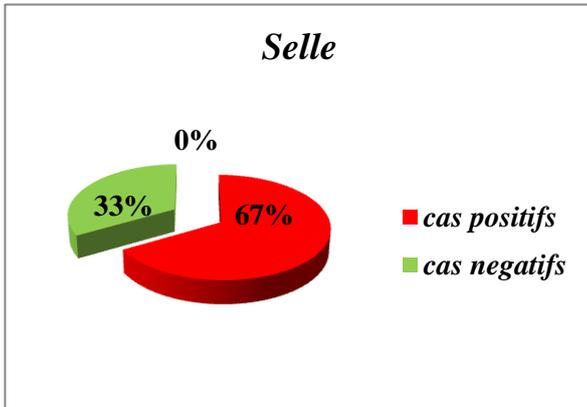
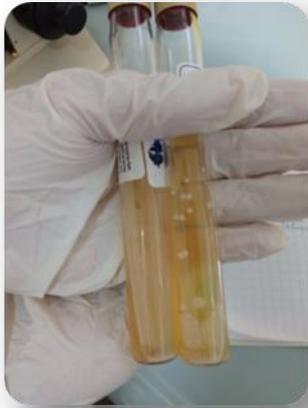


Figure 40 : colonnes graphiques représentant la répartition du pourcentage des prélèvements.



### 1.4.1/Prélèvement vaginale

Le tableau suivant regroupe quelques informations concernant les résultats du prélèvement vaginal

Age	Sexe	Culture dans les tubes	Observation par microscope Optique
60 Ans	F	<p>Tube gauche : SC</p> <p>Tube droite : SAC(+)</p> <p>Les colonies apparaissent : blanches, lisses, brillantes</p> 	<p><b>Grossissement (x40)</b></p> <p><i>Candida albicans</i></p> <p>Levure bourgeonnante, pseudohyphes ou mycélium visible sur un montage humide, en particulier à l'hydroxyde de potassium (KOH)</p> 

## Résultats et discussion

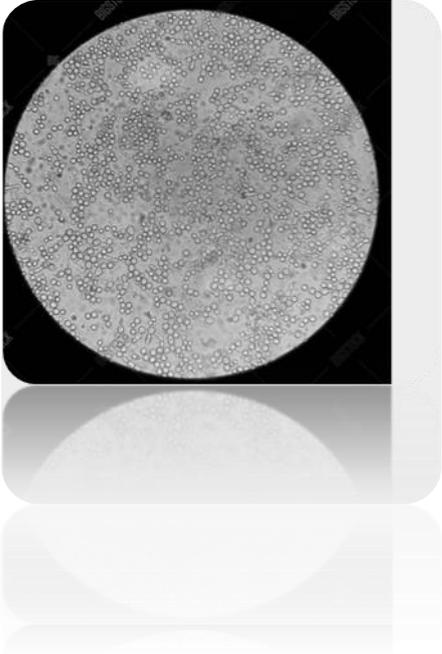
### 1.4.2/ Prélèvements des selles

Le tableau suivant regroupe un des huit résultats positifs des prélèvements des selles des patientes

Age	Sexe	Culture dans les tubes	Observation par microscope optique
2 ans	F	<p><b>Tube gauche : SAC (+)</b></p> <p><b>Tube droite : SC(+) Ricecream (<i>Candida albicans</i>)</b></p> <p>Les colonies apparaissent sont : lisse ; blanche ; ovoïde ; bourgeonnantes ; Relief : bombé</p> 	<p><b>Grossissement (x40)</b></p> <p><i>Candida albicans</i></p> <p>La présence des grandes nombres des levures attachées entre elles</p> 
71 ans	F		
18 mois	F		
15 mois	M		
63 ans	F		
62 ans	F		
4 ans	M		
3 ans	M		

1.4.3/ Prélèvement buccale

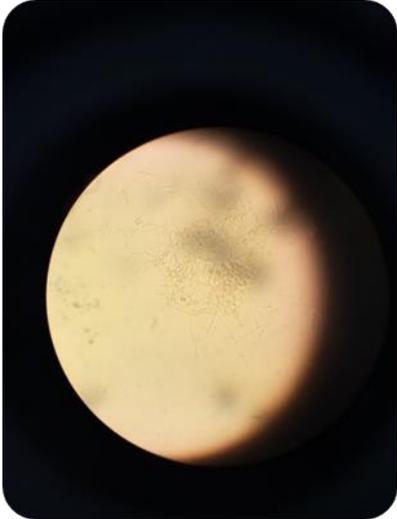
Le tableau suivant regroupe un des deux résultats des tests effectués sur les prélèvements buccaux des patientes

