



HAL
open science

Les candidoses chez l'immunodéprimé d'ordre secondaire

Mathieu Bloch

► **To cite this version:**

Mathieu Bloch. Les candidoses chez l'immunodéprimé d'ordre secondaire. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01733557

HAL Id: hal-01733557

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733557v1>

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.



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-thesesexercice-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>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2013

FACULTE DE PHARMACIE

LES CANDIDOSES CHEZ L'IMMUNODEPRIME D'ORDRE SECONDAIRE.

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 mars 2013

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Mathieu Bloch

Né(e) le 04 septembre 1986 à Laxou (54)

Membres du Jury

Président : Dr. Joel Coulon, Maître de conférences.

Juges : Dr. Sandrine Banas, Maître de conférences.

Mme Anne Debourgogne, Pharmacien hospitalier.

Dr. Nicolas Merlot, Pharmacien.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Pierre LABRUDE	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biologie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

Faculté de Pharmacie**Présentation**

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCA Y	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAI O U	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER 86 *Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD 11 *Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

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

D'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.

De 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 ».

Remerciements

A Monsieur Coulon,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury,

Pour avoir accepté de diriger mon travail,

Pour la qualité et la rapidité de ses corrections,

J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec vous,

Veillez trouver en ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame Banas,

Pour avoir accepté de diriger mon travail,

Pour ses conseils et sa disponibilité.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Madame Debourgogne,

Pour avoir accepté de participer à ce jury,

Veillez croire en ma profonde reconnaissance.

A Monsieur Merlot,

Pour avoir accepté de participer à mon jury,

Pour son expérience et ses conseils avisés.

A mes parents,

Notre belle complicité et votre soutien tout au long de ces années furent déterminant

Je vous dois tout.

Ce travail vous est dédié, avec tout mon amour

A ma sœur,

Sans qui rien ne serait pareil, je te souhaite à toi aussi la plus grande réussite dans ta vie professionnelle,

A ma grand mère,

Pour avoir toujours été présente pour moi, une mamie exceptionnelle.

Je te dédie ce travail ainsi qu'à papi...

A tout le reste de ma famille,

A Marine,

Pour ton amour, ton soutien et ta patience,

Je te dois beaucoup,

Merci.

A mon ami de 30 ans (bientôt),

Laurent je tiens à te remercier pour ta fidèle amitié durant toutes ces années, un ami comme toi, ça compte beaucoup.

Merci.

A mon grand copain de fac,

Axel, que de souvenirs avec toi,

Merci.

A Matthias,

Pour nos bon moments passés ensemble au golf.

A Nicolas,

Avec toi, tout a commencé, mais au delà du côté professionnel est né une très belle amitié,
Merci.

A tout mes amis, Karim, Buz, Ben, Mehdi, Guiz, Louis, Mils, Emilie, Lucette, Steph, Clara,
Marco, Tim, Joe, Clémentine et le badi.

A Dominique, anne et evelyne,

Un grand merci pour m'avoir accueilli,
Pour vos conseils et votre gentillesse.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
LISTES DES FIGURES	14
LISTE DES TABLEAUX	15
INTRODUCTION	16
1 ÈRE PARTIE : LES CAS D'IMMUNODÉFICIENCES	17
I. LE SYSTÈME IMMUNITAIRE	18
1. L'IMMUNITÉ NATURELLE	18
a. <i>Barrière physique</i>	18
b. <i>Barrière chimique</i>	18
2. L'IMMUNITÉ NON SPÉCIFIQUE	18
a. <i>Les macrophages</i>	19
b. <i>Les mastocytes</i>	19
c. <i>Les granulocytes</i>	19
d. <i>Les cellules tueuses NK</i>	20
3. L'IMMUNITÉ SPÉCIFIQUE	20
a. <i>Les lymphocytes T</i>	20
b. <i>Les lymphocytes B</i>	21
II. FACTEURS INTERVENANT DANS LE DÉVELOPPEMENT D'UNE CANDIDOSE	21
1. LES FACTEURS FAVORISANTS	21
a. <i>Facteurs locaux</i>	22
b. <i>Facteurs généraux</i>	23
2. LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE	30
a. <i>Structure du VIH</i>	31
b. <i>Mode d'entrée du virus.</i>	31
c. <i>Evolution naturelle d'une infection à VIH</i>	31
d. <i>Le stade SIDA.</i>	32
2ÈME PARTIE : LES CANDIDOSES	33
I. AGENT PATHOGÈNE	34
II. EPIDÉMIOLOGIE	35
III. CANDIDOSES SPÉCIFIQUES AU SUJET IMMUNODÉFICIENT	38

1.	LA CANDIDOSE OROPHARYNGÉE CONSÉQUENCE D'UNE INFECTION AU VIH.	38
a.	<i>Facteurs de virulence de Candida albicans</i>	39
b.	<i>Mécanismes de défense anti-candida au niveau des muqueuses</i>	41
c.	<i>Candidose muqueuse et terrain VIH</i>	44
d.	<i>Rôle des inhibiteurs de protéases du VIH</i>	46
e.	<i>Différentes présentations cliniques</i>	47
f.	<i>Étapes du diagnostic clinique</i>	50
g.	<i>Diagnostiques différentiels</i>	52
2.	LA CANDIDOSE GÉNITO URINAIRE	56
a.	<i>La candidose vulvovaginale</i>	56
b.	<i>La balanite candidosique</i>	62
IV. METHODE DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUES DES CANDIDOSES.		64
1.	EXAMEN MYCOLOGIQUE.	64
a.	<i>Prélèvements.</i>	64
b.	<i>Examen direct</i>	65
c.	<i>Culture</i>	65
d.	<i>Identification</i>	66
e.	<i>Interprétation</i>	71
2.	LE DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE	72
a.	<i>Détection d'anticorps</i>	72
b.	<i>Détection des antigènes circulants</i>	72
c.	<i>Détection des métabolites</i>	73
d.	<i>Détection des acides nucléiques.</i>	74
3.	ANTIFONGIGRAMME	75
a.	<i>E Test®</i>	75
b.	<i>ATB fungus 2®</i>	76
c.	<i>EUCAST, CLSI</i>	77
V. TRAITEMENT		77
1.	LES ANTIFONGIQUES : CLASSES THÉRAPEUTIQUES, MÉCANISMES D'ACTION ET PROBLÈMES DE RÉSISTANCE	77
a.	<i>Famille d'antifongiques et mécanismes d'action</i>	77
b.	<i>Résistance aux antifongiques.</i>	80
2.	TRAITEMENT DES CANDIDOSES	82
3.	COMPLICATIONS ET PRONOSTIC DES CANDIDOSES	88
CONCLUSION		90

Listes des figures

Figure 1 : Action de la salive sur le développement de la candidose	22
Figure 2: Un muguet	48
Figure 3 : Une chéilite	48
Figure 4 : Une perlèche	49
Figure 5 : Une glossite losangique médiane	50
Figure 6 : Lichen plan buccal	52
Figure 7 : Une langue saburrale	53
Figure 8 : Une langue noire villeuse	54
Figure 9 : Une langue géographique	55
Figure 10 : Une langue fissurée	55
Figure 11 : Candidoses superficielles	57
Figure 12: Balanite candidosique	63
Figure 13 : Galerie ATB FUNGUS2®, bioMérieux	76
Figure 14 : Identification de l'espèce <i>Candida</i> avant isolement d'une levure	87
Figure 15: Identification de l'espèce <i>Candida</i> après isolement d'une levure	87

Liste des tableaux

Tableau 1: Effet d'une dose de glucocorticoïdes (40 mg/kg) administrée au temps zéro sur le nombre de leucocytes humains circulants.	24
Tableau 2 : Critères d'infection invasive « prouvée »	35
Tableau 3 : Critères d'hôte	36
Tableau 4 : Critères cliniques	36
Tableau 5 : Critères mycologiques	36
Tableau 6 : <i>Candida</i> score	38
Tableau 7 : Méthode de distinction entre <i>Candida dubliniensis</i> et <i>Candida albicans</i> (44)	70
Tableau 8 : Sensibilité présumée des <i>Candida</i> sp aux antifongiques. (54)	85

Introduction

En pathologie humaine, les levures du genre *Candida* sont des agents étiologiques très fréquents dans les infections invasives profondes.

Agents commensales de la peau ou des muqueuses humaines, elles sont habituellement peu pathogènes chez l'individu sain mais peuvent devenir graves selon le terrain du patient.

Depuis quelques années, on a pu observer l'augmentation de l'incidence de ces mycoses profondes, en particulier chez les immunodéprimés.

En quoi l'importance d'un diagnostic rapide et d'un traitement précis sont-ils cruciaux dans la thérapeutique des Candidoses ?

Après un rappel sur le système immunitaire, nous aborderons dans un premier temps les nombreux facteurs qui peuvent engendrer une baisse des défenses immunitaires, ainsi que les désordres phénotypiques que peuvent entraîner ces levures.

Puis dans un second temps à travers de nombreuses études, la complexité des différents diagnostics biologiques permettant la mise en place de traitements appropriés.

1 ère Partie : Les cas d'immunodéficiences

I. Le système immunitaire

1. L'immunité naturelle

L'immunité naturelle définit les éléments qui vont entrer en jeu pour la défense de l'organisme préalablement aux mécanismes d'immunité spécifique ou non spécifique.

On la qualifie de défense passive, elle permet d'éviter l'entrée des éléments pathogènes.

C'est le premier obstacle que rencontre un agent pathogène en provenance du milieu extérieur.

a. Barrière physique

La peau est considérée comme une barrière physique, l'épiderme et le derme ont en effet un rôle de protection, la couche épidermique contient de la kératine qui la rend imperméable à l'eau.

Certains mouvements, en particulier les mouvements des cils sur certaines muqueuses en association avec du mucus permettent de piéger les particules étrangères en les engluant, elles sont ensuite évacuées grâce aux battements ciliaires.

b. Barrière chimique

Sébum, acides gras et peptides antibactériens sont en permanence à la surface de la peau.

Le sébum est sécrété au niveau des follicules pileux pour inhiber la croissance des micro-organismes.

De plus le pH acide de la peau rend la survie très difficile à de nombreuses bactéries.

2. L'immunité non spécifique

L'immunité non spécifique est un système de défense de base. Les acteurs de celui-ci ne discernent pas les différents types de pathogènes.

Ainsi, chaque élément faisant partie du « non soi » sera alors détruit.

Ces acteurs ne possèdent pas de mémoire mais en cas de grosses infections, ils sont capables d'alerter le système spécifique.

a. Les macrophages

Les macrophages résultent de la différenciation des monocytes après leur migration du sang vers les tissus.

Ils sont attirés sur le site de l'infection par des signaux inflammatoires afin d'exercer leur fonction de phagocytose.

