Les candidoses vaginales récidivantes à Candida albicans

Vanessa Cardinale

▶ **To cite this version:**

Vanessa Cardinale. Les candidoses vaginales récidivantes à Candida albicans. Sciences pharmaceutiques. 2001. hal-01732305

HAL Id: hal-01732305
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732305

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Ph N 2001/3
Double

UNIVERSITÉ HENRI POINCARE - NANCY I

2001

FACULTÉ DE PHARMACIE

LES CANDIDOSES VAGINALES RECIDIVANTES À *CANDIDA ALBICANS*

THESE

BIBLIOTHÈQUE
PHARMACIE
ODONTOLOGIE
NANCY

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 janvier 2001

pour obtenir

le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par Vanessa CARDINALE

Membres du Jury

Président : Melle Françoise HINZELIN, Maître de Conférences.

Juges : Mme Nelly CONTET-AUDONNEAU, Maître de Conférences, Praticien Hospitalier, Faculté de Médecine de Nancy.
Mme Gilberte REMMY, Pharmacien, Metz.

BU PHARMA-ODONTOL
D 104 057102 9

UNIVERSITÉ HENRI POINCARE - NANCY I

2001

DB 24381

FACULTÉ DE PHARMACIE

LES CANDIDOSES VAGINALES RECIDIVANTES À *CANDIDA ALBICANS*

THESE

BIBLIOTHÈQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 janvier 2001

pour obtenir

le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par Vanessa CARDINALE

Membres du Jury

Président : Melle Françoise HINZELIN, Maître de Conférences.

Juges : Mme Nelly CONTET-AUDONNEAU, Maître de Conférences, Praticien Hospitalier, Faculté de Médecine de Nancy.
Mme Gilberte REMMY, Pharmacien, Metz.

FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE Henri Poincaré - NANCY I

Membres du personnel enseignant

Doyen : Mme Chantal FINANCE
Vice Doyen : Mme Anne ROVEL

DOYENS HONORAIRES

M. BERNANOSE André
M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mle BESSON Suzanne
Mle GIRARD Thérèse
M. LECTARD Pierre
M. MIRJOLET Marcel
M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEUR EMERITE

M. LOPPINET Vincent

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie Clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie
M.	BAGREL Alain	Biochimie fondamentale et clinique, Biotechnologies
Mle	BATT Anne Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean Claude	Santé et Environnement
M.	BONALY Roger	Biochimie microbienne
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie Cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Microbiologie moléculaire
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Biomathématiques, Biophysique et Audioprothèse
Mle	GALTEAU Marie Madeleine	Biochimie
M.	HENRY Max	Biologie végétale
M.	HOFFMAN Maurice	Pharmacie clinique
M.	JACQUE Michel	Pharmacodynamie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Physico-chimie appliquée à la formulation pharmaceutique
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MARTIN Jean Armand	Chimie minérale et Minéralogie
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique et Bromatologie
M.	REGNOUF DE VAINS Jean Bernard	Chimie Thérapeutique
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie - Parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie - Immunologie
M.	SIEST Gérard	Chimie Biologique
M.	SIMON Jean Michel	Droit et Economie de la Santé
M.	VIGNERON Claude	Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - Virologie
M.	BONNEAUX François	Chimie Thérapeutique
M.	CATAU Gérald	Pharmacodynamie
M.	CHEVIN Jean Claude	Chimie minérale
M.	CHILLON Jean Marc	Pharmacologie
M.	COLLIN Jean François	Pôle européen
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Mme	FAIVRE-FIORINA Béatrice	GBM - Hématologie
M.	FERRARI Luc	Biochimie
Mle	FONS Françoise	Biologie Végétale et Mycologie
Mme	FUZELLLIER Marie Claude	Pharmacognosie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie Clinique
Mme	HASENFRATZ-SAUDER Marie Paule	Biologie Végétale
Mle	HINZELIN Françoise	Biologie végétale et Pharmacognosie
M.	HUMBERT Thierry	Interactions moléculaires
Mle	IMBS Marie Andrée	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
M.	JORAND Frédéric	Santé et Environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie Galénique
Mme	LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LETOT Michèle	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
Mme	LIVERTOUX Marie Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Immunologie - Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MONAL Jean Louis	Chimie Thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	POCHON Marie France	Chimie analytique
Mme	ROVEL Anne	Immunologie - Hématologie
M.	VISVIKIS Athanase	Toxicologie
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria Monika	Biochimie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie Cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Botanique
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie
Mme	PAVIS Annie	Parasitologie
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacodynamie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratiques officinales

PROFESSEUR AGREGE

M.	COCHAUD Christophe	Anglais

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

A notre Président de thèse,

Mademoiselle F. HINZELLIN
Maître de conférences
Biologie végétale et pharmacognosie

Qui a su durant nos études de pharmacie nous communiquer par la richesse et la clarté de son enseignement les premières notions de biologie végétale et de mycologie.

Je la remercie de m'avoir fait l'honneur de me confier un sujet de thèse dont elle a suivi et guidé régulièrement la réalisation, qu'elle trouve dans ce travail l'expression de ma profonde gratitude.

A nos juges,

Madame N. CONTET- AUDONNEAU

Pour l'intérêt qu'elle a bien voulu me porter en acceptant de juger cette thèse et qui m'a guidée avec beaucoup de gentillesse dans la réalisation de ce travail.

Je la prie de croire en l'assurance de ma plus haute considération.

Madame G. REMMY
Pharmacien
Maître de stage

Que je remercie pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury en temps qu'officinal, et pour m'avoir toujours réservé un accueil bienveillant et très chaleureux.

Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Madame A. TARY

Pour la documentation qu'elle a eu la gentillesse de me fournir et pour ses précieux conseils.

A Monsieur J.C. DONNET

Pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail, je le remercie pour sa gentillesse et son aide précieuse dans le domaine des lettres.

A Madame M.M MILLET – TIQUET

Pour ses précieux conseils en qualité de spécialiste.

A Monsieur J. J. SERRIER

Pour m'avoir transmis le goût du travail et sa passion pour l'officine. Qu'il trouve ici le témoignage de mon profond respect.

A mon père,

A qui je dédie cette thèse en reconnaissance de son soutien durant mes études pharmaceutiques et pour son aide précieuse tout au long de ce travail..

A ma mère,

Pour la gentillesse, la générosité, la joie de vivre, la patience et la volonté dont elle m'a toujours entourée et qu'elle m'a transmise. Je la remercie du fond du cœur pour m'avoir encouragée et conseillée durant ce travail.

A ma sœur Alexandra,

Qui m'a toujours témoignée son admiration et son soutien.
Qu'elle trouve ici toute mon affection.

A Samuel,

Pour sa patience dans les moments difficiles et ses nombreux encouragements qui ont permis la réalisation de ce travail.

A ma grand – mère,

A la mémoire de mes grands – parents,

A toute ma famille,

A tous mes amis.

PLAN

Introduction.

Première partie :Clinique et diagnostic de la candidose vaginale récidivante.

1.Historique. P 3

2. Définitions. P 4

2.1. Les vulvo – vaginites .

2.2. Les vulvo – vaginites candidosiques.

2.3. Le caractère récidivant.

3. Epidémiologie. P 5

3.1 Répartition géographique.

3.2 Prévalence.

3.3 Mode de contamination. P 7

3.3.1 Contamination endogène.

3.3.2 Contamination exogène.

3.3.2.1 Arguments permettant de considérer la candidose vaginale comme une MST.

3.3.2.2 Arguments permettant de ne pas considérer la candidose vaginale comme une MST.

3.3.3 Association candidose / MST. P 9

4. La clinique. P 10

4.1 Rappel sur la physiologie féminine.

4.2 Signes cliniques cardinaux.

4.2.1 Candidoses génitales chez la femme. P 10

4.2.1.1 Manifestations subjectives.

4.2.1.2 Manifestations locales.

4.2.1.3 Comment différencier un épisode aigu d'une mycose récidivante ?

4.2.1.4 Evolutions et complications chez la femme.

4.2.2 Candidoses génitales chez l'homme. P 12

4.2.2.1 Définition des balanites et des balano – posthites candidosiques chez l'homme.
4.2.2.2 Clinique chez l'homme.
4.2.2.3 Complications chez l'homme.
4.2.3 Conséquences psycho-affectives pour les deux sexes. P 13

5. Diagnostic physiologique. P 14
5.1 Examen clinique au cabinet.
5.1.1 Interrogatoire de la patiente.
5.1.2 L'examen clinique proprement dit.
5.1.3 Prélèvement au cabinet médical.

5.2 Diagnostic différentiel de la CVVR. P 15
5.2.1 Diagnostic différentiel des vulvo – vaginites et des candidoses génitales masculines.

6. Diagnostic mycologique . P 19
6.1 Le genre *Candida.*
6.1.1 Classification des champignons. P 19
6.1.2 Caractères morphologiques de *Candida albicans.* P 20
6.1.2.1 Les blastospores ou blastoconidies.
6.1.2.2 Le pseudo – mycélium.
6.1.2.3 Le mycélium.
6.1.2.4 Chlamydospores.
6.1.3 Structure et ultrastructure des *Candida.* P 22
6.1.4 Caractères biologiques de *Candida albicans.* P 22
6.1.4.1 Milieu de vie.
6.1.4.2 pH
6.1.4.3 Température.
6.1.4.4 Nutrition.
6.1.5 Caractères physiologiques de *Candida albicans.* P 24
6.1.6 Caractères sérologiques. P 25

6.2 Examen mycologique. P 26
6.2.1 Examen extemporané de la sécrétion vaginale (au cabinet).
6.2.2 La culture.
6.2.2.1 Milieu d'isolement.
6.2.2.2 Techniques d'ensemencement.
6.2.2.3 Incubation.
6.2.2.4 Lecture.
6.2.3 Identification des levures. P 29

6.2.3.1 Identification rapide de *Candida albicans*.
6.2.3.2 Identification de l'espèce.
6.2.4 Diagnostic immunologique. P 32

6.3 L'antifongigramme. P 34
6.3.1 Intérêt de l'antifongigramme.
6.3.2 Limites de l'antifongigramme.

6.4 Conclusion sur le diagnostic mycologique. P 35

Deuxième partie : De l'équilibre au déséquilibre : étiologies de la candidose vulvo-vaginale récidivante.

1. Etude des terrains d'action chez le sujet sain. P 38
1.1 Rappel sur le cycle menstruel.
1.1.1 Phase folliculinique.
1.1.2 Phase luteinique.
1.1.3 Variation de pH au cours du cycle.
1.1.4 Variations hormonales à la ménopause.

1.2 La barrière cutanée. P 39

1.3 L'épithélium vaginal. P 39

1.4 La flore vaginale. P 40
1.4.1 Composition.
1.4.2 Fonction de la flore vaginale. P 42
1.4.2.1 Maintien du pH vaginal.
1.4.2.2 Compétition des flores normales et pathogènes.
1.4.2.3 Production de bactériocines.

1.5 Rappel sur la flore intestinale. P 43
1.5.1 Composition.
1.5.2 Effet de « barrière » intestinale.

2. Les facteurs non immunologiques favorisant les récidives. P 44
2.1 Les facteurs intrinsèques, dits de terrain.
2.1.1 Facteurs physiologiques.
2.1.2 Facteurs génétiques.
2.1.3 Facteurs pathologiques.
2.1.4 Facteur de recontamination endogène.
2.2 Les facteurs extrinsèques. P 51
2.2.1 Facteurs thérapeutiques.
2.2.2 Facteurs mécaniques.

3.Physiopathologie des récurrences. P 57
3.1 Contribution de la levure à la récurrence.
3.1.1 Le dimorphisme.
3.1.2 Capacité d'adhérence. P 58
3.1.3 Pouvoir toxinogène.
3.1.4 Variabilité de *Candida albicans*. P 61

3.2 Facteurs de défense de l'hôte. P 62
3.2.1 Rappel immunologique. P 62
3.2.1.1 Les lymphocytes.
3.2.1.2 Immunité cellulaire.
3.2.1.3 Immunité humorale.
3.2.2 Déficits immunitaires au niveau local. P 64
3.2.2.1 Réponse déficitaire en lymphocytes T au *Candida*.
3.2.2.2 Altération de l'immunité cellulaire protectrice locale par un changement de réponse Th.
3.2.2.3 Hypersensibilité immédiate au niveau local.

Troisième partie :Traitement et prophylaxie des récidives.

1. Introduction. P 72

2. Les antiseptiques. P 72
2.1 La chlorhexidine.
2.1.1 Etude expérimentale.
2.1.2 Les produits contenant de la chlorhexidine.
2.2 Les modificateurs de pH.
2.3 Les colorants.
2.4 Les dérivés organo – mercuriels .

2.5 L'acide borique.

3. Les antifongiques. P 77

3.1 Les polyènes.

3.1.1 L'amphotéricine B (FUNGIZONE®).

3.1.1.1 Mécanisme d'action.

3.1.1.2 Formes galéniques et posologies.

3.1.2 La nystatine (MYCOSTATINE®). P 78

3.1.2.1 Formes galéniques.

3.1.2.2 Formes associées.

3.2 Les azolés. P 80

3.2.1 Généralités sur les azolés.

3.2.1.1 Spectre d'action

3.2.1.2 Structure générale des azolés.

3.2.1.3 Mode d'action des différents azolés.

3.2.2 Les imidazolés par voie orale. P 83

3.2.2.1 Le kétoconazole (NIZORAL®). P 84

3.2.2.2 Le miconazole (DAKTARIN®). P 85

3.2.2.3 Le fluconazole (TRIFLUCAN®,BEAGYNE®). P 86

3.2.2.4 L'itraconazole (SPORANOX®). P 88

3.2.3 Les produits à usage locaux. P 89

3.2.3.1 Les dérivés azolés. P 89

3.2.3.2 Autres molécules. P 93

3.3 Modalités de traitement. P 94

3.3.1 Choix des formes galéniques. P 94

3.3.1.1 Traitements locaux.

3.3.1.2 Traitement oral.

3.3.1.3 Traitements mixtes.

3.3.2 Moment du cycle pour commencer le traitement. P 98

3.3.3 Choix du traitement. P 98

4. Autres thérapies. P 99

4.1 Désensibilisation par immunostimmulation à la candidine. P 99

4.2 Reconstitution de la flore bactérienne intestinale. P 100

4.2.1 L'ULTRA – LEVURE® (laboratoire Biocodex). .

4.2.2 Ferments lactiques.

4.3 Reconstitution de la flore vaginale normale. P 102

4.3.1 Une nouveauté :GELIOFIL® .

4.4 Renforcement du système immunitaire. P 103
4.4.1 Rôle de l'alimentation.
4.4.2 Les vitamines.
4.4.2.1 La biotine.
4.4.2.2 La vitamine A .
4.4.2.3 La vitamine E .
4.4.2.4 La vitamine C.
4.4.3 Le zinc. P 105

4.5 Phytothérapie. P 106
4.5.1 *Allium sativum* (ail)
4.5.2 Le latex de la laitue *Lactiva sativa.*
4.5.3 *Echinacea purpura (*Astéracée*).*
4.5.4 L'acide caprylique.
4.5.5 Préparations magistrales.

4.6 Homéopathie. P 107

4.7 Isopathie. P 107

5. Les conseils du pharmacien . P 108
5.1 La toilette quotidienne externe.

5.2 Les douches vaginales. P 110

5.3 Les contraceptifs locaux.

5.4 Les tampons périodiques.

5.5 Le port de vêtements serrés. P 111

5 6 Lutter contre le stress.

5.7 Conseils avant un prélèvement.

CONCLUSION GENERALE P 112

BIBLIOGRAPHIE. P 115

ANNEXE P 131

Introduction :

D'apparence bénigne, l'infection vaginale mycosique n'en reste pas moins une pathologie désagréable et gênante qui peut même être très invalidante, surtout dans sa forme récidivante.

En effet, malgré un arsenal thérapeutique de plus en plus vaste, la candidose vulvo-vaginale (CVV) est une pathologie dont la fréquence ne cesse d'augmenter et qui reste pour le praticien difficile à traiter pour des raisons que nous évoquerons au cours de ce travail.

Les principales responsables de la maladie sont des levures saprophytes du genre *Candida* qui vivent en commensal sur les muqueuses du tube digestif (bouche, estomac, intestin, rectum) et du vagin chez le sujet sain.
L'organisme humain est normalement équipé pour faire obstacle (grâce à son système immunitaire) au développement mycélien pathogène de ces levures.
Cependant à un moment de leur vie, 3 femmes sur 4 selon la majorité des auteurs seront exposées à des agents endogènes ou exogènes qui viendront perturber et dérégler cet équilibre hôte-levure. Si l'organisme ne peut résister avec ses défenses naturelles, alors c'est l'infection, qui s'exprimera par des symptômes classiques de candidoses variant plus ou moins d'une personne à l'autre.

Dans la première partie de ce travail, nous étudierons donc, la Candidose Vulvo - Vaginale Récidivante (CVVR), son importance, sa clinique, le responsable, le genre *Candida*, son diagnostic physiologique et mycologique.

Puis dans une seconde partie, après avoir présenté le terrain d'action de la levure, nous essaierons de comprendre les mécanismes complexes et non totalement élucidés à ce jour de l'infection et de ses récidives .

Dans une dernière partie, nous exposerons les traitements envisagés actuellement et nous verrons l'importance des modalités d'administration ainsi que les conseils indispensables à dispenser à la patiente pour éviter les récidives : et c'est d'ailleurs là tout le rôle du pharmacien face à ce cas de comptoir fréquent.

Première partie :

Clinique et diagnostic de la candidose vulvo - vaginale récidivante.

1. Historique (68;36; 56;40) .

Les problèmes causés par les levures sont connus depuis l'antiquité :

- Déjà Hippocrate, le père de la médecine au IV ème siècle avant Jésus – Christ, décrivit les lésions buccales caractéristiques « le muguet » et leur association à une altération sévère de l'état général.

- En 1500 à 2000 ans avant JC, Galien souligne leurs fréquentes survenues chez les enfants.

- En 1849, Wilkinson a décrit le rôle du *Candida* dans certaines vaginites.

- 1853 : Robier est le premier à utiliser le nom d'espèce *albicans :* ***Oïdium albicans***.
  Puis, pendant longtemps, on parle de ***Monilia albicans*** pour caractériser le champignon, et de moniliase pour la maladie.

- En 1923, Berkhout propose le nom de genre *Candida* en remplacement de celui de *Monilia*.

- A partir de 1940, avec l'arrivée des antibiotiques à larges spectres, de la réanimation médicale, des cathéters et les progrès de la chirurgie, leurs fréquences augmentent considérablement.

- Avec l'utilisation de la pilule contraceptive depuis 1964, le nombre de cas de candidoses vaginales a triplé en une quinzaine d'années.

De nos jours, les mycoses vaginales dues à l'espèce *Candida albicans* sont très fréquentes et le nombre important de rechutes montre l'efficacité partielle des antifongiques actuels. L'étiologie est multifactorielle et il faut étudier chaque cas à part.
Aujourd'hui les recherches se portent davantage sur une baisse de **l'immunité cellulaire locale** vis à vis de la levure du genre *Candida.*

2. Définitions (106;80;49;47) .

2.1. Les vulvo - vaginites (47).

Ce sont des atteintes inflammatoires et infectieuses du vagin qui peuvent s'étendre à la vulve .

Ces inflammations peuvent être dues, soit :

- à une candidose génitale,
- à une infection à *Trichomonas vaginalis,*
- à une vaginose bactérienne (*Chlamydiae...*).

Ces vulvo-vaginites peuvent s'accompagner d'urétrite.(56)

2.2. Les vulvo-vaginites candidosiques (CVV) (49,80) .

Elles se caractérisent par :

- ✓ des symptômes d'appel (**prurit et leucorrhées**) .
- ✓ des signes locaux (**enduits épais sur une muqueuse carminée**).
- ✓ la présence de **levures** (examen microscopique direct, frottis , culture).

2.3.Le caractère récidivant .

Il est déterminé par la fréquence des symptômes.

Fréquence :C'est le nombre de fois que se déclare une maladie qui se répète périodiquement à intervalle régulier .

Il est important de différencier les **mycoses vulvo-vaginales récidivantes** des **mycoses vulvo-vaginales** accidentelles bénignes mais qui restent les plus fréquentes (106).
En effet la candidose vaginale récidivante est définie pour la plupart des auteurs par la survenue de **plus de quatre épisodes annuels confirmés mycologiquement** (c'est à dire par une culture).

Dans les formes sévères, les récurrences peuvent se produire une fois à plusieurs fois par mois .

L'infection devient **chronique** lorsqu'elle dure depuis plus d'un an avec des symptômes qui ne disparaissent que transitoirement .

3. Epidémiologie .

3.1. Répartition géographique .

Les femmes du monde entier sont victimes de CVV, avec une fréquence accrue dans les pays tropicaux. En effet, dans certains pays Africains, le Nigéria par exemple, une prévalence inhabituelle de *Candida albicans* a été rapportée, jusqu'à 68%, mais les causes en sont inconnues.(57)

3.2. Prévalence .

Prévalence : c'est le nombre de cas de maladies dans une population déterminée .

La candidose représente 20 à 30 % des affections vulvo-génitales (vaginoses bactériennes, vaginites à *Trichomonas*...).

La majorité des auteurs sont d'accord sur les chiffres suivants :

-**25 % ne feront jamais** de vulvo-vaginites candidosiques (peut-être en raison d'une immunité locale très forte).

-**75% en feront dont** :

*2 sur 3 auront quelques épisodes aigus répondant au traitement classique.

*1 sur 3 (soit 5 % des femmes en âge de procréer) développera une vulvo –vaginite candidosique récidivante ou chronique.

Sur ces 75 % de femmes qui feront un jour une candidose vaginale au cours de leur vie génitale, les responsables sont :

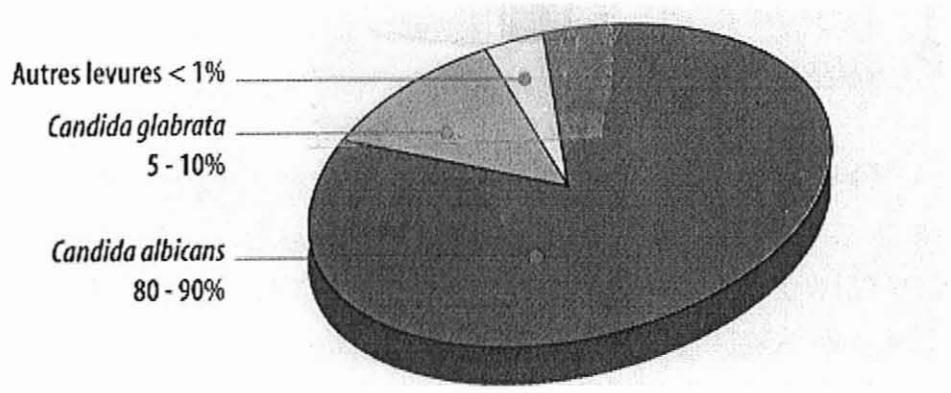
- dans **80 à 90 %** des cas la levure ***Candida albicans.***

- dans **5 à 10%** des cas : ***Candida glabrata*** (ou *Torulopsis glabrata*).

D'après Sobel (47), les CVVR seraient de plus en plus fréquemment dues à *Candida glabrata*. En effet, 10 à 20 % des femmes qui souffrent de CVVR sont atteintes par *Candida glabrata*.(113)
La raison pourrait provenir d'une résistance de cette espèce aux imidazolés et aux triazolés.

- dans 1% des cas (exceptionnel) :
  Candida krusei
  (= *Lesatchenkia orientalis*),
  Candida parapsilosis,
  Candida kefyr
  (= *Candida pseudotropicalis* = *Kluyveromyces marxianus*) ,
  Candida tropicalis,
  Candida guilliermondii
  (= *Pichia guilliermondii*),
  Candida zeylanoïdes.
  Candida rugosa et *Candida norvegensis* sont également mentionnés.

Tableau 1 :Représentation schématique des levures responsables de candidoses vaginales.(80)



La prévalence de la candidose vulvo – vaginale varie :

- en fonction de l'industrialisation :

L'augmentation de fréquence observée dans les pays industrialisés ces dix dernières années s'explique peut-être par l'utilisation plus large de traitements antibiotiques ou hormonaux par voie générale, ou antiseptiques par voie locale.(31)

- en fonction de l'âge :

Cette affection touche surtout la femmes jeune et d'âge moyen, la femme enceinte, mais beaucoup plus rarement la femme âgée ou la petite fille.

- en fonction du sexe :

Cette pathologie touche essentiellement les femmes pour des raisons physiologiques et hormonales, mais les hommes font aussi des infections génitales à *Candida.* En effet ils peuvent être soit porteurs sains, soit symptomatiques et dans ce cas être contaminants pour la femme.

3.3. Mode de contamination (54).

3.3.1 Contamination endogène.

La contamination est essentiellement endogène, c'est à dire que c'est la femme qui se contamine avec ses propres *Candida* .

Sous l'influence de facteurs favorisants, cette levure peut passer d'un état **saprophyte** à un état pathogène grâce à un phénomène de dimorphisme qui lui est propre et que nous étudierons plus loin .

Candida albicans est donc une **levure opportuniste** qui profite d'un déséquilibre de la flore vaginale ou d'un déficit immunitaire pour se multiplier et coloniser la muqueuse vaginale.

Mais le passage de la colonisation à la vaginite clinique comporte encore de nombreuses inconnues.

Saprophytisme :

Mode de vie des végétaux et des champignons qui tirent les éléments carbonés de leur nourriture de substances organiques mortes.

3.3.2 Contamination exogène .

- Contamination sur les plages en été ou dans les vestiaires des piscines (51), des clubs sportifs.

- Contamination par le partenaire.

Touchant à l'intimité féminine, et pouvant être transmise par l'homme contaminé, la candidose vaginale pourrait être considérée comme une Maladie Sexuellement Transmissible (MST).Cependant, après de longues polémiques, la plupart des auteurs s'accordent pour dire que la CVV n'est pas une MST au sens classique du terme.(53)

3.3.2.1 Arguments permettant de considérer la candidose vaginale comme une MST :

- Comme dans les MST, les comportements sexuels (rapports non protégés, partenaires multiples, rapports buccaux et anaux) semblent avoir une incidence sur la fréquence des rechutes (135 ;62) .

- Le caractère contagieux de la levure semble avoir été établi surtout lorsque l'homme présente des symptômes .(56)

- Des études ont montré que les partenaires sexuelles d'hommes présentant une colonisation génitale à *Candida albicans* avaient un taux de candidoses vaginales significativement plus élevé que les autres.(45 ;134)

3.3.2.2.Arguments permettant de ne pas considérer la candidose vaginale comme une MST :

- De nombreuses études montrent que le traitement du partenaire ne diminuait pas de façon significative le nombre de rechutes des femmes souffrant de CVVR.(134).

- La contamination par le partenaire sexuel n'aurait une réalité clinique que dans 10 à 20 % des cas.

Pour la majorité des auteurs, la responsabilité du partenaire asymptomatique (sans balanite visible) au cours des récidives est modeste, voire nulle.

=>Ce qui nous permet de conclure que le partenaire n'est pas le principal facteur contaminant .

3.3.3. Association candidose / MST .

- En outre, il a été noté une corrélation entre des épisodes de CVVR et d'autres pathologies sexuellement transmissibles. Les associations sont fréquentes et rendent d'autant plus difficile le diagnostic et le traitement.(135 ;100)

- Ces associations sont constatées dans 20 à 40 % des cas féminins selon les études (8).

Ainsi au centre des MST de l'Institut Fournier, on a relevé les associations suivantes (33) :

- *Candida-Ureaplasma uréalyticum*
- *Candida-Chlamydia trachomatis*
- *Candida-Chlamydia-Ureaplasma*
- *Candida-Trichomonas vaginalis.*

Tableau 2 :Répartition des MST en % (enquête région Rhône-Alpes) (33):

	Femmes	Hommes
Candida	66	9
Trichomonas	16	4
Chlamidiae	10	31
Gonocoque	3	45
Syphilis	1	5
Herpès	4	6

Même si le débat n'est pas totalement clos (100), la grande majorité des auteurs (135 ;115 ;67) admet que la candidose vaginale est une maladie écologique vaginale et non une MST (9).

Cas particulier : mycose vaginale et SIDA :

Chez les porteurs du virus du SIDA, les défenses de l'organisme sont diminuées et ils sont une cible de prédilection pour toutes les maladies opportunistes dont les mycoses des muqueuses ou systémiques.
Les principales mycoses qui apparaissent sont principalement les candidoses oro-pharyngées mais aussi en moindre fréquence les candidoses vaginales (13).

Une étude portant sur des femmes porteuses du VIH montre qu'elles développeraient des candidoses vaginales récidivantes plus fréquemment que les femmes séronégatives.(130)
Le VIH semble être un facteur de développement d'espèces non *albicans* telles que *C.glabrata ou C. kruseï.*

Les levures incriminées sont :
- *Candida albicans, Candida tropicalis,*
- *Et surtout Candida glabrata* et *Candida krusei*, dont la résistance aux dérivés azolés, et notamment au fluconazole, peut expliquer des échecs cliniques.

4. La clinique.

4.1.Rappel sur la physiologie féminine (66).

Le haut appareil génital (endocol, utérus, trompes, ovaires) est physiologiquement aseptique. L'utérus est tapissé d'un épithélium glandulaire qui résiste mal aux agressions infectieuses.
Ce haut appareil génital s'abouche, par l'intermédiaire du col utérin, à une cavité septique recouverte d'un épithélium malpighien solide et résistant :le vagin, lui-même en communication avec le périné par l'intermédiaire de la vulve.
L'ensemble **exocol, vagin, vulve et ses glandes annexes** constitue **le bas appareil génital.**

4.2. Signes cliniques cardinaux (56 ;33 ;11).

4.2.1. Candidoses génitales chez la femme.

Le début peut être insidieux ou brutal.
Dans la plupart des cas, les signes fonctionnels de la CVVR sont superposables à ceux de l'épisode aigu.

4.2.1.1 . Manifestations subjectives .

- Prurit.
- Sensations de picotements, voire de douleurs franches (dyspaneurie).
- Ces symptômes sont exacerbés par les rapports sexuels (qui sont parfois rendus impossibles), par tout frottement ou par tout contact avec l'eau et le savon.

Ces symptômes peuvent entraîner l'insomnie et dans des cas extrêmes, une névrose .

4.2.1.2. Manifestations locales (56) .

- La vulve présente un aspect **oedématié**, rouge .
- Elle est recouverte d'un enduit blanchâtre de consistance pâteuse ou grumeleuse.
- La muqueuse vulvaire est parsemée d'érosion et saigne facilement.
- On observe aussi une muqueuse vaginale rouge plus ou moins sombre sur laquelle se déposent des **dépôts blanchâtres grumeleux** .
- Une leucorrhée, souvent abondante, blanc-jaunâtre, muco-purulente et visqueuse stagne dans les plis de la muqueuse vulvo-vaginale.
- On peut observer l'écoulement d'un exsudat blanchâtre plus ou moins caséeux, inodore **(aspect de lait caillé).**

⇒ Il faut noter que l'intensité des symptômes varie d'une femme à l'autre.