Age	Sexe	Culture dans des tubes	Observation sous Microscope optique
82 An s	M	<p><b>Tube gauche : SAC (+)</b></p> <p><b>Tube droite : SC(+)</b></p> <p>Formation des colonies blanchâtres Lisses ; rondes ; sous forme d'un tapis ; Relief: bombé</p>	<p><b>Grossissement (x40)</b></p> <p><i>Candida albicans</i></p> <p>Présence d'un grand nombre de colonies ; petite taille ; des tubes germinatifs ;</p>
62 ans	F		

## Résultats et discussion

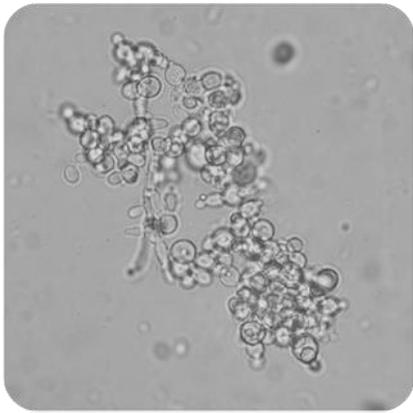
### 1.4.4/ Prélèvement rectale

Le tableau suivant regroupe le test effectué sur le prélèvement rectal d'un seul patient

Age	Sexe	Culture dans des tubes	Observation sous Microscope optique
2 ans et demi	M	<p data-bbox="454 504 630 537"><b>Tube : SC (+)</b></p> <p data-bbox="454 582 790 761">Les colonies sont ; blanche ; lisses ; crémeuses ; grandes tailles : différents aspects macroscopique</p> 	<p data-bbox="890 504 1145 537"><b>Grossissement (x40)</b></p> <p data-bbox="890 582 1101 616"><b>Test de Blastèse</b></p> <p data-bbox="890 660 1332 750">germination des levures et formation d'un filament (tube germinatif)</p> 

### 1.4.5/ Prélèvements de la salive

Le tableau suivant regroupe un des résultats du test effectué sur la salive

Age	Sexe	Culture dans des tubes	Observation sous MO
62 ans	F	<p><b>Tube : SC (+)</b></p> <p><i>Candida albicans</i></p> <p>Les colonies forment un tapis lisse avec de petites colonies crémeuses</p> 	<p><b>Grossissement (x40)</b></p> <p><i>Candida albicans</i></p> <p>Présence de blastospores en bouquet. Filamentations bien développés et longs. Chlamydozoospores.</p> 

### DISCUSSION GENERALE

Lors de la période de la réalisation de notre étude, 32 cas se sont présentés pour identifier s'ils sont atteints d'une mycose, sur les 42 prélèvements effectués, seul 17 cas se sont révélés positifs (40,47%).

La présente étude a montré que la candidose invasive chez les enfants touchait beaucoup plus le sexe masculin que l'autre sexe, avec un pourcentage de 55,55% contre 44,44% chez les enfants de sexe féminin. Même remarque a été notée chez les personnes âgées, avec un pourcentage d'atteinte de 62,5% pour le sexe masculin contre 37,5% chez les personnes âgées de sexe féminin. Une étude similaire réalisée par Ait abdelaziz et Missoum (2018) montre une prédominance du sexe masculin avec un pourcentage 58,33 % par rapport au sexe féminin avec un pourcentage de 41,66% pour tout âge confondu.

Quant à la candidose par rapport à l'âge, nous avons remarqué que les enfants sont aussi touchés que les personnes âgées. En effet, prenons l'exemple de la candidose buccale qui survient fréquemment chez les bébés de moins de 2 mois, car leur système immunitaire est encore immature et les rend sensibles à l'infection. Elle est bénigne, mais peut toutefois causer de l'inconfort lors des tétées (**Reinaud, 2019**).

Une étude réalisée par DIALLO (2019) montre un taux de 4% chez les enfants et un pourcentage proche (3%) pour les personnes âgées. Il est à signaler que les personnes âgées et les enfants sont les plus touchés à cause de la fragilité de leur système immunitaire.