Ces signaux sont :

- L'histamine libérée par des mastocytes ou des basophiles.
- Des cytokines libérées par des macrophages déjà présents
- Des substances libérées par des cellules en difficulté (apoptose)

A savoir que le macrophage peut aussi être capable de présenter l'antigène. De cette façon il active les lymphocytes T.

b. Les mastocytes

Le mastocyte a comme fonction principale l'exocytose de l'histamine (la dégranulation).

Lors d'un épisode d'hypersensibilité, l'histamine est libérée.

A cet endroit, il apparaît alors une vasodilatation des capillaires périphériques pour un meilleur accès aux autres mécanismes de défenses (les macrophages).

Phénotypiquement il y a apparition de rougeur ; on parle alors de phénomène d'inflammation.

c. Les granulocytes

Dans la moelle osseuse les granulocytes appelés aussi polynucléaires ont un précurseur commun.

Ils sont produits à raison de 7 millions par minute et ont une durée de vie d'environ 2 à 3 minutes.

Ils sont composés :

- De basophiles, qui jouent un rôle dans les mécanismes inflammatoires. Leur dégranulation est souvent la conséquence d'un stimulus d'origine allergène.
- De neutrophiles qui sont produits par l'hématopoïèse dans la moelle osseuse. Comme les macrophages, les neutrophiles sont des cellules phagocytaires actives, sauf que les enzymes lytiques et les substances bactéricides sont contenues dans des granules primaires et secondaires. A noter aussi que les neutrophiles utilisent les 2 voies de

l'oxygène, ainsi ces derniers présentent une poussée respiratoire d'autant plus forte et sont capables de générer davantage d'intermédiaires réactifs de l'oxygène, par conséquent il y a beaucoup plus de chance que les micro-organismes soient ingérés.

- D'éosinophiles qui bien que ce ne soit pas leur fonction principale, sont capables de phagocyter et de tuer les micro-organismes ingérés.
- Ils contiennent une protéine basique, la MBP (*major basic protein*), une toxine puissante contre les helminthes (d'où leur rôle de défense contre les parasites), qui provoque le bronchospasme en cas de réaction allergique et induit la libération d'histamine par les mastocytes (1).

d. Les cellules tueuses NK

Elles représentent jusqu'à à 15% des cellules des lymphocytes du sang et n'expriment aucun des récepteurs antigéniques propres aux lymphocytes B ou T.

Elles se multiplient grâce aux interleukines 2.

Les cellules NK fonctionnelles sont présentes dans la rate, elles vont lyser toutes les cellules qui n'expriment pas les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), c'est à dire toutes les cellules tumorales ou infectées par des virus. (1)

3. L'immunité spécifique

Appelée aussi immunité acquise, elle désigne les cellules qui luttent de manière spécifique avec en plus la capacité de mémoire.

Les mécanismes effecteurs de cette immunité ne préexistent pas, ils s'acquièrent spécifiquement face à un intrus donné, s'y adaptent et permettent sa destruction.

Les mécanismes effecteurs sont conservés, mis en mémoire au cas où surviendrait une nouvelle rencontre avec le même ennemi.

C'est ainsi que ce système se construit au fur et à mesure de la vie en fonction des différentes bactéries et micro-organismes.

a. Les lymphocytes T

Ces cellules terminent leur maturation dans le thymus d'où leur appellation. Elles constituent l'immunité cellulaire.

Chaque lymphocyte T est caractérisé par l'expression d'un récepteur pour l'antigène ; le récepteur du lymphocyte T, qui lui est propre et lui confère une spécificité vis à vis d'un antigène donné.

Selon la nature du récepteur, on distingue plusieurs populations lymphocytaires.

Ainsi, il est possible, selon différents critères fonctionnels de distinguer :

- les lymphocytes T helper appelés aussi lymphocytes T auxiliaires (lymphocytes Th) ;
- les lymphocytes T cytotoxiques (lymphocytes Tc) ;
- les lymphocytes T régulateurs (lymphocytes Tr).

Dans la majorité des cas, les lymphocytes Th et les lymphocytes Tr expriment des récepteurs caractéristiques tels que les CD4 avec une réponse immunitaire adaptative.

Les lymphocytes Tc expriment quant à eux les CD8 qui éliminent les cellules infectées ou cancéreuses.

b. Les lymphocytes B

Ils constituent l'immunité humorale caractérisée par l'action des lymphocytes B capables de sécréter des glycoprotéines spécifiques et effectrices, les immunoglobulines à fonction anticorps. La maturation des cellules a lieu dans la moelle osseuse.

Les lymphocytes B au cours de la réponse immunitaire adaptative se différencient en plasmocytes. Ils apparaissent comme de grosses cellules d'environ 15 μm , avec un réticulum endoplasmique relativement développé signe d'une grosse activité de synthèse d'anticorps.

Lorsqu'un lymphocyte B reconnaît un antigène, il entre en multiplication clonale.

II. Facteurs intervenant dans le développement d'une candidose

1. Les facteurs favorisants

L'état de santé de l'hôte joue un rôle important dans le développement de la candidose.

Les espèces *Candida* deviennent opportunistes pathogènes lorsque les défenses de l'hôte sont inadéquates ; d'où l'épithète connue « maladie des malades » donnée aux infections causées par le genre *Candida*.

Deux types de facteurs prédisposent l'hôte à de telles infections :

Des facteurs locaux et des facteurs généraux.

Néanmoins, il faut garder à l'esprit que les facteurs locaux et généraux agissent ensemble et la maladie résulte d'une superposition de ceux-ci.

a. Facteurs locaux

i. La salive

L'action nettoyante du flux salivaire a une grande importance dans la prévention de la colonisation de la cavité buccale par le *Candida*.

On observe des infections candidosiques récurrentes chez des patients présentant un syndrome de sjogren (maladie auto immune systémique caractérisée par une atteinte des glandes exocrines, en particulier des glandes lacrymales et salivaires)

De plus, la salive contient des agents antifongiques tels que : lactoferrine, lactoperoxydase, lysozyme et les protéines riches en proline, et on pense que l'IgA salivaire inhibe l'adhésion de *Candida* sur les muqueuses de la cavité buccale (2).

D'autre part, la diminution du flux salivaire entraîne une baisse du pH buccal. Les levures adhèrent mieux à l'épithélium buccal et à la surface des prothèses adjointes dans les conditions du pH acide par opposition à la plupart des micro-organismes de la flore commensale qui ne supportent pas ces conditions d'acidité (3).

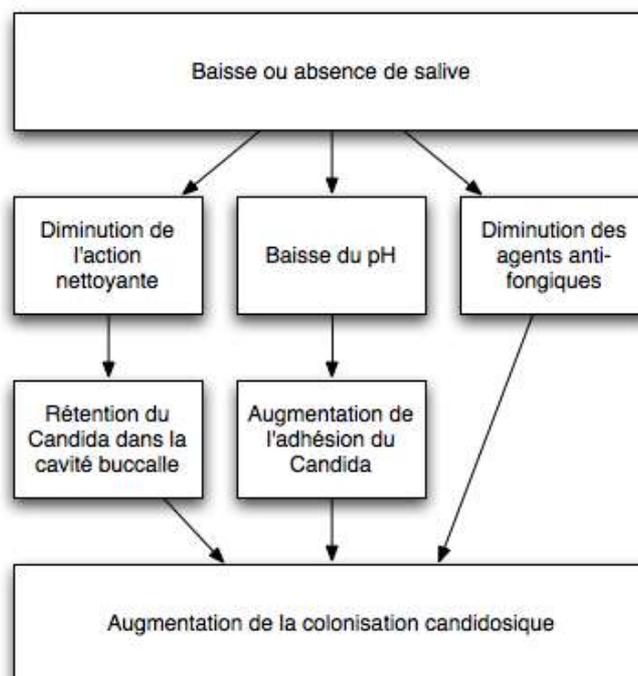


Figure 1 : Action de la salive sur le développement de la candidose

ii. La flore commensale

La flore bactérienne saprophyte inhibe la croissance de nombreux micro-organismes potentiellement pathogènes, par compétition pour des métabolites essentiels, ou par production de substance inhibitrice telle que les acides.

Le rôle des bactéries dans l'inhibition de la colonisation de la cavité buccale par *Candida* est mis en évidence lors des traitements antibiotiques qui suppriment la flore bactérienne commensale, permettent ainsi le développement de la candidose buccale.

b. Facteurs généraux

i. Les traitements médicamenteux.

De nombreux progrès scientifiques ont été réalisés ces dernières années sur la compréhension des mécanismes de régulation du système immunitaire ainsi que du mode d'action de certaines substances et médicaments.

La transplantation allogénique a besoin d'un certain degré d'immunosuppression si l'on veut que le greffon puisse survivre. En effet au cours du rejet allogénique, les cellules T CD4 auxiliaires sécrètent différentes cytokines, notamment l'interleukine 2, nécessaire à l'amplification de la réponse immune et à la prolifération des cellules T et B effectrices.

La majorité des traitements immunosuppresseurs qui ont été mis en place ces dernières années ont le souci d'être non spécifiques, ainsi ils se traduisent par une immunosuppression généralisée des réponses à tous les antigènes, pas seulement à ceux de l'allogreffe ce qui augmente le risque d'infection chez le receveur.

Il faut prendre en compte aussi que de nombreuses mesures immunosuppressives ont pour but de ralentir la prolifération des lymphocytes activés.

- Les corticostéroïdes

Les glucocorticoïdes en agissant comme de puissants modulateurs naturels exercent des effets profonds sur le système immunitaire.

En ayant des capacités physiologiques à être solubles dans les lipides, les stéroïdes peuvent alors diffuser à travers la membrane plasmique et ainsi se lier à leurs récepteurs cytoplasmiques.

A signaler aussi que la synthèse des cytokines est inhibée. En effet, du fait de leur liaison intracellulaire, de nouveaux complexes avec l'ADN vont donc être mis en place, et pouvoir alors permettre aux stéroïdes de rentrer en action.

Ainsi les complexes corticoïdes récepteurs vont inhiber certains facteurs transcriptionnels qui étaient indispensables à la production de cytokines.

Par conséquent, on observe une diminution impressionnante des interleukines, en particulier du numéro 2 qui est immunorégulateur et qui a comme fonction l'activation des cellules tueuses et la production d'anticorps.

Tableau 1: Effet d'une dose de glucocorticoïdes (40 mg/kg) administrée au temps zéro sur le nombre de leucocytes humains circulants.

Types cellulaires	Heures après injection		
	0	6	24
Neutrophiles	4 000	10 000	4 000
Lymphocytes	2 000	500	2 000
Eosinophiles	400	100	400
Monocytes	300	50	300
Basophiles	100	0	100

Les populations leucocytaires subissent un changement marqué quand il y a administration de stéroïdes.