⇒ De plus, la relation entre la sévérité de ces symptômes et l'abondance des levures n'est pas toujours proportionnelle.(40)

4.2.1.3.Comment différencier un épisode aigu d'une mycose récidivante ?

L'interrogatoire de la patiente permet déjà d'orienter le clinicien vers un premier épisode aigu ou une récidive.

En effet, il est souvent constaté que les récidives font suite à un épisode de mycose aigu non traité ou mal traité qui semble avoir guéri spontanément.

Cependant, peu avant les règles suivantes, les mêmes symptômes réapparaissent mais en moins aigus.
Suite à ces récidives, il s'est installé un **trouble de la trophicité**, une certaine « sécheresse » vulvaire et vaginale responsable des douleurs lors des rapports sexuels ou lors de frottements par le port de vêtements serrés.

Les récidives finissent par rendre la muqueuse vaginale fragile et plus ou moins crevassée, rendant de plus en plus difficile le diagnostic à l'œil nu (29) .
Dans le cas des récidives, le diagnostic différentiel et mycologique prendra toute son importance.

4.2.1.3. Evolutions et complications chez la femme .

- Une extension est possible à la face interne des cuisses, aux plis inguinaux, aux plis fessiers .
  La mycose peut s'étendre à l'urètre et même à la vessie dans 20% des cas (56), entraînant dysurie et pollakiurie.
  Une auto-inoculation est rare mais possible :intertrigo des autres plis, atteinte des ongles.

- Il n'est pas rare d'observer des **associations** avec des germes comme des staphylocoques, des streptocoques, des colibacilles ou *Trichomonas vaginalis* .

- Il existe un **risque néonatal** pour la femme enceinte (40). (cf p 46)

4.2.2. Chez l'homme (56).

Chez l'homme il peut s'agir d'une urétrite, d'une balanite ou d'une balano-posthite ou d'une assocition urétrite / balano – posthite .

4.2.2.1.Définitions des balanites et des balano-posthites candidosiques chez l'homme .

Il s'agit d'une **inflammation du gland**, du sillon balano-préputial, du feuillet interne du prépuce et de l'anneau préputial due à des levures du genre *Candida.*

⇨ *Candida albicans* est la levure la plus souvent isolée.

4.2.2.2 Clinique chez l'homme .

La balanite classique se caractérise de la façon suivante :

- **Prurit,** picotements, sensation de cuisson, variables selon les individus.

- **Vésicules** ou pustules à contenu blanc crémeux, groupées ou non, sur une base plus ou moins érythémateuse.
  Ces vésicules peuvent se rompre et peuvent former par coalescence des érosions en nappes, rouges et suintantes, parsemées de pustulettes, limitées nettement par une collerette cornée.
  La tuméfaction de l'anneau préputial peut provoquer un **phimosis**.

  Phimosis : étroitesse inflammatoire de l'ouverture du prépuce.

- Dans 15% des cas un érythème ponctiforme ou diffus du gland et de la face interne du prépuce apparaît chez l'homme dans les heures qui suivent un rapport sexuel avec une partenaire présentant une CVV : on parle alors de **balanoposthite post-coïtale.**
  Cette balanite se caractérise par un prurit et peut être douloureuse mais elle disparaît totalement en quelques jours s'il n'y a pas de nouveau rapport sexuel.(92)

  Il a été constaté que les hommes non circoncis présenteraient 3 à 5 fois plus de balanites à *Candida* que les hommes circoncis (45).

4.2.2.3.Complications chez l'homme .

Comme chez la femme, une extension ainsi qu'une auto-inoculation est possible surtout dans les cas non traités.

4.2.3. Conséquences psycho-affectives pour les deux sexes (3 ;40).

Le pronostic est bénin mais la fréquence des récidives et la pérennité possible de l'infection entre partenaires sexuels, peuvent entraîner des conséquences psycho-caractérielles.

En effet, cette pathologie rendant les rapport sexuels quasiment impossibles, on comprendra aisément que les récidives peuvent être à l'origine de tensions et de souffrances au sein du couple.

A la douleur physique, s'ajoute une douleur psychologique, associée à un sentiment de culpabilité .

Parfois une prise en charge psychologique du couple est nécessaire.(80)

5.Diagnostic physiologique .

5.1.Examen clinique au cabinet (47).

5.1.1 Interrogatoire de la patiente.

En effet, l'examen commence par un interrogatoire précis :

- circonstances de survenue,
- période du cycle menstruel,
- antécédents récents,
- prise de médicaments,
- caractère de l'écoulement,
- existence de troubles chez le partenaire,
- dyspaneurie,
- signes fonctionnels urinaires,
- fièvre éventuelle.

Cet interrogatoire a pour but d'orienter le praticien vers un épisode aigu de candidose ou une récurrence ou éventuellement une autre pathologie ou « fausse mycose » pour permettre de mettre en route le traitement le mieux approprié.

5.1.2 L'examen clinique proprement dit .

Ce diagnostic est facile, et le simple examen à l'œil nu, avec ou sans vérification microscopique, permet d'identifier la cause de ces troubles aigus :

- état de la peau et des muqueuses génitales,
- examen des téguments (candidose cutanée associée),
- examen du vagin et du col au spéculum.

5.1.3. Prélèvements au cabinet médical .

Dès que l'on suspecte une récidive, il faut faire un prélèvement et un examen cytobactériologique pour affirmer la réalité d'une mycose et pour déterminer le type de levure en cause.

Il convient d'abord de s'assurer que la malade n'est pas en cours de traitement par des antifongiques ou par des trichomonacides, que ce soit par voie locale ou générale, sinon, il faut arrêter le traitement et attendre au moins 48 h avant d'effectuer le prélèvement (35).

⇒ Chez la femme, les prélèvements par écouvillonage (2 écouvillons au moins) sont effectués sous spéculum au niveau du vagin et des culs de sacs vaginaux présentant un aspect inflammatoire ou recouverts d'un enduit blanchâtre caractéristique.

Remarque : ces écouvillons stériles doivent être rapidement examinés et ensemencés, non seulement pour éviter l'altération des éléments fongiques, mais aussi pour détecter d'éventuelles formes végétatives de *Trichomonas vaginalis*.

Chez l'homme, l'exsudat est prélevé à l'écouvillon sur le gland et dans le sillon balano-préputial.

Conseils avant d'adresser une patiente au laboratoire pour un prélèvement (129):

- Ne pas commencer le traitement avant que le prélèvement soit fait.
- La patiente ne doit pas effectuer de toilette locale depuis le veille au soir.
- Mieux vaut éviter la période des règles pour effectuer le prélèvement car les levures sont alors difficiles à voir à l'examen direct.

5.2 Diagnostic différentiel de la CVVR .

En raison du nombre important de pathologies présentant des leucorrhées, des symptômes de prurit ou de douleur, il est important d'éliminer les autres pathologies éventuelles et ce, afin de mettre en route le bon traitement.

En effet, prurit et leucorrhée n'ont aucune spécificité. Ils sont seulement le témoin de la réaction locale d'hypersensibilité immédiate avec synthèse d'IgE spécifiques et libération d'histamine (9).

Ce diagnostic différentiel est important car des milliers de femmes portent le label de vulvo-vaginite candidosique récurrente quand, en fait, les symptômes sont dus à des causes non infectieuses telles que les vulvites allergique d'hypersensibilité (41) .

Ainsi par exemple au centre médical de Détroit, près de 4 femmes sur 5 adressées avec le diagnostic suspecté de VVC récidivante avaient une autre cause de vaginite (31).

5.2.1 Diagnostic différentiel des vulvo-vaginites et des candidoses génitales masculines (49).

- Vulvo-vaginites :

Il faut s'assurer qu'il ne s'agit pas :

- **d'un herpès génital** qui peut être récurrent. Il est caractérisé par des brûlures ou un prurit localisé et des lésions vésiculeuses siégeant toujours dans la même zone, accompagnées d'une adénopathie du même côté. Le diagnostic pourra être confirmé par un cytodiagnostic

- d'une **vulvo-vaginite à *Trichomonas* .**

- d'une vulvo-vaginite bactérienne.

Autres pathologies à exclure (80) :

- Condylomes vulvaires (*Papillomavirus*) se présentent sous forme d'excroissances de couleur chair .
- Eczéma de contact caractérisé par un prurit au niveau génital.
- Psoriasis .
- Lichen (chez patientes plus âgées) .
- Plainte psychosomatique : diagnostic d'élimination après un bilan soigneux et complet .

- Candidoses génitales masculines :

Il ne faut pas les confondre avec :

- une **dermite de contact** érythémato-vésiculeuse .
- un **herpès.**
- des syphilides papulo-érosives .
- une balanite aspécifique.

Tableau 3 : Diagnostic différentiel et fréquence des principales vaginites (31) :

	Vaginite à *Candida*	Vaginose bactérienne	Vaginite à *Trichomonas*
Leucorrhées			
• Couleur	Blanchâtre	Grisâtre	Verdâtre/jaune
• Aspect leucohrées	« cailleboté »	Homogène fluide	Mousseux
• Adhérence	Oui	Non	Peu
• Odeur	Non	Oui	Parfois
Symptômes	Prurit intense Brûlures Dyspaneurie	absent ou discret sensation d'irritation prurit, brûlures	dyspaneurie
Signes inflammatoires	++à+++	- ou ±	++
pH vaginal	<4	<4.5	>4.5
Test à l'odeur	-	+	-
Examen extemporané	Levures	Clue-cells Mobiluncus	Trichomonas
Prévalence	25 à 40%	30à 40%	20 à 40%

Test à l'odeur = test à la potasse (=Sniff –test):
Le fait d'ajouter une goutte de solution de potasse à 10% sur une goutte de leucorrhée prélevée sur lame à l'état frais, libère une **odeur désagréable** (poisson pourri) due à la libération d'amines aromatiques produites en présence d'une prolifération importante de germes anaérobies.

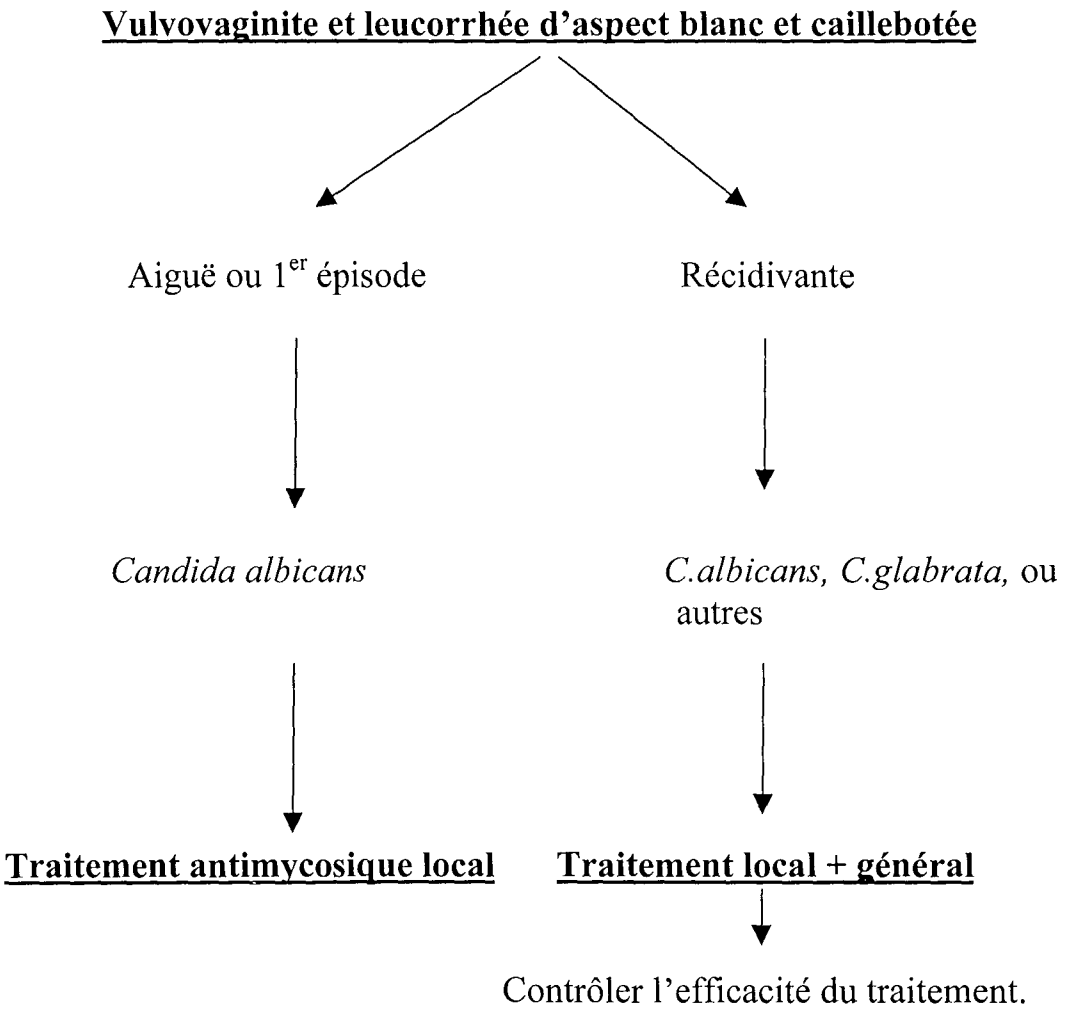
Clue-cells (28):
On observe au microscope au grossissement 400, entre lame et lamelle avec 1 goutte de liquide physiologique :

- La présence de nombreux micro-organismes de petite taille, souvent agglutinés en grappe et remplaçant la flore de lacto-bacilles normale .
- La présence de cellules indicatrices, les Clue-cells, cellules épithéliales à contours mal définis, tapissées d'innombrables petits bacilles (*Bactéroïdes, Mobiluncus*).

Le pH :
Abaissé entre 4 et 4.5, le pH est un argument de candidose, alors qu'une valeur > 5 oriente vers une autre étiologie, une trichomonase ou une infection mixte.

Conclusion :
Les manifestations cliniques décrites ci-dessus sont souvent insuffisantes pour établir un diagnostic de certitude . C'est l'examen mycologique qui tranchera.

Tableau 4 :Stratégie diagnostique face à une leucorrhée (129) :



6. Diagnostic mycologique .

6.1.Le genre *CANDIDA* .

Le genre *Candida* apparaît actuellement comme un groupe complexe, hétérogène, rassemblant selon les auteurs un nombre variable de **champignons lévuriformes.**

Les champignons lévuriformes sont des espèces « opportunistes » c'est à dire normalement saprophytes et inoffensives mais qui peuvent devenir pathogènes lorsque l'organisme hôte présente des conditions favorables (intrinsèques ou extrinsèques).

Candida albicans n'est pas un germe cutané saprophyte de la peau saine .
Il n'existe à l'état endosaprophyte que sur les muqueuses génitales et digestives qui en constituent le réservoir principal dès les heures qui suivent la naissance.
Candida albicans est un saprophyte exclusif des muqueuses.

Candida albicans est susceptible de persister en équilibre écologique avec la flore vaginale pendant des mois, voire des années, sans manifestations cliniques (saprophytisme) .(8)

On le trouve chez 15 à 30 % des sujets sains au niveau des cavités naturelles : bouche, bronches, jejunum, iléon, selles, vagin.(59)

Pour de nombreux auteurs, environ 20 % des femmes hébergent *Candida albicans* au niveau vaginal sans symptôme .

6.1.1 Classification des champignons :

De nombreuses classifications ont vu le jour.
Nous retiendrons la première, celle de Hawksworth, Sutton, et Ainsworth, modifiée, présentée dans le AINSWORTH & BISBIY'S Dictionnary of the fungi (1971-1083) et celle proposé par Courtecuisse et Van Halluwyn (1992) (voir dans l'annexe à la fin de l'ouvrage).
Dans ces classifications, *Candida albicans* appartient au :

- Règne : **Champignons, Fungi, Mycètes .**

-Division :**Eumycota.**

-Sous-division : **Deuteromycotina.**
Ce phylum regroupe en fait, tous les champignons pour lesquels on ne connaît pas la reproduction sexuée, soit qu'elle ait disparu au cours du temps, soit que les conditions de culture ne permettent pas de l'obtenir.

-Classe : **Blastomycète.**
Levures asexuées.

On appelle « Levure », tous les champignons microscopiques **unicellulaires** de forme sphériques ou ovoïdes se multipliant par **bourgeonnement.** (mode blastique) (59)

D'après la classification de Lodder, le genre *Candida* compte 81 espèces, dont seulement une dizaine ont été reconnues pathogènes pour l'homme, en raison de leur faculté d'adaptation à la température de 37°C.(36)

6.1.2. Caractères morphologiques de *Candida albicans* (109 ;36 ;59) .

Candida albicans peut exister sous quatre stades morphologiques différents :

6.1.2.1 Les blastospores ou blastoconidies :

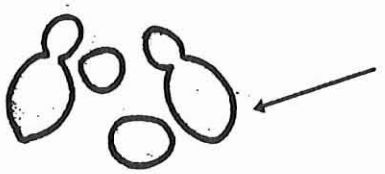
Elles se présentent sous forme de petites cellules ovoïdes de 3,5 à 6 micromètres sur 6 à 10 micromètres. C'est la forme la plus courante de multiplication de *Candida albicans* saprophyte.
Cette cellule peut émettre un bourgeon qui donnera une cellule fille identique à la cellule mère.

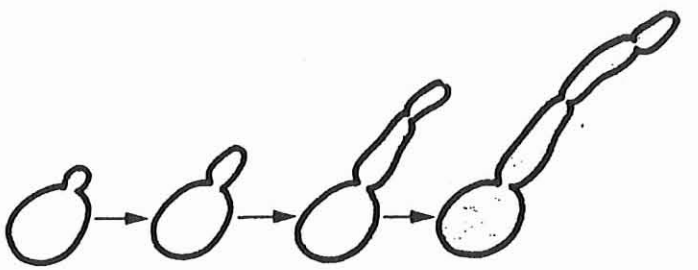
6.1.2.2 Le pseudo – mycélium :

Il se forme par croissance tubulaire à partir du bourgeon de la blastospore. Le pseudo – mycélium restera attaché à la cellule mère et les deux cellules seront individualisées par une zone d'étranglement sans cloison vraie.

6.1.2.3 Le mycélium :

On peut en rencontrer dans les tissus infectés. Il s'agit de la blastospore qui a donné naissance à un tube germinatif pour former un vrai mycélium, dont chaque élément sera individualisé par de vraies cloisons.



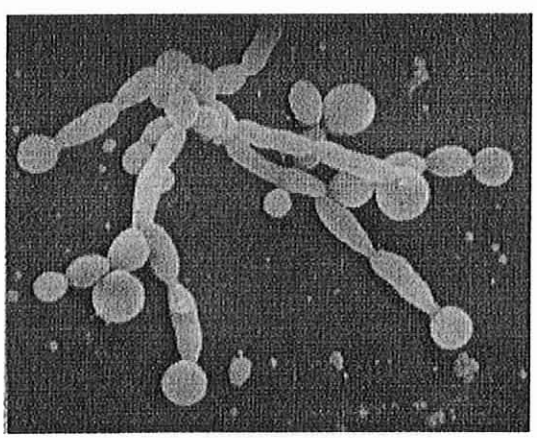


Formation d'un PSEUDO - FILAMENT
(allongement tubulaire du bourgeon)

6.1.2.4 Chlamydospores (= Chlamydoconidies = chromispores de Vuillemin) (du grec klamydos, chemise) (40) .

Ce sont de volumineuses cellules (10 à 15 micromètres), sphériques, à double paroi, réfringentes, le plus souvent terminales, mais pouvant être latérales.
Elles sont particulières à l'espèce *Candida albicans.*

Les chlamydospores ont la particularité d'être acidophiles et acido-résistantes. (59)
In vitro, on les obtient facilement, après 48 heures de culture sur un milieu pauvre en éléments nutritifs (PCB) .Du fait de leur spécificité à l'espèce *albicans,* leur recherche sert au diagnostic de l'espèce.



Chlamydospores de *Candida albicans.*

6.1.3. Structure et ultrastructure des *Candida*.

Le genre *Candida* fait partie des Eucaryotes et se caractérise par :

- La présence d'un noyau,
- une double membrane nucléaire ,
- des inclusions internes telles que des chromosomes,
- un nucléole,
- des ribosomes,
- des mitochondries,
- des vacuoles à inclusions notamment lipidiques (36).

Sur le plan biochimique, la membrane cellulaire des *Candida* est constituée principalement de trois polysaccharides (36) :
Le **glucane** et la **chitine (polymère de N acétylglucosamine β 1 – 4)** qui servent au maintien de la forme levure et le **mannane** constitué de mannose .

Ce dernier polysaccharide qui est couplé à d'autres protéines de la paroi cellulaire de la levure (sous forme de **mannoproteines**), a la capacité de se coupler à certaines protéines de l'hôte et d'être à l'origine de l'adhésivité des cellules de *Candida* aux parois des tissus. Nous reviendrons sur ce point important dans la deuxième partie.

6.1.4. Caractères biologiques de *Candida albicans* (40).

6.1.4.1. Milieu de vie.

Toutes les espèces du genre *Candida* sont **aérobies**.
Il vit exclusivement sur les muqueuses, mais il peut cependant survivre dans le milieu extérieur :7 à 8 semaines sur le sable des plages, même arrosé d'eau de mer. Mais il est détruit par le lavage du linge, la stérilisation du matériel médical et des cathéters.

6.1.4.2. pH.

In vivo, l'acidité gastrique ou vaginale n'altère pas sa vitalité.
En effet, la croissance est possible pour des pH allant de **3 à 7 .**

En revanche, en milieu alcalin, l'assimilation des nutriments par les *Candida* est inhibée.

6.1.4.3. Température .

Croissance entre 20°C et 30° C pour la majorité des levures.
Les espèces pathogènes sont capables de croître à 37 ° C.

6.1.4.4. Nutrition .

Les champignons sont des organismes **hétérotrophes**, c'est à dire qu'ils sont incapables de synthétiser leurs molécules carbonées à partir du dioxyde de carbone atmosphérique. Ils vivent donc aux dépens de la matière organique préformée .Le passage des substances se fait par absorption (73).

- Besoin en carbone :

Il utilise le carbone du glucose, du maltose, du saccharose, du galactose, du xylose, du tréhalose, du 2-cétogluconate, du méthyl-glucoside, et de la N-acétyl-glucosamine.
Les capacités d'assimilation diffèrent selon les espèces et servent ainsi pour leur détermination.
L'auxanogramme du carbone permet donc d'identifier une espèce selon sa capacité à assimiler certains sucres comme seule source de carbone. (cf p 30)

- Besoin en azote :

Il a besoin d'une source d'azote .
Pour apprécier les besoins du champignon en dérivés azotés, on réalise l'auxanogramme de N où la source est un sel d'ammonium autre que le nitrate .

- Besoin en vitamines :

Les vitamines du groupe B (notamment la biotine = vit B8 = vit H) mais aussi la thiamine (vit B1), et la vitamine B5, sont indispensables à la croissance et sont souvent incorporées dans les milieux de croissance.

- Besoin en fer :

C'est un élément indispensable à la croissance du *Candida* .
En effet, comme chez toute cellule vivante, le fer et d'autres métaux lourds, constituent chez les champignons un facteur de croissance essentiel.
Une surcharge en fer a été décrite au cours d'infections bactériennes mais aussi fongiques.
En effet, la plupart des champignons (*Candida, Aspergillus, Mucor*...) secrètent des sidérophores, composés de faible masse moléculaire, possédant une très haute affinité pour l'ion ferrique.(57)

6.1.5. Caractères physiologiques de *Candida albicans* (40).

Les différentes espèces de *Candida* se distinguent par leurs caractères nutritionnels et biochimiques .
Nous nous intéresserons plus particulièrement à *Candida albicans*, qui est la levure pathogène la plus fréquemment rencontrée.

- Cette espèce possède la propriété de **fermenter le glucose et le maltose**, mais pas le lactose, ni le raffinose, ni le saccharose .La fermentation du tréhalose est irrégulière.
  Les capacités fermentaires des diverses espèces vis à vis des différents sucres sont également utilisées dans un but de taxonomie : c'est l'étude de la fermentation des sucres (36) appelée « zymogramme. » (cf p 31).

- Certaines levures sont capables de réduire les **sels de tétrazolium** et de les transformer en un composé coloré : le formazan, qui, incorporé dans la levure, va colorer la colonie :*Candida tropicalis* sera coloré en violet ; *Candida albicans* restera blanc.(73)

- *Candida albicans* n'est pas inhibé par **l'actidione.**
  Remarque : l'actidione ou cycloheximide est un inhibiteur des moisissures saprophytes comme les *Aspergillus* et de certaines levures. L'ajout d'actidione dans un milieu de culture sert alors de caractère d'identification.
  La résistance à l'actidione est par ailleurs un test utilisé dans de nombreuses galeries d'identification.

- *Candida albicans* réduit le sulfite de bismuth (milieu de Nickerson - Cator).

- Il possède une activité proline-amino-peptidase, histidine-amino-peptidase, glucosidase et N-acétyl-β-D galactosaminidine .

- *Candida albicans* n'élabore pas d'uréase.

- *Candida albicans* produit une protéase kératolytique, capable de digérer la couche cornée de l'épiderme, d'où la pathogénécité du champignon lorsqu'il est présent à la surface de la peau .

6.1.6 Caractères sérologiques .

Au cours des infections fongiques, des constituants fongiques sont libérés dans le milieu extérieur. Certains d'entre eux sont solubles, immunogènes et peuvent être décelés dans diverses humeurs de l'organisme : il s'agit d'antigènes fongiques solubles (36).

- Ce sont surtout les **mannanes pariétaux** que l'on cherche à purifier par chromatographie d'affinité ou par l'intermédiaire de la concanavaline A, lectine qui fixe spécifiquement les résidus alpha glucose et alpha mannose.(36)

  Ces épitopes oligomannosidiques de la surface pariétale du champignon sont des éléments de la variabilité antigénique de *Candida albicans* que nous reverrons dans la deuxième partie.(40)

  D'après leurs caractères antigéniques et notamment la nature des peptido-mannanes pariétaux, on considère 2 sérotypes de *C.albicans* :
  - Le sérotype A (courant en Amérique et en Europe),
  - et le sérotype B (Afrique) (73).

  Ces deux groupes sont définis grâce à leurs antigènes de surface et ont été identifiés par une technique d'agglutination en tube de la levure entière.
  Du point de vue de leur pathogénicité, les deux sérotypes sont identiques.

- Parmi les 78 fractions antigéniques découvertes par Axelsen, on trouve aussi la **candidine**, qui est un antigène métabolique contenant surtout des mannanes et un pourcentage d'azote de l'ordre de 1, 5%.

6.2 .Examens mycologiques .

6.2.1. Examens extemporanés de la sécrétion vaginale (au cabinet) (47;79).

Deux lames sont réalisées :

- Lame 1 : sécrétion + 1 goutte de sérum physiologique à 9/1000 + lamelle.
- Lame 2 : sécrétion + 1 goutte de solution de potasse à 5 % + lamelle.

Remarque : La potasse à 10 % permet de détecter les levures et leurs stades germinatifs.(57)

Pour conclure à la présence de *Candida,* nous devons observer :

- Lame 1 propre :

Si les polynucléaires sont peu nombreux, il n'y a pas d'infection.
La présence de nombreux polynucléaires indique l'existence possible d'une infection (trichomonase).(79)

- Lame 2:

La présence de filaments mycéliens ou de spores bourgeonnantes en abondance signale une candidose vaginale. Une association infection bactérienne / candidose est possible.

Cependant l'examen direct extemporané n'est que très moyennement fiable puisque sur 100 personnes présentant une candidose cliniquement et mycologiquement prouvée à la culture, on ne retrouve qu'une quarantaine de patientes ayant un résultat positif. (41 ; 57).

6.2.2. La culture .

Elle est absolument nécessaire pour l'isolement et l'identification de la levure.

- ✓ Sur milieu de Sabouraud (milieu riche), on n'observe que des formes levures (blastospores).

- ✓ Sur des milieux pauvres en éléments nutritifs (milieu PCB à base de carottes, pomme de terre, bile), on observe des formes filamenteuses, mycéliennes ou pseudomycéliennes.

6 2.2.1 Milieux d'isolements .

L'isolement se fait sur une gélose glucosée de Sabouraud additionnée d'antibiotiques antibactériens (chloramphénicol ou gentamycine).

- Le **milieu de Sabouraud** contient du glucose (2 à 4 %), de la peptone et de l'agar et convient à pratiquement tous les champignons responsables de mycoses.

- Les antibiotiques ajoutés à ce milieu permettent d'éliminer la présence de bactéries qui gênent l'isolement et l'identification.

En 24 à 48 heures, on obtient des colonies blanches, lévuriformes.

Il est intéressant d'ensemencer systématiquement un milieu **Sabouraud – chloramphénicol - actidione** en plus du milieu de Sabouraud - chloramphénicol, car il est plus facile ainsi d'isoler *C.albicans,* quand il y a des levures associées (*C . albicans* n'est pas inhibé par l'actidione).

6.2.2.2 Techniques d'ensemencement .

Il faut ensemencer en abondance et stérilement.
Il faut frotter l'écouvillon en le roulant sur toute la surface du milieu.

6.2.2.3 Incubation .

Dans une étuve à 25-30°C.
(A température ambiante, la croissance des cultures est ralentie.)
Pendant 24 à 48 h.

6.2.2.4 Lecture .

- EXAMEN MACROSCOPIQUE :

  - Aspect des colonies (75) :

C.albicans : colonies blanches, crémeuses, lisses.
C.glabrata : colonies blanches, crémeuses, brillantes, planes et lisses,
C.pseudotropicalis ou *kéfyr* :colonies blanches de consistance crémeuse, lisses.
C.krusei :colonies blanches, mates, planes, très sèches.

C. tropicalis : colonies blanches, crémeuses, lisses ou plissées.

- Dénombrement des colonies :

+ :<10 colonies
++ :10 à 50 colonies
+++ : >50 colonies, bien isolées
++++ : >50 colonies en nappe.
Il faut exprimer le résultat en nombre de CFU/ml (Colonie Formant Unité).(73)

Un nombre de **25 colonies** isolées par tube est hautement significatif.(35)

Tableau 5 : Corrélation entre l'intensité des signes cliniques et le nombre de levures prélevées au niveau vaginal (41) :

	Signes cliniques : Aucun / Léger	Signes cliniques : Modéré / Sévère
Nombre de cas	32	24
Nombres de colonies (CFU /ml)	21	8

Bien qu'un nombre élevé de levures soit révélateur de la pathologie, il n'y aurait pas de corrélation stricte entre les signes cliniques et le nombre de CFU/ml (41).

- EXAMEN AU MICROSCOPE OPTIQUE :

On distingue *Candida albicans* par la présence de levures ovoïdes à bourgeonnement multilatéral mesurant de (3-6) × (6-10) µm.