Le pourcentage des malades présentant une candidose provenant de l'extérieur de l'hôpital est de 57%. Alors que les malades hospitalisés ont présenté un taux de 43%. Dans l'étude réalisée au Mali pendant 10 ans (de 2009 à 2019) par DIALLO (2019), un pourcentage de 10,95% a été noté pour les patients externes.

Durant les trois mois, période de l'étude, nous avons noté que les mycoses les plus fréquentes sont les candidoses profondes du tube digestif (échantillon des selles) avec un pourcentage de 47,05% par rapport à l'ensemble des prélèvements réalisés sur les différents échantillons, il est à noter également que *Candida albicans* reste l'espèce prédominante. En effet, elle est trouvée et isolée dans 90% des cas. Certaines espèces n'ont pas pu être identifiées en raison de l'indisponibilité des réactifs. Par ailleurs, DIALLO (2019) trouve que les candidoses profondes les plus fréquentes sont les candidoses vaginales.

Le taux de positivité d'hémoculture est de 11,76%, par rapport aux autres prélèvements. Ce taux est proche de 8%, résultat obtenu par Nakkache et al. (2015).

Concernant la candidose buccale un pourcentage d'atteinte égale à 22% a été obtenu, il est bien inférieur à ce qui a été noté par Bensadom et al. (2011) qui rapportent un pourcentage de 80%, toujours par le même agent pathogène qui est *Candida albicans*. Cette différence significative dans les résultats s'explique par le fait que cette étude ne traite que la candidose buccale chez les nouveaux nés.

## Résultats et discussion

---

Un taux de 5,88% (1/17) est noté quant à la candidose vaginale par rapport à l'ensemble des prélèvements réalisés sur les différents échantillons.

# **CONCLUSION**

### Conclusion

L'incidence des candidoses invasives a augmenté durant les trois dernières décennies. *Candida albicans* était l'espèce la plus fréquente dans ces infections fongiques, quelle que soit la zone géographique. Il existe d'importante variation géographique. En raison de l'augmentation de la population à risque, leur pronostic reste très mauvais en rapport à la gravité de l'affection elle-même responsable d'un taux de mortalité élevé.

A partir de notre modeste étude réalisée au niveau du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine, nous avons constaté que les personnes âgées et les enfants sont les plus infectés du candida en raison de plusieurs facteurs de risque (la grossesse, le mode d'accouchement, le manque d'hygiène, le mode d'alimentation, les prothèses dentaires des personnes âgées le diabète ancien). Le profil des patients est l'un des moyens qui nous oriente vers un diagnostic de présomption, et permet la mise en route d'un traitement préemptif afin de réduire le taux de mortalité.

Les résultats obtenus montrent que l'isolement des agents pathogènes responsables des infections mycosiques est *Candida albicans* avec un pourcentage de 90% par rapport aux autres espèces. Le sexe masculin est le plus exposé à la mycose profonde aussi bien chez les enfants que les personnes âgées. Les candidoses intestinales viennent en tête avec un pourcentage de 47,05%.

Enfin, il est nécessaire de noter qu'un traitement efficace contre les candidoses est nécessaire afin de réduire la gravité de la propagation de la maladie.