Le traitement aux stéroïdes déclenche une lymphopénie qui est maximale après 4 à 6 heures pour retrouver leur taux initial après 24 heures.

On observe aussi une monocytopenie (par diminution des monocytes de la moëlle) après 6 heures et qui redevient normale à 24 heures.

Quant à elle la neutrophilie est typiquement une conséquence du traitement stéroïdien, en effet elle est dûe d'un côté à la mobilisation des cellules matures tenues en réserves dans la moëlle osseuse et de l'autre d'une réduction du nombre de cellules sortantes de la circulation (4).

- L'azathioprine (Imurel®)

Elle exerce ses effets sur la synthèse de l'ADN, en s'y incorporant comme base non fonctionnelle. Elle agit sur la cellule en division (c'est un puissant inhibiteur des mitoses), en

phase S du cycle cellulaire pour bloquer la synthèse de l'acide inosinique, qui est un précurseur des acides adénylique et guanylique des purines.

On la qualifie alors de cytostatique, néanmoins, il est important de prendre en compte son caractère immunosuppresseur.

En effet si administrée sur un patient atteint de goutte et traité auparavant par allopurinol, la dose d'azathioprine serait alors multipliée d'un facteur de 4.

Dans ce cas le patient est exposé au risque de pancytopénie voir d'agranulocytose aigue.

De manière générale l'azathioprine n'est que modérément immunosuppresseur et ne cause que des réductions modestes des cellules T et B après un traitement prolongé à 2-3 mg /kg/jour.

Indications : Au départ par voie intraveineuse puis per os, l'azathioprine est associée aux corticoïdes en prophylaxie des rejets après transplantation.

Posologie : 1 à 3 mg/kg/jour est donc autorisé d'un point de vue hématologique.

Le traitement est interrompu si après contrôle sanguin les globules blancs sont inférieurs à $3500/\text{mm}^3$ et les plaquettes inférieurs à $50000/\text{mm}^3$.

- La ciclosporine (Neoral®)

La ciclosporine est extraite du champignon *Tolycocladium injlatum*

Son mode d'action est relativement complexe.

Elle traverse la substance cellulaire et se lie au niveau du cytosol à la ciclophiline (protéine de la famille des immunophilines)

Le complexe va se fixer à la calcineurine.

Celle-ci est alors dans l'impossibilité d'activer la transcription du gène de l'interleukine 2 et par conséquent l'activité de transcription des gènes des cytokines et d'autres gènes essentiels à la prolifération des cellules T et de leur fonction.

Indications:

Prévention du rejet du greffon, y compris dans la phase initiale de transplantation hépatique.

Traitement du rejet, chez des patients initialement traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs (pour éviter les risques associés à une immunodépression trop forte)

Posologie :

Par voie intraveineuse en continu (1 à 3 mg/kg/jour) ou par voie orale en 2 ou 3 prises (4 à 8 mg/kg/jour) avec une adaptation au dosage sanguin.

Effets secondaires :

Importants à prendre aussi en considération tels que :

- Une hypertension artérielle directement liée à la néphrotoxicité et à la vasoconstriction induite par la ciclosporine.
- Une augmentation de l'incidence de certains cancers (spinocellulaire, sarcome de Kaposi)
- Des complications neurologiques
 - Le tacrolimus (Advagraf®)

Le tacrolimus est un macrolide isolé de *Streptomyces tsukubaensis* du Japon.

Il possède une grosse activité immunosuppressive, en effet à des concentrations 10 à 100 fois plus faibles que la ciclosporine, il inhibe l'activation des lymphocytes T.

Selon le même mécanisme que la ciclosporine il bloque la prolifération des lymphocytes T.

Indications :

- Prévention du rejet de greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques.
- Traitement du rejet d'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes.

Posologie :

Administré par voie IV à 0,30 mg/kg/jour puis per os (0,1 à 0,15 mg/kg/jour).

Effets secondaires :

Ils sont semblables à ceux de la ciclosporine avec un effet diabétogène en plus. L'hypertension quant à elle est moins importante que sous ciclosporine.

- Le cyclophosphamide (Endoxan®)

C'est un immunomodulateur qui va agir par alkylation covalente d'autres molécules.

Le cyclophosphamide en lui-même n'a pas d'activité alkylante, ce sont ses métabolites qui sont très actifs avec comme action de se lier aux brins d'ADN afin de ne pas leur permettre leur séparation pendant la phase de réplication.

Le cyclophosphamide a un impact sur le nombre de lymphocytes surtout lors d'un traitement oral quotidien à dose faible.

Les polynucléaires quant à eux restent relativement stables.

Indications :

- Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires.
- Traitement des cancers ovariens, des cancers bronchiques à petites cellules, des sarcomes, des leucémies aiguës
- A faibles doses, traitement de la polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux.

Posologie :

Administré par cycles courts de 1 à 14 jours à raison de 2,5 à 5 mg/kg/jour. Elle est répétée toutes les 2 à 4 semaines.

- Le mycophénolate (Cellcept®), acide micophénolique (Myfortic®)

Il inhibe de façon sélective et réversible la déshydrogénase monophosphate de l'inosine et par conséquent la synthèse des purines entraînant une diminution de la prolifération des lymphocytes B et T.

De plus, il empêche la glycosylation des molécules d'adhérence impliquées dans le trafic leucocytaire et atténue ainsi les lésions inflammatoires.

Indication :

En association avec la ciclosporine et les corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.

Posologie :

- Cellcept® : dose initiale : 250-500mg, 2 fois par jour.
dose d'entretien : 500-1000mg, 2 fois par jour.
dose maximale : 1500mg, 2 fois par jour.
- Myfortic®: dose initiale : 180-360mg, 2 fois par jour.
dose d'entretien : 360-720mg, 2 fois par jour.
dose maximale : 1080mg, 2 fois par jour.

- Méthotrexate

Le méthotrexate inhibe la dihydrofolate réductase, une enzyme catalysant la conversion du dihydrofolate et tétrahydrofolate, la forme active du folate.

Il agit comme un antagoniste de l'acide folique pour bloquer la biosynthèse des purines.

Après 3 mois de traitement de méthotrexate, il y a une diminution de synthèse des immunoglobulines.

Peu de changements sont à noter dans les populations de cellules T et dans le système monocyte, macrophage.

Cependant l'inhibition de la dihydrofolate réductase impliquée dans la synthèse des purines libère de l'adénosine, un puissant inhibiteur des leucocytes polynucléaires, d'où son action anti-inflammatoire.

Indications :

- Polyarthrite rhumatoïde,
- Forme sévère de psoriasis,
- Leucémies aiguës (traitement d'entretien).

ii. La malnutrition

Les carences nutritives sont en général associées à des réponses immunitaires déficientes

Certains récits historiques de famines et de pandémies ont permis de faire la relation entre nutrition et résistance aux infections.

La plupart du temps les carences nutritives s'additionnent d'altération des réponses immunitaires.

Les 5 activités les plus souvent touchées étant :

- L'immunité cellulaire ;
- La fonction phagocytaire ;
- Le système du complément ;
- Les anticorps sécrétoires ;
- La production de cytokine.

Mondialement, la sous-nutrition est la cause la plus commune d'immunodéficience

De plus, il est à signaler qu'une carence nutritive peut résulter de diverses affections, comme le cancer ou l'insuffisance rénale chronique.

De façon paradoxale, l'obésité et la consommation excessive de nourriture entraîne également une diminution des réponses immunitaires.

- Carence en fer et en zinc

Une carence en zinc engendre :

- Une atténuation de l'hypersensibilité cutanée tardive ;
- Une diminution du rapport CD4/CD8 ;
- Une altération de la fonction des cellules T.

Le manque de zinc est associé à une réduction de la thymuline sérique, un nonapeptide dont le zinc fait partie intégrante et de l'atrophie lymphoïde.

Le fer quant à lui, associé à certaines enzymes joue des rôles essentiels dans les fonctions lymphocytaires et phagocytaires.

Ainsi, une carence en fer entraîne une diminution de la capacité des neutrophiles à tuer les bactéries et les champignons.

Des études *in vitro* ont montré que le niveau du fer sérique affecte la croissance de *Candida*.

L'addition de lactoferrine à un milieu ayant une faible concentration en fer supprime la croissance de *Candida* par appauvrissement du milieu en fer.

Il peut causer une altération des systèmes enzymatiques fer-dépendants affectant ainsi le métabolisme et la cinétique de la division des cellules épithéliales buccales. De telles altérations peuvent aboutir à une surface épithéliale plus favorable à l'adhésion, la croissance et l'invasion de *Candida*.

Ce déficit peut aussi déprimer la réponse immunitaire à médiation cellulaire.

- Le régime protéinoénergétique

Une malnutrition protéinoénergétique s'accompagne d'une réduction significative de l'immunité cellulaire :

- Réduction du nombre de cellules T auxiliaires CD4 ;
- La diminution du rapport CD4/CD8

- le diabète

On a constaté un nombre plus élevé de levures dans la cavité buccale des personnes diabétiques.

Le diabète augmente la sensibilité du malade aux infections candidosiques.

Celles-ci s'expliquent par différents mécanismes :

- Il a été démontré que l'adhésion de *Candida* au niveau des cellules épithéliales buccales des personnes diabétiques est plus grande qu'au niveau des cellules épithéliales d'un groupe de témoins non diabétiques (5).
 - Le deuxième mécanisme est la possibilité d'une défaillance de l'activité « candidacide » des neutrophiles particulièrement en présence de glucose (6).
- carence en vitamines

Les carences en vitamine B6 et folate réduisent considérablement l'immunité cellulaire, particulièrement la prolifération des lymphocytes et perturbent également la production des anticorps.

Une carence en vitamine A est à l'origine d'altération aux niveaux des épithéliums menant à une métaplasie et à une facilité d'accès pour les bactéries et les champignons. Les populations lymphocytaires y sont réduites.

- l'obésité s'accompagne de troubles immunitaires

Chez les personnes en surpoids, on constate des altérations dans diverses réponses immunitaires :

- La cytotoxicité ;
- L'activité NK ;
- La capacité des phagocytes de tuer les bactéries et les champignons ingérés.

2. Le virus de l'Immunodéficience humaine

Le VIH est un rétrovirus transmis par voie sexuelle, sanguine et au cours de la grossesse.

Il est composé de 2 variants principaux :

- Le VIH-2 qui est endémique en Afrique occidentale, qui est moins pathogène.
- Le VIH-1 qui représente 90% de la population infectée, qui se répand dans 80% des cas par voie sexuelle.