Après 5 à 15 jours, on voit la présence de pseudofilamentation et de vraie filamentation.

6.2.3. Identification des levures :

Elle se fait en deux étapes :

- Identification du genre basée sur des caractères morphologiques.
- Identification de l'espèce basée sur des caractères physiologiques.

6.2.3.1 Identification rapide de Candida albicans .

- TEST DE BLASTÈSE (OU DE FILAMENTATION OU DE TASCHDJIAN) :

Ce test permet l'identification de l'espèce *albicans* en moins de 4 heures.
Décrit par Taschdjian en 1960 et inspiré des travaux de Reyndolds et Braune qui avaient montré en 1956 que les constituants du sang favorisaient la formation de filaments par certaines levures.

La souche à tester est émulsionnée dans environ 0,5 ml de plasma réhydraté. Après 3 heures d'incubation à 37°C, on observe au microscope un ou plusieurs tubes fins de germination partant de la levure, et ne présentant aucune constriction à la base du filament. Ce filament peut être cloisonné.

- TEST DE CHLAMYDOSPORULATION (MILIEU RAT OU PCB) :

La présence de chlamydospores spécifiques de l'espèce *albicans* permet de confirmer le test de blastèse.

La chlamydosporulation se fait sur milieu RAT (Rice Agar Tween 80) ou AT (Agar Tween 80) ou PCB (Pomme de terre, Carotte, Bile), en semi – aérobiose, après ensemencement et incubation à 28 °C pendant 24 à 48 heures.

Si après examen au microscope, on voit du pseudo-mycélium seul, il s'agit d'une espèce non *albicans* du genre *Candida.*

Si on observe une pseudo – filamentation et des chlamydospores, il s'agit de l'espèce *Candida albicans.*

Dans le cas où on n'a pas déterminé la présence de *Candida albicans*, il faut poursuivre l'identification.

6.2.3.2. Identification de l'espèce (3).

Elle est basée principalement sur les caractères d'assimilation et de fermentation des sucres.

- AUXANOGRAMME : ÉTUDE DE L'ASSIMILATION DES SUCRES (73) :

La levure est incorporée dans un milieu dépourvu de sucre (milieu YNB:Yeast Nitrogen Base), puis on dépose des disques de sucres à la surface de la gélose (glucose, maltose, galactose, raffinose, lactose, saccharose).

On laisse incuber à 27 °C pendant 24 à 48 heures.

L'assimilation du sucre se traduit par la croissance de la levure autour du disque correspondant.

- LE ZYMOGRAMME : ÉTUDE DE LA FERMENTATION DES SUCRES:

Une batterie de tube de milieu de gélose molle pour fermentation (type CTA: Cystine, Trypcase + indicateur de phénol) dans lesquels on introduit 1 ml du sucre à étudier.
Après incubation pendant 24 à 48 heures à 37°C, on observe l'apparition d'une coloration jaune autour du disque avec formation de gaz qui traduit la fermentation de l'hydrate de carbone.

- RÉDUCTION DES SELS DE TÉTRAZOLIUM:

Elle sert à vérifier l'absence d'association de levures ou à confirmer un diagnostic.
Cette réaction est utile pour différencier *Candida albicans* de *Candida tropicalis*.(Cf p 24)

- LES GALERIES D'IDENTIFICATION (73) :

- *Api 20 C .Aux (bio Mérieux):*

Elle est basée sur l'assimilation de 19 sucres différents et permet l'identification de 43 levures différentes.

- *ID 32 C (bioMérieux):*

Elle étudie l'assimilation de 29 sucres ainsi que la résistance à l'actidione.

- *Auxacolor (Sanofi Diagnostic Pasteur):*

13 sucres sont étudiés et 25 levures référencées.

- *Fungichrom (International Mycoplasma):*

Cette galerie est basée sur l'hydrolyse de substrats chromogènes couplée aux tests d'assimilation des sucres.

▫ TESTS ENZYMATIQUES (73):

Ces méthodes utilisent la détection d'activités enzymatiques caractéristiques des espèces à identifier.

Exemple: en 1986, Kelley a montré l'intérêt de la détection d'une galactosaminidase pour différencier *C. tropicalis* de *C. albicans.*

- *Fongiscreen (Sanofi Diagnostic Pasteur):*

Ce test permet d'identifier en 4 heures , *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Cryptococcus neoformans*.Il est basé sur la recherche de 5 enzymes spécifiques, la réduction du sel de tétrazolium et l'assimilation du tréhalose.

- *Albicans ID (Biomérieux*):

Dans ce test, la détection d'une hexosaminidase est révélée par un substrat chromogène après 24 à 48 heures d'incubation à 27 ou 37 °C.

- *Candichrom albicans (International Mycoplasma):*

Milieu gélosé qui permet la détection de la galactosaminidase et de la proline arylamidase, ainsi que l'étude de la réduction du tétrazolium et de la résistance au cycloheximide (actidione).

- *CHROMagar Candida (CHROMagar):*

C'est un milieu qui contient un substrat chromogène qui permet l'identification présomptive immédiate de *Candida albicans* (vert), *Candida tropicalis* (bleu métallique), et *Candida krusei* (rose pâle).

Tableau 6 :Caractères morphologiques et physiologiques des principales levures d'intérêt médical (108):

Espèces de levures	Morphologie			Auxanogramme										Zymogramme						Autres caractères			
	Pseudo ou vrai mycelium	chlamydospores	Filamentation dans serum à 37°C	Glucose	Maltose	Saccharose	Galactose	Lactose	Raffinose	Inositol	Cellobiose	Xylose	Tréhalose	Glucose	Maltose	Saccharose	Galactose	Lactose	Raffinose	KNO3	Uréase	Réduction tetrazolium	Résistance actidione
Candida albicans	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	±	+	-	-	-	-	-	+
C.stellatoidea	+	±	±	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+
C.tropicalis	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-
C.parapsilosis	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-
C.krusei	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C.pseudotropicalis	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+
C.guilliermondii	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	+
C.zeylanoides	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-

6.2.4.Diagnostic immunologique .

La recherche et éventuellement le dosage des anticorps circulants ne concernent que les formes profondes graves.
La recherche du sérotype de *Candida albicans* n'a pas d'utilité en pratique de laboratoire.

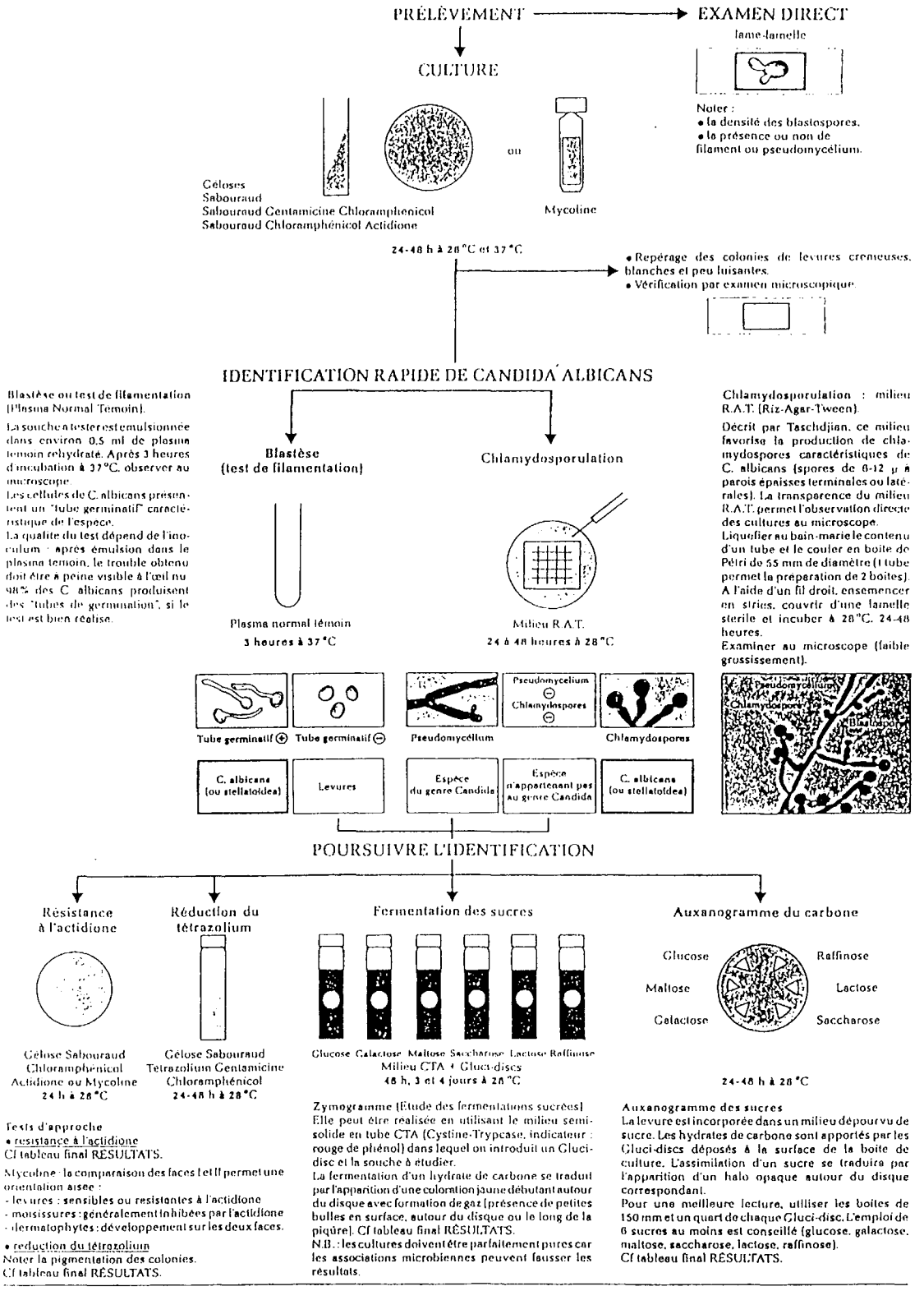


Figure 7 :Schéma d'identification des *Candida* (40):

6.3.L'antifongigramme (53).

C'est un procédé qui consiste à déterminer in vitro, en milieu liquide, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des 7 ou 8 antifongiques dont on dispose, pour une souche donnée isolée chez un ou une malade.

6.3.1.Intérêt de l'antifongigramme.

Pour certains auteurs, l'antifongigramme trouve son intérêt pour analyser un échec thérapeutique dans le cadre des mycoses récidivantes vaginales .Il permet d'évaluer la sensibilité des *Candida* et des *Cryptocoques* face à certains antifongiques.

C'est intéressant notamment pour des récidives dues à l'échec du traitement aux azolés par exemple quand le champignon responsable est *C.krusei* ou *C.glabrata* qui sont des souches peu sensibles ou résistantes à ces molécules.

6.3.2.Limites de l'antifongigramme .

L'antifongigramme est un examen qui ne justifie pas souvent son utilisation dans les infections superficielles.(80 ; 53)
Il est quasiment impossible de reproduire in vitro des conditions de culture comparables à celles réunies in vivo, et alliant des caractères propres à l'hôte et à ceux de l'agent infectieux.
En effet, l'antifongigramme est soumis à de nombreux paramètres (pH, composition) qui peuvent faire apparaître des résistances in vitro qui n'existent pas in vivo.

De plus, la standardisation de la technique des antifongigrammes pose encore problème.(80)

Indications de l'antifongigramme (57):

- S'il s'agit d'un premier épisode de vulvo-vaginite candidosique :

- l'espèce identifiée est *Candida albicans* :

La réalisation de l'antifongigramme est inutile. Cette espèce est généralement sensible à tous les antifongiques de contact préconisés pour traiter les mycoses.

- les levures mises en évidence appartiennent à une espèce autre qu'*albicans* : Si elles sont présentes en nombre élevé (>10 colonies), l'antifongigramme est conseillé, car certaines espèces de *Candida* sont parfois peu sensibles à certains imidazolés (*C .glabrata* surtout).

- S'il s'agit d'une vulvo-vaginite récidivante :

Quelle que soit l'espèce identifiée, il est utile de vérifier la sensibilité aux antifongiques à titre de sécurité. Mais les récidives ne sont que peu souvent dues à des phénomènes de résistance et sont plus souvent dues à des facteurs dépendant de l'hôte.

Etant donné les limites et le coût non négligeable de cet examen, beaucoup d'auteurs ne conseillent un antifongigramme que dans des cas extrêmes de récidives ou de candidoses systémiques ou chez des sujets immunodéprimés.

6.4 Conclusion sur le diagnostic mycologique :

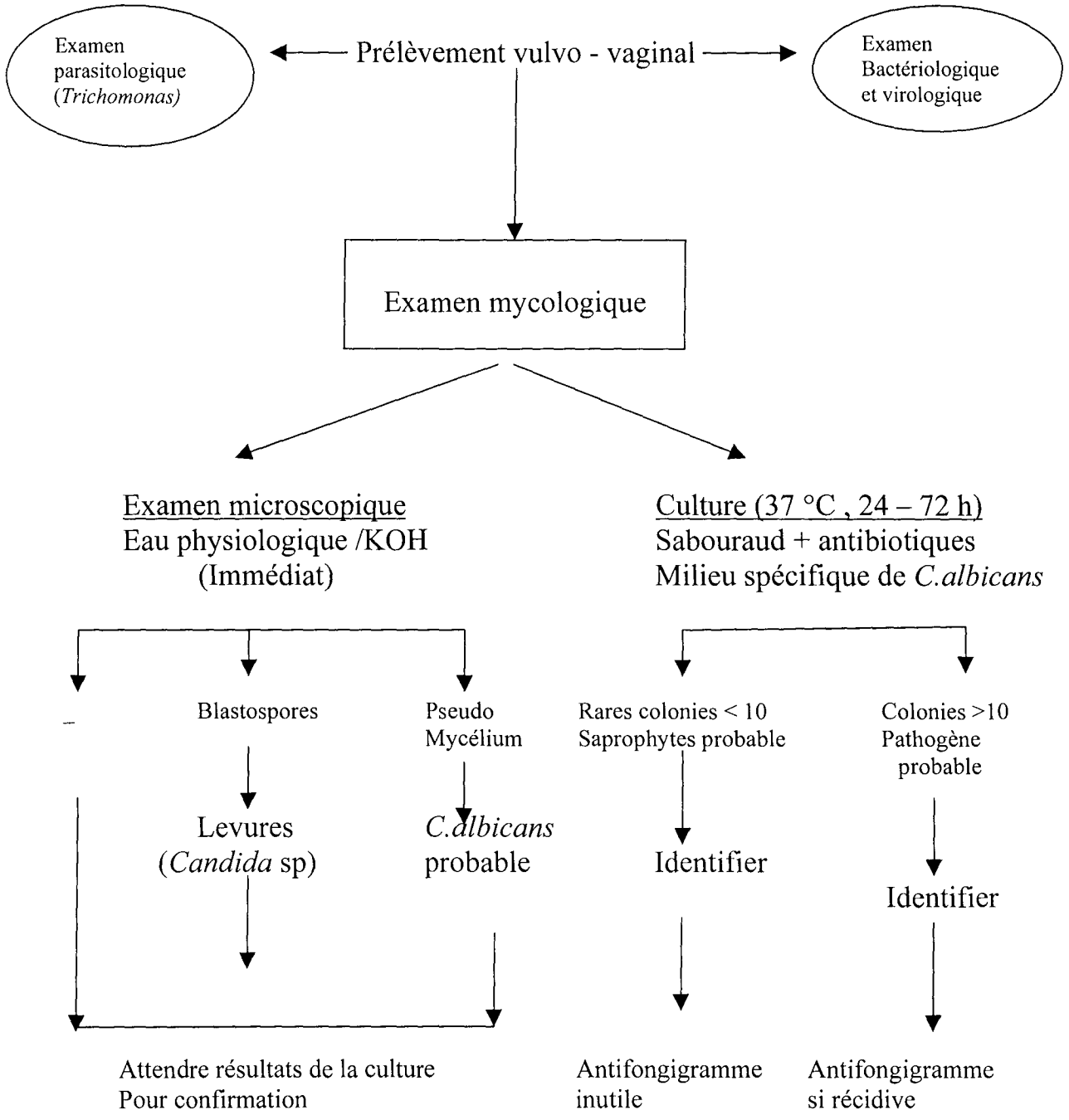
Une candidose vaginale peut être affirmée s'il y a :

- Présence de **signes cliniques** et de **symptômes** compatibles avec la maladie, associés à la présence à l'examen direct de blastospores et de **pseudomycélium** ou de blastospores seules avec culture objectivant **plus de 10 colonies à l'isolement.**

- Ou présence de signes cliniques et des symptômes compatibles avec la maladie avec un examen microscopique négatif mais une culture positive (plus de 10 colonies à l'isolement).

- Par contre, le diagnostic de vulvo-vaginite candidosique ne peut être retenu si l'examen direct est négatif, associé à une culture négative ou positive mais avec moins de 10 colonies à l'isolement.

Tableau 8: Démarche diagnostique d'une vulvo-vaginite candidosique (57) :



Deuxième partie :

De l'équilibre au déséquilibre : étiologies de la candidose vulvo - vaginale récidivante.

1. Etude du terrain d'action chez le sujet sain .

1.1 Rappel sur le cycle menstruel .

Sous l'influence des sécrétions estroprogestatives, la muqueuse vaginale subit des variations en fonction du cycle menstruel.
Un cycle menstruel chez la femme dure en moyenne 28 jours.

Ce cycle comporte 2 phases :

1.1.1 Phase folliculinique (42).

A la fin des règles, l'hypophyse sécrète une hormone (une gonadostimuline) qui provoque et stimule le développement et la maturation du follicule de De Graaf. Celui-ci élabore des oestrogènes qui déterminent une croissance rapide de l'endomètre.

Un des follicules qui se trouve à la surface de l'ovaire augmente de volume, fait saillie à la surface, mûrit, se rompt au bout de quelques jours. L'ovule est mis en liberté et est entraîné dans la trompe puis dans la cavité utérine.

En stimulant la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales, les oestrogènes provoquent un épaississement de l'épithélium qui atteint son plus fort taux en glycogène en période préovulatoire.

1.1.2 Phase lutéinique .

Dans le follicule, il se forme le corps jaune.
Les cellules du corps jaune secrètent la progestérone Cette dernière permet la différenciation de la muqueuse utérine (dentelle utérine).Elle modifie les sécrétions cervicales et l'état de la muqueuse vaginale avec l'apparition de cellules basophiles.

Si l'ovule a été fécondé, l'œuf se crée un nid dans la muqueuse utérine, le corps jaune persiste et la grossesse se poursuit.

Si l'ovule n'a pas été fécondé, le corps jaune cesse de fonctionner, s'atrophie. La menstruation se poursuit et un nouveau cycle recommence.

1.1.3 Variations de pH au cours du cycle .

Le pH vaginal devient presque neutre (pH 7) pendant la menstruation .
Dans les jours suivants, le pH diminue progressivement jusqu'aux alentours de 4 - 4 ,5 et s'y maintient jusqu'au 21^{e} jour de cycle.

Au cours de la grossesse, les sécrétions vaginales sont abondantes et le pH est à son taux le plus bas, entre 3,8 et 4,4.

1.1.4 Variations hormonales à la ménopause .

La ménopause s'accompagne d'une insuffisance oestrogénique qui provoque aussi d'importants remaniements dans la structure vaginale .
Les sécrétions s'amoindrissent, les parois s'amincissent, perdent leur élasticité, se fragilisent.

A plus long terme, le vagin s'atrophie. Le pH devient de moins en moins acide, supérieur à 6, provoquant une colonisation des bactéries moins acidophiles.
Le vagin a alors une très grande sensibilité aux infections bactériennes .

C'est ce pH qui protège les femmes ménopausées des candidoses.

1.2. La barrière cutanée (133).

Les cellules kératinisées de la peau constituent une barrière efficace contre la pénétration du champignon.
La muqueuse est plus fragile et est sensible à différents facteurs (hormonaux, pH, flore...).Le développement de la levure dépend directement de l'état immunitaire de l'hôte.

1.3 L'épithélium vaginal (5) .

Il comporte 3 couches : la couche cellulaire basale, la couche intermédiaire riche en glycogène et la couche superficielle.(40)
Sa teneur en glycogène dépend de l'activité oestrogènique.

Ce glycogène est utilisé, en compétition avec les bactéries pathogènes, pour le développement de la flore vaginale normale.

La fermentation du glycogène par la flore naturelle produit :
- de l'acide lactique,
- de l'acide acétique,
- des acides aliphatiques à courte chaîne .

Le pH vaginal est normalement stable aux alentours de 4 .
Ce pH acide est maintenu grâce au bacille de Döderlein présent dans la flore vaginale qui transforme le glycogène en acide lactique.

1.4 La flore vaginale .

1.4.1. Composition (5).

Elle est constituée de nombreux germes : 3 x 10^7 à 10^{10} / gramme de sécrétions.
Elle est dominée par le bacille de Döderlein (95% de la flore normale) associé à de nombreuses autres espèces. Ces bactéries vivent en étroite interdépendance et constituent un véritable écosystème.

Chez la femme indemne d'infection, le vagin héberge déjà 30 % de *Candida albicans* et bien d'autres germes qui ne deviennent pathogènes que dans certaines conditions.
Le bacille de Döderlein est un *Lactobacillus acidophilus* (bacille gram +), immobile, aérobie, saprophyte habituel du vagin.
Les autres germes rencontrés dans le vagin normal sont des aérobies (*Lactobacillus sp*) et anaérobies (*Bifidobactérium)* présents en quantité plus ou moins importante mais toujours minoritaire.

La composition de la flore vaginale varie en fonction de la période de la vie génitale de la femme :

- De la naissance à la puberté et après la ménopause, la flore vaginale est essentiellement constituée de germes d'origine cutanée et digestive (*corynébactérie, entérobactérie,bactéroïdes spp*...).

- A la puberté, l'imprégnation oestrogénique débutante s'accompagne de la colonisation progressive du vagin par une flore dominée par le bacille de Döderlein.

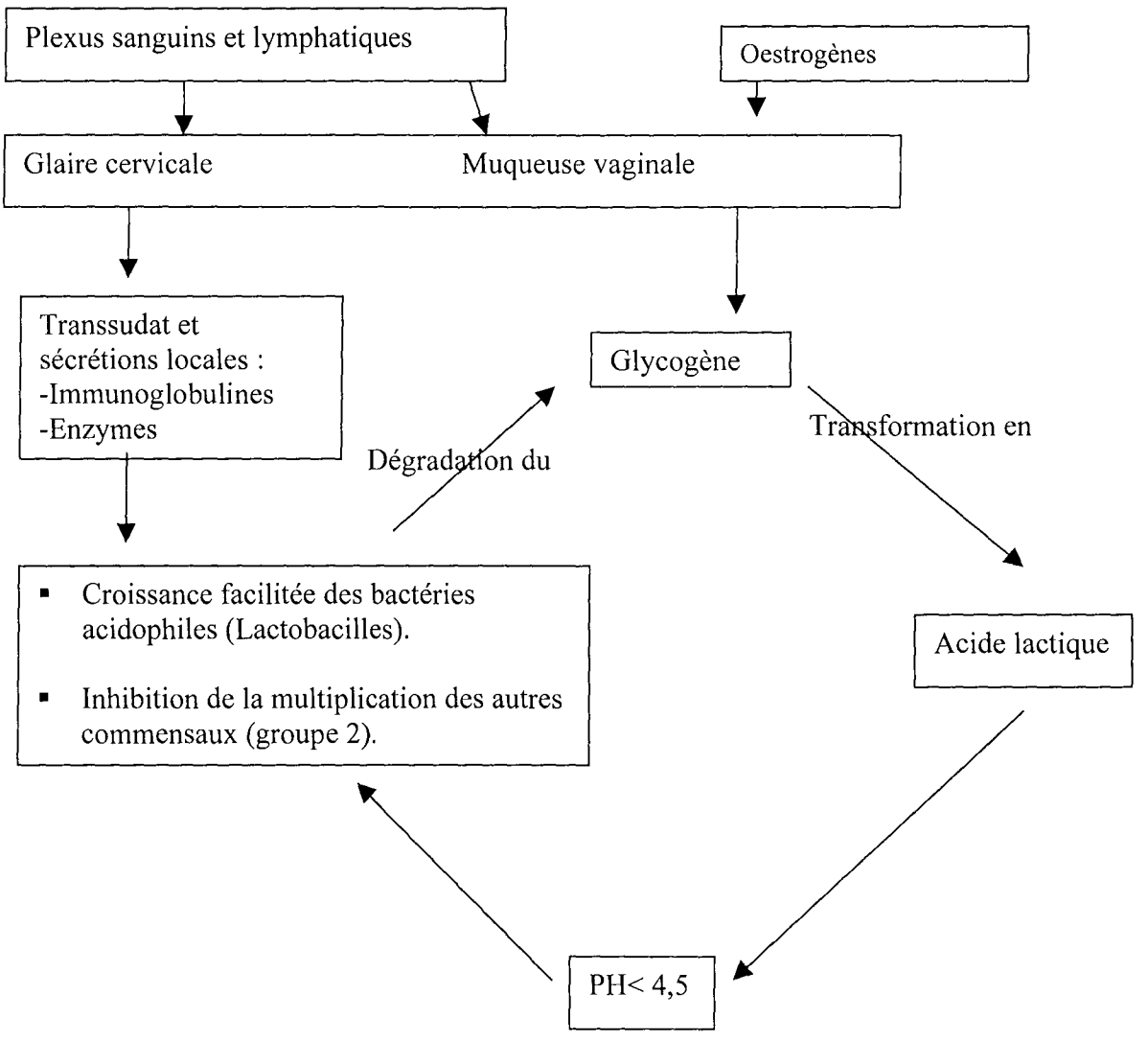
- Au cours de la grossesse, la richesse en glycogène de l'épithélium vaginal s'accroît considérablement. Cela entraîne une augmentation de l'acide lactique et donc par conséquent une augmentation de l'acidité

vaginale défavorable à la prolifération de différents agents infectieux excepté les levures.

Tableau 9 :Flore vaginale normale : fréquence des bactéries isolées du vagin chez la femme indemne d'infection (124) :

GROUPE 1 : 10^8 à 10^{12} bactéries par gramme de sécrétions	**Espèces bactériennes dont le portage est habituel (98 à 100 % des femmes) :** *Lactobacillus sp* (Bacilles de Döderlein) Corynebactéries Streptocoques et germes hémolytiques non groupables .
GROUPE 2 : $<10^4$ bactéries par gramme de sécrétions	**Espèces bactériennes dont le portage est fréquent (2 à 40 % des femmes) :** Streptocoques du groupe B et D Entérobactéries (*Escherichia coli, Proteus..*) Anaérobies (*Clostridium* sp, Bacteroides, *Mobiluncus*...) Staphylocoques vaginilis *Gardnerella vaginalis*, certaines Corynébactéries *Candida* Mycoplasmes (*Ureaplasma, Mycoplasme hominis* ...)
GROUPE 3	**Espèces bactériennes dont le portage est plus exceptionnel (0,2 à 2 % des femmes) :** Pneumocoques *Haemophilus influenzae* et *Haemophilus para influenzae* Streptocoques du groupe A

Tableau 10 :Physiologie vaginale et équilibre bactérien (98):



1.4.2.Fonctions de la flore vaginale .

1.4.2.1 Maintien du pH vaginal (7 ; 29) .

La production d'acide lactique par les bacilles de Döderlein entraîne le maintien d'un pH vaginal acide (**3,5 à 4,5**).
Le pH normal (4,5) n'est pas un pH antifongique mais un pH antibactérien..

C'est pourquoi, l'abaissement du pH vaginal favorise le développement des champignons lévuriformes donc de *Candida albicans* alors qu'il empêche la prolifération des autres germes pathogènes.

1.4.2.2 Compétition des flores normales et pathogènes .

Les lactobacilles entrent en compétition avec certains micro-organismes, pour le glycogène ou ses produits de dégradation et pour les récepteurs cellulaires.
Ils limitent ainsi la prolifération de *Candida albicans*, grand consommateur de glycogène.

1.4.2.3 Production de bactériocines (7 ; 32; 77 ;44).

Il est démontré que le bacille de Döderlein est secréteur de substances issues de son métabolisme (bactériocine mais surtout peroxyde d'hydrogène) capable d'inhiber la croissance de certaines bactéries.

De plus la présence dans les sécrétions vaginales de différentes substances douées d'une activité antibactérienne (lysozyme, lactoferrine, zinc, fibronectine, complément), constitue également un mécanisme de défense aspécifique de l'hôte.

1.5 Rappel sur la flore intestinale (55) .

1.5.1 Composition .

Tableau 11 :composition de la flore intestinale chez une personne saine(60) :

Flore dominante commensale (10^9 - 10^{11} / gramme de selles)	Bacilles gram – (bactéroïdes) Bacilles gram + (*Eubacterium*, *Bifidobactérium*...) Cocci gram + (*Peptostreptococcus*...)
Flore sous-dominante commensale (10^6-10^8 /g de selles)	*Enterobacter* *Streptococcus* *Lactobacillus*
Flore en transit (ne s'implante que si circonstances pathologiques)(10^5 /gramme de selles)	Enterobacteries (*Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*...) *Candida albicans*.

1.5.2 Effet de « barrière » intestinale (60 ; 43) .

C'est la capacité des nombreuses espèces qui colonisent le tube digestif, à s'opposer à l'implantation et à la multiplication de bactéries exogènes.
Les bactéries de la flore intestinale interagissent activement avec l'épithélium et le système immunitaire.

En ce qui concerne la colonisation des levures type *Candida albicans*, soit le passage se fait directement de l'anus vers le vagin, soit il y a passage des *Candida* de l'intestin vers la circulation sanguine.

On connaît deux mécanismes de translocation de *Candida albicans* de l'intestin vers la circulation lymphatique et sanguine:

- Lors de la digestion, soit les *Candida* passent de la lumière intestinale dans la circulation sanguine après avoir envahi les cellules de la muqueuse intestinale .

- Soit, les *Candida* sortent du tube digestif en s'infiltrant entre les cellules de la paroi intestinale et passent ainsi intacts dans la circulation .

2. Les facteurs non immunologiques favorisant les récidives.

2.1.Les facteurs intrinsèques, dits de terrain .

2.1.1 Facteurs physiologiques .

- LA GROSSESSE (35 ;44) :

La fréquence de *Candida albicans* est de 20 % au 1er trimestre, elle atteint 30 % au 2ème trimestre et près de 50 % au 3ème trimestre pour descendre à 9,5 % une semaine après la naissance.
Les infections fongiques sont surtout fréquentes entre le quatrième et le septième mois de grossesse.

Ce phénomène est du à la modification du métabolisme des hydrates de carbone et les stéroïdes d'origine ovarienne ou placentaire. En effet, au cours de la grossesse,

la **richesse** en **glycogène** de l'épithélium vaginal s'accroît considérablement, créant ainsi un milieu favorable à la prolifération de la flore lactique (glycogène transformé en acide lactique par le bacille de Döderlein) caractère dominant de la flore vaginale de la femme enceinte.
L'acide lactique généré entraîne une **acidité vaginale** très nettement favorable aux *Candida.*

La grossesse entraîne des modifications complexes du système immunitaire maternel, qui se traduisent par une diminution des défenses immunitaires, phénomène désigné par Weinberg en 1984 sous le nom de « syndrôme d'immunodéficience lié à la grossesse » .