**REFERENCE**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

## Références bibliographiques

1. Ait abdelaziz, Y. Missoum, N (2018). Sérodiagnostic des candidoses profondes au CHU de Tizi-Ouzou. Mémoire de Master: Parasitologie. Tizi- Ouzou : Université Mouloud Mammeri, 79pages.
2. Alan, S et al (2002). Anatomie pathologique ATLAS DE WHEATER: Les mycoses. Paris : Pierre validire et Patricia Validire- Charpy. 49p.
3. Alana, B. (2019). About Candida glabrata. healthline , (en ligne), 3(1), ( page consultée le 5 février 2019). <https://www.healthline.com/nutrition/5-diet-tips-against-candida>.
4. Anofel (2016). Association française des enseignants de parasitologie et mycologie. Mycoses [En ligne]. Université Médicale Virtuelle Francophone. Disponible sur : <https://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/mycologie/site/html>
5. Anofel (2014). Association Française des Enseignants de Parasitologie et mycologie. 15 p.
6. Ascioğlu, S. Rex ,JH. de Pauw, B. Bennett , JE. Bille, J. Crokaert, F. et al. (2002). Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis; (34) ; 7-14 pages.
7. Association Française des Enseignants de Parasitologie - Mycologie. Mycologie Médicale, In : AFEP, ANOFEL, Parasitologie Mycologie, Format Utile, 2002 : 299-378)
8. Basmacıyan, L. Dalle, F. (2021). Candidoses et levures diverses. maladies-infectieuses. (page consultée le 22/06/21). <https://www.emconsulte.com/traite/MC/presentation/maladies-infectieuses>.
9. Benfoughal, B. Habbati, C.A(2021). Les candidoses buccales chez les nouveaux nés et nourrissons. Mémoire de master: Mycologie et biotechnologie fongique. Université des frères mentouri –Constantine. 64 page.
10. Bouchara, J- P., Pihet, M., De Gentile, L., Cimon, B et Chabasse, D. (2010). Les levures et levures : Cahier de Formation Biologie Médicale N°44. Bioforma.200p.
11. Chabasse D., Guiguen Cl., Contet-Audonneau N. Mycologie médicale, Masson, Paris,
  - a. Chabasse, D. Robert, R. Marot, A. Pihet M. Candida pathogènes. Paris, Lavoisier, Editions TEC et DOC, 2006
  - b. Chevrant-Breton J ET Chevrier. S. (2007). Infections fongiques systémiques. In : Bessis D, Francès C, Guillot B.
12. Dannaoui, E (2007). Principaux antifongiques systémiques : mécanismes d'action et de Résistances, spectres, indications : DIU Stratégies thérapeutiques en maladies infectieuses. Paris, 31 mai 2007 : 2

- 13.** Decampos, J. (2020). Comment soigner une candidose systémique?? . Apyforme (en ligne), (page consultée le 27 octobre 2020), <https://apyforme.com/blog/articles-sante/comment-soigner-une-candidose-systemique/>
- 14.** Diallo, MH. (2019). Etude de la résistance aux antifongiques des espèces de candida responsables des mycoses isolées au laboratoire RODOLPHE MERIEUX DU CICM du 1 janvier 2009 au 31 décembre 2019. Thèse de doctorat : pharmacies . UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO, 103 pages.
- 15.** Drillon, S. Frouin, E. Letscher-Bru, V. Donato, L (2011). Mycoses de l'enfant (en ligne) (page consulté le 22/03/2023) [https://www.google.com /mycoses de l'enfant](https://www.google.com/mycoses%20de%20l%27enfant)
- 16.** El oui, (2018). Passeport Santé: L'hémoculture (en ligne). [https://www.google.com/ .passeportsante.net](https://www.google.com/.passeportsante.net) examen-hémoculture.
- 17.** Gales A. (2009). Rôle centrale des Monocytes /Macrophages dans la défense anti-infectieuse; implication de la polarisation M2 et des marqueurs associés . Dentine-1, Récepteur Mannose et Interleukine-10. Université de Toulouse. France.
- 18.** Grec, S. Martin, MD. David, M. Manino, MD. Stephanie, MD. (2000). The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. The New England Journal of Medicine. 1-86 pages.
- 19.** Grillot, R (1996). Les mycoses humaines: démarche diagnostique, Elsevier, Paris,
- 20.** Hamouda, O. Fendri, AH (2021). Epidémiologie des candidoses systémiques dans les services à haut risque au CHU et au centre anti cancer de Batna (en ligne), 8(2). <https://doi.org/10.48087/BJMSoa.2021.8201>.
- 21.** Hazen, K. C., & Howell, S. A. (2007). Candida, Cryptococcus, and Other Yeasts of Medical Importance. In P. R. Murray (Ed.), Manual of Clinical Microbiology (9th ed., pp. 1762-1788). Washington D.C.: ASM Press.
- 22.** Jane, R (2023). Le journal des femmes (en ligne). Mise à jour le 30/05/23 <https://sante.journaldesfemmes.fr/>
- 23.** Julie, G (2023). Le journal des femmes (en ligne). Mise à jour le 14/03/23. <https://sante.journaldesfemmes.fr/>
- 24.** Koenig, H. 1995. Guide de mycologie médicale. Paris : Ellipses Marketing S.A. 284p.
- 25.** Laurent, M. Gogly, B. Tahmasebi, F. Paillaud, E. (2011). Les candidoses oropharyngées des personnes âgées. PsycholNeuroPsychiatr Vieil 2011, 16(8), 9 pages.
- 26.** López-Martínez, R. (2010). Candidosis, a new challenge. Clinics in Dermatology, 28 (2).
- 27.** Nakkache, S. Achouri, S. Reguig, F (2015). Les mycoses. Mémoire de master : Biotechnologie fongique. Constantine: université frémentouri , 89 pages.