A la fin de 2010, l'organisation mondiale de la santé estimait qu'environ 34 millions de personnes étaient infectées par le VIH dans le monde.

a. Structure du VIH

Le VIH est un virus enveloppé de 80 à 130 nm de diamètre. Il possède une capsidie à structure complexe qui renferme deux copies de son génome d'ARN simple brin.

L'enveloppe du VIH est une bicouche lipidique issue de la membrane de la cellule qui a donné naissance au virus ; elle comprend deux protéines virales d'enveloppe : gp 41 et gp 120.

L'enveloppe renferme une capsidie, constituée de protéines p24 qui protègent le génome et enferment des enzymes virales (transcriptase inverse, protéase et intégrase)

b. Mode d'entrée du virus.

Après s'être attaché à un CD4 et à un corécepteur de chimiokine, la membrane du virus fusionne avec celle de la cellule, ce qui lui permet d'y pénétrer.

Après sa libération, l'ARN viral est transcrit de manière inverse en ADN double brin.

Celui-ci est inséré dans le génome de l'hôte, où il constitue le provirus VIH, par une intégrase codée par le virus.

L'activation cellulaire conduit à la transcription et à la production d'ARNm. Les protéines de structure sont produites et assemblées. Des virions sont libérés par bourgeonnement à partir de la cellule hôte. L'assemblage interne se poursuit avec le clivage d'une grande protéine nucléocapsidique en petits composants protéiques sous l'action d'une protéase codée par le virus. On aboutit ainsi aux particules virales matures, qui se détachent de la cellule et vont infecter d'autres cellules porteuses de CD4 et du corécepteur de chimiokine.

c. Evolution naturelle d'une infection à VIH

L'infection s'accompagne typiquement de l'apparition transitoire de symptômes ressemblant à ceux d'un syndrome mononucléosique, dans les jours ou les semaines qui suivent l'exposition au virus. Simultanément les cellules T CD4 du sang diminuent et des virions apparaissent. Une réponse antivirale des cellules T CD8 cytotoxique, dépendantes des cellules T CD4, se développe. Elle contribue à l'établissement d'une période prolongée de virémie stabilisée, à un taux dit point de stabilisation virale.

Les patients sont généralement asymptomatiques jusqu'à ce que le taux de cellules CD4 diminue davantage (7).

d. Le stade SIDA.

De manière générale, il faut 10 ans pour que le SIDA se manifeste.

On le diagnostique par une diminution du nombre de cellules CD4 qui chutent sous le seuil de 200/mL.

Il y a aussi d'autres indicateurs du déclin de la fonction immunitaire, on y trouve des symptômes généraux, comme des poussées de fièvre et de transpiration nocturne, des diarrhées et un amaigrissement.

En raison du nombre bas de cellules CD4, des infections plus graves, reflets d'une immunodéficience profonde vont alors intervenir.

Le sarcome de Kaposi est le cancer qui survient le plus souvent. Il envahit la peau, la muqueuse, les viscères et les ganglions lymphatiques.

La majorité des infections opportunistes sont dues à la réactivation de micro-organismes latents chez le patient. Les 2 principaux systèmes d'organes affectés sont :

- Le tractus gastro-intestinal avec des symptômes tels que la dysphagie, les douleurs abdominales des diarrhées. Une perte de poids et aussi souvent associée.
- Le système respiratoire.

En effet ce sont des sites qui sont normalement colonisés par des microbes non pathogènes. Un déséquilibre de la défense immunitaire de ces systèmes a pour conséquence que de tels micro-organismes ne sont plus contrôlés. Les réponses immunitaires étant affaiblies, les virus présents dans les cellules du malade sont souvent tolérés au lieu d'être éliminés.

La pneumonie est fréquente, mais des infections fongiques s'observent également.

Les difficultés de déglutition sont habituellement dues à une candidose (muguet), mais aussi aux ulcérations oesophagiennes causées par le cytomegalovirus.

Des protozoaires sont les pathogènes le plus souvent isolés chez les patients souffrant de diarrhée et de perte de poids, mais des bactéries entériques comme Salmonella peuvent être aussi trouvées (1).

2ème Partie : Les Candidoses

Les candidoses sont des affections cosmopolites dues à des levures appartenant au genre *Candida*. Les rôles du terrain, de l'espèce et de la localisation des lésions sont fondamentaux, ils influent sur la gravité de l'infection.

I. Agent pathogène

Les levures du genre *Candida* appartiennent à la famille des Cryptococcaceae, classe des Blastomycètes, et division des Deuteromycota.

Une levure est un champignon au thalle unicellulaire qui se reproduit par bourgeonnement. Les levures *Candida* mesurent 2 à 15µm, sont non pigmentées et non capsulées. Certaines espèces du genre *Candida* produisent du pseudomycélium, voire du vrai mycélium (*Candida albicans*). Le passage de la forme levure à la forme filamenteuse correspond à l'infection candidosique.

Les espèces les plus fréquentes sont :

-*Candida albicans* : Levures commensale des cavités naturelles, en particulier du tube digestif et des muqueuses humaines. Sa présence sur la peau la rend systématiquement pathogène.

-*Candida glabrata* : En deuxième position, au niveau de la fréquence après *Candida albicans*

Levure commensale des voies génito-urinaires et de l'intestin humain.

Elle est responsable de candidémies, d'infections du tractus urinaire et de candidoses profondes.

-*Candida tropicalis* : La plupart du temps retrouvé chez des patients ayant des tumeurs solides, des pathologies onco-hématologiques, ainsi que chez les greffés de cellules souches hématopoïétiques, en raison de son facteur prédisposant qui est la neutropénie.

-*Candida parapsilosis* :

Levure commensale de la peau, elle est responsable d'infections cutanées et profondes.

Ainsi, elle est peut être facilement transmise par le personnel hospitalier.

Elle a aussi de bonnes capacités pour former un biofilm et se développer très facilement dans les poches à glucose.

Sa principale cause est essentiellement iatrogène.

Néanmoins son taux de mortalité est relativement faible comparé aux autres : 30% (8).

-Candida ayant une origine alimentaire :

C. kefyr issu des produits laitiers fermentés,

C. krusei (dont l'émergence est due à sa résistance au fluconazole).

II. Epidémiologie

La prise en charge des infections systémiques à *Candida* est devenue un enjeu important au cours de ces dernières années. Les candidémies sont définies par la présence d'au moins une hémoculture positive et requièrent toujours un traitement antifongique rapide et approprié. Une candidose invasive est définie par une culture positive à partir du prélèvement d'un site stérile.

De Pauw et *al* ont revu la définition des infections fongiques invasives. (9)

La catégorie « prouvée » alors que les catégories « probable » et « possible » ne sont admises que pour les patients immunodéprimés.

La définition d'infection « prouvée » est la présence d'un critère exprimé dans le tableau 2

La définition d'infection invasive « probable » requiert des critères liés à l'hôte, des critères cliniques et des critères mycologiques (tableau 3,4 et 5).

La définition d'infection invasive « possible » est définie par la présence d'un critère lié à l'hôte et d'un critère clinique suffisant mais sans support mycologique (tableau 3 et 4) (9).

Tableau 2 : Critères d'infection invasive « prouvée »

Critères d'infection invasive « prouvée » adaptés à <i>Candida</i>
Analyse microscopique (histologique, cytologique, ou un examen direct) d'un matériel stérile, par biopsie ou ponction à l'aiguille objectivant la présence d'une levure filamenteuse ou pseudo-filamenteuse.
Culture mettant en évidence la présence de <i>Candida</i> sp.

Tableau 3 : Critères d'hôte

Facteurs liés à l'hôte
Neutropénie prolongée (moins de 500PNN/mm ³ pendant plus de 10 jours)
Allogreffe de moelle
Corticothérapie prolongée (prednisone > 0,3 mg/kg par jour pendant plus de 3 semaines)
Traitement immunosuppresseur ciblant les lymphocytes T comme la cyclosporine
Immunodépression sévère ou héréditaire (comme la granulomatose septique chronique ou déficit immunitaire combiné sévère)

Tableau 4 : Critères cliniques

Critères cliniques
Un des deux critères suivants après un épisode de candidémies (dans les deux semaines) : - Atteinte rétinienne exsudative au fond d'œil - Abscès hépatique ou splénique d'aspect évocateur (image en cible)

Tableau 5 : Critères mycologiques

Critères mycologiques
Examen direct (cytologie, examen direct ou culture) d'un lavage broncho-alvéolaire, d'une aspiration bronchique, d'urines
Détection de β -glucane dans le sérum

Candida sp sont alors responsables d'infections invasives chez les patients transplantés d'organes solides ou de moelle osseuse, chez les patients ayant reçu une thérapie anticancéreuse ou une autre forme d'immunosuppression.

Définir les facteurs de risque de développer une candidémie ou une candidose invasive pourrait permettre de sélectionner précocement les patients à haut risque et ainsi recourir rapidement à un traitement antifongique afin de réduire la mortalité de ces patients.

Des études récentes ont mis en évidence d'autres facteurs de risques potentiels de développement d'une candidémie tels qu'une antibiothérapie à large spectre, une corticothérapie, une chimiothérapie anticancéreuse, une neutropénie, une chirurgie délabrante ou des brûlures étendues.

D'une manière générale, lors de plusieurs études observationnelles concernant une population ayant une candidémie que se soit aux Etats unis (n=1184) ou en France (étude réalisée dans 25 hôpitaux français), la proportion des différents *Candida* trouvés est d'environ de 55% pour *Candida albicans* , 14% pour *Candida glabrata*, 12% pour *Candida parapsilosis*, 10% pour *Candida tropicalis*, 4 % pour *Candida krusei* et 5% pour les autres... (10) (11).

L'isolement de *Candida* sp, venant d'une hémoculture est considéré comme une preuve suffisante pour la mise en route immédiate d'un traitement antifongique systémique. Cependant, le problème est le manque de sensibilité de l'hémoculture particulièrement dans les infections profondes, ainsi que la lenteur de positivité (généralement plusieurs jours).

Certains auteurs ont alors tenté de mettre au point des « scores » aidant à la décision du traitement antifongique probabiliste. Un score a ainsi été élaboré par Leon et *al.* (12), d'après une étude multicentrique réalisée sur 1699 patients de réanimation colonisés par *Candida*.

Une étude par régression logistique a permis d'intégrer différents paramètres permettant notamment de différencier une colonisation d'infection, et à permis d'aboutir au « *Candida* score » (tableau 6). Celui-ci prend en compte une chirurgie récente, une alimentation parentérale et la présence ou non d'un sepsis sévère. Si le *Candida* score est supérieur à 2,5 les patients bénéficient de la mise en route d'un traitement antifongique.

Ce score a une sensibilité de 81% et une spécificité de 74 % (12).