En effet de nombreux travaux (40) ont fait état de l'activité immunosuppressive de la progestérone, des hormones polypeptidiques placentaires (hCG), de l'hormone lactogène placentaire (hPL) et de différentes glycoprotéines liées à la grossesse.

D'après ces travaux, on peut considérer que l'immunité humorale est peu ou pas modifiée au cours de la grossesse.
En revanche, il semble bien y avoir une diminution modérée de l'immunité à médiation cellulaire.

Le taux de candidoses gravidiques est élevé, mais les infections intra-utérines à *Candida* sont relativement rares (0,2 à 2%) . Elles résultent habituellement d'une ascension des levures à partir du vagin et de l'endocol, conduisant à une chorioamniotite fongique.
Les infections fœtales correspondant à un passage systémique de la levure qui se traduit le plus souvent par une candidose cutanée mais peut aussi se manifester sous forme de pneumonies ou de septicémies sévères chez les nourrissons de très faibles poids à la naissance .

Au moment de l'accouchement, la candidose vaginale de la mère peut provoquer l'infection du nouveau-né (2 à 6 % des cas) lors du passage de celui - ci au niveau vaginal.
Ces infections néonatales peuvent parfois être très graves car le sérum de ces enfants est dépourvu de facteurs sériques anti-candidiens et ces sujets sont immuno - incompétents (jusqu'à l'âge de 8 mois).

La candidose à *Candida albicans* des nouveaux-nés affecte la bouche mais aussi les voies respiratoires (bronchite capillaire asphyxiante), le système nerveux (méningite), les yeux(endophtalmie), les articulations(arthrite), et peut même être disséminée dans les cas les plus graves.

➢ PÉRIODE DU CYCLE MENSTRUEL :

- Rôle de la progestérone (79) :

Il a été constaté que chez certaines femmes, les épisodes mycosiques survenaient toujours au même moment dans le cycle et plus particulièrement, **en deuxième moitié de cycle**, lorsque la progestérone domine.

En effet, un excès de progestérone amplifierait l'expression des récepteurs membranaires lors de l'adhésion de *C.albicans* à la cellule hôte.

Elle a en outre un rôle favorisant l'invasion candidosique en réduisant l'immunité locale par une inhibition monocytaire.

- Rôle des oestrogènes (79 ; 40) :

Son rôle est discuté selon les auteurs.
Cependant, il a été démontré qu'un excès oestrogénique favorisait la formation des tubes germinatifs.
En effet, une proteine de *C. albicans* capable de se fixer sur le 17 Beta oestradiol a été isolée.

➢ LE STRESS (67):

L'état de stress pourrait jouer un rôle favorisant au cours des CVVR.
Qu'il s'agisse d'un stress physique (fatigue, surmenage...) ou psychique (surmenage intellectuel, soucis..), il peut entraîner l'augmentation de la sécrétion de **β-endorphines** (106) (surtout en période d'ovulation) avec pour conséquence :

- une augmentation des PGE2 (augmentation de la production des tubes germinatifs).

- une baisse de l'interféron gamma (dont le rôle est antibactérien et antimycosique).

Le stress entraîne donc une production de bêta - endorphine qui aggrave les désordres immunitaires locaux et favorise la filamentation de *Candida albicans.*
Cet auto - entretien par un phénomène de stress peut justifier une prise en charge psychologique du problème

2.1.2 Facteurs génétiques (16 ; 63 ; 87) .

Des études ont recherché une relation entre le phénotype ABO Lewis et l'apparition de CVVR chez une personne .
Le système ABO Lewis est un système de groupes sanguins érythrocytaires.
Un système de groupe se définit par les antigènes présents sur les hématies.
Les antigènes Lewis sont présents dans la salive et dans le plasma.
Il existe deux types d'antigènes Lewis : a et b .
Une fréquence plus élevée de type ABO Lewis « non agglutinant les hématies » chez les femmes atteintes de CVVR a été constatée.
Cela supposerait un lien entre les récidives et le terrain génétique de la personne .
Mais pour le moment, il n'y a pas de certitude.

2.1.3. Facteurs pathologiques .

➢ DIABÈTE (100 ; 11):

Le diabète est souvent cité comme prédisposant à la candidose vaginale.
Mais peu d'études parlent de la flore lévuriforme génitale des femmes diabétiques.
Cependant, beaucoup de femmes diabétiques se plaignent de prurit vulvaire.

Le diabète favorise en effet le développement des infections à *Candida* par un triple mécanisme :

- Une hyperglycémie : elle induit une grande production d'acide lactique dans le vagin, instaurant un pH hyper acide, idéal pour le développement de *Candida albicans.*

- Une hyperhidrose : transpiration anormalement abondante. Or l'humidité est également un milieu favorable au champignon.

- Une diminution de l'activité phagocytaire des polynucléaires et de leur pouvoir de digestion des *Candida* .

C.albicans se développe donc très bien sur des mileux enrichis en glucose. L'hyperglycémie est donc un facteur favorisant des candidoses. Nous verrons l'importance de l'alimentation dans la troisième partie p103.

Devant une mycose vaginale récidivante, il n'est pas inutile de s'enquérir auprès des patientes, d'éventuels antécédents familiaux ou personnels de diabète et de recourir à des tests, tels que la glycémie à jeun ou l'hyperglycémie provoquée.

➢ LE SIDA (13) :

Comme nous l'avons vu en première partie, le SIDA est une maladie qui favorise la survenue de pathologies opportunistes et par conséquent de mycoses.

➢ TROUBLES NUTRITIONNELS (40 ; 10):

Les carences vitaminiques peuvent être à l'origine d'une immuno - dépression responsable de mycoses. Il peut s'agir :

- D'une dénutrition par carence en **vitamine A et C** et vitamines du groupe **B.**

- D'un **excès de glucides** dans l'alimentation et surtout une suralimentation glucidique digestive et parentérale.
  Les solutions sucrés pour infections intraveineuses sont ainsi plus facilement contaminées.

- Une carence en fer.

- Un **déficit en zinc** plasmatique (10).
  On a émis l'hypothèse que la teneur en zinc avait une incidence sur la capacité à résister aux infections fongiques .
  Une étude a comparé le taux en zinc dans le sérum et dans les sécrétions cervico – vaginales chez des femmes souffrant de CVVR (38).
  D'après cette étude, il n'y aurait pas de corrélations entre ces deux taux..
  Un déficit en zinc ne serait donc pas un facteur de risque pour les récidives.

2.1.4 Facteurs de recontamination endogène .

➢ RECONTAMINATION PAR L'ENDOMÈTRE (126; 111; 134):

Une étude menée par Tasdemir (126) a démontré que l'endomètre n'était pas un réservoir pour *Candida albicans*.

En effet, 25 femmes sujettes aux candidoses chroniques se sont prêtées à cette étude et on a réalisé des cultures à partir de leur endomètre. Seulement 2 personnes avaient une culture positive à *Candida albicans*.

L'infection de l'endomètre est donc une cause peu probable des récurrences .

➢ RECONTAMINATION PAR UN FOYER INTESTINAL (43; 116):

Pour qu'il y ait un essaimage des *Candida* à partir de l'intestin, il faut qu'il y ait une certaine concentration de *Candida*.
Cependant, lorsque les barrières immunitaires sont altérées, il peut y avoir, même avec des quantités minimes, un passage de la barrière intestinale.

Le rôle du « **réservoir** » intestinal a souvent été invoqué.
En effet, on a constaté qu'au cours des CVVR, *Candida* est retrouvé à la fois dans le vagin et le rectum chez 69 à 100 % des patientes.

Pour certains auteurs, ce foyer intestinal expliquerait les récidives et ils préconisent la stérilisation de ce foyer.

Cependant, des *Candida* sont retrouvés dans les selles de plus de 60 % des sujets normaux et une étude contrôlée n'a établi aucune corrélation significative entre la positivité des cultures rectales et les récidives de CVV.

En outre, le traitement du foyer digestif ne réduit pas de manière significative la fréquence des récidives des CVV.

L'intérêt d'un traitement antifongique digestif au cours de CVVR est donc pour le moins discutable.La quantité de levures présentes joue un rôle plus important que le portage.

➢ RECONTAMINATION PAR ÉRADICATION INCOMPLÈTE DU *CANDIDA ALBICANS* DANS LE VAGIN APRÈS TRAITEMENT :

- L'échec du traitement peut être du à la **virulence** de la souche de levure responsable (45):
  En effet, la virulence des levures pathogènes (liée à leur capacité d'adhésion, de filamentation, et d'élaboration de métabolites et d'enzymes protéolytiques) diffère selon les espèces et à l'intérieur d'une même espèce, selon les souches (43) et cela peut expliquer l'efficacité relative du traitement.

- Ou l'échec du traitement peut être du à un phénomène de **résistance** aux antifongiques (37 ;83) :

  Depuis 1990, des échecs cliniques de traitements antifongiques systémiques azolés sont de plus en plus observés. Ces résistances sont surtout observées pour des *Candida* non *albicans (tropicalis ou glabrata)* (118 ;113).

Selon Dupont B, le phénomène de **résistance (37)** peut être du à :

- Une résistance naturelle ou acquise de la levure (mutation chromosomique qui entraîne la synthèse d'enzymes qui détruisent les molécules antifongiques).

- Une mauvaise pénétration du médicament ou une biodisponibilité faible au niveau du site infectieux .
  Exemple :diminution de la perméabilité de *Candida albicans* au fluconazole.

- Une dose d'antifongique insuffisante (115).

- Une malabsorption « per os ».

- Des interactions médicamenteuses (inactivation enzymatique, catabolisme accéléré).

Tableau 12 : Spectre des différents azolés (89) :

Organisme	miconazole	kétoconazole	fluconazole	itraconazole
C.albicans	+	+	+	+
C.tropicalis	+	-	+	+
C.krusei	+	+	-	+
C.glabrata	+	+	+/-	+

+ : sensible
- : résistant
+/- : variable selon la souche.

Des expériences ont montré que la diminution de sensibilité aux antifongiques peut contribuer à des rechutes fréquentes.

2.2 Facteurs extrinsèques .

2.2.1 Facteurs thérapeutiques .

➢ ANTIBIOTIQUES (37 ; 35 ; 40):

Qu'ils soient actifs sur les germes aérobies (large spectre : tétracycline ou ampicilline), ou sur les germes anaérobies (clindamycine, lincomycine, céphalosporine de troisième génération), les antibiotiques favorisent la prolifération du *Candida.*

En effet, ces antibiotiques éliminent une grande partie de la flore intestinale saprophyte et suppriment de ce fait l'inhibition relative qu'elle exerce sur le développement du *Candida.*

Des statistiques faites par Drouhet et Dupont comptabilisent 3 à 5 colonies de *C.albicans* par boite de Pétri après étalement d'un écouvillon de matières fécales sur milieu de Sabouraud chez un sujet sain non traité par antibiotiques, chiffre qui passe à 100 colonies par boite de Pétri chez des sujets traités par antibiotiques.
Les antibiotiques par voie orale, ou même parentérale, favorisent la prolifération du champignon par :

- **Une action indirecte** s'exerçant par les modifications de la flore intestinale , avec une considérable réduction de celle-ci avec pour conséquence :

  - Disparition d'organismes vivants concurrents .

  - Manque de sécrétion par certaines bactéries *(B.subtilis,Lactobacillus acidophilus)* de substances inhibitrices de la multiplication des *Candida* .

  - Carences provoquées en vitamines du groupe B, notamment B1, B2 et B6, à la synthèse desquelles participe la flore du tractus digestif et dont la carence favorise le développement du *Candida*. .

  - Inhibition de l'activité candidacide des neutrophiles (cas des aminoglycosides) .

  - Inhibition de la migration des neutrophiles vers les foyers d'infection (cas de l'amphotéricine B).

- **Une action directe**, s'exerçant soit localement par un phénomène d'irritation des muqueuses (muqueuses digestives, muqueuses génitales), soit de façon générale par inhibition des réactions immunologiques (synthèse des anticorps) et ralentissement de l'activité phagocytaire.

Les antibiotiques peuvent également, par une action directe sur le champignon favoriser la transformation des levures en filaments (plus pathogènes).

➢ TRICHOMONACIDES :

Fari (45) a montré l'existence et la fréquence des candidoses vaginales après emploi des trichomonacides ou de dérivés du nitro - imidazole (métronidazole, nimorazole, tinidazole) .

En effet, leur action est essentiellement anti-anaérobie. De plus, on a démontré que les trichomonacides sont de puissants inhibiteurs de l'immunité cellulaire.

➢ LES CONTRACEPTIFS ORAUX (34 ; 92) :

Après des discussions passionnées et contradictoires, il semble que l'on puisse retenir les conclusions de Diddle, qui a constaté que les oestro – progestatifs ne sont un facteur important de mycose vaginale chez les femmes qui ont pris de façon continue une contraception orale pendant quatre ans ou plus. L'hyperoestrogénie agit en augmentant, dans la muqueuse vaginale, le taux des groupes disulfures (S-S), le glycogène et en fixant *C. albicans*.

Les pilules à base de progestérone et les composés oestro – progestatifs favoriseraient les mycoses, mais l'usage des pilules mini – dosées ne semble pas influer sur la fréquence des mycoses.

➢ CORTICOÏDES ET IMMUNOSUPRESSEURS (7 ; 109) :

Il est admis que c'est l'immunité cellulaire qui est la plus impliquée dans la barrière anti-*Candida.*
Par conséquent, tous les **dépresseurs de l'immunité cellulaire** constituent un second groupe d'agents exogènes susceptibles de provoquer des candidoses vaginales .
Les immunosuppresseurs comme l'azathioprine, le cyclophosphamide, le méthotrexate et la ciclosporine favorisent les candidoses.
Les corticoïdes favorisent la fixation des *Candida* :
C.albicans possède une proteine cytoplasmique de PM 43 kD capable de se fixer aux corticostéroïdes.
De plus, les corticoïdes agissent sur la suppression d'une lymphotoxine TNFα (Tumor Natural Factor alpha) qui est nécessaire à l'activation des macrophages .

➢ LE TAMOXIFÈNE (114) :

C'est un anti – cancéreux oestrogénique.
Une étude a mis en évidence la responsabilité du tamoxifène utilisé à long terme comme facteur de risque des mycoses récidivantes chez les femmes ménopausées.

➢ TRAITEMENT ANTIFONGIQUE INADAPTÉ (40):

Le traitement peut s'avérer insuffisant en raison de :

- La nature du médicament utilisé qui peut différer par son activité antifongique propre et par son action sur les défenses immunitaires de l'hôte.

- La voie d'administration choisie : en effet, différents auteurs ont signalé des taux plus élevés de récidive dans les cas de traitements uniquement locaux, ce qui laisse supposer que chez ces patientes la prolifération de *Candida albicans* au niveau intestinal joue un rôle important .

- La **durée de traitement** : les traitements courts entraînent des taux plus élevés de récidive, mais l'observance est meilleure avec ce type de traitement .

2.2.2 Les facteurs mécaniques .

➢ DISPOSITIFS INTRA-UTÉRINS (DIU) (106 ; 11):

Une étude (92) montre que les CVV sont plus fréquentes chez les femmes porteuses d'un **stérilet.**
La présence d'un DIU induirait des modifications de l'écologie cervico-vaginale favorables au développement des *Candida.*
En effet, l'examen microscopique des fils de DIU de femmes atteintes de CVVR met en évidence un enchevêtrement de filaments mycéliens.
Ce phénomène favorise sans nul doute les récidives.

➢ LES RAPPORTS SEXUELS (92 ; 117):

Les rapports sexuels pourraient être en cause dans les rechutes s'ils sont fréquents ou espacés et intenses.
En effet des **microtraumatismes** de la muqueuse vaginale pourraient être tenus responsables de ces CVVR post-coïtales (62).

L'hypothèse d'une **allergie au sperme** susceptible de favoriser les poussées de CVV demande à être vérifiée.
Il a en effet été constaté des réactions allergiques dues aux composants du fluide séminal, aux médicaments pris par les partenaires masculins en automédication et se trouvant dans le sperme.

Il semblerait que les IgE présents dans le sperme réagissent aux composants du fluide vaginal.
Cela laisserait donc penser que l'homme peut introduire les IgE qui, une fois transférées dans le vagin de la femme, entraînent chez elle l'apparition des symptômes .

La responsabilité du partenaire n'est pas totalement élucidée :
Il est vrai que les prélèvements balano-préputiaux sont 4 fois plus souvent positifs chez les partenaires de femmes infectées que chez les partenaires de femmes non infectées.

De plus, dans la plupart des cas, les partenaires sont porteurs de souches de *Candida* identiques.
En effet, une étude menée par Spinillo (117) portant sur 125 femmes, a permis d'identifier une souche de *Candida* identique au niveau buccal chez 36 % des patientes et au niveau rectal chez 44%. Leur partenaire était également porteur de la même souche au niveau oral et au niveau séminal .

Cependant, l'utilisation de préservatifs et le traitement antifongique simultané du partenaire ne sont, en règle générale, d'aucun secours dans la prévention des récidives de la CVV.

Le partenaire sexuel n'est donc pas un facteur prépondérant dans l'explication des récidives..

➢ LES HABITUDES VESTIMENTAIRES (92) :

Les sous-vêtements en tissu synthétique sont souvent incriminés. Pourtant, le port des sous-vêtements en coton ne diminue en rien le fréquence des récidives des CVV.

➢ LES TAMPONS HYGIÉNIQUES :

L'utilisation de tampons hygiéniques ne prédisposerait pas aux candidoses.
Il est cependant important de respecter certaines règles d'hygiène (cf p110)

Tableau 13 :Les facteurs favorisants (128) :

Prouvés :

Extrinsèques

- Stérilet (+++) : ablation et mise en culture. Tout stérilet laissé en place plus de 24 mois est un facteur favorisant
- Antibiothérapie : arrêt et traitement antimycosique préventif
- Corticothérapie générale
- Corticothérapie locale (+++)
- Psychotropes, trichomonacides, radiothérapie, chimiothérapie

Intrinsèques

- Grossesse
- M.S.T. (Trichomonas, Condylomes)
- Dermatoses vulvaires
- Diabète sucré (rare) : à équilibrer
- Déficits immunitaires primitifs ou secondaires
- NB : dans le S.I.D.A., les C.V.V. sont très rares alors que les candidoses buccales sont très fréquentes. Pourquoi ?

Discutés :

Contraception orale → Arrêt rarement justifié

Colonisation du tube digestif → La décontamination n'évite pas les récidives

M.S.T.

- Le portage masculin serait dû à une transmission passive du C. albicans durant les rapports. Le traitement du partenaire n'évite pas les récidives
- Chez la femme : à ne traiter qu'en cas de signe clinique.

Endocrinopathies → Hypothyroïdie, hyper ou hypoparathyroïdie, maladie d'Addison, maladie de Cushing

Facteurs mécaniques → Port de jean, tampon, excès de toilette locale, eau des piscines : à éviter

3.Physiopathologie des récurrences.

3.1. Contribution de la levure à la récurrence.

3.1.1. Le dimorphisme .

C'est la particularité de pouvoir exister sous deux morphologies différentes : levures et filaments :

- La forme levure (blastospore) est peu pathogène.

- Par contre, la forme hyphale ou filamenteuse dérivant des blastospores par formation de tubules est dotée d'un très important potentiel d'envahissement muqueux.
  Des études in vivo (49), chez l'animal ont montré qu'un mutant non germinatif de *Candida albicans* était incapable de provoquer la vaginite expérimentale à *Candida.*
  La filamentation renforce l'adhérence de *Candida albicans* à l'épithélium vaginal .
  Après avoir pénétré l'épithélium, ces filaments secrètent des toxines parmi lesquelles la gliotoxine qui est responsable de l'inflammation locale. (7)

Observations :

- Des modifications in vivo au niveau des antigènes de surface de *Candida albicans* ont été constatées (49).
  Les marqueurs antigèniques ne sont ainsi plus reconnus par les cellules du système immunitaire.

- Des modifications structurelles au cours du dimorphisme ont également été observées, notamment au niveau des mannoprotéines de surface (91).
  Ce phénomène peut entraîner un phénomène de masquage (26) des sites de reconnaissance antigèniques.

Le dimorphisme permettrait donc à des souches de *Candida albicans* d'une part d'échapper au système immunitaire, pendant un certain temps, lui laissant ainsi la possibilité de proliférer, d'autre part de former des tubes germinatifs dotés d'un pouvoir pathogène fort.

3.1.2 Capacité d'adhérence .

L'**adhérence** est la première étape de la prolifération bactérienne.
La capacité d'adhérer est nécessaire pour que la levure puisse persister dans le tractus digestif, sinon, *Candida albicans* serait passivement éliminé par les sécrétions digestives, le péristaltisme.
Candida albicans a une capacité d'adhérence supérieure à celles des autres espèces, c'est ce qui explique sans doute sa plus grande virulence (36).

Les *Candida* se fixent d'abord aux cellules épithélialesmais ils sont capables aussi de se fixer aux cellules endothéliales. Puis on observe une internalisation du champignon dans la couche endothéliale, avec une préférence pour les tubes germinatifs et les blastospores (106).

- Adhérence aux cellules épithéliales (109):

  A la surface des cellules épithéliales se trouvent de nombreux groupements glucidiques (N acétyl glucosamine, fucose).
  L'adhérence de *Candida albicans* se fait par les mannoprotéines de surface de *Candida albicans.*
  On observe donc ici des liaisons protéines – polysaccharides.

- Adhérence aux cellules endothéliales :

  La reconnaissance et l'adhésion des cellules endothéliales se fait par un récepteur présent à la surface de *Candida albicans* s'apparentant à la famille des **intégrines**. C'est un récepteur de type CR3 qui permet de former des liaisons protéines – protéines avec l'endothélium.

Les récepteurs d'adhérence des cellules fongiques s'apparentent à la famille des intégrines .
Ces intégrines sont des molécules protéiques ou lipidiques à la surface du champignon.
Les récepteurs membranaires de ces intégrines sont situés sur la muqueuse vaginale.
Candida albicans exprime des récepteurs aussi bien pour des protéines circulantes tel le fibrinogène ou la fibronectine que pour des composants insolubles de la membrane basale.
Ces récepteurs sont des facteurs d'adhérence et parfois de pathogénicité de la levure pour son hôte.

Les récepteurs de *Candida albicans* :

- *Les **mannoprotéines** de surface (109 ;26 ;127) :*

Parmi ces intégrines, les mannoprotéines à la surface du champignon exerceraient une activité de type lectinique vis à vis des résidus sucrés (fucose et N acétyl glucosamine) de la surface des cellules épithéliales.
Les lectines sont des substances qui reconnaissent spécifiquement certains sucres et se lient à eux.
En effet la présence de glucose et une température optimale (37°C) augmentent l'expression des intégrines fongiques favorisant ainsi l'adhésion de *Candida albicans* aux récepteurs des cellules hôtes.(109)

- *Des récepteurs pour une sous – unité du complément (52):*

Le complément est un constituant majeur de la défense de l'organisme contre toutes sortes d'agents extérieurs susceptibles de pénétrer dans l'organisme.
Ainsi, un récepteur CR3 like pour le C3bi a été mis en évidence à la surface de *Candida albicans*.
Il possède des propriétés et une structure analogues au récepteur des cellules de mammifères.
Ce récepteur intercepte le fonctionnement du système immunitaire. En effet, la fixation de la fraction C3bi sur le récepteur du champignon CR3 like supprime une défense importante de l'organisme .

- *Des récepteurs pour le **fibrinogène** :*

Le fibrinogène est la deuxième protéine plasmatique après l'albumine.
Son rôle est multiple et survient dans la chronologie de la réaction inflammatoire.
La fixation du fibrinogène sur *Candida albicans* a été bien étudiée (103), mais son rôle dans la pathogénie de *Candida albicans* n'est pas démontré.

- *Des récepteurs pour la fibronectine (95) :*

Plusieurs travaux ont montré la présence d'un récepteur pour la fibronectine sur *Candida albicans*.
L'expression de ce récepteur est modulée par la chaleur (augmente à 37 °C).
La modalité de fixation de *Candida albicans* est différente selon que la fibronectine est soluble ou fixée.

- *Des récepteurs pour la laminine (12) :*

Des récepteurs pour la laminine ont également été décrits à la surface de *Candida albicans*.
Leur rôle n'est pas encore connu.

3.1.3 Pouvoir toxinogène et sécrétion d'enzymes.

Une fois que les tubes germinatifs ont pénétré dans les couches superficielles de l'épithélium vaginal, ils émettent des filaments.
Comme nous l'avons cité plus haut, ces filaments constituent les formes vraiment invasives et sécrétent des toxines .

- *Candida albicans* sécrète 79 toxines connues (36). Ces toxines perturbent le système immunitaire qui, peu à peu, est débordé.

- Une activité **endotoxine**-like a été démontrée dans les glycoprotéines de parois de champignons pathogènes (*Candida albicans, Aspergillus*) (57).Ces substances pourraient avoir un rôle pyrogène et intervenir dans les phénomènes de nécrose et d'hémorragie, mais elles ont des effets moins puissants que les endotoxines bactériennes.

- *C.albicans* posséderait une activité hémolytique qui pourrait servir à acquérir le fer qui lui est nécessaire, à partir des hématies lysées.(84)

- Une exotoxine analogue à la **gliotoxine** produite par *Aspergillus fumigatus* a été également découverte, mais son rôle est mal connu.

- **La protéinase acide** (C.A.P) et la phospholipase produite par *Candida albicans* sont des agents intervenant dans la pathogénicité du champignon (57 ;121 ;71).

  Une étude a montré que les concentrations de protéases dans les isolats vaginaux des femmes à candidose vaginale aiguë étaient 1.7 fois plus élevées que celles des souches de femmes définies comme porteuses asymptomatiques (49).

En effet, il a été montré que l'activité protéasique entraîne une augmentation de l'adhérence de *Candida* au tissu hôte et facilite l'envahissement de la muqueuse.

Ces enzymes protéolytiques peuvent aussi hydrolyser les immunoglobulines protectrices (57). Elles sont susceptibles de scinder plusieurs protéines dont certaines jouent un rôle important dans les défenses de l'organisme (notamment les IgE et les IgA).

Ainsi, la production de protéinase acide par *Candida albicans* s'avère être un élément fondamental de la colonisation, la pénétration, l'invasion de l'épithélium vaginal par *Candida albicans* (25).

- La **protéine de choc thermique (HSP)** de 90 Kd produite par *Candida albicans* jouerait également un rôle dans la pathogenèse des infections à *Candida* en se liant aux protéines sériques et en entraînant leur dysfonctionnement (49).
  Par exemple, en les empêchant d'interagir avec les autres protéines.
  La présence de cette protéine pourrait être le signe que le milieu vaginal est perturbé même en l'absence de symptômes (55).

3.1.4 Variabilité de *Candida albicans*.

- **Variabilité morphologique** :

Nous l'avons vu avec le dimorphisme et l'étude morphologique du champignon.

- **Variabilité phénotypique** :

En effet, selon l'origine de la souche de *Candida albicans*, on obtient des colonies différentes W (white) ou O (opaque).

- **Variabilité structurelle** :

Nous l'avons vu avec l'étude des protéines de surface et notamment des mannoprotéines .

- **Variabilité en fonction du site de prolifération** :

En effet, il a été montré qu'une souche non virulente par voie systémique peut exprimer un pouvoir pathogène au niveau de la muqueuse vaginale (106).

Nous pouvons donc conclure que grâce à sa variabilité, *Candida albicans* est doué d'un fort pouvoir d'adaptation qui lui permet de résister aux conditions les plus difficiles et peut expliquer sa grande résistance au système immunitaire de l'hôte.

3.2. Facteurs de défense de l'hôte .

L'infection par *Candida albicans* peut être à la fois cause et conséquence d'un affaiblissement du système immunitaire chargé de la défense de l'organisme.
Il existe deux formes principales de défense immunitaire : cellulaire et humorale.

3.2.1. Rappel immunologique (123).

3.2.1.1 Les lymphocytes :

Les lymphocytes interviennent dans les deux phases de la réponse immunitaire, **humorale et cellulaire.**

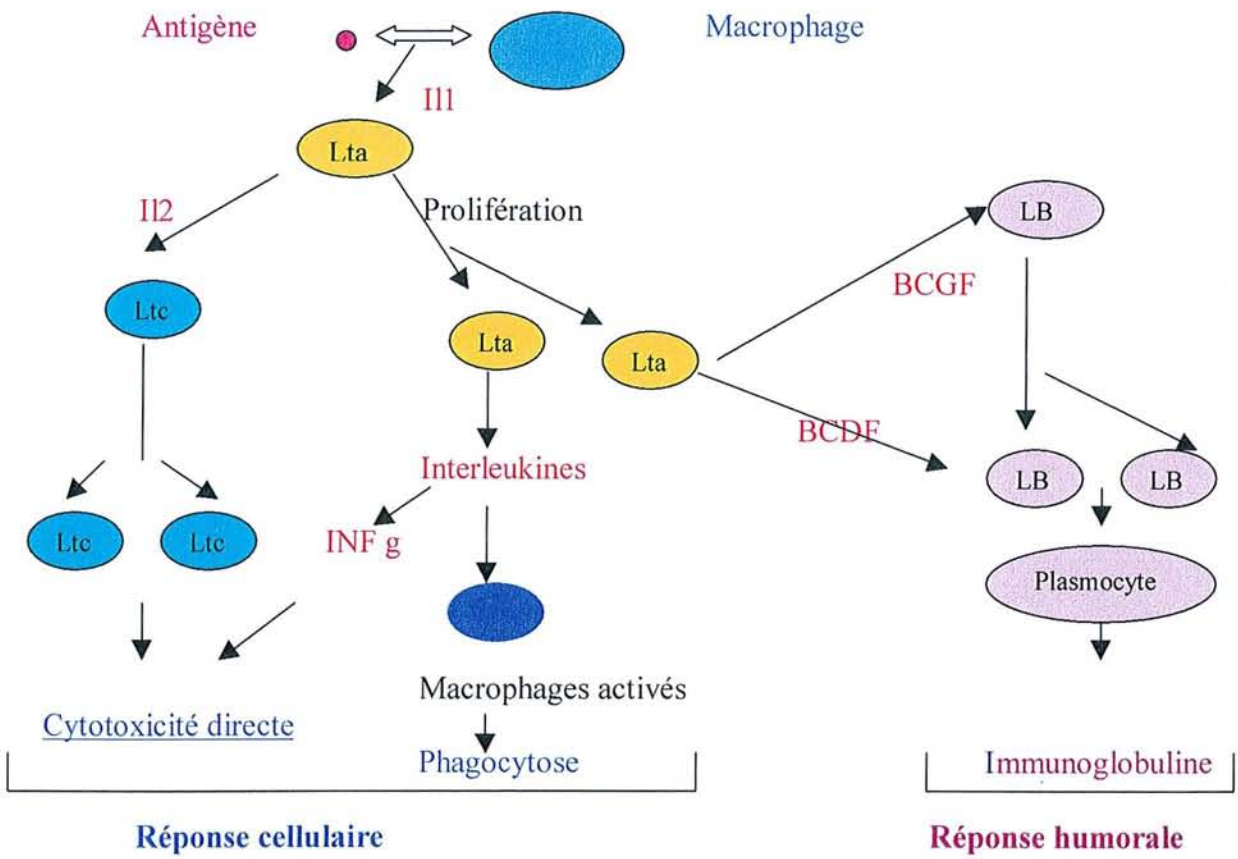
Les antigènes sont présentés aux lymphocytes par les cellules présentatrices de l'antigène : les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de Langerhans.