- 28.** Niard, MS. (2021). Les Candidas chez l'enfant et l'adolescent sains. Thèse de doctorat : Faculté de chirurgie dentaire de Nice. Université de coté-d'Azur. 160 pages.
- 29.** Nicolas, C. (2016). Epidémiologie des candidoses profondes au Centre Hospitalier Universitaire de Rouen. THESE pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE : UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE. à Pessac: UNIVERSITE DE ROUEN, 200 pages.
- 30.** Nzenze-Afene, Solange, Sidonie Nguizi-Ogoula, Barthelemy Mabicka, Pierre Blaise Matsiegui, et Christian Blumentrath(2015). « Mycoses sous-cutanées : retard au diagnostic et difficultés thérapeutiques : à propos de trois cas diagnostiqués au laboratoire de mycologie de la faculté de médecine de Libreville ». *Journal de Mycologie Médicale* 25, pages 241- 242.
- 31.** Pihet, M et Marot, A (MARS 2013). Diagnostic biologique des candidoses- REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES- N° 450: 47-61
- 32.** Poissy, J. (2015). Physiopathologie des candidoses invasives. *Médecin Intensive Réanimation* (en ligne), 24 (3), (page consultée le 2 Avril 2015) ( <https://doi.org/10.1007/s13546-015-1069-z>).
- 33.** Reinaud, Dr F. « Tout savoir sur la mycose buccale ». Concilio, 14 février 2019. <https://www.concilio.com/dermatologie-mycose-buccale/>.
- 34.** Sellami,K. Koubaa, M. Benayed, H. Chaabouni, Y. Hammami, B. Ayedi, A. Tlijani, A. Hachicha, J. Benjamaa, M. (2015). Infection urinaire à candida . *Néphrologie & thérapeutique* (en ligne). Vol 11(5). (Page consulté septembre2015). <https://www.sciencedirect.com>.
- 35.** Shin, J. H., Nolte, F. S., & Morrison, C. J. (1997). Rapid identification of *Candida* species in blood cultures by a clinically useful PCR method. *Journal of Clinical Microbiology*, 35(6), 1454-1459.
- 36.** Sullivan, DJ. Westerneng, TJ. Haynes, KA. Bennett, DE. (1995). Coleman D C. *Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterisation of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. *Microbiology*. 141:1507–1521 pages.
- 37.** Voss A., Verweij P. Epidémiologie. Tendances actuelles des infections systémiques à *Candida*. In : *Les candidoses systémiques*, JIDIF. Paris, Optimed Editions, 2001. 14-29.
- 38.** Walsh, Thomas J., et Dennis M. Dixon. « Spectrum of Mycoses ». In *Medical Microbiology*, édité par Samuel Baron, 4th éd. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7902/>.
- 39.** Xavier, T. (2016). Épidémiologie des candidémies au CHU de Bordeaux du 30 avril 2012 au 30 mars 2016. Thèse pour l'obtention du : DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE. Bordeaux : Université de Bordeaux, 116 pages.

**40.** Xavier, T. (2017). EPIDEMIOLOGIE DES CANDIDEMIES AU CHU DE BORDEAUX DU 30 AVRIL 2012 AU 30 MARS 2016. Thèse pour l'obtention du DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE : U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES. Bordeaux. Université de Bordeaux, 118 pages.

# **ANNEXES**

# Annexes

## ANNEXE 01

### La fiche de renseignement

ENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE  
DE CONS  
DE PARA

ndée : .....  
deur : .....

S

ENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE  
R BENBADIS DE CONSTANTINE  
LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE  
T MYCOLOGIE

Examen demandée : .....N° .....

Service demandeur : .....Médecin traitant.....

Nom : .....Prénom : ..... Age : .....

Adresse : .....

Profession : .....

SOMMAIRE D'OBSERVATION

Signes cliniques .....

Signes radiologiques .....

Signes biologiques .....

Traitement .....

Constantine le...../...../202.....