Tableau 6 : *Candida* score

$Candida$ score = 1 x (nutrition parentérale) + 1 x (chirurgie) + 1 x (colonisation à *Candida* sp) + 2 (sepsis sévère)

Une colonisation multifocale à *Candida* sp est définie par plus de 2 sites colonisés

Indication à un traitement antifongique précoce : « *Candida* score » > 2,5.

Les variables sont codées de la façon suivante : absente=0, présente=1.

III. Candidoses spécifiques au sujet immunodéficient

1. La candidose oropharyngée conséquence d'une infection au VIH.

Candida albicans est une levure commensale, habituellement présente sur les muqueuses orales, gastro-intestinales, vaginales et parfois sur la peau de l'homme. Chez le sujet sain, il existe un équilibre entre les facteurs de virulence du champignon et le système immunitaire de l'hôte. Les candidoses systémiques sont observées principalement chez les patients présentant un déficit sévère de l'immunité non spécifique (neutropénie, traitement par les corticoïdes). Les candidoses des muqueuses (candidoses oropharyngées, digestives, vaginales) surviennent chez le sujet sain sous l'influence de facteurs favorisants tels que les âges extrêmes, le diabète ou les traitements par les antibiotiques, mais s'observent surtout chez les patients présentant un déficit de l'immunité cellulaire tels que les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Les candidoses oro-pharyngées observées au cours de l'infection VIH sont essentiellement des candidoses buccales au stade B de la classification du Center for Disease Control (CDC), et de candidoses oesophagiennes au stade C (sida déclaré). Trois types de candidoses buccales sont observés : des candidoses érythémateuses ou atrophiques, caractérisées par un aspect luisant, décapillées de la muqueuse au niveau du palais et de la langue ; des candidoses pseudomembraneuses ou « muguet », caractérisées par un enduit blanchâtre, pseudomembraneux, sur la langue, la face interne des joues, le voile du palais, le pharynx ; des candidoses hyperplasiques, moins fréquentes, caractérisées par la formation de plaques ou de nodules blanc-jaunâtres, surtout sur la muqueuse jugale .

Avant 1995, les candidoses oropharyngées survenaient chez 36 à 88 % des patients au cours de l' infection par le VIH. L' introduction des inhibiteurs de protéase du VIH dans les thérapies anti-rétrovirales a considérablement réduit leur incidence. Actuellement, elles sont observées chez 7 % des patients traités par ces nouvelles molécules, et 36 % des patients non traités. *C. albicans* est la principale espèce en cause (plus de 70 % des cas). D' autres espèces de *Candida* sont moins fréquemment isolées : *C. glabrata* (10 %), *C. tropicalis* (5 %), *C. krusei* (3 %) *C. dubliniensis*, longtemps confondu avec *C. albicans* et récemment identifié comme une nouvelle espèce, pourrait représenter la deuxième étiologie des candidoses oropharyngées chez les patients VIH positifs, avec une fréquence d' environ 15 %, principalement des candidoses buccales (13).

On exposera dans un premier temps les facteurs de virulence de *C. albicans*, puis les mécanismes immunitaires anti-*Candida* mis en jeu chez le sujet sain, afin d' expliquer les mécanismes particuliers responsables du développement des candidoses oropharyngées au cours de l' infection par le VIH.

a. Facteurs de virulence de *Candida albicans*

i. Adhésines de surface

L' adhérence aux cellules épithéliales constitue la première étape dans la pathogenèse des infections à *C. albicans*. Les adhésines de surface, qui jouent un rôle majeur dans cette étape, sont des mannoprotéines de différents types : protéines Als (agglutin-like sequence) ; intégrines ; lectines ; protéine spécifique de la paroi des filaments ou hyphal wall protein (Hwp1p). Ces différentes molécules sont capables de se fixer sur les protéines de la matrice extra-cellulaire de l' hôte, tels que le collagène, la fibronectine ou la laminine.

ii. Dimorphisme

C. albicans peut passer d' une forme levure à une forme filamenteuse, sous l' influence de conditions environnementales particulières. Cette propriété, qui est utilisée pour l' identification de l' espèce *C. albicans* par le test de blastèse, est un facteur essentiel de la virulence. En effet, certaines adhésines sont exprimées principalement à la surface de la forme filamenteuse. Par ailleurs, la forme filamenteuse présente une plus grande résistance à la lyse par les polynucléaires neutrophiles.

iii. Variabilité phénotypique ou « switching »

Le switching est une seconde forme de transformation cellulaire de *C. albicans*, qui aboutit à une grande variabilité du phénotype exprimé. Il implique la régulation coordonnée de nombreux gènes et concerne des caractères très différents comme l' aspect morphologique des colonies, la taille de la cellule fongique, la structure antigénique de la paroi, la sécrétion de protéases aspartiques, l' adhérence, la virulence dans des modèles animaux et la sensibilité aux antifongiques. Ce mécanisme permet une sélection rapide du phénotype le mieux adapté au site de l' infection et à la réponse de l' hôte. (14)

iv. Sécrétion d'enzymes lytiques

-Protéases aspartiques

Les protéases aspartiques sécrétées (Saps) jouent aussi un rôle essentiel dans la phase d' adhérence. Leur fonction précise dans ce processus est mal connue, mais deux hypothèses sont avancées : la première, les Saps pourraient agir en tant que ligand pour les protéines de surface des cellules de l' hôte, et ce mécanisme ne ferait pas intervenir leur activité enzymatique. La seconde, l' activité enzymatique des Saps pourraient servir à altérer les structures cibles de la cellule de l' hôte, et entraîner ainsi un changement de conformation des protéines de surface qui permettrait une meilleure adhérence de la levure.

Par ailleurs, les Saps interviennent dans la phase d' invasion tissulaire. Ces enzymes sont capables de dégrader différentes protéines humaines présentes au niveau des sites infectés tels que l' albumine, la kératine, le collagène, la mucine, et les IgA sécrétoires. Elles sont aussi impliquées dans les mécanismes de filamentation et de switching. Enfin, les Saps interviennent après la phagocytose en altérant les propriétés fongicides des macrophages par une action sur les enzymes-clés du métabolisme oxydatif.

Dix gènes (gènes *Sap1* à *Sap10*) codant pour les Saps (protéines Sap1 à Sap10) ont été clonés. Les rôles de Sap1, Sap2 et Sap3 dans l' adhérence, de Sap1 et Sap3 dans le phénomène de switching, de Sap6 dans le processus de filamentation, ainsi que de Sap4, Sap5 et Sap6 dans l' altération des propriétés fongicides des macrophages, sont actuellement bien établis. Les isoenzymes Sap7, Sap8, Sap9 et Sap10 ont été identifiées et étudiées plus récemment et leur rôle dans la virulence n'est pas connu (14).

- Phospholipase et lipase

Les phospholipases facilitent la pénétration de *C. albicans* en altérant la membrane cellulaire (formation de pores dans la membrane). Deux gènes codant pour ces enzymes (*PLB1* et *PLB2*) ont été clonés récemment, et leur rôle comme facteur de virulence a pu être démontré par des études chez la souris utilisant des mutants *PLB1*-déficients.

b. Mécanismes de défense anti-*candida* au niveau des muqueuses

Le système immunitaire cellulaire joue un rôle majeur dans la lutte contre les candidoses superficielles, ce qui explique la fréquence élevée des candidoses cutanéomuqueuses chez les patients présentant un déficit immunitaire cellulaire (sida, lymphome, traitement immunosuppresseur). Cependant des mécanismes immuns humoraux et non spécifiques interviennent aussi pour limiter la prolifération de *Candida albicans* au niveau des muqueuses.

i. Immunité cellulaire au niveau de la muqueuse orale

Différentes études, réalisées avec des modèles murins de candidoses muqueuses, montrent que les lymphocytes T CD4⁺ sont actifs dans la protection contre les candidoses des muqueuses. Le profil cytokinique de type TH1 (production d' interféron- γ (IFN- γ) et d' interleukine-2 (IL-2)) est associé à une résistance à l' infection des muqueuses par *Candida* alors que le profil TH2 (production d' IL-4, IL-6, IL-10) est observé chez les souris sensibles à l' infection. En effet, les cytokines de type TH1 potentialisent les effets des cellules phagocytaires ; l' IFN- γ stimule l' activité fongicide des polynucléaires neutrophiles en activant la production d' ions superoxyde et augmente la production de dérivés nitrés par les macrophages. À l' inverse, les cytokines de type TH2 réduisent les fonctions candidicides des cellules phagocytaires ; l' IL-4 et l' IL-10 inhibe de manière dose-dépendante la production de dérivés nitrés.

Le rôle des cytokines dans le contrôle des infections à *Candida* s' exerce aussi en orientant les cellules précurseurs T CD4⁺ vers une réponse TH1 ou TH2 dominante. Les cytokines de type TH2, en particulier IL-4 et IL-10 inhibent le développement de la réponse TH1 chez la souris. À l' inverse, le développement d' une réponse TH1 protectrice anti-*Candida* nécessite l' action concertée de l' IFN- γ , avec d' autres cytokines telles que le

l' IL-6, l' IL-12 et le Tumor necrosis factor (TNF- α). En fait, les mécanismes d' immunorégulation sont d' une grande complexité puisque certaines cytokines (IL-4, IL-12, en particulier) peuvent produire des effets opposés selon leur concentration et le moment où elles participent à la réaction immune. (14)

ii. Immunité humorale au niveau de la muqueuse orale

- Anticorps sériques

C. albicans est un saprophyte des muqueuses digestives et vaginales, capable de stimuler la réponse immunitaire systémique. Des anticorps anti-*Candida* sont présents dans le sérum de la plupart des sujets, même en l' absence de candidose. Cependant des titres d' IgG, IgA, IgM sériques plus élevés ont été observés chez des patients atteints de candidoses superficielles (candidose cutanéomuqueuse chronique, candidose atrophique chronique, candidose pseudomembraneuse).

- Anticorps salivaires

Les IgA sécrétoires représentent la classe d' immunoglobulines prédominantes dans les sécrétions et jouent un rôle primordial dans la défense contre les agents pathogènes au niveau des muqueuses. Leur production est aussi dépendante de cytokines produites par les lymphocytes T (essentiellement l' IL-6). Les anticorps salivaires de type IgA inhibent *in vitro* l' adhérence de *C. albicans* aux cellules épithéliales buccales. Cependant, leur rôle protecteur *in vivo* semble limité. Il existe probablement une concentration critique de levures au-delà de laquelle les capacités neutralisantes de ces anticorps sont dépassées. Par ailleurs, les protéases produites par *C. albicans* sont capables de dégrader les IgA, IgA1 et IgA2 et diminueraient ainsi les quantités d' anticorps disponibles pour neutraliser les cellules fongiques (15).

iii. Immunité non spécifique au niveau de la muqueuse orale

- Facteurs antimicrobiens de la salive

Le flux salivaire peut déplacer les micro-organismes au niveau de la muqueuse et exerce ainsi un effet lavant. Mais surtout, la salive apporte diverses protéines à activité

antimicrobienne au contact des micro-organismes. L'activité antifongique est due en particulier au lysozyme, à la lactoferrine et à la calprotectine.