Les cellules du système immunitaire coopèrent les unes avec les autres pour la production d'une réponse humorale (production d'anticorps par les lymphocyte B) et d'une réponse spécifique de l'antigène (lymphocyte T auxilliaire ou helper, lymphocyte cytotoxique).
Ces interactions se font par contacts cellulaires ou par des messagers chimiques : les **cytokines.**

Tableau 15 :les cytokines (65 ;69 ;109)

Les cytokines	Fonctions
Interferon gamma (INF γ)	❑ Potentialise l'action candidacide des macrophages. ❑ Protège les cellules épithéliales contre la dégradation par *Candida.* ❑ Inhibe la formation des tubes germinatifs. ❑ Augmenterait la migration et la capacité d'adhérence des polynucléaires neutrophiles.
Interleukine 1 (Il 1)	Augmenterait l'expression des adhésines de surface.
Interleukine 2 (Il 2)	Action sur les LT activés et sur les cellules NK (Natural Killer).
Interleukine 4 (Il 4)	Favorise le passage des lymphocytes B à la synthèse des Immunoglobulines E (IgE).
Interleukine 8 (Il 8)	« Neutrophil activating factor »
Prostaglandine E2 (PGE2)	Augmente la formation des tubes germinatifs de *Candida albicans.* Inhibe la production de cytokines de type IL2

Tableau 14 :Réponse lymphocytaires aux stimulations antigéniques(123) :



Lta :lymphocyte auxilliaire
Ltc :Lymphocyte cytotoxique
Il : Interleukines

BCGF :Facteur de croissance des LB.
BCDF :Facteur de différenciation des LB.
INFg :Interféron gamma

3.2.1.2 Immunité cellulaire (109 ; 40).

Les antigènes pariétaux de *Candida albicans*, en particulier un polyoside pariétal de *Candida,* le mannane déclencherait une stimulation de lymphocytes T.

Quand tout se passe bien, ces derniers sécrétent des lymphokines, provoquant dans un premier temps l'attraction chimiotactile des monocytes en circulation (macrophage et cellules présentatrices de l'antigène).

Dans un second temps, les macrophages phagocytent les levures.
La phagocytose, qui est une réponse cellulaire non spécifique, permet d'éliminer le *Candida albicans*, que ce soit sous sa forme levure ou filamenteuse.

Les macrophages digèrent les levures à l'aide des enzymes hydrolase acide et peroxydase contenues dans leurs lysosomes.
Les macrophages sont secondés par les interférons gamma qui augmentent leur capacité à ingérer ou à tuer les *Candida albicans* .

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) possèdent une enzyme (la myéloperoxydase), qui, en présence de H2O2 et d'anions halogénés, provoque l'halogénation des protéines de *Candida.*
Les PNN ont un rôle déterminant de défense de l'organisme contre le développement de *Candida albicans*.
Les fongémies de patients neutropéniques mettent bien en évidence ce rôle déterminant (86).

3.2.1.3.Immunité humorale :

Sur le plan de l'immunité humorale, *Candida albicans* se soustrait aux mécanismes de défense grâce à son dimorphisme.
Sur le plan des cellules immunitaires, il a été constaté que seules les femmes présentant des déficits en cellules médiatrices du système immunitaire et non en anticorps, étaient plus sujettes aux CVVR (79).

Il n'y aurait donc pas de lien direct entre un déficit de l'immunité humorale et une infection à CVVR.

Aujourd'hui, on pense que c'est avant tout une baisse d'immunité à médiation cellulaire locale qui semble être impliquée dans les candidoses vaginales à répétition.

3.2.2.Déficits immunitaires au niveau local (49 ; 109) .

Observations 1 :

Des femmes à CVVR ont été analysées du point de vue immunologique à la fois pendant les épisodes aigus de la CVVR et pendant les périodes de rémission sans infection.
La prolifération des lymphocytes induite par les antigènes de *Candida* et la production de lymphokines de type Th1 (Il2 et INF γ) n'était pas différente, qu'il s'agisse des femmes du groupe témoin positif ou des patientes à CVVR asymptomatiques et à cultures négatives pendant les périodes de rémission.

Observations 2 :

La plupart des femmes à réceptivité cutanée réduite à l'antigène candidien pendant les épisodes de CVVR ont retrouvé une réactivité cutanée normale peu après un traitement efficace de leur vaginite.

Observations 3 (49) :

Les femmes à CVVR sont rarement réceptives à la candidose buccale ou oesophagienne, alors que les femmes à candidoses cutanéo – muqueuse chroniques (CCM) ne sont pas d'habitude réceptives à la CVV .

Résultats :

On peut donc supposer que la réduction de réactivité cutanée pendant les épisodes de CVVR est transitoire et probablement le résultat de l'infection plutôt qu'un facteur prédisposant à la vaginite récurrente.
La CVVR ne serait donc pas la conséquence d'une immunité cellulaire détériorée .Il s'agit plutôt d'un problème local.
Ainsi une diminution ou une altération de l'immunité cellulaire de la seule muqueuse vaginale permettrait à de petits nombres de *Candida* de proliférer .

Il existe deux mécanismes possibles de réduction ou de perte de l'immunité cellulaire protectrice locale dans la muqueuse vaginale :

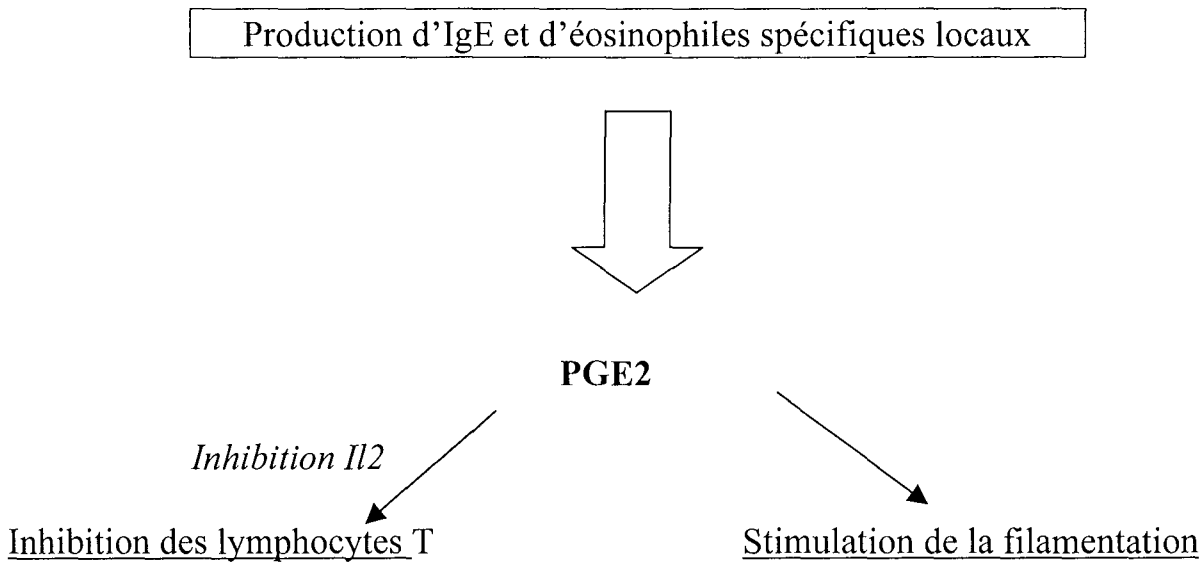
3.2.2.1 Réponse déficitaire en Lymphocytes T au Candida (49):

La régulation de la réponse immunitaire se fait par divers mécanismes dont l'action suppressive des lymphocytes T suppresseurs.
Les cellules T suppressives suppriment l'immunité protectrice normale et réagissent avec les IgE locales dans la muqueuse vaginale.

Or, il a été constaté que les concentrations croissantes d'antigènes candidiens activaient les cellules T suppressives locales.
L'action des cellules T suppressives entraîne une production d'IgE et d'éosinophiles locaux. Il en découle une production de PGE2 qui contribue également à diminuer l'immunité cellulaire.
La prostaglandine est une cytokine qui augmente la formation des tubes germinatifs de *Candida albicans*.

Elle agit en inhibant la production de cytokines de type Interleukine 2 (augmentent la production des lymphocytes T activés).
Cette action entraîne une diminution de la prolifération des lymphocytes T anti – *Candida* et par conséquent une diminution de l'immunité cellulaire.

Une des explications des récidives se trouvent peut – être dans la production de PGE2.



Cependant la théorie des cellules T suppressives a été abandonnée depuis les dernières découvertes concernant les réponses spécifiques de type Th1 et Th2.

3.2.2.2 Altération de l'immunité cellulaire protectrice locale par un changement de type de réponse Th (49 ;109 ; 48) :

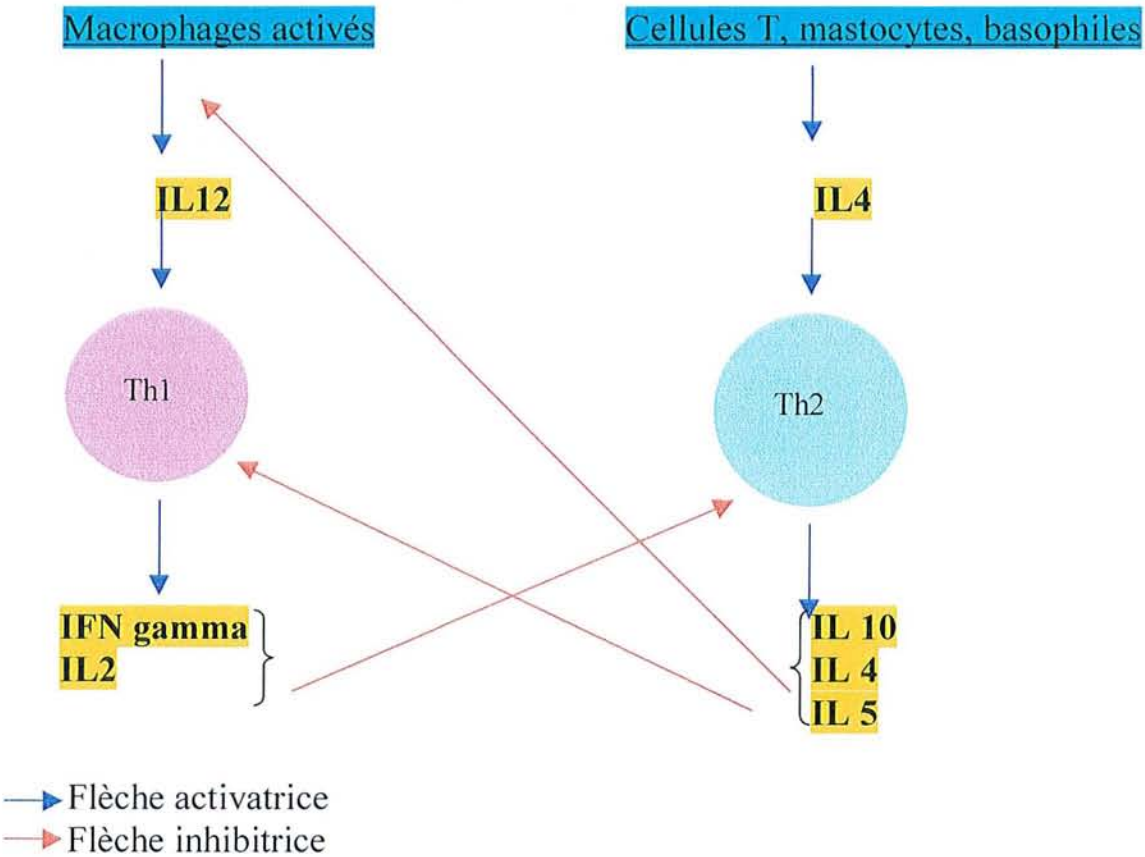
Nous avons vu précédemment que la réponse spécifique immunitaire était régulée par les lymphocytes T.
Il existe deux sous – classes de lymphocytes T helper : Les cellules Th1 et Th2.

La réponse de type Th1 (IL2, IFN γ) est à dominante cellulaire.
La réponse de type Th2 (Il4, IL10) est plutôt de type humoral.

En théorie, les réponses Th1 et Th2 se régulent l'une l'autre.

Le tableau ci - dessous montre que l'activation des cellules Th1 provoque la libération d'INF g.
L'INF g active alors les macrophages et IL1.
IL1 stimule les cellules Th1 à produire Il2 qui inhibe alors Th2 .

Tableau 16 :Régulation des réponses immunitaires de Th1 et Th2 (133) :



Des études réalisées sur des modèles animaux ont montré que la prolifération des lymphocytes CD4 Th2 et les cytokines qu'ils libèrent (Il4, Il10) facilitent l'installation d'une candidose alors que la prolifération des lymphocytes CD4 Th1 et les cytokines qu'ils libèrent empêche son développement.(133)

Des études ont constaté une faible prolifération de lymphocytes T dirigés contre l'antigène *Candida* ainsi qu'une diminution de la production de INF gamma au niveau local chez des femmes qui souffraient régulièrement de candidoses (133).

En effet, il a été constaté qu'en présence d'une charge élevée de population antigénique (*Candida albicans*), on pouvait observer chez certaines femmes un passage aux réponses Th2.

Cette réponse Th2 inhibe ou supprime à son tour la réaction de type Th1 protectrice.

Cette faible prolifération lymphocytaire résulterait donc de l'action inhibitrice de Th2 sur la réponse Th1 et aurait pour conséquence une diminution des moyens de défense contre *Candida albicans.*

Tableau 17 : Les réponse Th et leurs fonctions (49) :

Réponse Th	Cytokines	Fonctions
Th1	IL 2 IFN gamma IL 12	▪ Protectrice vis-à-vis de l'infection. ▪ Hypersensibilité de type retardée. ▪ Inhibition des réponses de type Th2 (Inhibition de IL4). ▪ Production des anticorps.
Th2	IL 4 IL 5 IL 6 IL 10	▪ Réceptivité à l'infection ▪ Inhibition des réponses Th1 (Inhibition de IFN gamma) ▪ Production d'IgE (Hypersensibilité immédiate. ▪ Activation des éosinophiles.

Ce changement de réponse Th peut engendrer dans certains cas une réaction d'hypersensibilité immédiate qui est connue pour être associée à une réactivité de type Th2 favorisant donc la formation des tubes germinatifs ou supprimant les mécanismes protecteurs locaux de l'hôte.

3.2.2.3 Hypersensibilité immédiate au niveau local :

L'hypersensibilité immédiate se manifeste par la présence d'IgE, d'éosinophiles et de mastocytes au niveau des sécrétions vaginales.
Les mastocytes peuvent libérer des médiateurs de l'allergie tel que l'histamine, provoquant ainsi un phénomène inflammatoire local (7 ; 131).
L'histamine est un inhibiteur de la PGE2.
Or la PGE2 inhibe Th1 en bloquant IL2 favorisant ainsi la candidose.

Observations 1 :
Des IgE anti – *Candida* sont souvent présentes dans les sécrétions vaginales des femmes à CVVR mais pas dans celles des groupes témoins (132).

Observations 2 :
Des études ont montré que les tentatives de désensibilisation des réactions d'hypersensibilité immédiate chez les femmes à CVVR par des doses croissantes d'antigènes candidiens pendant un an ont abouti à des épisodes récurrents moins fréquents. (Cf p 101).

Résultat :
L'hypersensibilité immédiate générée par des IgE anti – *Candida* peut prédisposer dans certains cas à la CVVR.

Conclusion :

Le passage de la réactivité de type Th1 à celle de type Th2 et l'induction consécutive de l'hypersensibilité immédiate chez les femmes sujettes aux récidives auraient pour conséquences :

- ✓ La perte ou la réduction de l'immunité de type Th1 protectrice
- ✓ La survenue des symptômes associés à la candidose vaginale.

On peut donc attribuer les rechutes à des mécanismes immunitaires intrinsèques spontanés qui peuvent s'additionner:

- D'une part, une **virulence accrue des *Candida*** (augmentation de l'adhérence, changement de phénotype, modulation antigénique) qui déborde les mécanismes de défense immunitaire existants.

- D'autre part, l'hôte peut devenir plus réceptif à la prolifération de *Candida* à la suite de changements dans l'environnement local du vagin ou par la **baisse des fonctions protectrices normales de la flore bactérienne ou la baisse des mécanismes immuns supposés protecteurs de la muqueuse vaginale.**

- Enfin, les rechutes peuvent paradoxalement être induites par l'augmentation par la levure de **l'hypersensibilité immédiate locale** qui peut réellement induire les symptômes associés à la vaginite.

Troisième partie :

Traitement et prophylaxie des récidives.

1. Introduction .

L'arsenal antifongique utilisé dans les mycoses génitales s'est agrandi considérablement au cours des dernières années. Il comporte non seulement des antifongiques d'usage local mais aussi d'administration systémique par voie orale.

2. Les antiseptiques .

En présence d'une leucorrhée modérée ou en attendant une consultation gynécologique, le pharmacien peut conseiller quelques produits antiseptiques sous forme de solutions gynécologiques ou externes.
Les savons trop acides ou trop basiques nuisent au maintien de l'équilibre de la flore vaginale.
L'acidité étant un facteur de développement des levures, les savons acides ne sont pas à conseiller aux femmes sujettes aux mycoses récidivantes.

2.1 La chlorhexidine.

La chlorhexidine est un agent cationique appartenant à la famille des biguanides.
Ses propriétés fongistatiques et fongicides avaient déjà été décrites par plusieurs auteurs.

2.1.1. Etude expérimentale (107).

Une étude récente a mis en évidence l'effet du traitement antiseptique, d'une part sur le processus de filamentation (marqueur morphologique) et d'autre part sur la sécrétion de protéinase acide (marqueur biochimique).

- Détermination de la CMI (Concentration minimale inhibitrice) :

  10 concentrations en antiseptique sont testées.
  La CMI est définie comme la plus petite concentration en antiseptique pour laquelle aucune différence de turbidité n'apparaît par rapport au flacon témoin sans chlorhexidine.
  Les milieux sont incubés à 25 ° C et une numérotation a lieu à 24, 48, 72 heures.

- Détermination de la CMF (Concentration minimale fongicide) :

  On réalise des dilutions au 1/10, 1/100, 1/1000 de chaque milieu de culture. Après 3 jours d'incubation à 25 °C, les levures survivantes au traitement antiseptique sont dénombrées.
  La CMF est définie comme la plus petite concentration en antiseptique ne permettant pas la croissance des levures .

- Mesure de l'activité protéolytique :

  Pour mesurer l'activité protéolytique, 1 ml de suspension de levure à 10^6 cellules / ml est ajoutée à 98 ml de milieu de Mc Donald.
  1ml d'antiseptique est ajoutée en vue d'une concentration finale variant de 0 à 100 microgrammes /ml .

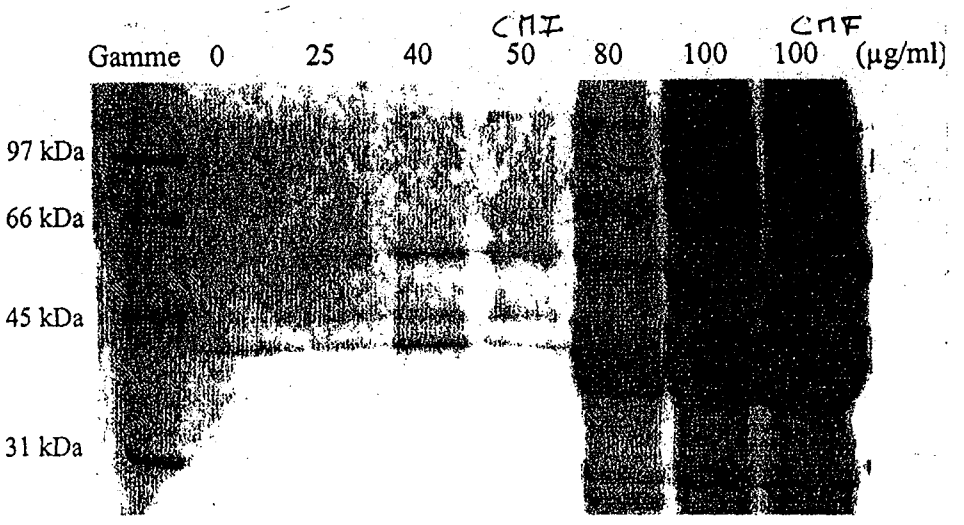
- Incubation à 26 °C pendant 4 jours.

- 2 substrats de l'enzyme sont utilisés :

  - La caséine de lait (milieu SkinMilk, Difco) qui donne des résultats plus précis et de moindre coût.

  - La SAB (Sérum Albumine Bovine)
    La dégradation de ce milieu est suivie par électrophorèse (figure 18).

Figure 18 :Electrophorèse :dégradation de la SAB par la protéinase acide en fonction du temps et de la concentration en antiseptique (107) :



- Résultats de l'expérience :

L'action de l'antiseptique sur la croissance de la levure a permis de mettre en évidence une CMI de 50 microgrammes /ml et une CMF de 100 microgrammes /ml.

Concernant le marqueur morphologique (la filamentation), il apparaît une inhibition complète pour des concentrations en antiseptique largement inférieure à la CMI soit 50 microgrammes /ml.

Concernant le marqueur biochimique (sécrétion de protéinase acide), les résultats montrent le maintien d'une activité protéolytique pour des concentrations égales à la CMI et une disparition de cette activité à des concentrations comprises entre la CMI et la CMF (entre 50 et 100 microgrammes/ml).

En conclusion, la chlorhexidine a donc bien une action sur les 2 facteurs de virulence de *Candida albicans* que sont la filamentation et la sécrétion de protéinase acide .

2.1.2. Les produits à base de chlorhexidine .

- *SEPTEAL® :*
  Solution alcoolique prête à l'emploi à 0,5 %.
  Elle s'utilise pure en badigeonnage sans rincer.

- *PLUREXID® :*
  Solution moussante à 1,5 %.
  Elle s'utilise en irrigation vaginale : 3 bouchons dilués dans 1 L d'eau distillée stérile.

- *HIBIDIL®* (Non remboursée) :
  Solution à 0, 005 % .
  Elle contient également des agents tensioactifs (digluconate) qui ne permettent pas son utilisation pour les cavités internes.
  Elle est utilisée pour le nettoyage et l'antiseptie des muqueuses sans rincer.

- *HIBITANE 20%® :*
  Solution concentrée de chlorhexidine sans agent tensio-actif.
  Cette solution doit être diluée avant emploi pour une utilisation en irrigation vaginale :
  Hibitane 20 % :1ml
  Chlorure de sodium 9 %° q.s.p 1000ml

- *CYTEAL ®*(solution de chlorhexidine 0,1 %, hexamidine 0, 1 % , chlorocrésol 0, 3%) :
  Il s'agit d'une solution moussante qui peut s'utiliser pure ou diluée au 1/10ème puis rincée à l'eau stérile, pour l'antiseptie de la peau et des muqueuses.

2.2.Les modificateurs de pH (106) .

Ils permettent d'élever le pH et donc de créer un milieu défavorable à la prolifération de *Candida albicans.*

- Le bicarbonate de soude :
  1 cuillère à soupe pour ½ l d'eau .
  En toilette intime.

- Les savons à pH basique (nous les étudierons dans la partie toilette intime externe).

2.3.Les colorants (106) .

Ils sont utilisés en usage externe exclusif.

- Violet de gentiane à 1% en badigeon.
- Permanganate de potassium.
- Fluorescéine aqueuse en badigeon.
- BETADINE® solution et pommade (polyvidone iodée) :

Antiseptique oxydant halogéné à large spectre, bactéricide sur la grande majorité des bactéries et fongicides sur les *Candida albicans* et les dermatophytes.
Ce produit est contre-indiqué chez la femme enceinte (hypothyroïdie du nourrisson) ou en cas d'allergie à l'iode.
Ce produit ne doit pas être utilisé en même temps que les antiseptiques mercuriels (MERCRYL LAURYLE®) (incompatibilité physico-chimique).
En raison de la présence d'iode, ce produit peut colorer en brun la peau et le linge.
Il ne se rince pas.

2.4. Les dérivés organo- mercuriels (MERCRYL LAURYLE®) .

Le Mercurobutol est un dérivé anionique.
Il s'agit d'une solution moussante qui possède un effet bactériostatique in vitro sur les germes gram + et gram -, et un effet fongistatique sur *Candida albicans*.
Ce produit est contre-indiqué avec les antiseptiques iodés mais aussi le chlore, le formol, les peroxydes et les acides.

2.5 L'acide borique .

L'acide borique a prouvé son efficacité pour traiter les mycoses dues à *Candida glabrata* qui résistent aux traitements azolés classiques.(113)
Selon Sobel, un ovule d'acide borique à 600 mg pendant 14 jours éradique le champignon dans 70 % des cas (113). Mais sa toxicité en limite l'emploi et nécessite un suivi médical sérieux.

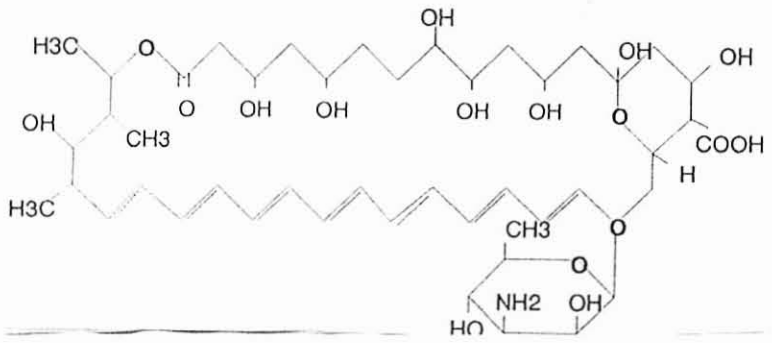
3. Les antifongiques.

Il existe deux familles principale utilisées dans les mycoses génitales : les **polyènes** et les **dérivés azolés**.
A l'intérieur de chaque famille, il faut distinguer les antifongiques locaux et les antifongiques systémiques.

3.1. Les polyènes.

3.1.1 L'amphotéricine B (FUNGIZONE®) (128) :

L'amphotéricine B est extraite d'un actinomycète *Streptomyces nodosus*.
Sa formule chimique est la suivante :



3.1.1.1 Mécanismes d'actions .

Cette molécule a la propriété de se fixer aux constituants stéroliques de la membrane fongique, et plus particulièrement à **l'ergostérol.** Cette fixation modifie la perméabilité de la membrane cellulaire et provoque la fuite des constituants cytoplasmiques de la cellule.

Son spectre d'activité s'étend à la plupart des champignons saprophytes et pathogènes (levures, champignons dimorphiques, filamenteux).

Son absorption digestive est très faible donc il y a peu de passage systémique.
Son administration par voie orale constitue un moyen efficace de traiter une **mycose digestive** ou pour décontaminer le foyer digestif dans le cadre d'une **mycose profonde ou vaginale.**

3.1.1.2 Formes galéniques et posologies .

- Comprimés dosés à 250 mg :
  6 à 8 comprimés par jour.

- Suspension buvable : 40 ml (8 cuillères à café par flacon) :
  3 à 4 cuillères à café par jour.

- Forme lotion à usage local à 3 % (suspension aqueuse) :
  2 à 4 fois par jour.

La toxicité est nulle par voie orale et lors d'application sur la peau ou les muqueuses.

3.1.2 La nystatine (MYCOSTATINE®) (128).

C'est un tétraène polyènique extrait de *Streptomyces noursei.*
La nystatine ne franchit pas la barrière gastro-intestinale, elle n'est donc utilisée que pour les candidoses buccales, les candidoses du tube digestif et les candidoses vaginales.

3.1.2.1 Les formes galéniques et posologies:

- Comprimés per os à 500 000 U :
  12 comprimés / jour.

- Comprimés gynécologiques à 100 000 U :
  1 à 2 comprimés gynécologiques le soir pendant 3 semaines en cas de candidose vaginale.
  L'efficacité de ce traitement est identique à celle des imidazolés locaux mais sa durée (12 à 15 jours) et son caractère désagréable (ovules jaunes qui se délitent lentement) font que ce traitement a été progressivement abandonné.
  Son efficacité sur *Candida glabrata* a été prouvée et peut être une bonne alternative à l'acide borique plus toxique.

- Suspension buvable à 100 000 U/ml (24 doses) :
  3 à 4 prises orales /jour en dehors des repas.

A forte posologie per os, la nystatine peut entraîner des **troubles digestifs**, des nausées, des vomissements.
Contrairement aux imidazolés locaux, la nystatine n'entraîne pas de réactions inflammatoires locales (92).

3.1.2.2 Formes associées (57).

Il existe aussi des spécialités contenant de la nystatine associée à un antibiotique ou à un corticoïde destiné à l'usage local (cutané ou vaginal).

Ces produits sont polyvalents à la fois **antibactériens, antifongiques, trichomonacides .**

Ils sont surtout utilisés lors d'infections à ***Candida* associé à un autre germe**.
En raison de leur pouvoir immunosuppressif, les corticoïdes locaux sont **déconseillés en cas de récidives**. Leur usage doit rester exceptionnel et de très courte durée.

- MYCOMNES® ovules ou pommade:
  - Nifurantel :antibactérien, antifongique, trichomonacide.
  - Nystatine .
    - ➢ Posologie : 1 à 2 ovules / jour pendant 10 à 20 jours.

- POLYGYNAX® :
  - Nystatine .
  - Néomycine :antibiotique bactéricide de la famille des aminosides.
  - Polymyxine B :antibiotique.
    - ➢ Posologie : 1 ovule / jour pendant 12 jours à 20 jours

- POLYGYNAX VIRGO® :
  La composition est la même que pour le polygynax simple mais les capsules sont effilées et peuvent être utilisées chez la petite fille et chez la femme vierge.
    - ➢ Posologie :1 instillation le soir pendant 6 jours.

- MYCO-ULTRALAN® :
  - Fluocortolone :corticoïde à action anti-inflammatoire.
  - Néomycine .
  - Nystatine .
    - ➢ Posologie :2 applications par jour pendant 1 semaine.

- MYCOLOG® :
  - Triamcinolone : dermocorticoïde
  - Néomycine .
  - Nystatine .
    - ➢ Posologie :1 à 2 applications / jour pendant 1 semaine maximum.

3.2 les azolés .