Le Médecin

REDMI NOTE 9  
AI QUAD CAMERA

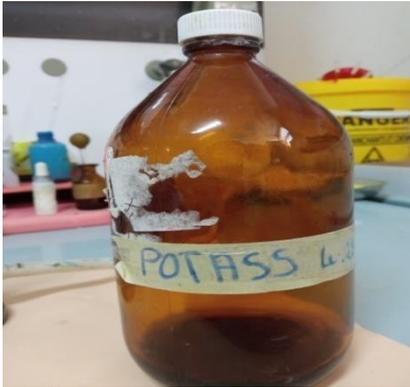
## ANNEXE 02

### ✓ Matériel utilisé

- Boîtes de Pétri stérilisées. (1)
- Lames et lamelles. (2)
- Pipettes pasteur.
- Micropipette. (3)
- Etuve (27°C -37°C). (4)
- Tubes
- Ecouvillons en coton stériles. (5)
- Pince. (6)
- Bec bunsens. (7)
- Microscope optique. (8)
- Flacon stérile.
- Embout jaune 200 Ul. (9)

### ✓ Les réactifs utilisés

- Eau distillée.
- Eau physiologique stérile à 0,9%.
- Potasse KOH. (10)
- PCB (pomme de terre, carotte, bile) ou RAT (crème de riz, agar, tween 80).
- Sabouraud chloramphénicol Actidione /Sabouraud chloramphénicol sans Actidione. (11)
- Creame de riz (ricecream).
- Sérum.



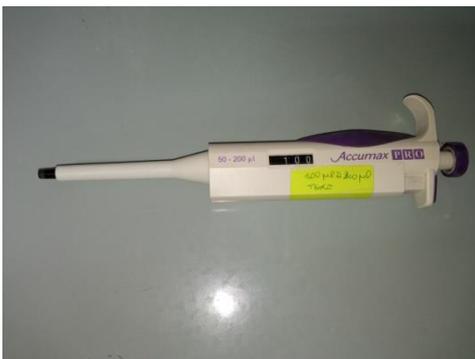
10



6



2



3



11

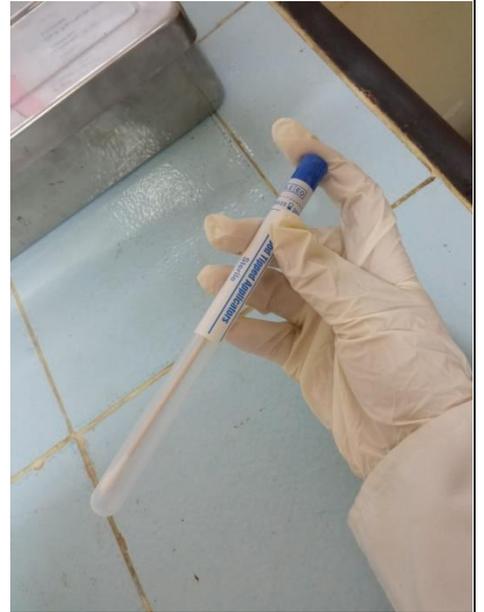


1

\_Tube d'hémoculture\_



\_4\_



\_5\_



\_7\_



\_8\_



\_9\_

## ANNEXE 03

### Composition des milieux de culture

- **Milieu Sabouraud Agar**
  - Glucose
  - Peptone
  - Agar
  - Eau distillée
- **SC (Sabouraud -Chloramphénicol)**
  - Néo-peptone Difco.
  - Glucose.
  - Agar.
  - Eau distillée.
  - Chloramphénicol.
- **SCA (Sabouraud- Chloramphénicol- Actidione)**
  - Glucose
  - Peptone
  - Agar
  - Eau distillée
  - Actidione.
- **PCB (Pomme de terre carotte Bile)**
  - Pulpe de pomme de terre.
  - Pulpe de carottes.
  - Agar.
  - Eau distillée.
  - Bile.
- **PDA (Potato dextrose agar)**
  - Pomme de terre.
  - Glucose.
  - Agar.
  - Eau distillée.
- **RAT (Riz Agar Tween)**
  - Maïzena
  - Tween
  - Agar

## Résumé

La candidose est la maladie fongique opportuniste prototypique. *Candida albicans*, réside le plus souvent dans le tract gastro-intestinal, ces commensaux habituellement discrets peuvent se multiplier et envahir la surface muqueuse pour provoquer une maladie locale ou systémique. La détermination de ces candidoses profondes chez les enfants et les personnes âgées est réalisée sur une période de 3 mois, (42prélèvements pathologiques différents : buccal, selle, vaginale, hémoculture) a été possible. En effet, en plus de l'examen direct au microscope optique et l'observation macroscopique, une culture sur sabouraud chloramphénicol et sabouraud chloramphénicol additionné d'Actidione, et des tests d'identifications (Test de Blastèse, Test de chlamydosporulation, Galerie API® 20) sont effectués et ont permis de définir 17 cas positifs (40,47%). Les résultats montrent que les candidoses profondes fréquentes sont du tube digestif avec un pourcentage de 47,05%.