Le lysozyme est capable de modifier le métabolisme du champignon en inhibant la production de Saps. À plus forte concentration, il exerce son action fongicide en hydrolysant la chitine, constituant de la paroi fongique. La lactoferrine inhibe la croissance des micro-organismes en fixant le fer qui est nécessaire à la multiplication bactérienne et fongique. Elle exercerait aussi un effet candidicide direct en se fixant sur la paroi fongique, par un mécanisme de modification de la perméabilité membranaire. La calprotectine, produite au niveau des cellules phagocytaires (polynucléaires et monocytes/macrophages) et de l'épithélium des muqueuses, est capable d'inhiber *in vitro* différentes espèces de *Candida*. Son action inhibitrice s'exerce par un mécanisme de compétition pour le zinc.

- Cellules phagocytaires

L'activité fongicide des polynucléaires neutrophiles est liée à la production de radicaux oxygénés libres ; celle des macrophages semble plus corrélée à la production des dérivés nitrés qu'à celles des métabolites oxydatifs. L'expression complète de leur activité fongicide requiert leur activation par les cytokines produites par les cellules T, essentiellement l'IFN- γ produit par les lymphocytes de type TH1. Selon les études, les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages sont capables de tuer *in vitro* 18 à 58 % des *Candida* phagocytés. *In vivo*, l'activité candidicide des phagocytes est plus difficile à évaluer : il semble que certaines formations fongiques (levures ou filaments) de grande taille puissent échapper à la destruction après la phagocytose. De plus, il existe une grande variabilité de l'activité antifongique des macrophages isolés de différents sites anatomiques.

- Cellules « natural killer » (NK) et « lymphokine-activated killer » (LAK)

Les cellules NK sont présentes dans la muqueuse orale et peuvent inhiber la croissance de *C. albicans*. Cette action inhibitrice est dépendante de l'IL-2. Par ailleurs, les cellules NK produisent des cytokines capables d'augmenter les fonctions effectrices des cellules

phagocytaires (IFN- γ , IL-1). Les cellules LAK, activé par l' IL-2, montrent une importante activité anti-*Candida* in vitro, dirigée principalement contre la forme filamenteuse.

c. Candidose muqueuse et terrain VIH

i. Mécanismes immunologiques altérés au cours de l'infection par le VIH

- Altération de l' immunité cellulaire

L' altération de la réponse cellulaire observée au cours de l' évolution de l' infection par le VIH est liée à la diminution du nombre des lymphocytes T CD4+, cible essentielle du virus, mais aussi au glissement de la réponse de type TH1 vers une réponse TH2 prédominante au stade SIDA.

La diminution du nombre de cellules T CD4+ chez les patients infectés par le VIH est un facteur essentiel favorisant le passage de *C. albicans* de l' état commensal à l' état pathogène comme en témoigne la fréquence des candidoses oropharyngées au dessous d' une limite de lymphocytes T CD4+ d' environ 300/ μ L. Mais l' évolution vers une réponse TH2 prédominante, avant la chute des lymphocytes T CD4+, est aussi un facteur important dans le développement des candidoses opportunistes.

Les premières études concernant le rôle de la balance TH1/TH2 dans le développement des candidoses au cours de l' infection VIH ont été réalisées *in vitro* ou sur des modèles murins. Leigh (16) a montré que les patients infectés par le VIH présentaient un profil TH2 dominant, avec des concentrations salivaires importantes d' IL-4 et IL-10 et des concentrations basses, voire indécélables, d' IL-2. Les patients avec candidose présentaient des concentrations plus faibles d' IFN- γ et plus élevées d' IL-4 que les patients sans candidose, ce qui suggère un profil TH2 plus important chez les patients avec candidose.

- Altération de l' immunité humorale

Les cellules T CD4+ interviennent aussi dans la régulation de la production d' IgA spécifiques en réponse aux agents pathogènes des muqueuses. Ainsi, l' infection par le VIH, par l' intermédiaire de l' altération des cellules T CD4+ et du glissement vers une réponse

de type TH2 prédominante avec production d' IL-6, entraîne une augmentation de la production d' IgA spécifiques au niveau des muqueuses.

Plusieurs études rapportent une augmentation des IgA salivaires dirigées contre des antigènes totaux ou des antigènes spécifiques (mannane, Saps) de *C. albicans* chez les patients infectés par le VIH. Le titre en anticorps est corrélé à la charge fongique de la salive et aux épisodes de candidose. Ainsi, les patients infectés par le VIH sont capables d' établir une réponse humorale anti-*Candida* quasi-normale au niveau salivaire, mais la diminution du débit salivaire d' une part, et la diminution de l' avidité des anticorps d' autre part, semblent réduire les capacités protectrices de cette réponse.

- Altération de l' immunité non spécifique

L' atteinte des glandes salivaires a été décrite au cours de l' infection par le VIH (xérostomie, syndrome de Sjögren). Ainsi, une diminution importante du débit salivaire est observée chez 6 % des patients VIH positifs. Par ailleurs, les concentrations en facteurs antimicrobiens non spécifiques sont modifiées, avec notamment des concentrations salivaires plus basses en calprotectine et en lactoferrine. Cependant, des variations sont observées en fonction du stade de l' infection VIH.

ii. Virulence augmentée des souches responsables de candidose oropharyngée chez les patients infectés par le VIH

La sélection, au début de l' infection par le VIH, d' une souche plus pathogène a été suggérée par diverses observations des caractères phénotypiques et génotypiques des souches de *C. albicans* responsables de la colonisation buccale des patients VIH positifs. Notamment, les souches isolées de patients infectés par le VIH produisent des quantités plus élevées de Saps par rapport aux souches isolées de patients VIH-négatifs. En effet, les glycoprotéines d' enveloppe gp160 et gp41 du VIH sont capables de se fixer sur *C. albicans*, probablement par l' intermédiaire d' un récepteur pour le complément « CR3-like » présent à la surface de la levure ; cette interaction directe VIH/*Candida albicans* augmente la production et l' activité des Saps, en particulier celles de Sap2.

Par ailleurs, les techniques moléculaires ont permis de mettre en évidence, chez les patients infectés par le VIH, des souches « atypiques », identifiées *C. albicans* par les méthodes

classiques mais présentant des caractères génotypiques différents. Ces souches présentaient également une virulence accrue *in vitro* en raison d' une sécrétion supérieure de Saps. L' appartenance de ces souches à une nouvelle espèce, *Candida dubliniensis*, a été démontrée par la suite (15).

d. Rôle des inhibiteurs de protéases du VIH

L' incidence et la fréquence des récives des infections opportunistes (cytomegalovirose, cryptosporidiose, pneumocystose, cryptococcose et candidose muqueuse) ont fortement diminué depuis l' introduction des inhibiteurs de protéases du VIH (IP) dans les thérapies antirétrovirales. Plusieurs études montrent une amélioration clinique des candidoses oropharyngées très tôt après l' introduction du traitement par les IP, avant même la restauration du nombre de cellules T CD4+. Cela suggère que la forte baisse de l' incidence des candidoses oropharyngées ne soit pas liée seulement à la restauration de l' immunité cellulaire, mais aussi à l' action directe des IP sur les Saps de *C. albicans*. Par la suite, cet effet inhibiteur direct sur les Saps a été démontré *in vitro*. Il entraîne une atténuation de la virulence de *Candida albicans* (diminution de l' adhérence, réduction des altérations histologiques) dans des modèles expérimentaux de candidoses muqueuses.

Les Saps de *Candida albicans* appartiennent à la même classe de protéases que les protéases du VIH. Les concentrations d' IP nécessaires pour inhiber les Saps de *C. albicans* (1 à 10 μ M) sont nettement supérieures à celles utilisées pour l' inhibition des protéases du VIH (environ 1 nM). Cependant, ces concentrations inhibitrices des Saps peuvent être atteintes au niveau du sang et de la salive chez les patients recevant une thérapie antirétrovirale (14).

Au cours de l' évolution de l' infection par le VIH, le développement des candidoses oropharyngées est lié à une rupture de l' équilibre entre mécanisme de défense de l' hôte et facteur de virulence du champignon. Le glissement de la réponse TH1 vers une réponse TH2 prédominante et la sécrétion accrue de Saps sont des facteurs essentiels favorisant le passage de *Candida albicans* du commensalisme vers l' infection de la muqueuse buccale. L' étude de la physiopathologie des candidoses oropharyngées au cours de l' infection par le VIH

permet de mieux comprendre l' extraordinaire chute de la fréquence de cette pathologie depuis l' introduction des inhibiteurs de protéases du VIH dans les traitements antirétroviraux. Elle montre aussi l' intérêt du développement et de l' utilisation d' inhibiteurs spécifiques des Saps de *Candida albicans* pour le traitement des candidoses muqueuses.

e. Différentes présentations cliniques

Les candidoses oropharyngées sont le plus souvent aiguës ou subaiguës, mais des formes chroniques peuvent être observées notamment chez les sujets immunodéprimés. Un diagnostic précoce est crucial, car ces infections entraînent souvent une altération de la qualité de vie et sont une porte d'entrée potentielle pour une candidose septicémique ou viscérale chez les patients à haut risque.

i. Formes aiguës

- Le muguet

C'est la manifestation aiguë la plus commune. Elle atteint l'ensemble ou une partie de la cavité buccale (joues, langue, palais, gencives, etc.). La phase inaugurale de deux ou trois jours est caractérisée par l'apparition rapidement progressive d'une xérostomie (soit une sensation de bouche sèche qui peut aussi être évaluée objectivement par le clinicien), de douleurs à type de « cuisson » ou brûlure, de dysgueusie à type de goût métallique et éventuellement de dysphagie. À l'examen, la muqueuse est sèche et il existe déjà à ce stade un érythème en placards plus ou moins confluent de la langue (glossite), du palais (ouranite) et des joues ; la muqueuse est lisse, brillante et douloureuse. La langue peut se décoller. À la phase d'état, le diagnostic est le plus souvent aisé, l'érythème se couvre d'un enduit blanchâtre finement granuleux ou crémeux qui se décolle à la curette. Les signes fonctionnels s'atténuent. Sans traitement, le muguet évolue vers la chronicité, avec extension possible le long du tube digestif (candidose œsophagienne), voire vers un passage systémique grave. Sous traitement, l'évolution est facilement favorable (17).