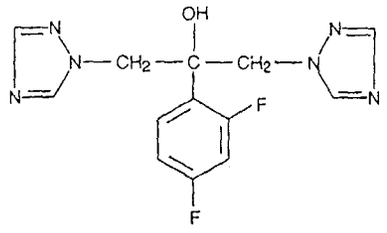
3.2.1. Généralités sur les azolés .

Cette famille est la plus grande du marché actuel. Ils sont synthétisés depuis 1967.
On distingue des médicaments utilisés uniquement par voie locale (bifonazole, éconazole, clotrimazole, isoconazole, tioconazole), d'autres utilisés par voie locale, orale et parentérale (miconazole, fluconazole), et d'autres par voie orale et depuis peu locale (kétoconazole, fluconazole) ou uniquement par voie orale (itraconazole).

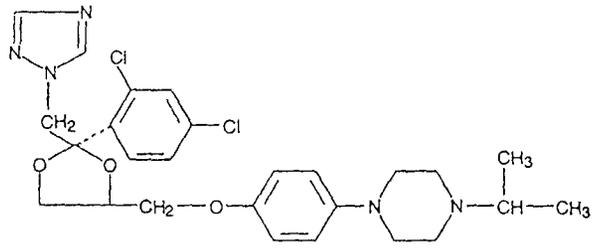
3.2.1.1. Spectre d'action .

Les azolés agissent sur les levures, les dermatophytes, les champignons dimorphiques.
Les *Aspergillus* et *Candida glabrata* sont inconstamment sensibles.
Ils ne sont pratiquement pas résorbés par voie locale.

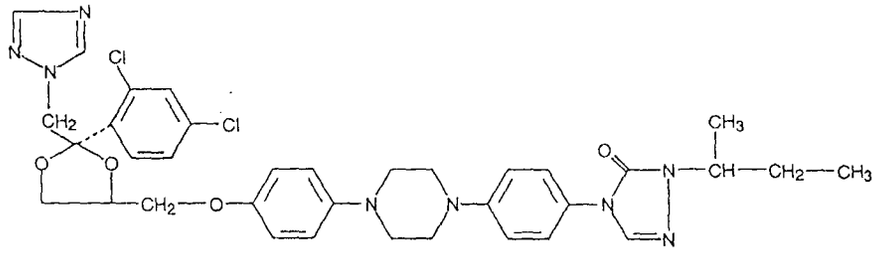
3.2.1.2.Structure générale des azolés (96) .



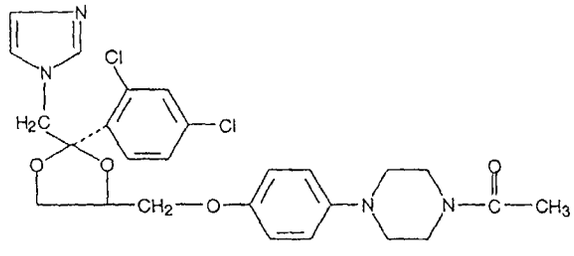
Fluconazole



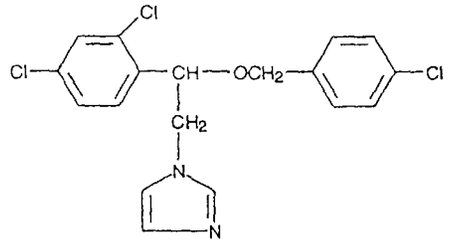
Terconazole



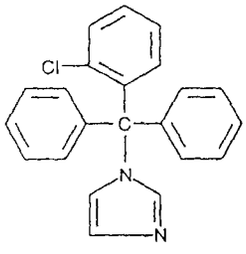
Itraconazole



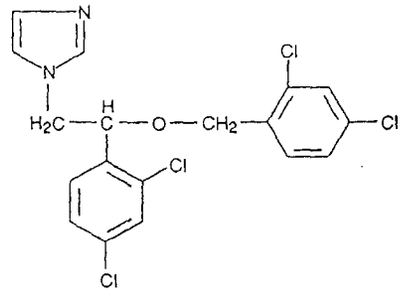
Ketoconazole



Econazole



Clotrimazole



Miconazole

3.2.1.3 Mécanisme d'action des différents azolés (73).

Il est pratiquement le même pour tous les azolés:

- Effet sur la biosynthèse de l'ergostérol :

  Les azolés inhibent le cytochrome P450 qui permet la transformation du lanostérol en ergostérol, ce qui provoque une accumulation de précurseur de l'ergostérol.
  Cette accumulation de méthylstérol aboutit à la rupture de la membrane de la cellule fongique et à sa mort.

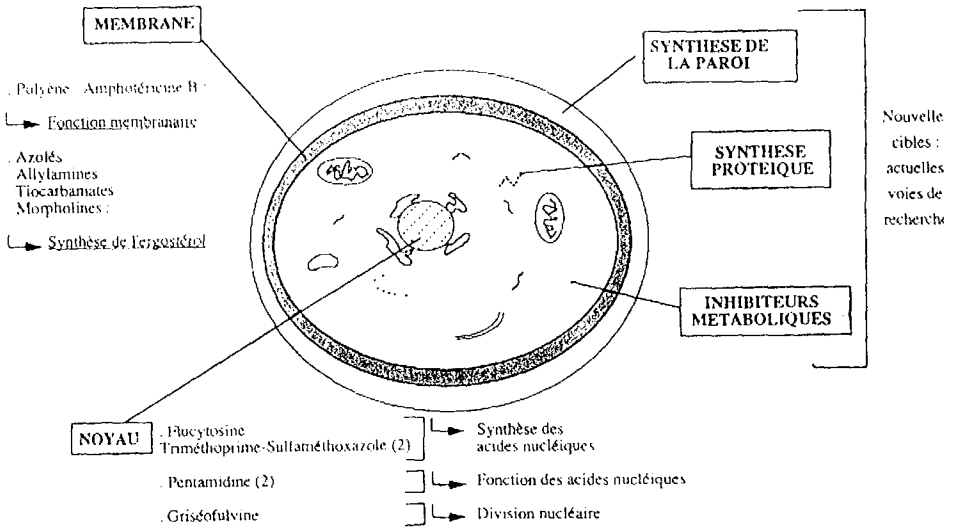
- Modification de la perméabilité membranaire :

  L'action directe des azolés sur la couche phospholipidique de la membrane fongique entraîne une perte de métabolites, ions et potassium intracellulaire .

- Effet sur les acides gras et les triglycérides par saturation des parties acyls des triglycérides.

- Effet sur les enzymes oxydatifs et peroxydation par action sur les mitochondries.

Tableau 19 : Site d'action des principaux antifongiques (57):



(1) Adapté d'après Geoggopapadakou NH, Walsh TJ (1994) : Science 264, 371-373
(2) Médicaments actifs sur *Pneumocystis carinii*

3.2.2 Les imidazolés par voie orale (106).

De nombreux auteurs remarquent pour les formes récidivantes, une nette préférence des femmes pour la voie orale .
Mais ce traitement n'est donné qu'en deuxième intention le plus souvent couplé avec un traitement local.
En effet la voie orale présente des contre – indications, des interactions, des effets secondaires qui en limitent son utilisation.

Tableau 20 : Principales interactions rencontrées avec les imidazolés oraux (82) :

Imidazolés	Médicaments impliqués	Conséquences cliniques
Fluconazole	Ciclosporine Phénytoine Sulfamides hypoglycémiants Théophylline Warfarine Cisapride	Surdosage en ciclosporine (troubles rénaux) Surdosage en phénytoine (troubles digestifs..) Hypoglycémie Surdosage en théophylline (céphalées, excitation..) Signes hémorragiques Apparition de torsades de pointe
Kétoconazole	Astémizole Cisapride Alcool Ritonavir,indinavir, Saquinavir	Apparition de torsades de pointes Apparition de torsades de pointes Effet antabuse Surdosage en antiprotéase et majoration de leur toxicité.
Itraconazole	Astémizole Cisapride Triazolam Simvastatine Phénytoine Ritonavir	Apparition de torsade de pointe Apparition de torsade de pointe Majoration de la sédation Rhabdomyolyse Inefficacité de l'itraconazole Surdosage en ritonavir (toxicité hépatique)

3.2.2.1 Le kétoconazole (NIZORAl®) (35).

C'est le **premier azolé** actif **par voie orale**, découvert en 1976.

- PHARMACOCINÉTIQUE :

La biodisponibilité est bonne par voie orale.
Sa ½ vie d'élimination est de 8 à 9 heures pour des doses de 200 à 400 mg.
La liaison aux protéines plasmatiques est de 84 %.
Le métabolisme est hépatique et l'élimination est essentiellement fécale.

- TOXICITÉ :

Le traitement oral a une toxicité faible pour des doses utilisées en traitement d'une candidose vaginale aiguë.
Par contre, au long cours, en traitement d'entretien, on peut observer des **atteintes hépatiques avec une augmentation des transaminases .**
On a pu également observer des **troubles digestifs** qui sont diminués si le médicament est pris avec un repas contenant des aliments gras.

- INDICATIONS :

Dans le cadre des mycoses vaginales, le traitement par voie orale ne se prescrit qu'en 2ème intention, lorsque le traitement par voie locale a échoué.

- POSOLOGIES (39 ;74) :

Le kétoconazole est utilisé par voie orale sous forme de comprimés dosés à 200 mg et une suspension buvable à 20 mg/ml (100 mg/cuillère à café).

Dans les candidoses vulvo-vaginales récidivantes, le kétoconazole a prouvé son efficacité en traitement à faible dose, **100 mg/jour pendant 6 mois (39,74).**

Mais sa toxicité en limite l'emploi.
L'administration doit se faire au moment du repas, en **une seule prise** quotidienne.

- CONTRE - INDICATIONS :

Le kétoconazole est **contre-indiqué chez la femme enceinte** et en cas d'allergie aux imidazolés.

3.2.2.2 Le miconazole (DAKTARIN) .

C'est un antifongique à large spectre .
Par voie orale il est métabolisé au niveau du tube digestif et peu absorbé.

- PHARMACOCINÉTIQUE :

Par voie orale, la résorption est variable car il existe un effet de premier passage hépatique.
Par voie cutanée et vaginale, le miconazole n'est pratiquement pas absorbé.
La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 98,5%.
Le métabolisme est hépatique et l'excrétion fécale et urinaire.

- TOXICITÉ :

On ne note **pas de toxicité aiguë ou chronique aux doses thérapeutiques**.
Le miconazole n'est pas tératogène.
Par voie locale, la tolérance est excellente.
Il n'est ni hépatotoxique, ni néphrotoxique.

- EFFETS SECONDAIRES :

On peut parfois observer des **diarrhées,** des nausées, **un rash cutané**, un prurit.

- CONTRE - NDICATIONS :

Le miconazole est **contre-indiqué** en cas de prise **d'anti-vitamines K**, de **sulfamides hypoglycémiants** et de **cisapride.**

- INDICATIONS ET POSOLOGIES :

  - Pour traiter ou décontaminer un foyer digestif :
    Comprimés à 125 mg : 1 à 3 g / jour pendant 10 jours.

- Pour traiter les mycoses superficielles, les mycoses buccales, les vulvo-vaginites :

  - Gel buccal et dermique à 2%
  - Lotion à 2%
  - Gel gynécologique
  - Ovules à 100 et 400 mg (GYNO-DAKTARIN®)

3.2.2.3 Le fluconazole :une nouveauté : BEAGYNE® (46 ;14 ;82).

Le fluconazole est un des antifongiques les plus utilisés dans le monde (Etats – unis, Afrique, Asie).

C'est un antifongique bi-triazolé utilisé depuis une dizaine d'année dans le traitement des candidoses vaginales aux Etats-Unis mais qui n'avait pas d'Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) reconnue pour cette indication en France.
Depuis novembre 2000, on trouve une forme monodose (1 seul comprimé) à 150 mg commercialisée par le laboratoire EFFIK / PFIZER sous le nom de **BEAGYNE** ®(82).

BEAGYNE® est donc le premier antifongique oral ayant l'AMM en France pour le traitement des CVV et de leurs récidives.

De par sa spécificité et ses propriétés pharmacocinétiques, BEAGYNE® représente une nouvelle approche du traitement des candidoses.

- Il agit **en inhibant la biosynthèse de l'ergostérol membranaire** comme l'ensemble des imidazolés .
- Mais l'introduction d'un second groupe triazolé renforce la puissance d'action et la résistance à la dégradation métabolique.
- Aux doses thérapeutiques, BEAGYNE® possède une haute spécificité vis à vis du cytochrome P450 fongique et peu vis à vis des cytochromes P450 hépatiques.
- De plus, il n'inhibe pas le Lactobacille acidophile qui assure la protection du milieu vaginal vis à vis des bactéries .
- A la posologie unidose de 150mg, BEAGYNE® n'entraîne pas de résistance fongique.

Il exerce son action fongicide sur les espèces suivantes :

- *Candida albicans* (avec toutefois 8,8 % de résistance)
- *Candida parapsilosis* (avec 4,4 % de résistance)
- *Candida glabrata* (avec 19,1 % de résistance)
- *Candida tropicalis* (avec 34, 5% de résistance).

On observe habituellement une résistance de ***Candida krusei.***

- PHARMACOCINÉTIQUE :

L'absorption est quasi complète par voie orale.
Il se lie faiblement aux protéines plasmatiques : 11%
La diffusion tissulaire est importante (muqueuses et sécrétions vaginales ainsi que les tissus extra – vaginaux).
Son élimination est urinaire à 80%.

- TOXICITÉ :

La tolérance est bonne.
On peut parfois observer des **nausées, des vomissements**, des **céphalées.**
L'hépatotoxicité est inférieure à celle des autres dérivés imidazolés.
Il est contre – indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

- INTERACTIONS :

C'est un inhibiteur enzymatique .
Il faut donc faire attention avec le PREPULSID® (**cisapride**), les **anti-vitamines K**, les **sulfamides hypoglycémiants** (cf tableau 18).

- INDICATIONS ET POSOLOGIES (27 ; 112) :

Le fluconazole est utilisé pour le traitement des muguets et autres candidoses oropharyngées de l'immunodéprimé (TRIFLUCAN®) et depuis peu pour les vaginites aiguës, récidivantes ou chroniques (BEAGYNE®).

Ce nouveau médicament a l'AMM pour traiter les épisodes sporadiques de mycose mais également les récurrences .

En effet, BEAGYNE® a prouvé son efficacité aussi bien dans les candidoses aiguës que dans les candidoses récidivantes.
Selon une étude réalisée par De los Reyes (27), la réponse clinique pour les patientes sous BEAGYNE® à court terme (J6 – J14) est de 94 % et de 87% à long terme (J27 – J62).
Le fluconazole a prouvé son efficacité pour traiter les récurrences à raison d'un comprimé à 150 mg par mois (post menstruel) pendant 12 mois.

L'administration se fait le matin ou le soir , avec ou sans aliments.
Ce médicament appartient à la liste 1 (délivrance uniquement sur ordonnance) et n'est pas remboursé par la sécurité sociale en France (il est remboursé dans d'autres pays).

Le fluconazole est un traitement plus coûteux qu'un traitement local .Il ne sera donc pas donné en première intention.

3.2.2.4 L'itraconazole (SPORANOX®) .

C'est un médicament hospitalier.

- PHARMACOCINÉTIQUE :

La résorption digestive est bonne avec une biodisponibilité orale de 99% .
La **diffusion tissulaire** est bonne, notamment dans la peau et les kératocytes.
La liaison aux protéines plasmatiques est forte : 99,8 %.
La métabolisation est hépatique et engendre plusieurs métabolites inactifs.
L'élimination est biliaire et urinaire.
La ½ vie est longue :17 à 20 heures.

- TOXICITÉ :

Comme le kétoconazole, l'itraconazole semble bien toléré chez la plupart des patients.
Les effets secondaires les plus fréquents sont **des troubles digestifs**.

- FORMES GALÉNIQUES ET POSOLOGIES (2 ; 18 ; 119) :

Gélules dosées à 100mg.
Solution buvable.

Dans le cadre des CVVR, le SPORANOX® est **hors AMM.**

Cependant, l'itraconazole a prouvé son efficacité dans les candidoses vulvo-vaginales récidivantes, en **traitement oral pendant 6 mois (cf p 97) : 200mg / jour pendant 2 jours (initialement) puis à J5 et J6 de chaque cycle menstruel.**

Ce médicament est à prendre **en dehors des repas.**
En **prophylaxie** des récidives des études ont été réalisées en donnant **400 mg /mois pendant 6 mois** d'itraconazole (116) .
Les résultats de ces études montrent que le traitement espace les récurrences mais l'effet bénéfique de l'itraconazole est perdu quelques mois après l'arrêt de la prophylaxie.

- CONTRE – INDICATIONS ET INTERACTIONS :

La grossesse et l'allaitement sont contre-indiqués.
Etant inhibiteur enzymatique, l'itraconazole a de nombreuses interactions (cf tableau 20).

3.2.3 Les produits à usages locaux .

Ils sont actifs sur *Candida albicans* sur les bactéries gram + et sur d'autres bactéries.
Les effets secondaires sont rares et réversibles à l'arrêt du traitement.
Le plus souvent, il s'agit de sensations de **brûlures** passagères qui peuvent être attribuées d'une part à l'excipient lui-même, d'autre part à **la lyse brutale** des *Candida.*
Ils sont utilisés en **première intention dans les CVV sporadiques.**

3.2.3.1 Les dérivés azolés .

- BIFONAZOLE (AMYCOR® 1%) :

Existe en crème, spray, poudre.

- FENTICONAZOLE (LOMEXIN®) :

Existe en crème à 2 % et en ovules gynécologiques à 600 mg (LOMEXIN®) ou en ovules à 200mg (TERLOMEXIN®).

Le fenticonazole a une action supplémentaire par rapport aux autres azolés locaux : il a en effet une **action sur la production d'aspartyl protéase**, qui, nous l'avons vu précédemment, est un facteur de virulence.
Cette inhibition semble se situer au niveau de la synthèse enzymatique (7).

Une étude a montré cette activité supplémentaire en comparant l'effet de deux antimycosiques sur la production d'aspartyl protéase. D'après cette étude, le fenticonazole aurait une rapidité d'action plus grande que l'éconazole.

Cependant, selon la commission de transparence du 22 mars 1995 à propos du Lomexin 600mg, l'efficacité et la tolérance de ce médicament étaient comparables à celles des médicaments de référence utilisés dans les essais (miconazole).

A l'issu de cette commission, cette molécule n'a pas obtenu l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).(75)

- CLOTRIMAZOLE (TRIMYSTEN® 1% CRÈME SUPPRIMÉE DEPUIS LE 2 AOÛT 1997 EN FRANCE) (50) :

De nombreuses études ont mis en évidence l'efficacité du clotrimazole, mais il n'a pas résisté en France à la concurrence des autres azolés actuellement sur le marché. Cette molécule est encore commercialisée sous forme de crème en Allemagne, aux Pays-bas, en Italie, en Grèce, en Espagne, en Belgique, en Suisse, en Autriche, en Angleterre, sous le nom de **CANESTEN® .**

- SULCONAZOLE (MYK ®1%) :

Existe en crème, solution, poudre.

- OMOCONAZOLE (FONGAMYL® 1% OU FONGAREX® OVULE) (76) :

Existe en crème, poudre, spray, ovule à 900mg.
Selon un article de la revue Prescrire, le dossier d'évaluation clinique de ce médicament est mince.
Il n'y a qu'un seul article comparatif avec le tioconazole (GYNOTROSYD® 300).

De plus, il n'y a pas d'évaluation clinique en cas de résistance aux autres imidazolés (notamment en cas d'infection à *Candida glabrata*).

En conclusion, rien ne prouve que cet imidazolé ait un rapport bénéfice / risque supérieur à celui des autres imidazolés disponibles pour la voie vaginale.

- ISOCONAZOLE (FAZOL®) :

Existe en crème, émulsion, poudre à 2%,ovules à 300mg. (FAZOL G®)

- ECONAZOLE (PÉVARYL®, DERMAZOL®, FURAZANOL®) (80) :

Existe en crème, émulsion, spray poudre à 1%, en ovule à Libération Prolongée (LP) ou en ovules simples (GYNO – PEVARYL®).

C'est la **molécule de référence** de la classe des imidazolés locaux.

L'éconazole exerce une activité antifongique et antibactérienne sur les agents responsables des mycoses cutanéo – muqueuses :
C.albicans, *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.pseudotropicalis*, *C.krusei*, Cocci gram + .

Au niveau de sa forme galénique, GYNO – PEVARYL® 150 LP (Libération Prolongée) présente l'originalité d'un **gel bioadhésif** constitué d'un réseau de chaînes de polysaccharides.

Ce gel permet de prolonger pendant plusieurs jours (**3 jours**) le contact entre le nitrate d'éconazole et l'ensemble de la muqueuse tout en gardant un dosage faible de 150 mg ce qui présente deux avantages du point de vue de la tolérance et de l'observance :

- Le surdosage des traitements minute parfois irritants.
- Les effets de lyse brutale des *Candida* susceptibles d'aggraver les symptômes.

Des prélèvements mycologiques ont montré d'après une étude (80) réalisée sur plus de 1000 patientes une disparition de *C.albicans* dans 87 % des cas après une semaine de traitement et dans 94 à 95 % des cas après 1 mois de traitement.

Il n'a pas été démontré de résistance acquise de *Candida albicans* à l'éconazole in vitro.

▫ MICONAZOLE (DAKTARIN®, GYNO-DAKTARIN®, BRITANE®) :

Existe en gel, poudre, lotion 2%, ovules à 400 ou à 100 mg.

▫ TIOCONAZOLE (TROSYD®, GYNO-TROSYD®) :

Existe en crème à 1% ou en ovule à 300mg.

▫ SERTACONAZOLE NITRATE (MONAZOL®) (28) :

Existe en crème à 2 % ou en ovule à 300mg.
Il s'agit d'une molécule intéressante car elle est active non seulement sur *Candida albicans* mais aussi sur les autres espèces réputées résistantes aux imidazolés dont ***Candida glabrata* et *tropicalis.***

Une étude a été réalisée avec la forme ovule, en administration unique ou réitérée par voie vaginale, sur muqueuse saine ou infectée par *Candida albicans* avec du produit marqué au carbone 14 ou du produit froid, chez des femmes ménopausées ou en période d'activité génitale.
Les dosages ont été effectués par chromatographie liquide à haute performance.

Tableau 21 : Récapitulatif des essais recherchant un passage systémique du sertaconazole administré sous forme d'ovule (28).

Produit administré	*Sujets*	*Critères d'inclusion*	*Posologie*	*Sertaconazole dans le plasma*	*Sertaconazole dans les urines*	*Sertaconazole dans les fèces*
			Produit marqué			
Ovule LP	4 femmes	* Ménopause * Saines	300 mg	0 %	4,44 ± 3,18 %	0,16 ± 0,18 %
			Produit froid			
Ovule LP	4 femmes	* Activité génitale * Saines	300 mg	0 %	0,59 ± 0,21 %	Non recherché
Ovule simple			300 mg	0 %	6,16 ± 3,92 %	
Ovule LP	12 femmes	* Activité génitale * Candidose vaginale	300 mg	0 %	1,05 ± 0,64 %	Non recherché
Ovule LP	26 femmes	* Activité génitale : 23 Ménopause : 3 * Candidose vaginale	75 mg : 9 150 mg : 8 300 mg : 9	0 %	Non recherché	Non recherché
+ Crème à 2 %			15 g (J1 à J7)			

a = résultats présentés sous forme de moyenne ± e.s.m.

Ces résultats démontrent l'absence de passage systémique du sertaconazole appliqué par voie vaginale sous forme d'ovule monodose à 300 mg.

Dans une autre étude (15;81) menée sur 73 souches de *Candida albicans,* l'activité fongistatique du sertaconazole est significativement supérieure à celle de l'éconazole et du bifonazole avec une concentration minimale inhibitrice moyenne (CMI) plus de 2 et de 3 fois plus basse que celle des comparateurs .

Le nitrate de sertaconazole présente donc **une activité inhibitrice intéressante ainsi qu'une absence de passage systémique qui lui confère une large sécurité d'emploi** ainsi que la persistance du principe actif au niveau vaginal.

Des tests *in vitro* (22) ont permis de mesurer l'**adhérence** (mesure de la viscosité du produit), **l'étabilité** (capacité d'un produit à l'étalement) du sertaconazole et de les comparer à d'autres produits.
Une étude compare les excipients de 3 antifongiques imidazolés locaux :
nitrate de sertaconazole/ éconazole /fenticonazole.

Au niveau de l'adhérence :
Le fenticonazole > Sertaconazole > Econazole.

Au niveau de l'étabilité :
Sertaconazole = Econazole > Fenticonazole.

D'après cette étude, nous pouvons conclure que le sertaconazole se caractérise par une bonne bioadhésion du principe actif à la muqueuse vaginale.

3.2.3.2 Autres molécules .

- ALLYLAMINE (106) :

Terbinafine (LAMISIL®) :
Existe en comprimés à 250 mg,crème à 1%.
Par voie orale, la toxicité serait moindre que celle des azolés .
Mais cette molécule n'a pas démontré son efficacité dans le traitement des CVVR.

- MORPHOLINES (AMOROLFINE®) :

N'est commercialisé que sous forme de solution filmogène pour traiter les onychomycoses..
Une étude (30) a montré une efficacité comparable de 100 mg d'amorolfine local et 500 mg de clotrimazole.

- VACCINS ORAUX (109) :

Un vaccin anti – *Candida* a été testé chez des patientes présentant des CVVR. Aucun effet n'a pu être actuellement montré.

- ANTI – PGE2, INHIBITEUR DE BETA – ENDORPHINE (109) :

Ils ont simplement été évoqués. Il n'y a pas d'études à ce sujet.

3.3 Modalités de traitement .

3.3.1 Choix des formes galéniques .

3.3.1.1 Traitements locaux .

C'est le traitement de première intention de la CVV sporadique.
La priorité est aux traitements courts et consiste en l'administration de 1 à 3 ovules.

Un seul ovule suffit pour les formes à Libération Prolongée.

Les extensions vulvaires ou péri – anales de la mycose peuvent être traitée par des applications d'un antifongique local (émulsion fluide ou crème) pendant une huitaine de jours.

Si le partenaire sexuel présente des symptômes de balanites, il sera traité également avec une émulsion fluide ou une crème pendant huit jours.
Si les symptômes sont importants, il faut éviter la prescription d'ovules trop dosés qui risquent de majorer la réaction allergique due à la lyse des *Candida.*
Si des brûlures vulvaires surviennent en cours de traitement, le médecin peut prescrire un anti – inflammatoire local (OPALGINE®).

- Pour les lésions vulvaires :

Les antifongiques se présentent sous différentes formes galéniques utilisées selon la nature de la région à traiter :

- Peaux sensibles et muqueuses : laits et lotions.
- Peaux sèches : crèmes, pommades, gel.
- Régions pileuses ou suintantes : lotions, poudres , laits.

- Pour les lésions vaginales :

Nous utiliserons plutôt des crème, des ovules, ou des comprimés gynécologiques.

Ils ont l'avantage de ne pas présenter d'effets secondaires.
D'après Sobel, les antifongiques locaux traitent les lésions avec une efficacité de 80 %.(112)
Cependant ils sont contraignants dans leur utilisation et peuvent parfois provoquer des brûlures locales au moment de la lyse des *Candida* ce qui expliquerait pourquoi la plupart des femmes préfèrent les traitements oraux (92 ;74).

Cas de la grossesse :
Le traitement des CVV de la grossesse est toujours local .
L'utilisation de molécules azolées comme l'éconazole n'a jamais provoqué d'effet foetotoxique ou malformatif.
Cependant, en raison d'un suivi limité de grossesses au cours des essais cliniques, l'utilisation de ces produits ne doit être envisagée que si nécessaire pendant la grossesse.

Tableau 22 :Les formes gynécologiques (72) :

Nom	Labo	DCI	Forme, dosage	boîte de	Posologie
FAZOL G®	Fournier Frères (Pharmuka)	isoconazole	ovules à 300 mg	3	1 ovule le soir pendant 3 jours
GYNO-MYK®		butoconazole	ovules à 100 mg	3	1 ovule le soir pendant 3 à 6 jours
GYNO-PEVARYL® 50 mg	Cilag	éconazole	crème à 1 % (50 mg/dose de 5g)	15 doses de 5 g	1 dose de crème/soir pendant 15 jours
			ovules à 50 mg	15	1 ovule/soir pendant 15 jours
GYNO-PEVARYL® 150 mg	Cilag	éconazole	ovules à 150 mg	3	1 ovule le soir pendant 3 jours (éventuellement 2e cure de 3 jours immédiatement ou après un intervalle libre de 10 jours)
GYNO-TROSYD® 300 mg	Pfizer	tioconazole	ovule à 300 g	1	administration unique d'un ovule le soir au coucher

Tableau 23 : Les formes dermiques (104):

D.C.I	SPECIALITE	FORME ET CONCENTRATION
bifonazole	AMYCOR®	crème à 1%
sulconazole	MYK 1%®	crème à 1% soluté à 1%
isoconazole	FAZOL®	crème à 2%
éconazole	PEVARYL®	lait à 1% crème à 1% spray-poudre à 1% spray-solution à 1% lotion moussante à 1%
clotrimazole	TRIMYSTEN®	crème à 1%
tioconazole	TROSYD®	crème à1%

3.3.1.2 Traitement oral (92 ; 97) .

Les imidazolés oraux (kétoconazole, itraconazole, fluconazole) ont fait l'objet de nombreuses études utilisant des durées variables de traitement et ont montré une **efficacité comparable aux traitement locaux.**

Une étude (1) compare l'efficacité d'un traitement local au **clotrimazole** (1 ovule de 100 mg 2 fois par jour pendant 3 jours) et un traitement par voie orale au **fluconazole** (une dose unique de fluconazole).
L'étude porte sur 53 femmes traitées par fluconazole et 50 femmes traitées par clotrimazole de même âge et de même suivi médical.

Durée de traitement	Taux de guérison avec le fluconazole	Taux de guérison avec le clotrimazole
Une semaine	79,2%	80%
Quatre semaines	60,4%	66%

Les deux traitements donnent des résultats à peu près équivalents avec une légère supériorité pour le clotrimazole.

De bons résultats ont été obtenus avec le **kétoconazole à la dose de 400 mg / jour pendant 5 jours. (110)**
15 jours plus tard, les résultats montrent que 92,5 % ont eu une rémission clinique et mycologique.
Cependant, un dosage des transaminases doit être effectué du fait de sa toxicité hépatique.
En prophylaxie, le traitement oral sur 5 jours par mois sur 6 mois a prouvé son efficacité (112).
De nombreuses études s'accordent pour dire que la majorité des patientes préfère les traitement oraux aux traitements locaux. (74).

Tableau 24 :Imidazolés utilisables par voie orale (92) :

Molécule	**Spécialité**	**Exemples de posologie**
Kétoconazole	NIZORAL®	400 mg / j x 3 j
Fluconazole	BEAGYNE®	150 mg en une prise
Itraconazole	SPORANOX®	400 mg / j x 1 j 200 mg / j x 2 j

3.3.1.3 Traitements mixtes (20 ; 31).

Ils consistent à associer un ovule, un lait ou une crème pour traiter la vaginite elle-même et d'y adjoindre un traitement par voie orale.
Il est surtout conseillé en cas de récidives .