**Les mots clés :** candidose, *Candida albicans*, enfants, personnes âgées, l'amphotéricine B, la prophylaxie.

## **Abstract**

**Title: deep candidiasis in children and the elderly people.**

Candidiasis is the prototypical opportunistic fungal disease. *Candida albicans*, most often resides in the gastrointestinal tract, these usually discreet commensals can multiply and invade the mucous surface to cause a local or systemic disease. The determination of these deep candidiasis in children and the elderly is carried out over a period of 3 months, (42 different pathological samples: buccal, stool, vaginal, blood culture) was possible. Indeed, in addition to the direct examination with an optical microscope and macroscopic observation, a culture on sabouraud chloramphenicol and sabouraud chloramphenicol with Actidione, and identification tests (Blastesis Test, Chlamydosporulation Test, API® Gallery 20) were carried out and identified 17 positive cases (40.47%). The results show that the frequent deep candidiasis is of the digestive tract with a percentage of 47.05%.

**Keywords:** candidiasis, *Candida albicans*, children, elderly people, amphotericin B, prophylaxis.

## الملخص

داء المبيضات هو المرض الفطري الانتهازي النموذجي *Candida albicans*، غالبًا ما توجد في الجهاز الهضمي ويمكن لهذه المتناظرات السرية عادةً أن تتكاثر وتغزو السطح المخاطي لتسبب مرضًا محليًا أو جهازيًا. يتم تحديد هذه المبيضات العميقة لدى الأطفال وكبار السن على مدى 3 أشهر، (42 عينة مرضية مختلفة: الشدية، البراز، المهبل، زراعة الدم) كان ممكنًا. في الواقع، بالإضافة إلى الفحص المباشر باستخدام المجهر البصري والمراقبة العيانية، تم إجراء ثقافة على *sabouraud chloramphenicol* و *sabouraud chloramphenicol* باستخدام *Actidione*، واختبارات التعريف (اختبار *Blastesis*، اختبار *Chlamydosporulation*، *Galerie API® 20*) وتم إجراء وتحديد 17 حالة إيجابية (تظهر النتائج أن داء المبيضات العميق المتكرر هو من الجهاز الهضمي بنسبة 47.05%).

**الكلمات الرئيسية:** داء المبيضات، *Candida albicans*، الأطفال، كبار السن، الأمفوتريسين ب، الوقاية.

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Département de Microbiologie- Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, UFMC**

**Filière : Biotechnologie**

**Spécialité : *Mycologie et biotechnologie fongique***

**Titre : Les candidoses profondes chez les enfants et les personnes âgées**

**Résumé :** La candidose est la maladie fongique opportuniste prototypique. *Candida albicans*, réside le plus souvent dans le tract gastro-intestinal, ces commensaux habituellement discrets peuvent se multiplier et envahir la surface muqueuse pour provoquer une maladie locale ou systémique. La détermination de ces candidoses profondes chez les enfants et les personnes âgées est réalisée sur une période de 3 mois, (42prélèvements pathologiques différents : buccal, selle, vaginale, hémoculture) a été possible. En effet, en plus de l'examen direct au microscope optique et l'observation macroscopique, une culture sur sabouraud chloramphénicol et sabouraud chloramphénicol additionné d'Actidione, et des tests d'identifications (Test de Blastèse, Test de chlamydosporulation, Galerie API® 20) sont effectués et ont permis de définir 17 cas positifs (40,47%). Les résultats montrent que les candidoses profondes fréquentes sont du tube digestif avec un pourcentage de 47,05%.

**Mot clés :** candidose, *Candida albicans*, enfants, personnes âgées, l'amphotéricine B, la prophylaxie.

**Membre du jury :**

**Présidente de jury :** ABEDLAZIZ Ouidad (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Rapporteuse :** BENKAHOUL Malika (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examinatrice :** MERIANE ilhem (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Présentée par : BENKETFI Aya  
GUIZI Hadil**

**Année universitaire : 2022 -2023**