À côté de cette forme classique, il existe des formes érythémateuses pures sans dépôt, moins connues et pourtant très fréquentes en oncologie ; des formes atrophiques caractérisées par des abrasions des muqueuses et une décollation linguale marquée ; des formes localisées à une partie de la cavité buccale comme dans la stomatite sous- prothétique où la candidose

est limitée à la zone périprothétique ; enfin, une association à une candidose cutanée ou à une atteinte génitale peut exister et doit être recherchée.



Figure 2: Un muguet (18)

ii. Formes chroniques

- La chéilite

Elle est caractérisée par un érythème, un œdème et une desquamation des lèvres. Elle s'accompagne d'une sensation de tension, de brûlure et de picotement.



Figure 3 : Une chéilite (19)

- La perlèche

Il s'agit d'une forme localisée aux commissures labiales (chéilite angulaire) où l'infection candidosique est favorisée par la macération surtout chez les sujets édentés ou présentant une perte de dimension verticale d'occlusion. Cliniquement, les commissures sont le siège d'une

fissure inflammatoire douloureuse suintante à fond érythémateux et à bords hyperkératosiques, parfois recouverte d'un enduit blanchâtre. La perlèche intéresse le plus souvent aussi bien le versant cutané que le versant muqueux (zone rétrocommissurale intrabuccale) de la commissure des lèvres. La perlèche est souvent associée à un muguet qui doit être recherché (versant cutané/versant muqueux [rétro- commissurale]).



Figure 4 : Une perlèche (20)

- La glossite losangique médiane

La glossite losangique médiane traduit une infection chronique à *C. albicans*. La lésion siège sur la partie médiane de la face dorsale de la langue, en avant du V lingual ; elle a une surface lisse, rosée ou rouge, plane ou mamelonnée, de forme grossièrement losangique à grand axe antéropostérieur. Il faut rechercher la lésion érythémateuse en miroir sur le palais (ouranite médiane). Un prélèvement pour culture mycologique est utile. L'aspect mamelonné peut persister après la guérison de la mycose. À noter qu'au cours des candidoses chroniques buccales, une hyperplasie (granulomes moniliasiques), justifiant une exérèse chirurgicale, ou une atrophie peuvent être observées sur la langue (17).



Figure 5 : Une glossite losangique médiane (21)

- Le Muguet chronique

Le muguet devient chronique, réalisant une stomatite intéressant la langue, le palais et les joues, évoluant par poussées déclenchées par certains aliments ou médicaments (antibiotiques, corticoïdes) notion de déséquilibre chronique de l'écosystème buccal. Les signes fonctionnels sont très discrets en dehors des poussées et se limitent à une sensation de cuisson, de picotements et de sécheresse buccale. Parfois, un onyxis ou une vulvite sont associés.

f. Étapes du diagnostic clinique

i. Enjeux diagnostics

Les candidoses oropharyngées sont des infections particulièrement fréquentes en oncologie lorsque l'état général des patients est altéré. Le dépistage précoce de ces infections est nécessaire et doit amener à un examen clinique régulier de la cavité buccale. En effet, cette pathologie peut avoir des conséquences directes sévères : impact sur la qualité de vie, dénutrition et inobservance thérapeutique secondaires aux douleurs et à la dysphagie, retard à la réalisation d'un traitement de radiothérapie, risque d'extension viscérale ou systémique, impact sur l'image de soi. Un examen clinique simple suivi d'un traitement adapté peut éviter ces complications.

ii. Examen clinique

L'examen clinique à la recherche d'une candidose oropharyngée est simple et ne nécessite pas d'équipement particulier, hormis un bon éclairage et un abaisse-langue.

L'interrogatoire s'attachera à rechercher les facteurs de risque et les signes fonctionnels évocateurs : sensation de cuisson, douleurs, dysgueusie ou dysphagie.

L'examen portera sur l'ensemble de la cavité buccale et sur les lèvres. En cas d'atteinte oropharyngée, un examen clinique plus complet pourra rechercher une atteinte cutanée ou génitale.

iii. Prélèvement mycologique

L'examen mycologique n'est pas pratiqué en routine, le diagnostic clinique étant le plus souvent suffisant. Toutefois, dans les cas difficiles (aspect clinique atypique, diagnostic différentiel nécessaire, lésions récidivantes malgré un traitement adéquat), le prélèvement mycologique est indispensable. Dans les services d'hématologie, des prélèvements ORL systématiques peuvent être réalisés toutes les semaines pour rechercher et traiter précocement les infections fongiques débutantes.

La technique de prélèvement est simple par écouvillon frotté sur une plaque blanchâtre, sur une zone érythémateuse ou au niveau des commissures pour une perlèche. Il doit être effectué le matin à jeun avant le brossage dentaire. L'examen direct recherche la présence de levures et de filaments ou pseudofilaments dont la présence signe le caractère pathogène de *C. albicans*. La culture est rapide en 24 à 48 heures sur milieu de Sabouraud standard, voire sur milieux spéciaux, et permet le développement de colonies évocatrices. Les levures étant saprophytes sur les muqueuses, le diagnostic repose sur l'identification de l'agent pathogène et le nombre de colonies.

(L'antifongigramme est réservé aux prélèvements profonds, aux isolats provenant de malades immunodéprimés et à la documentation d'un échec thérapeutique (lésions récidivantes sous traitement) (17).

iv. Autres examens

Aucun examen complémentaire n'est systématique devant une candidose oropharyngée. La notion de dysphagie basse chez un patient immunodéprimé doit faire suspecter une candidose œsophagienne et poser l'indication d'une fibroscopie digestive haute. Il faut rappeler que la survenue d'une candidose chez un sujet sans antécédent surtout si elle est sévère ou récidivante doit faire rechercher une infection par le VIH.

g. Diagnostics différentiels

i. Devant une stomatite

- Le lichen plan buccal

Il s'agit d'une maladie bénigne de la peau et des muqueuses très répandue, touchant 0,6 à 1,9 % de la population. Les formes buccales isolées prédominent. Il se caractérise par l'apparition d'un réseau blanchâtre le plus souvent dans les zones postérieures des faces internes des joues, parfois accompagné de lésions érythémateuses, bulleuses ou érosives douloureuses ayant alors un impact fonctionnel. La transformation carcinomateuse est possible mais rare. L'association à des lésions de lichen plan cutané (non systématique) peut aider au diagnostic qui reste clinique, sauf dans les formes atypiques où l'histologie est nécessaire. La bilatéralité du lichen est possible. Il ne se détache pas au grattage.



Figure 6 : Lichen plan buccal (22)

- La leucoplasie ou kératose

Favorisée par le tabagisme (kératose tabagique), elle correspond à des lésions blanchâtres asymptomatiques de la muqueuse buccale, qui ne peuvent être détachées que par grattage appuyé. On décrit deux catégories : la leucoplasie homogène, caractérisée par une plaque faisant corps avec la muqueuse, lisse, sans induration sous-jacente et aux limites nettes. Ces lésions sont réversibles et rarement dysplasiques. À l'inverse, la leucoplasie inhomogène

correspond à une lésion mal délimitée à surface irrégulière, parfois verruqueuse, voire nodulaire, associée à des plages érythémateuses et à des zones fissuraires. Il s'agit d'une évolution précancéreuse. Cet aspect impose donc la réalisation d'une biopsie à la recherche de dysplasie souvent sévère, faisant le lit du carcinome épidermoïde.

ii. Devant une glossite

- La langue saburrale

On la rencontre lors d'épisodes fébriles, au cours d'épisodes infectieux des voies aérodigestives supérieures et au cours des affections digestives. Un enduit blanchâtre plus ou moins épais recouvre la face dorsale de la langue, il se détache au raclage et la muqueuse apparaît normale au-dessous. Cet enduit est essentiellement constitué de squames, de débris alimentaires et d'une flore bactérienne saprophyte ; il est indolore et disparaît avec la guérison de la cause.



Figure 7 : Une langue saburrale (23)

- La langue noire villose

La langue présente un aspect chevelu qui traduit l'hypertrophie et l'hyperkératinisation des papilles filiformes linguales. La couleur varie du brun chamois au noir intense ; elle est due à l'oxydation de la kératine parfois attribuée à l'abus d'antiseptiques, au tabagisme, à une mauvaise hygiène buccodentaire ou à une antibiothérapie. Une surinfection candidosique est possible.



Figure 8 : Une langue noire villose (24)

- La langue géographique

À partir d'un point central, la muqueuse desquame de manière centrifuge, délimitant des zones érythémateuses à bordure blanche un peu surélevée. L'atteinte des autres muqueuses est possible mais très rare (joues, lèvres...). L'étiologie est inconnue, mais une association avec un psoriasis cutané est parfois retrouvée. Elle est paucisymptomatique, et les atteintes présentent une variabilité temporelle.



Figure 9 : Une langue géographique (25)

- La langue fissurée ou scrotale

Il s'agit d'une anomalie d'origine génétique. Des sillons se creusent sur la face dorsale de la langue pouvant aboutir à de véritables fissures. Habituellement, la langue fissurée est indolore, mais une sensation d'irritation est parfois décrite, favorisée par l'accumulation de débris alimentaires ou de *C. albicans*.



Figure 10 : Une langue fissurée (26)

- Les glossites carencielles et métaboliques

Toute anémie même frustre peut se traduire par des plages érythémateuses linguales. La carence martiale se traduit, à un stade avancé, par des brûlures linguales. À un stade précoce, le diagnostic peut être évoqué sur des poussées d'aphtose buccale récidivantes. Une dépapillation linguale est parfois présente (en nappe ou totale).

D'autres carences alimentaires, parfois associées à des troubles malabsorptifs, sont responsables de glossites : les déficits en vitamines A, en vitamines du groupe B, en vitamines C et E (en particulier dans le cadre de carences multiples), en zinc, en acide folique, en protéines.

2. La candidose génito urinaire

a. La candidose vulvovaginale

La candidose vulvovaginale (CVV) est une infection mycosique très répandue qui affecte une large proportion de femmes en âge de procréer. La CVV récidivante constitue un problème majeur qui affecte le confort de certaines femmes. L'agent pathogène est généralement *C. albicans*, une levure commensale de la muqueuse vaginale et le développement des vaginites à *Candida* semble être favorisé par une rupture de l'équilibre vaginal et du mécanisme de l'immunité locale permettant une colonisation vaginale par *Candida*. Malgré l'identification d'une large liste de facteurs de risque, la compréhension partielle des mécanismes de défense de l'hôte ainsi que des facteurs de virulence du *Candida*, la pathogenèse de la CVV est encore mal connue. La maîtrise de cette vaginite est essentielle et nécessite une meilleure compréhension de sa pathogenèse pour la conception d'un traitement antifongique efficace et la progression dans la mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques.