3.3.2 Moment du cycle pour commencer le traitement .

Certains auteurs se fondent sur la période du cycle où surviennent préférentiellement les mycoses vulvo-vaginales récidivantes et conseillent un **traitement pré-menstruel.**

D'autres auteurs (20), conseillent de commencer le traitement immédiatement en période **post-menstruelle au moment où le nombre de levures est au plus bas,** celà de façon à être plus radical.
A cette date, l'application mensuelle 3 jours de suite d'ovules simples permet d'éviter les récidives chez 40 % des femmes pendant les 3 premiers mois :

- **400 mg/j** de NIZORAL® (**kétoconazole**) pendant les **5 premiers jours des règles** (110) a prouvé son efficacité mais ce traitement demande une surveillance bimensuelle du taux de transaminases, de phosphatases alcalines.

- Moins toxique que le kétoconazole, le **fluconazole** (BEAGYNE®) aurait également prouvé son efficacité, à la posologie de **150 mg en post-menstruel** .Il diminuerait la vitesse de réapparition des symptômes et l'intervalle de temps entre deux récurrences est doublé .

- L'**itraconazole** (SPORANOX®) est le dernier triazolé mis sur le marché.
  Il semble prévenir l'apparition des symptômes chez 60 % des femmes recevant **200 mg/j aux jours 5 et 6 du cycle menstruel et cela pendant 6 mois.**
  Ce traitement est assez prometteur, pratiquement sans effet secondaire, mais ce médicament bien que déjà distribué dans des pays voisins (Suisse, Belgique) n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans cette indication.

La période menstruelle ne doit pas empêcher de commencer un traitement antimycosique.

3.3.3. Choix du traitement (115).

Le traitement idéal de la candidose vulvo-vaginale a été énoncé lors de la conférence de consensus en 1996 à Orlando concernant les antifongiques. Aucun

antifongique ne possède toutes les qualités de l'antifongique idéal. **Quelle que soit la molécule utilisée, les récidives surviennent toujours après un temps plus ou moins long.**
Qu'ils s'agissent de traitements oraux ou locaux, les effets secondaires existent.

4. Autres thérapies .

Malgré ces différentes possibilités thérapeutiques, beaucoup de femmes rechutent après un traitement approprié .C'est sans doute pour cela que certaines se tournent vers des thérapeutiques moins classiques espérant ainsi trouver une solution à leur mal.

4.1 Désensibilisation par immunostimulation à la candidine (9) .

Certains praticiens comme Dollinger de Lyon utilisent l'immunostimulation à la candidine avec un relatif succès.
La candidine est la toxine principale secrétée par *Candida albicans*.
Pour certains auteurs, les candidoses récidivantes sont dues à un phénomène d'hypersensibilité vaginale. Il s'agirait donc d'un mécanisme allergique qu'il faut traiter comme tel. (19)

Après un test à la candidine à 2/100ème et 3/100ème, lecture à 36 – 72 h et en l'absence d'une papule de 5 à 10 mm traduisant un sujet immun, le praticien instaure le traitement avec de la candidine à raison d'une injection par semaine, en alternant bras droit et bras gauche en sous-cutané.

On débute avec de faibles concentrations :0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.60 cc sur 6 semaines, puis on augmente progressivement les concentrations en candidine pendant 3 à 6 mois, jusqu'à ce que les symptômes ne se reproduisent plus. Puis les injections sont espacées à 10 jours, puis à 15 jours, puis à 3 semaines, puis tous les mois, celà sur 1 à 2 ans.

Nota bene *:*
Le test intra – dermique à la candidine fait intervenir les mécanismes cellulaires, dits ***de type IV****. Contrairement aux autres types d'hypersensibilité , l'hypersensibilité de type IV ne fait pas intervenir d'anticorps. Les lymphocytes T sensibilisés agissent soit par toxicité directe, soit par l'intermédiaire de médiateurs chimiques secrétés par les lymphocytes : les lymphokines.*

La réaction allergique survient 48 à 72 h après l'injection .Cette réaction est très spécifique. Pour être considérée comme positive, la papule urticarienne doit présenter une infiltration de 8 mm de diamètre au moins.

Ces résultats n'ont pas été réalisés à suffisamment grande échelle pour pouvoir porter un jugement objectif, mais ils seraient en faveur d'une hypothèse d'une hypersensibilité locale vis à vis de *Candida albicans*.

4.2 Reconstitution de la flore bactérienne intestinale .

4.2.1 L'ULTRA - LEVURE® (laboratoire Biocodex) (58) .

Une étude a montré l'efficacité de l'utilisation de l'ULTRA – LEVURE® (*Saccharomyces boulardii*) à haute dose (**6/jour**) **pendant 1 voire 2 mois** pour guérir les candidoses intestinales.
Ce traitement pourrait être intéressant pour décontaminer un foyer digestif.
Selon certains auteurs, l'ULTRA – LEVURE® pourrait être utilisée en prévention à raison de 6 / jour pendant 15 jours minimum, surtout lors de traitements favorisants comme les antibiotiques à large spectre.(40)

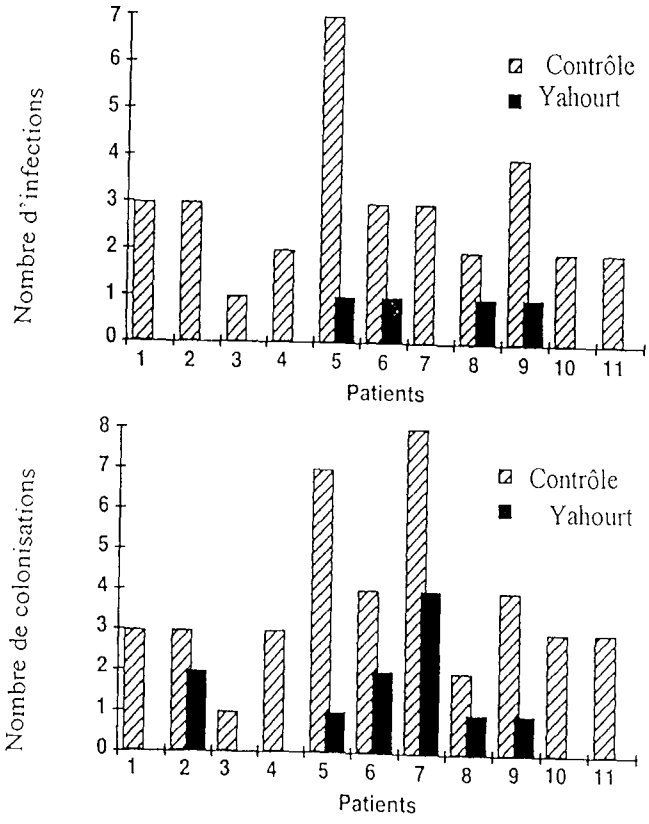
4.2.2.Ferments lactiques (64 ; 18).

Les *lactobacillus acidophilus* ont la propriété d'inhiber le développement des *Candida* en rendant le milieu toxique pour les levures.
Tous les lactobacilles n'ont pas un intérêt dans les CVV.
En effet, le *Lactobacillus casei* contenu dans la spécialité TROPHIGYL® n'a aucune activité inhibitrice sur la croissance des *Candida.*
Les bactéries lactiques les plus actives sont :

- ***Lactobacillus acidophillus,***
- ***Lactobacillus bifidus.***

Le *Lactobacillus acidophillus* est le type de bactérie que l'on rencontre dans les yaourts.
Une étude a montré que la prise quotidienne de 2 yaourts contenant du *Lactobacillus acidophillus* pendant 6 mois entraînait une baisse significative de la colonisation vaginale et du nombre de récurrences .
Mais cette étude a été réalisée sur un petit nombre de patientes. (cf tableau 24).

Tableau 26 :Comparaison du nombre d'infections et du nombre de colonisations à *Candida* chez les personnes mangeant ou non des yaourts contenant des *Lactobacilles* (64).



Il est conseillé de prendre ces « probiotiques » à jeun 1/ 4 d'heure avant chaque repas.

Ces ferments lactiques ou probiotiques pourraient être importants pour la prophylaxie des récidives.

4.3.Reconstitution de la flore vaginale normale .

La muqueuse vaginale est non seulement agressée par les mycoses mais également par les traitements .
Entre les épisodes de pathologie, certains traitements à base d'oestrogènes locaux (TROPHIGYL®, COLPOTROPHINE®) sont proposés aux patientes afin de retrouver une bonne trophicité nécessaire au bien – être des patientes .
La posologie est alors d' 1 ovule le soir, 20 jours par cycle entre les règles et ce pendant 3 mois.

4.3.1 Une nouveauté : GELIOFIL® (5 ;4 ; 125; 61) :

Cette nouvelle spécialité (GELIOFIL®) associe du glycogène et de l'acide lactique .
Comme nous l'avons étudié plus haut, le glycogène permet la réimplantation du bacille de Döderlein et l'acide lactique permet une modification rapide du pH.

GELIOFIL® se présente sous forme d'un gel intra- vaginal conditionné en canules unidoses.
La posologie est de **une dose par jour pendant 7 jours en phase d'attaque**, puis **une dose par jour trois jours après les règles** pendant 3 à 6 cycles en phase d'entretien.

L'objectif est de permettre à la flore de se reconstituer et d'éviter des auto – médications inutiles.
Selon quelques articles , la prescription de ce produit en dehors des épisodes aigus de mycose soulagerait rapidement les patientes.

4.4 Renforcement du système immunitaire .

4.4.1 Rôle de l'alimentation (21).

Selon le médecin Américain William Crook auteur de l'ouvrage « The yeast connection », les femmes qui souffrent de candidoses récidivantes devraient supprimer tout aliment susceptible de favoriser la croissance du *Candida* et en particulier les sucres dits « rapides » (hydrate de carbone) ainsi que les aliments contenant des **levures alimentaires**.

En effet, *Candida albicans* est un champignon avide de sucre. L'augmentation de la glycémie crée un climat favorable à sa prolifération.
Un régime spécifique peut, dans certains cas chroniques, permettre d'éradiquer la levure.

4.4.2 Les vitamines .

Les vitamines peuvent être utiles et aider à une guérison mais ne constituent pas un traitement en soi.

4.4.2.1 La biotine ou vitamine B8 ou H (122) .

La biotine est fabriquée par la flore intestinale et elle empêche la transformation mycélienne de *Candida albicans*.
Une carence en biotine peut amener de la fatigue, de l'irritabilité, des problèmes de peau.

Une enquête (122) a montré que certaines femmes pouvaient présenter une anomalie dans le métabolisme de la biotine (soit une **déficience en biotidinase** ou une activité de la holocarboxylase synthétase).

L'expérience porte sur une femme de 38 ans, porteuse d'une déficience en biotinidase et qui souffrait depuis 14 mois de CVVR en dépit d'un traitement approprié. Pendant 3 mois, elle a reçu des doses de biotine, et ses symptômes ont complètement disparu. Selon des statistiques, une femme sur 123 est prédisposée à une déficience en biotinidase.
Ces découvertes ouvrent de nouvelles voies de recherche.

Les principales sources alimentaires de biotine sont :
Le maïs, les graines de soja, les noix, les cacahuètes, le chou-fleur, le lait, le jaune d'œuf, les céréales complètes.

Valeur quotidienne recommandée :300 microgrammes.

Mais même à des doses dépassant largement la valeur quotidienne, aucun effet toxique n'a été signalé.

4.4.2.2 Les vitamines A (6) .

La valeur quotidienne de vitamine doit être de 5000 UI.
Or, il a été observé que l'absorption par voie orale de 25000 UI renforcerait le système immunitaire.

Cependant, la vitamine A ne peut être ingérée en doses supérieures à 15000 unités internationales par jour sans prescription médicale. En effet, la vitamine A per os peut être **toxique.** Elle est **contre – indiquée chez la femme enceinte** chez qui elle peut provoquer un avortement ou des malformations congénitales.

Les principales sources alimentaires sont les carottes, les épinards, la mangue, la citrouille.

L'insertion vaginale de gélules de vitamine A à l'intérieur même du vagin aurait peut – être une action bénéfique sur le système immunitaire local.

4.4.2.3 La vitamine E (6) .

Un apport supplémentaire de vitamine E à la dose de 400 UI par voie orale renforcerait également le système immunitaire grâce à ses **propriétés antiradicalaires.**
Bien que la valeur quotidienne soit de 30 UI, même à des doses élevées, cette vitamine , contrairement à la vitamine A, semble dénuée de toxicité.

Les principales sources alimentaires sont les huiles végétales notamment de soja et de maïs, les graines de tournesol, le germe de blé, les céréales complètes.

4.4.2.4 La vitamine C (6) .

La vitamine C (acide ascorbique) remplit un double rôle dans la lutte anti-*Candida.*
D'une part, la vitamine C renforce l'immunité en rendant l'organisme plus apte à résister aux infections opportunistes telles que celles dues aux *Candida.*
D'autre part, la vitamine C crée un milieu acide dans le vagin, favorable au bacille *lactobacillus.*
La valeur quotidienne est de 60 mg.
En prévention, cette dose peut être largement dépassée et atteindre 3000 mg sans danger.
Les principales sources alimentaires sont :le brocolis, le poivron, l'orange, le kiwi, le pamplemousse rose.

4.4.3 Le zinc (6) .

Le zinc est un minéral qui stimule la production de lymphocytes T .
Selon une étude réalisée par Ananda Prasad, professeur de médecine à la faculté de médecine de l'université d'état Wayne à Détroit et chercheur dans le domaine de la recherche sur le zinc, l'apport complémentaire de zinc est vraisemblablement bénéfique même lorsque les taux de ce minéral dans l'organisme sont normaux.

Les chercheurs ont utilisé des animaux de laboratoires qui n'avaient pas de carences en zinc auxquels ils ont administré un apport complémentaire de ce minéral à haute dose. Ils ont ensuite pu constater que ces cobayes étaient plus résistants à l'infection due à *Candida albicans* que ceux qui n'avaient pas reçu de zinc.

La valeur quotidienne est de 15 milligrammes.

Les principales sources alimentaires sont les huîtres , les œufs, les céréales complètes, le bœuf, les noix.

4.5 Phytothérapie .

4.5.1 L'ail (*Allium sativum*), Liliacées (40) .

L'élément actif de l' ail s'appelle **l'allicium.** Il agit en bloquant la synthèse des acides nucléiques et celle des lipides. Il inhibe aussi le processus d'adhérence des *Candida* aux cellules et la filamentation .
Il est fongistatique et fongicide à des concentrations élevées.

4.5.2 Le latex de la laitue *Lactuca sativa* (Astéracées) (40).

Ce latex stimule l'activité glucosidasique des *Candida* .
Il en résulte une dépolymérisation des polysaccharides pariétaux des champignons et la rupture de la paroi fongique.

4.5.3 *Echinacea purpura* (Astéracées) (6) .

Une étude comparative a été réalisée en utilisant un extrait de la racine de cette plante comme agent immuno-stimulant afin de tester la fréquence des récidives de mycoses récidivantes à *Candida albicans*.

L'extrait de plante a été administré par voie intra - musculaire et en gouttes buvables. Après 2 semaines de traitement, on constate dans le groupe traité une augmentation significative des lymphocytes T et après 10 semaines de traitement, une diminution du pourcentage des candidoses récidivantes par rapport au groupe témoin.

4.5.4 l'acide caprylique (6;20).

C'est un **acide gras naturel** qui a été signalé comme étant un anti-fongique efficace pour le traitement des candidoses chroniques.
L'acide caprylique est utilisé aux Etats – Unis mais pas en France.

4.5.5. Préparations magistrales .

On peut préparer à l'officine des ovules à base de plantes associées ou non à des huiles essentielles.

Exemple 1 :
Huile essentielle de Sauge sclarée : 0,15 g
Huile essentielle de Lavandin :0,10 g
Huile essentielle de Cannelier : 0,05 g.
Whitepsol (excipient) qsp 1 ovule

Exemple 2 :
Ovules au violet de gentiane à 1/1000.

4.6 Homéopathie (6).

On peut utiliser une dilution orale de **Candidine** sous forme de Candidinum 9 CH en goutte buvable ou en doses globules.

4.7 Isopathie.

Le terme isopathie se compose du mot grec "pathos" qui signifie maladie et du mot "iso" qui signifie semblable, identique.

L'isopathie est donc la possibilité de traitement **en utilisant les produits mêmes qui déclenchent une maladie**.
Son concept diffère de l'homéopathie qui utilise une substance capable de déclencher chez un individu sain le même tableau clinique qu'une maladie, dont elle peut alors devenir le remède.
Il existe donc toute une série de remèdes isopathiques, capables de **provoquer la transformation des micro – organismes pathogènes en leurs stades symbiotiques inoffensifs.**

ALBICASAN® est une spécialité du laboratoire Suisse SANUM qui contient un principe actif, la **chondritine de *Candida albicans* à des dilutions différentes**.Cette spécialité qui n'existe qu'en Suisse (Hoya) est capable de transformer les formes évolutives mycéliennes pathogènes du champignon en sa forme levure inoffensive, puis de dégrader la forme levure en de minuscules particules qui seront ensuite facilement éliminées.

5 .les conseils du pharmacien.

5.1 la toilette quotidienne externe : les produits (104).

Il faut conseiller des produits adaptés à la physiologie féminine, ni trop acides, ni trop alcalins.
Pour la toilette quotidienne de la vulve principalement, le vagin étant considéré comme autonettoyant, on conseillera un produit de toilette aux propriétés adoucissantes et protectrices à pH neutre ou alcalin si la femme souffre souvent de mycoses récidivantes.

Exemples:

- HYDRALIN® SAVON (BORATE DE SOUDE) :

L'acide borique est très efficace sur *Candida glabrata* souvent résistant à de nombreux traitements.
PH alcalin :**10**
Il s'utilise pour nettoyer les muqueuses et la peau et se rince à l'eau.

- HYDRALIN® POUDRE EN SACHETS :

Composition :
Perborate de sodium
Borate de sodium
Carbonate monosodique
Carbonate disodique anhydre.
Le pH est alcalin :**9**
La posologie est de 1 ou 2 sachets pour 2 Litres d'eau chaude ou tiède en lavage externe.

- GYN-HYDRALIN® :

Composition :
Glycocolle
Le pH est alcalin :**8,5**.
GYN-HYDRALIN® peut être utilisé pour la toilette intime quotidienne. Il a une action adoucissante et anti-prurigineuse.
Il s'utilise comme un savon liquide et doit être rincé.

- FÉMINIC 8® :

C'est un gel moussant à rincer .
Il est composé d'extrait de **calendula** pour ses propriétés adoucissantes et protectrices .
Son pH est alcalin : **8**

- FÉMINIC 7® :

Même propriété que Féminic 8 mais pH neutre à **7.**

- DERMOFLORE® :

C'est un gel nettoyant végétal sans savon.
Il possède un pH tamponné associé à un complexe végétal naturellement bactériostatique.
Son usage quotidien favorise le développement de la flore saprophyte et inhibe la croissance des germes pathogènes en particulier *Candida albicans*.

- SAFORELLE® :

Savon liquide qui peut être utilisé quotidiennement pour la toilette intime.
Composition :
1,20 g de bardane pour 100ml de solution.
Extrait hydro-alcoolique.
Excipient à **pH 8.**
La **bardane** est connue pour son activité adoucissante, calmante, purifiante.

- MYLEUCA® :

C'est un savon liquide à pH alcalin **8,5.**
Ce pH est celui de la base lavante .
Ce produit est également composé d'huile essentielle de *Melaleuca alternifolia* à 1% qui constitue le principe actif du produit.

5.2 Les douches vaginales (98) .

Elles altèrent la flore vaginale. Elles ne doivent pas être pratiquées plus de deux fois par semaine, ni dans les 24 heures qui précèdent un examen gynécologique ou un prélèvement.

5.3 Les contraceptifs locaux .

Utilisés trop fréquemment, les contraceptifs locaux peuvent induire une colonisation bactérienne pathogène du vagin. En effet, ils sont **antiseptiques** et très **acides** et peuvent contribuer à déséquilibrer la flore vaginale saprophyte.

Pour chaque prescription d'antimycosique à usage local, il faut mettre en garde contre le risque de rupture du préservatif ou du diaphragme en latex, ainsi que du risque d'inactivation d'une contraception locale **spermicide type Pharmatex**.

Après la mise en place de l'ovule bien au fond du vagin, la patiente doit rester allongée ¼ heures pour faciliter la diffusion du produit.
C'est pourquoi, il faut conseiller de le mettre **le soir au moment de se coucher**.

Il faut déconseiller l'auto – médication qui risque d'entraîner à la longue résistances et irritations.
En effet les traitements locaux ne doivent pas être prolongés plus de 3 à 6 jours.

Etant donné qu'un rapport non protégé peut contaminer le partenaire, que la pilule et le stérilet sont des facteurs de risque de récidive et que le préservatif est contre-indiqué, il faudrait conseiller donc de ne pas avoir de rapport sexuel pendant la durée du traitement local.

5.4 Les tampons périodiques.

Il faut conseiller d'éviter de garder trop longtemps des tampons périodiques, de les utiliser la nuit surtout pour celles qui portent un stérilet.
Il faut conseiller d'en **changer toutes les 4 ou 6 heures.**
Il est déconseillé d'en mettre à l'occasion de pertes blanches ou d'infections génitales.

5.5 Le port de vêtements serrés .

Il faudrait conseiller de faire attention aux pantalons très moulants et aux sous – vêtements en fibres synthétiques qui favorisent le développement des infections.

5.6 Lutter contre le stress .

En raison de la production de beta – endorphine, le stress et l'anxiété sont également des facteurs importants de déséquilibre de la flore vaginale.

5.7 Conseils avant un prélèvement:

- Attendre que le prélèvement soit fait avant de commencer le traitement.
- La patiente ne doit pas effectuer de toilette locale depuis la veille au soir.
- Il vaut mieux éviter la période des règles pour effectuer le prélèvement .

Conclusion générale:

Actuellement, l'arsenal thérapeutique, bien que très large, ne permet pas de venir à bout de la CVVR.
Ainsi comme nous nous en sommes aperçus au cours de ce travail, les CVVR posent de sérieux problèmes de stratégie thérapeutique.
En effet, nous avons envisagé tous les traitements possibles pour éviter les récidives et nous concluons que le traitement médicamenteux seul ne suffisait pas.
L'éradication complète de la mycose passe aussi par la recherche des facteurs favorisants et leur élimination et par l'instauration d'habitudes hygiéniques strictes.

Quel que soit le traitement, un traitement long est nécessaire pour venir à bout de ce déséquilibre.
Nous avons également pu noter la préférence des patientes pour les traitements oraux.
Mais jusqu'à maintenant, les traitements oraux étaient soit trop toxiques (kétoconazole), soit réservés à certains cas (immunodéprimé) (fluconazole).

Avec l'arrivée récente d'une forme monodose de fluconazole dosée à 150 mg (BEAGYNE®), utilisable pour traiter en une fois une candidose ou pour venir à bout des récidives (1 comprimé par mois), nous avons là un nouvel espoir de traitement. Cependant, cette spécialité n'est pas remboursée et reste néanmoins assez onéreuse.
L'obtention d'une AMM pour cette spécialité montre en tout cas l'intérêt que portent les cliniciens et les industriels pour cette pathologie dont la croissance inquiète les médecins.

Malgré cela, nous nous sommes aperçus que le traitement antifongique, quel qu'il soit, n'apportait pas de solutions définitives à ces rechutes et que les symptômes réapparaissaient toujours après un temps plus ou moins long.
Il apparaît donc nécessaire d'associer au traitement médicamenteux un certain nombre de mesures hygiéniques et diététiques qui contribueront à préserver la flore vaginale.
Pour le pratitien, il existe donc une conduite à tenir devant une CVVR :

- Pratiquer un prélèvement mycologique avec examen direct et culture (précisant le nombre de colonies et l'espèce en cause).

- Chercher tous les facteurs prédisposants connus et les traiter.

- Eviter les antibiotiques à risque et ajouter un antifongique local de principe.

- Ne pas arrêter la pilule mini –dosée. Eventuellement changer le stérilet auquel les levures adhèrent.

- Effectuer un éventuel examen du partenaire et le traiter en cas de balanite.

- Une décontamination intestinale à l'aide d'antifongiques non absorbables est envisageable mais son efficacité n'est pas reconnue.

- Entreprendre la prophylaxie dès la guérison de l'épisode aigu:

    - Application d'ovules antifongiques dans la phase immédiatement postmenstruelle à un rythme mensuel, voire hebdomadaire.

    - En cas d'échec et en l'absence de contre- indications: traitement oral par fluconazole ou kétoconazole.

    - En dernier lieu, envisager une autre thérapeutique .

La physiopathologie des récurrences demeure en partie obscure, même si des progrès récents ont été accomplis dans la compréhension de certains mécanismes de récidive.
L'association mycose / autres infections génitales est sous estimée, en raison d'une trop grande confiance accordée aux tableaux cliniques.
Ces autres étiologies (*Chlamydiae*, Mycoplasmes...) évoluant à moindre bruit demeurent ignorées et créent un état inflammatoire local jouant un rôle non négligeable dans les récidives mycosiques.
Il semblerait que les causes "classiques" de récurrences (foyer digestif, transmission sexuelle) ne jouent qu'un rôle mineur.
On s'oriente actuellement vers des troubles de l'immunité locale susceptibles de rendre la muqueuse vaginale plus vulnérable à *Candida.*

Avec les technologies avancées comme la PCR (Polymerase Chain Reaction), la cytométrie en flux et l'hybridation in situ, l'immunité au niveau local peut être de mieux en mieux étudiée.
Ces progrès permettent de mieux comprendre les mécanismes associés à la défense de la muqueuse vaginale de l'hôte et d'envisager des stratégies immunothérapiques (cytokines) pour prévenir et contrôler les épisodes récurrents de vaginite.
Une meilleure connaissance des facteurs de défense de l'hôte, spécifique du vagin aidera à comprendre la réceptivité aux infections opportunistes et aux M.S.T.

Celà est important à une époque où les femmes subissent une augmentation de M.S.T et d'infections génitales associées.

Il semble donc important pour le thérapeute et le malade de prendre conscience de l'origine multifactorielle de la CVVR.
En s'attaquant aux causes fondamentales, et en renforçant, dans la mesure où cela est possible le système immunitaire, les résultats n'en seront que plus efficaces et durables.

Bibliographie

1. **ANDERSEN G.M., BARRAT J ., ET COLL.**
A comparison of single dose oral fluconazole with 3 days intravaginal clotrimazol in the treatment of vaginal candidiasis.
J. Obst. Gyn., 1989, Vol 96, 226 –232.

2. **AZZENA A., ASOIN F.**
Systemic treatment of recurrent *Candida* vulvovaginitis by itraconazole.
Clin Exp. Obst Gyn.,1994, 21, 59-62.

3. **BECHART E.**
Les mycoses à répétition. Réflexion d'une gynécologue psychosomaticienne.
Contraception Fertilité Sex.,1996, Vol 24, 233-237.

4. **BERREBI A.**
Un concept original pour des situations fréquentes et sous estimées.
Gyn. Obs.,1999, 402, 3.

5. **BERREBI A., AYOUBI J.M.**
Le déséquilibre de la flore vaginale.
Genesis.,1999, 44, 1 – 4.

6. **BESSON P.G.**
La candidose chronique, une maladie méconnue.
Editions trois fontaines., 1999, 49 -102.

7. **BOHBOT J. M.**
Acquisitions récentes sur la physiopathologie des candidoses vulvo-vaginales.
Gyn . Obs., 1996 , n°354, 25-28.

8. **BOHBOT J.M., CATALAN F.**
Candidoses urétrogénitales.
MST Abrégés Masson., 2ème édition , 1991.

9. **BOHBOT J.M., FEUILHADE DE CHAUVIN M.**
Les mycoses récidivantes.
Gyn. Obs., 1997,376, 11- 14.

10. **BOHLER K., MEISINGER V., KLADE H., REINTHALLER A.**
Zinc levels of serum and cervicovaginal secretion in recurrent vulvovaginal candidiasis.
Genitourin Med ., 1994, Vol 70, 308-310.

11. **BOUBLI L.**
Approche clinique des mycoses vulvo-vaginales.
Gynécologie internationale., 1998, Hors-série, 4-5.

12. **BOUCHARA J., TRONCHIN G., SENET J.M.**
Laminin receptors on *Candida albicans* germ tubes.
Infect. Immun., 1990 , 58, 48 – 54.

13. **BRETAGNE S.**
Les candidoses des muqueuses au cours du SIDA.
Le concours médical., 1996, Vol 118-33, 2300-2304.

14. **CAMPOMORI A., BONALI M.**
Fluconazole treatment for vulvovaginal candidiasis during pregnancy.
Annals of pharmacotherapie., 1997, 118 – 119.

15. **CARRILLO MUNOZ A.J., TORRES RODRIGUEZ J.M .**
In vitro antifungal activity of sertaconazole, econazole, and bifonazole against *Candida spp.*
Journal of antimicrobial chemotherapie., 1995, 36, 713 – 716.

15.a **CHABASSE D., CONTET – AUDONNEAU N., GUIGNEN C.**
Mycologie médicale.
Abrégé Masson., 1999.

16. **CHAIM W., FOXMEN B., SOBEL J.**
Association of recurrent vaginal candidiasis and secretory ABO and Lewis phenotype.
The journal of infection diseases., 1997, Vol 176, 828-830.

17. **COMBES T., SALHI A.**
Données microbiologiques nouvelles sur la souche du *Lactobacillus* contenue dans la spécialité trophigil.
Revue Française de gynécologie et obstétrique., 1997, 183-187.

18. **CREATSAS G.C., CHARALAMBIDIS V.M., ZAGOTZIDON E.H., ANTHOPOULOU H.N., MICHAILIDIS D.C., ARAVANTINOS D.I.**
Chronic or recurrent vaginal candidosis: short term treatment and prophylaxie with itraconazole.
Clin Ther., 1993, Vol 15, 662-671.

19. **CREMER G.**
Candida albicans et allergie.
Le concours médical., 1996, Vol 118-25, 1767.

20. **CREMER G.**
Les candidoses vulvo-vaginales récidivantes.
Physiopathologie et traitements.
Le concours médical., 1996, Vol 118-04, 193-198.

21. **CROOK W.G.**
The yeast connection.
Professional Book., 3ème édition , 1992, Jackson Tennessee.

22. **CROS C., CHEVALLIER T .**
Détermination in vitro de la texture de 3 antimycosiques gynécologiques :le TX 15338 et deux produits de référence.
La presse médicale., 1998, n° 38, 1955.

23. **DE BERNADIS F .**
Filamentous growth and elevated vaginopathie potential of a non germinative variant of *Candida albicans* expressing low virulence in systemic infection.
Infect. Immun., 1993, 61, 1500 – 1508.

24. **DE BERNARDIS F., et COLL.**
Local anticandidal immune responses in a rat model of vaginal.Infection by and protection against *Candida albicans*.
Infect. Immun., June 2000, Vol 68, 3297 – 3304.

25. **DE BERNARDIS F., BOCCANERA M ., et COLL.**
Protective role of antimannane and anti – aspartyl proteinase antibodies in a experimental model of *Candida albicans* vaginitis in rats.
Infect . Immun., 1997, Vol 65, 3399 – 3405.

26. **DE BERNARDIS F., MOLINARI A ET COLL.**
Modulation of cell surface associated mannoprotein antigen expression in experimented candidal vaginitis.
Infect. Immun., 1994, 62, 509 – 519.

27. **DE LOS REYES C ., et COLL .**
Clinical experience with a single dose fluconazole in vaginal candidiasis.
Int. J . Gyn .Obs., 1992, Vol 37, suppl 9 – 15.

28. **DE LUNARDO M.C., MUZARD G.,GUERIN V., DELANCE V.**
Caractéristiques pharmacocinétiques d'un nouvel antifongique imidazolé :le nitrate de sertaconazole.
Jour. Mycol. Med.,1999,Vol 9, 137-142.

29. **DE REILHAC P .**
Prise en charge des mycoses au cabinet du gynécologue.
Gyn. Int.,1998 ,Hors –série, 14

30. **DEL PALACIO A., SANZ F et COLL.**
Single dose treatment of vaginal candidiasis randomised comparison of amorolfine (50 et 100 mg) and clotrimazole (500 mg) in patients with vulvo – vaginal candidosis.
Mycoses., 1991, 34, 85 – 91.

31. **DELCROIX M., CHERONT C.**
Les infections vaginales.
Infections gynécologiques.
Edition Masson., 1994, 164-179.

32. **DELCROIX M., MOCQ J. M.**
Infections gynécologiques., 1999, 263-264.

33. **DEVEZE L.**
Candidose: une des MST les plus fréquentes.
Le biologiste., 1986, Vol 20, 17-21.

34. **DIDDLE A.W.**
Oral contraceptive medication and vulvovaginal candidiasis.
Obstet. Gyn., 1969, 34, 373 – 377.

35. **DROUHET E., DUPONT B.**
Les mycoses génitales récalcitrantes.
Actu. gyn., Edition Masson , 1985, 16° série, 233-251.

36. DUPONT B.
L'écobiologie des *Candida*.
Laboratoire Squibb.,1985.

37. DUPONT B., ODDS F., RODRIGUEZ TUDELA J.L., ANCARANI T., MERZ W., BILLE J.
La résistance aux antifongiques .
Symposium international Cannes: 6 , 7 mai 1993.

38. EDMAN J., SOBEL J.D., TAYLOR M.L.
Zinc status in women with recurrent vulvo- vaginal candidiasis.
Am . J. Obst. Gyn., 1986, 155, 1082 – 1085.

39. ESCHENBACH D.A., HUMMOL D., GRAVETT M.G.
Recurrent and persistant vulvovaginal candidiasis: treatment with ketoconazole.
Obstetric and gynecologie., 1985, Vol 66, 248-253.

40. EUZEBY J.
Mycologie médicale comparée.
Collection Mérieux., 1994, Fondation manuel , Tome II , 88-251.

41. EVANS B.
Journal clinical pract., 1990, suppl 71 , 70 – 72.

42. FALLET G.
Hygiène intime .
Moniteur des pharmacies., 1993.

43. FARI A.
Les candidoses vaginales rebelles.
Le concours médical., 1982, 3903-3906.

44. FARI A.
Vulvo-vaginite et grossesse.
Encyclopédie médicale chirurgicale.,1995 , 5-047-6-10, 1 - 8. .

45. FARI A.
Conduite à tenir devant une candidose vaginale récidivante.
Revue Française d'andrologie , de gynécologie et de sexologie médicale., 1985, vol 11 N°64 , 273-280.

46. **FARO S.**
New treatments for vulvovaginal candidiasis .
Infections diseases in Obstetrics and gynecology., 1996, 247 – 254.

47. **FAURE M., DRAPIER FAURE E.**
Vulvo-vaginites.
La revue du praticien., 1997, n°47, 1655-1659.

48. **FIDEL P., GINSBURG K.A., CUTHRIGHT J.L., WOLF N.A., LECMA N.D., DUNLAP K., SOBEL J.D.**
Vaginal Associated Immunity in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: Evidence for vaginal Th 1-type responses following intravaginal challenge with *Candida* antigene.
The Journal of Infection Diseases., 1997, Vol 176, 728-739.

49. **FIDEL P.L Jr., SOBEL J.D.**
Immunopathogénèse de la candidose vulvo-vaginale récurrente.
Contraception Fertilité Sexualité., 1996, Vol 24, n°1, 33-40.

50. **FONG I.W.**
The value of prophylactic (monthly) clotrimazole versus empiric self treatment in recurrent vaginal candidiasis.
Genit. Med., 1994, Vol 70 , 124, 126.

51. **FRANK U., DASCHNER F.**
Persistant candidiasis due to swimming-pool .
Dtsch. Med . Wochenschr., 1996, Vol 16, 121-219.

52. **FREY C., BARONE J., DRUTZ D.**
The role of *Candida albicans* C3bi receptor in fungal adherence to endotheliale cells.
Am. Soc. Microbiol. (Waschington DC)., 1990, 425.

53. **GANGNEUX J.P., FEUILHADE DE CHAUVIN M.**
L'antifongigramme en 1998. Techniques et indications.
Gyn. Int., 1998, Hors-série , 10-13.

54. **GENIAUX M.**
Infections cutanéo-muqueuses à *Candida albicans*: épidémiologie, diagnostic, traitement.
La revue du praticien., 1996, Vol 46, 350-354.

55. **GIRALDO P., NEUER A., KORNEEVA I.L., RIBEIRO-FIHO A., SIMOES J.A., WITHIN S.**
Vaginal heat shock protein expression in symptom free women with a history of recurrent vulvovaginal.
Am. Journal of Obstetric and Gynecologie., 1999, 524-529.

56. **GRIGORIU D., DELACRETAZ J., BORELLI D.**
Traité de mycologie médicales .
Edition Payot Lausanna., 1984, 199-227, 11 –16.

57. **GRILLOT R.**
Les mycoses humaines: démarche diagnostic.
Collection option Bio., Elsevier, 1996, 116 – 29 – 30 – 122..

58. **GUIBAUD J.F.**
Traitement des candidoses digestives et cutanéo-muqueuses par l'ultra-levure à haute dose.
La vie médicale., 1975 .

59. **GUIGNARD J.L., BOUCHET P., MADULO G., REGLI P.**
Mycologie générale et médicale.
Abrégé Masson., 1989, 107-120, 108-109.

60. **HAGIAGE M.**
La flore intestinale. De l'équilibre au déséquilibre.
Edition Vigot., 1995.

61. **HAUSCHIDL M.C.**
Un produit qui séduit les patientes et leur médecins :Geliofil.
Gyn. Obs ., 1999, n°402, 4.

62. **HELLBERG D., ZDOLSEK B., NILSSON S., MARDH P.A.**
Sexual behavior of women with repeated episodes of vulvovaginal candidiasis.
Eur. J. Epidemio., 1995, Vol 11, 575-579.

63. **HILTON E., CHANDRASEKANEN V., RINDOS P., ISENBERG H.D.**
Association of Recurrent candidal vaginitis with inter of Lewis Blood Group Antigene.
The journal of infection diseases., 1995, Vol 172, 1616-1619.

64. **HILTON E., ISENBERG H.D and COLL.**
Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophillus* as prophylaxie for *Candida* vaginitis.
Ann. Intern. Med., 1992, 116 , 353 – 357.

65. **IBRAHIM A.S., FILLER S.G., GHANNOUM M.A.**
Interferon gamma protects endothelial cells from damage by *Candida albicans.*
J. Infect. Dis., 1993, 167 , 1467 – 1470.

66. **IMPACT PHARMACIENS.**
Les infections gynécologique basses.
1998, N°29, 36 – 39.

67. **JACQUEMIN LE VERN H.**
Conduite à tenir devant une mycose vulvo-vaginale, qu'il s'agisse d'un épisode aigü ou d'une récidive.
Le quotidien du médecin., 1999, n°6492, 18-19.

68. **JAY J.**
Le *Candida albicans* : un signal d'alarme.
Santé action. , 1992.

69. **KALO – KLEIN A., WITKIN S.**
Prostaglandine E2 enhances and gamma interferon inhibits germ tube formation in *Candida albicans*.
Infect . Immun., 1990, 58, 260 – 262.

70. **KAPLAN B., RABINENSON D., GIBOR Y.**
Single dose systemic and fluconazole for the treatment of vaginal candidiasis.
Int. Journal. Gyn. Obstetric .,1997, Vol 57, , p. 281-286.

71. **KILIC N., KUSHMUR S., ARSLAN S., ALDEMIR H.**
Fluorometric determination of acid proteinase activity in vulvovaginal candidosis.
Mycoses., 1996, Vol 39, 347-351.

72. **KINOWSKI J.**
Candidose vaginale, antifongigramme et traitement.
Thèse de docteur en pharmacie, Montpellier, 1992.

73. **KOENIG H.**
Guide de mycologie médicales.
Collection Ellipses., 1995.

74. **KOVACS G. T., WESTCOTT M., RUSDER J.**
A prospective study to asser the efficacity of ketoconazole in the treatment of recurrent vaginal candidiasis.
The Medical Journal of Australia., 1990, Vol 153 , 328-330.

75. **LA REVUE DU PRATICIEN.**
Lomexin :fenticonazole.
1997, n°169, 9.

76. **LA REVUE PRESCRIRE.**
Fongarex :omoconazole.
1997, n°175, 47.

77. **LABORATOIRE EFFIK :**
Geliofil :la flore vaginale équilibrée.

78. **LABORATOIRE JANSSEN – CILAG (BASTIDE J.M, MALLIE M).**
Les candidoses vaginales :aspects mycologiques.
1998, 1 – 9.

79. **LABORATOIRE JANSSEN – CILAG (BASTIDE J.M, MALLIE M).**
Les candidoses vaginales :aspects physiopathologiques.
1998, 1 – 8.

80. **LABORATOIRE JANSSEN.**
Guide pratique de la candidose génitale de la femme.
Edition Ran D., 1998.

81. **LABORATOIRE THERAMEX :**
Monazol ovule : nitrate de sertaconazole 300 mg.
Brochure réservée aux pharmaciens hospitaliers.Février 1999.

82. **LE MONITEUR DES PHARMACIES.**
Gérer les interactions des antifongiques à structure imidazolée.
Cahier I du n° 2279, octobre 1998.
Nouveaux médicaments :Beagyne.
n°20373, novembre 2000.

83. LYNCH M. E., SOBEL J. D., FIDEL P.L Jr.
Role of antifungal drug resistance in the pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis.
Journal. Med. Mycologie., 1996, Vol 34, 337-339.

84. MANNS J.M., MOSSEN D.M., BUCKLEY H.M :
Production of a hemolitic factor by *Candida albicans*.
Infect. Immun. 1994, 62, 5154 – 5156.

85. MARKOS A.R., WADE A.A., WALZMAN M.
Oral sex and recurrent vulvo-vaginal candidiasis .
Genit. Med., 1992, Vol 68, 61-62.

86. MARTINO P., et COLL.
Fungemia in patients with leukemia.
Am. J. Med . Sc., 1993, 306, 225 – 232.

87. MENDLING W., KOLDOVSKY U.
Immunological investigations in vaginal mycoses.
Mycoses., 1996, Vol 39, 177-183.

88. MERCACCI A., et COLL.
Rationale for cytokine and ant – cytokine therapy of *Candida albicans* infection.
J. Mycol. Med., 1995, 5, 25 – 30.

89. MERZ W.
Spectre des différents azolés.
Clin. Infect. Dis., 1992.

90. MIKAMO H et COLL.
Comparative study of the effectiveness of oral fluconazole and intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis.
Infect. Dis. in Obstet. and Gyn., 1995, 37 – 11.

91. MOLINARI A., GOMEZ M.J.
Differential cell surface expression of mannoprotein epitopes in yeast and mycelial forms of *Candida albicans*.
Eur. J. Cell. Biol., 1993, 60, 146 – 153.

92. MOYAL - BARRACCO M.
Candidoses vulvo-vaginales récidivantes.
Reproduction humaines et hormones., 1996, Vol IX n°1, 53 –61.

93. **OTEIROL L., FLEITER A., MENDEZ F.J., PALACIO V., et COLL.**
Susceptibility of *Candida* species isolated from female prostitutes with vulvovaginitis to antifungal agents (acid boric).
Eur. J. Clin. Microbiol. Infec. Dis., 1999, 18, 59 – 61.

94. **PELERIN P., CLOART L., CONVAIN L., CRUYPERNINCK C.H., MAILLE C., MORVAN M.L., PIERRE D., POHIER M., ZANGERLIN C.**
Education pour la santé et prévention.
Infections gynécologiques., Edition Masson , 1994, chapitre 19.

95. **PENN C., KLOTZ S.A.**
Binding of plasma fibronectine to *Candida albicans* occurs through the cell binding domain.
Microb. Pathogen., 1994, 17, 387 – 393.

96. **PERRY C.M et COLL.**
Fluconazole :an update of its antimicrobial activity, pharmacocinetic propenties and therapeutic use in vaginal candidiasis.
Drug evalation, 1995, 49 (6), 984 – 1006.

97. **PRASENTSAWAT P., BOURLET A.**
Comparative study of fluconazole and clotrimazole for the treatment of vulvo – vaginal candidiasis.
Sex . Transmit. Diseases., 1995, 22, 4, 228 – 230.

98. **QUENTIN G., BODY A.**
Les infections vulvovaginales et leurs traitements .
La revue du praticien., 1987, 37, 75-81.

99. **RASHID S., COLLINS M., KENNEDY R.J.**
A study of candidosis :the role of the fomites.
Genit. Med., 1991, 67, 137 – 142.

100. **READ B.D.**
Risks factors for *Candida* vulvovaginitis.
Obst. and gynecol. Survey ., 1992 , Vol 47, 551-560.

101. **RIGG D., METZGER W. J.**
Reccurent allergic vulvo- vaginitis :treatment with *Candida albicans* allergen immunotherapie.
Am. J. Obst. Gyn., 1990, 162, 332 – 336.

102. RILEY J.F .
Candida albicans :do mycelia matter ?
Med. Vet. Mycol., 1990, 28, 225- 239.

103. ROBERT R., BOUALI M., SENET J.M.
Le facteur fixant le fibrinogène (FFF) de *Candida albicans* a t- il un rôle dans la physiopathologie des *Candida.*
Ann. Biol. Clin., 1987, 45, 644 – 645.

104. ROQUIER - CHARLES D.
L'hygiène féminine.
Actualités pharmaceutiques., 1994, n°313.

105. ROQUIER - CHARLES D.
A propos de l'hygiène féminine.
Actualités pharmaceutiques., 1990, n°273.

106. SALVAT J., ROMAUD P., VINCENT - GEROD M., YOUNES B., GUILBERT M.
Mycoses vulvo-vaginales récidivantes.
Rev. Franç. Gyn. Obst., 1995, Vol 90, 494-501.

107. SAUTOUR M.,MATHIEU G.,DELCOURT A.,DIVIES C.,BENSOUSSAN M.
Action de la chlorhexidine sur l'expression de la virulence de *Candida albicans.*
Crypt. Mycol.,1999 ,Vol 20 (3), 179-188.

108. SEGRETAIN G., DROUHET E., MARIAT F.
Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale.
Edition Maloine., (5°), 1987, 68-81.

109. SENET J.M., ROBERT R.
Physiopathologie des candidoses .
Jour. Mycol. Méd., 1995, Vol 5, 145-166.

110. SILVA CRUZ A., DUANTE V.
The management of genital candidosis with an oral antimycotic agent, ketoconazole.
Pharmatherapeutic., 1986, Vol 4, 411-415.

111. SMITH J., WELLS C., JELLY M., SHAH P., SAVAGE M., REGINALD P., KITCHEN V.S.
Is endometrical infection with *Candida albicans* a cause of recurrent vaginal trush ?.
Genito. Med., 1993, Vol 69, 295-296.

112. SOBEL J.D.
Vaginitis.
New. Eng. Jour. of Med., 1997 , 337/26, 1896 – 1903.

113. SOBEL J.D.
Vulvo – vaginitis due to *Candida glabrata*.An emerging problem.
Mycoses., 1998, Vol 41, supp 2 , 18 – 22.

114. SOBEL J.D., CHAIM W., LEAMAN D.
Recurrent vulvovaginal candidiasis associated with long term tamoxifen treatment in postmenopausal women.
Obst –Gyn .,1996 , Vol 88, 704-706.

115. SOBEL J.D., FARO S., FORCE R.W., PHARM D., FOXMAN B., LEDGER W.J., NYIRJASY P.R., REED B.D., SUMMERS P.R.
Vulvovaginal candidiasis: epidemiologie, diagnostic, therapeutic considerations.
Am. Jour. of Obst. and Gyn., 1998, Vol 178, 203-210.

116. SPINILLO A., PIZZOLI G., LOMBADI G., CAVANNA C., MICELONE G., GUASCHINO S.
Recurrent vaginal candidiasis: Results of a cohort study of Sexual Transmission and intestinal reservoir.
J. Repro. Medical., 1992, Vol, 37, 343-347.

117. SPINILLO A., PIZZOLI G., COLONNA L., NICOLA S., DE SETA F., GUASCHINO S.
Epidemiologic characteristics of women with idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis.
Obst. and Gyn., 1993, Vol 81, 721-727.

118. SPINILLO A., NICOLA S., COLONNA L., MARARGONI E., CAVANNA C., MICHELONE G.
Frequency and significance of drug resistance in vulvo -vaginal candidiasis.
Gyn. Obst. Invest., 1994, Vol 38, 130-133.

119. SPINILLO A., COLONNA L., PIAZZI G., BALTERO F., MONACO A., FERRARI A. .
Managing recurrent vulvovaginal candidiasis. Intermittent prévention with itraconazole.
Reprod. Med., 1997, Vol 42 , 83-87.

120. STEELE C., OZENCI H., LUOW – SCOTT M.T.
Growth inhibition of *Candida albicans* by vaginal cells from naïve mice.
Med. Mycol.., 1999 , 37, 251 – 259.

121. STRINGARA A., CRATEU P., PELLEGRINI G., ARANCIA G., CASSONE A., DE BERNADIS F.
Ultrastuctural localisation of the secretory aspartyl proteinase in *Candida albicans* all wall in vitro and in experimentally infected net vagina.
Mycopathologia., 1997, Vol 137, 95-105.

122. STROM C.M., LEVINE E.M.
Chronic vaginal candidiasis responsive to biotin therapy in a carrier of biotinidase deficiency.
Obst-Gyn., 1998, Vol 92, 644-646.

123. SULTAN C., IMBERT M.
Aide mémoire d'hématologie.
Flammarion ., 1996, 47 – 49.

124. SYMPOSIUM VAGINOSES BACTERIENNES.
La flore vaginale normale: fréquence des bactéries isolées du vagin chez la femme indemne d'infection.
Rev. Fran. de Gyn. et d'Obst , 1993, 88° années, N°3 bis.

125. TAIEB D.
Quand les muqueuses sont agressées par l'infection ou par ses traitements.
Gyn. Obs., 1999 , n°402, 3.

126. TASDEMIR M., TASDEMIR I., TASDEMIR S., TAVUKWOGLUS S.
Endothelium is not a reservoir for recurrent vaginal candidiasis.
Clin. Exp. Obst. Gyn. , 1997, Vol 24, 112-113.

127. TOSCH F.D., DOUGLAS L.J.
Characterization of a fucoside binding adhesin of *Candida albicans*.
Infect. Immun., 1992, 60, 4734 – 4739.

128. TROTTIER S.
Facteurs prédisposants à une candidose. Etude réalisée au centre de lutte contre le cancer d'Angers d'octobre 1992 à octobre 1993.
Thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie à Angers le 19 décembre 1994.

129. VIGUIE C.
Mycoses vaginales et antifongigramme :le point de vue du mycologue.
Gyn. Int., 1998 , Hors-série, 6- 7 – 8 - 9.

130. WHITE M.
Is vulvovaginal candidiasis an AIDS related illness.
Clin. Infect. Dis., 1996, Vol 22, 124-127.

131. WITHIN S., JEREMIAS J., LEDGER W.J.
Vaginal eosinophils and IgE antibodies to *Candida albicans* in women with recurrent vaginitis.
Jour. of Med . and Vet. Mycol., 1989, Vol 27, 57-58.

132. WITKIN S.S., JEREMIA J., LEDGER W.J.
A localized vaginal allergic response in women with recurrent vaginitis.
J. All. Clin. Immun., 1988, 412 – 416.

133. WITKIN S.S., LINHARES I., GIRALDO P., JEREMIAS J.
Individual immunity and susceptibility to female genital tract infection.
Am. J. Obst. Gyn., july 2000, vol 183, 252 – 256.

134. WORKING GROUP OF THE BRITISH SOCIETY FOR MEDICAL MYCOLOGIE.
Management of genital candidiasis.
BMJ., 1995, Vol 310, 1241-1244.

135. ZDOLSEK B., HELLBERG D., FRÖMAN G., NILMO N.S.
Vaginal microbiological flora and sexually transmitted diseases in women with recurrent or current vulvovaginal candidiasis.
Infection., 23, 1995 , n°2, 81-84.

ANNEXE

Réflexions à propos de la

Classification générale

Nous avons adopté ici la classification proposée par COURTECUISSE & VAN HALLUWYN (1992). Comme toutes les classifications supra génériques elle est critiquable, mais elle nous semble, dans ses grandes orientations, la plus proche de nos conceptions (Cf. tirage de 1993 du présent fascicule).

Les degrés taxonomiques en petits caractère ne concernent que des Micromycètes (= champignons "inférieurs"). La filiation des Macromycètes peut être suivie à travers les étapes en gros caractères.

Le règne des ***MYCOPHYTES*** (="champignons", "fungi") est scindé en quatre divisions :

❒ Les ***GYMNOMYCOTA*** (= *MYXOMYCOTA*) :

Ce sont des champignons à part : leur appareil végétatif est un plasmode, énorme cellule nue (sans paroi squelettique), multinuclée, et à comportement animal (amiboïde). Ce n'est que lors de leur reproduction qu'ils présentent un stade fixé, à comportement fongique.
Les espèces saprophytes forment la classe des *MYXOMYCETES*.

❒ Les autres champignons possèdent toujours une paroi squelettique. Ils formaient la division des *EUMYCOTA* (ou "champignons vrais"), éclatée ici en trois divisions :

A- - Présence de cellules mobiles (zoospores, zoogamètes) ..... ***MASTIGOMYCOTA***

Ce sont des champignons aquatiques (Mousses d'eau, parfois parasites de poissons, de crustacées), ou des parasites de végétaux (hernies et tumeurs de racines, Mildious).

A+ - Absence de cellules mobiles :

B- - La reproduction sexuée est inconnue. Thalle septé ou unicellulaire ..... ***DEUTEROMYCOTA***

Cette division rassemble de très nombreuses espèces de moisissures, la plupart des levures.
Elle devrait plutôt être considérée comme une sous-division de la division suivante.

B+ - La reproduction sexuée est connue. Thalle septé ou non ..... *AMASTIGOMYCOTA*

Cette division des *AMASTIGOMYCOTA* comporte trois sous-divisions :

C- - Le thalle est constitué de filaments non cloisonnés (= siphons) ..... *ZYGOMYCOTINA*

Les principales espèces appartiennent à l'ordre des Mucorales.

C+ - Le thalle est constitué de filaments septés (cloisonnés); reproduction sexuée :

D- - sous forme de basides émettant des basidiospores ..... *BASIDIOMYCOTINA*

D+ - sous forme d'asques contenant des ascospores ..... *ASCOMYCOTINA*

➢ **Sous-division des *BASIDIOMYCOTINA* :**

Elle comporte trois classes.

A- - Absence totale de fructification ..... *TÉLIOMYCÈTES*

Ces champignons provoquent chez les végétaux les Rouilles, Charbons et Caries.

A+ - Présence d'une fructification :

B- - Basides cloisonnées, longitudinalement ou transversalement ..... *PHRAGMOBASIDIOMYCÈTES*

B+ - Basides entières, non cloisonnées ..... *HOMOBASIDIOMYCÈTES*

Les *HOMOBASIDIOMYCÈTES* sont divisés en trois sous-classes :

C- - Espèces semiangiocarpes ou gymnocarpes (= *Hyménomycètes*). Hyménophore :

D- - constitué de lames simples ou ± anastomosées ..... *AGARICOMYCETIDEAE*

D+ - non lamellé ..... *APHYLLOPHOROMYCETIDEAE*

C+ - Espèces angiocarpes ..... *GASTEROMYCETIDEAE*

➢ **Sous-division des *ASCOMYCOTINA* :**

Elle comporte trois classes :

A- - Absence totale de fructification (levures ascosporées, cloques et balais de sorcières dus aux Taphrinales) ..... *ACARPOASCOMYCÈTES*

A+ - Présence d'une fructification :

B- - Sans couche fertile (généralement cléistothèce, rarement périthèce) ..... *PLECTOMYCÈTES*

B+ - Avec couche fertile ..... *HYMÉNOASCOMYCÈTES*

Les *HYMÉNOASCOMYCÈTES* sont divisés en cinq sous-classes :

C- - Ascomycotina obligatoirement lichénisés ..... *LECANOROMYCETIDEAE*

C+ - Non. La fructification est :

D_1 - Un cléistothèce (= agents des "oïdiums") ..... *ERYSIPHOMYCETIDEAE*

D_2 - Un périthèce (parfois inclus dans un stroma fructifère) ..... *PYRENOMYCETIDEAE*

D_3 - Une apothécie (= *Discomycètes*) ..... *PEZIZOMYCETIDEAE*

D_4 - Un ascostroma. Asques à structure complexe ..... *LOCULOASCOMYCETIDEAE*

Comparaison entre la classification actuelle 1 2 3 4	celle du précédent tirage, 1 2 3 4	Dictionary of the Fungi (7 ème éd. 1995) 0 1 2 3 4
		Protozoa
Gymnomycota	Myxomycota	Myxomycota
	Eumycota	**Chromista**
Mastigomycota	Mastigomycotina	Oomycota
=	=	**Fungi**
Deuteromycota		Chytridiomycota
Amastigomycota		
Zygomycotina	Zygomycotina	Zygomycota
	Deuteromycotina	
Ascomycotina	Ascomycotina	Ascomycota
Acarpoascomycètes	Hémiascomycètes	
Plectomycètes	Plectomycètes	En raison des options divergentes des auteurs modernes, pas de propositions supraordinales.
Hyménoascomycètes		
Erysiphomycètideae	Pyrénomycètes	
Pyrenomycetideae	=	
Pezizomycetidea	Discomycètes	
Loculoascomycetideae	Loculoascomycètes	
Lecanoromycetideae	=	
Basidiomycotina	Basidiomycotina	Basidiomycota
Téliomycètes	Téliomycètes → Sporidiales	Téliomycètes
=	=	Ustomycètes → Sporidiales
	Hyménomycètes	Basidiomycètes
Phragmobasidiomycètes	Heterobasidiomycetideae	Phragmobasidiomycetideae
Homobasidiomycètes	Holobasidiomycetideae	Holobasidiomycetideae
Agaromycetideae	=	=
Aphyllophoromycetideae	=	=
Gasteromycetideae	Gastéromycètes	=

(0 = règne, 1 = division, 2 = sous-division, 3 = classe, 4 = sous-classe)

Les correspondances entre ces diverses classifications s'établissent facilement, les critères utilisés à ces niveaux supérieurs étant peu nombreux. Pour les taxons "inférieurs" (ordre, famille .....) le nombre de caractères pris en compte augmente au fur et à mesure que l'on descend vers le genre, et, selon les priorités choisies par les auteurs, la répartition des espèces peut être différente. En réalité la plupart des classifications se superposent plus ou moins largement, mis à part des genres "limites" qui ne réunissent pas tous les critères choisis et naviguent, selon les options, d'un groupement à un autre. Toutefois les divergences sont si importantes chez les *Ascomycotina* que les auteurs du "Dictionary of the fungi", dans les deux dernières éditions, renoncent à proposer un quelconque système !!!

On remarquera que les conceptions les plus modernes détruisent l'unicité du règne des champignons. Outre

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY I

DEMANDE D'IMPRIMATUR

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par Vanessa CARDINALE

Sujet :

Les candidoses vaginales récidivantes à Candida albicans

Jury :

Président : Mlle Françoise HINZELIN, Maître de conférences.

Juges : Mme Nelly CONTET - AUDONNEAU Maître de Conférences, Praticien hospitalier

Mme gilberte REMMY, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 10 déc. 2000

Le Président de thèse,

BIBLIOTHEQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

Vu et approuvé,

Nancy, le 21 déc. 2001

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy I,

Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le 29 DEC. 2000

n° 364

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy I

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I – LE PRÉSIDENT

Claude BURLET

N° d'identification PH Nancy 2001 n° 2

Les candidoses vaginales récidivantes à *Candida albicans* : Diagnostic, physiopathologie, traitements.

Thèse soutenue le 24 janvier 2001

Par Vanessa CARDINALE

RÉSUMÉ:

Les candidoses vulvo – vaginales récidivantes sont difficiles à guérir, voire à améliorer, du fait de leur physiopathologie encore mal connue. Les responsables de ces mycoses sont des levures du genre *Candida* (*albicans ou glabrata*) qui sont dotées d'un grand pouvoir d'adaptation et qui peuvent passer d'un état saprophyte à un état pathogène dès que des conditions idéales à leur développement se présentent.(chaleur, humidité, pH acide). De nombreux facteurs favorisants peuvent être à l'origine des candidoses ce qui explique la difficulté à trouver les causes de ces récidives.

On pense aujourd'hui que les récidives sont dues à un problème d'immunité au niveau local entraînant une réaction d'hypersensibilité immédiate. Des recherches sont en cours dans ce domaine mais il n' y a, à l'heure actuelle, aucun traitement agissant sur le dysfonctionnement local.

Le traitement classique consiste en l'administration locale (mensuelle ou hebdomadaire selon les cas), d'antifongiques locaux.

Le traitement per os n'est entrepris qu'en cas d'échec de cette thérapie locale. Les meilleurs résultats sont obtenus avec le kétoconazole mais sa toxicité en limite l'emploi. Depuis peu de temps, il existe une forme efficace per os adapté aux candidose vaginale récurrente (fluconazole) .

D'autres thérapeutiques moins classiques existent, et peuvent être envisagées.

MOTS CLÉS: *Candida*, vaginite, récurrence.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
F. Hinzelin, Maître de conférences	**Biologie végétale et pharmacognosie**	**Expérimentale**	☐
		Bibliographique	☑
		Thème	☐

Thèmes

1 - Sciences fondamentales
2 - Hygiène/Environnement
3 - Médicament
4 - Alimentation - Nutrition
5 - Biologie
6 - Pratique professionnelle