La CVV est un problème clinique qui affecte 70 à 75 % des femmes, en âge de procréer, au moins une fois dans leur vie. On estime que 40 à 50 % de ces femmes récidiveront au moins une fois et que 5 à 10 % développeront une CVV résistante. La récurrence d'un épisode symptomatique peut survenir 20 jours à trois mois après la fin du traitement chez 50 % des femmes ayant eu une CVVR. Un portage asymptomatique de *C. albicans* est

variable entre 20 et 25 % des femmes. La clinique correspond à un prurit vulvaire intense, une dyspareunie, des brûlures, une dysurie, et une leucorrhée blanche typique (27).

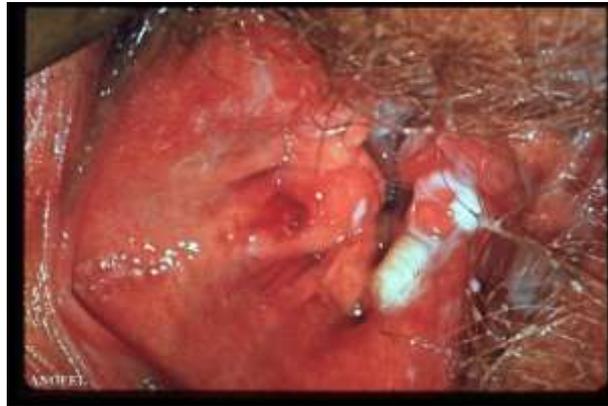


Figure 11 : Candidoses vulvovaginales (28),

i. Facteurs prédisposants

La CVV est multifactorielle. Elle peut être la conséquence de l' exposition de la femme à l' un des facteurs de risque suivants.

Estrogène

La CVV est hormono-dépendante. La grossesse et une contraception orale riche en estrogène augmentent le risque de la colonisation vaginale et de CVV symptomatique. Une augmentation du taux d' estrogène induit celui du glycogène, source de carbone, favorisant la croissance de *Candida* et son adhérence aux cellules épithéliales. Par ailleurs, *C. albicans* possède un récepteur cytosolique pour les hormones reproductives femelles. Il est actuellement suggéré qu' un déséquilibre de la balance hormonale : diminution du taux du progestérone et augmentation de celui d' oestradiol, favorisent le switch dimorphique de *C. albicans* vers la forme mycélienne pathogène et induit par conséquent les symptômes caractéristiques de la CVV.

Diabète

Le diabète non contrôlé prédispose à la CVV. En effet, le glucose favorise l'adhésion de *Candida* aux cellules épithéliales, stimule son développement et active l'expression des facteurs de virulence. L'hyperglycémie limite la capacité de phagocytose et d'élimination de l'agent pathogène par les neutrophiles. De Leon et al. ont conclu que le taux de colonisation vaginale par *Candida* est plus élevé chez les patientes ayant un diabète type 1 que celles ayant le diabète type 2. Cette différence de portage de *Candida* peut être expliquée par l'immunodépression des patientes diabétiques (type 1) induisant une difficulté d'élimination du pathogène. (29).

Antibiothérapie à large spectre

Une CVV symptomatique suit fréquemment une antibiothérapie locale ou systémique qui va éliminer la flore bactérienne protectrice de la muqueuse vaginale permettant ainsi une croissance de *Candida*. En effet, dans les conditions normales, les *Lactobacillus* constituent une barrière qui inhibe la colonisation et la germination des levures au niveau du vagin. Une étude récente montre que l'antibiothérapie constitue un facteur de risque de la CVV essentiellement chez les femmes présentant une colonisation asymptomatique.

HIV

La CVV paraît plus fréquente et plus persistante chez les femmes HIV positive mais elle n'est pas plus sévère. Une étude longitudinale de la colonisation de *Candida* et de la candidose symptomatique chez les femmes HIV séropositive et séronégative montre que l'incidence de la CVV est largement associée à la charge virale qu'à un déficit immunitaire (faible taux des cellules CD4+). (27)

ii. Pathogénèse

La CVV était considérée comme une infection sexuellement transmissible. Cette hypothèse n'est plus retenue puisque l'origine endogène paraît le plus souvent en cause, alors que la transmission sexuelle chez la femme est beaucoup moins fréquente et ne dépasse pas 25 % des cas. *Candida albicans* est une levure opportuniste de la muqueuse vaginale qui peut se transformer de l'état commensal à l'état pathogène suite à une perturbation de l'équilibre

entre le système immunitaire de l' hôte au niveau de la muqueuse vaginale et les mécanismes de virulence du champignon. La rupture de cet équilibre induit l' expression des facteurs de virulence par la levure et la colonisation de la muqueuse vaginale.

iii. Facteurs de virulence de *Candida*

Les mécanismes de virulence de *Candida* se manifestent par :

-La sécrétion des Secreted aspartyl proteinases (Sap1, Sap2, Sap3). Sap 2 peut conférer une forte colonisation et une action pathogène au champignon soit par un clivage protéolytique des facteurs immunitaires humoraux et cellulaires, soit par une adhérence et dégradation de la kératine des cellules épithéliales, soit par une destruction directe des cellules épithéliales soit par la combinaison des trois mécanismes.

-La sécrétion de mycotoxine qui peut inhiber l' activité phagocytaire au niveau de la muqueuse vaginale.

- Le switch dimorphique ou phénotypique : c' est la capacité de se transformer de la forme levure en filament mycélien pouvant échapper au système immunitaire. Cette transformation est indispensable à l' infection et l' invasion vaginale vu que les mycéliums montrent une forte adhérence aux surfaces kératinisées de l' épithélium vaginal. Les gènes qui contrôlent la morphogenèse des mycéliums sont co-régulés avec d' autres gènes codant pour certains facteurs de virulence, tels que les Saps et les adhésines, de façon à orienter directement le switch phénotypique vers la pathogénicité.

Ainsi, il apparaît que l' expression de Sap, l' adhérence et la formation des mycéliums sont intimement interconnectées dans l' environnement vaginal mais le rôle d' un facteur clé dans la pathogénie de la CVV reste à démontrer (27).

iv. Immunité à médiation cellulaire

Elle a été considérée comme facteur prédominant de la défense contre la CVV en impliquant la réponse de type Th1 dans la protection et la réponse de type Th2 dans la susceptibilité à l' infection. L' absence de déficience au niveau des facteurs de l' IMC systémique chez les femmes ayant une CVVR suggère que le facteur immunitaire impliqué

dans la protection réside au niveau de la muqueuse vaginale. Plusieurs observations cliniques sont en faveur de cette hypothèse, certaines ont montré que les femmes ayant une CVVR ne sont pas susceptibles à d' autres formes de candidoses superficielles. D' autres études suggèrent que la candidose oropharyngée émerge d' autant plus que l' immunodépression est sévère alors que la CVV est commune aussi bien chez les femmes immunocompétentes qu' immunodéprimées. Par ailleurs, l' analyse de la population cellulaire au niveau du vagin d' une souris infectée par des levures *Candida* n' a montré aucun changement appréciable des cellules T suggérant ainsi un faible rôle protecteur de l' immunité à médiation cellulaire (IMC) locale contre la CVV.

Des modèles animaux ont été conçus dans le but de comprendre le mécanisme par lequel l' IMC n' intervient pas dans la protection contre *Candida*. L' analyse des cytokines localement secrétées a révélé la présence d' une cytokine inhibitrice TGF β , constamment présente au niveau du vagin et qui augmente suite à une infection ou à l' administration d' estrogène ; en revanche, d' autres cytokines de type Th1/Th2 sont extrêmement faibles au cours de l' infection. En plus, une étude de CVV expérimentale a conclu que lorsque les molécules d' adhésion à la surface des cellules épithéliales sont activées, le taux des cellules T avec des récepteurs spécifiques de migration diminue soit par circulation soit par apoptose. Cela peut expliquer l' absence d' infiltration des cellules T dans le vagin durant l' infection. Ainsi, l' IMC n' intervient pas dans la protection contre la CVV par effet de l' immunorégulation (27).

v. Immunité à médiation humorale

Les récurrences, chez certaines femmes ayant une CVVR primaire, sont la conséquence d' une réaction d' hypersensibilité causée par des IgE anti*Candida*. Cette réaction allergique entraîne la libération de l' histamine et de la prostaglandine E2 qui peut être responsable de l' inhibition de l' IMC. Selon un modèle de CVV expérimentale, la production d' anticorps spécifique anti*Candida* au niveau du vagin de la souris est faible au cours de l' infection suggérant ainsi une protection limitée de l' immunité humorale. En revanche, Carvalho et al. (30) ont remarqué une réponse prononcée des anticorps IgA et IgG anti*Candida* au niveau des sécrétions vaginales des femmes symptomatiques suggérant une réponse humorale locale déclenchée par le *Candida* et responsable de son élimination. En fait, Casadevall (31) a

démontré la présence de trois types d' anticorps : protecteurs, non protecteurs et indifférents et le type présent en concentration plus élevée est celui qui guide l' immunité humorale vers la protection ou vers l' infection. Par ailleurs, l' utilisation des anticorps monoclonaux a montré que seulement un faible nombre d' épitopes spécifiques peut être protecteur contre une infection donnée. Cutler et al. (32) ont mis en évidence la présence, au niveau des anticorps anti*Candida* polyclonaux, d' une pléthore d' anticorps non spécifiques, ciblant des antigènes fongiques dominants localisés à la surface cellulaire, qui sont non-protecteurs et en plus inhibent l' activité des anticorps protecteurs. La présence considérable des anticorps non spécifiques permet à la levure d' éviter la réponse immune anti*Candida* et de persister ainsi à l' état commensal. Ainsi, le phénomène d' immunorégulation peut être une explication convaincante du manque de protection normalement assurée par l' immunité humorale (32).

vi. Diagnostic

Comme les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques, le diagnostic repose sur une combinaison des critères cliniques et mycologiques :

Les critères cliniques : les signes d' appels d' une CVV sont généralement un prurit vulvaire, une brûlure vaginale, des leucorrhées blanchâtres abondantes, une dysurie et une dyspareunie. L' examen clinique permet d' observer en général un œdème et une crevasse de la vulve, une muqueuse vaginale inflammatoire recouverte de pseudomembranes blanches ayant l' aspect de « lait caillé ».

Les critères mycologiques : un prélèvement vaginal est réalisé à l' aide d' un écouvillon au niveau des parois vaginales et du cul de sac ensuite analysé selon les examens mycologiques suivants :

- L'examen direct est réalisé avec du sérum physiologique ou une solution KOH 10 % qui est plus sensible (65 à 85 %) dans la détection des blastopores levures ou des mycéliums. La coloration Gram ainsi que celle au chlorure de méthylrosaniline sont deux méthodes efficaces ayant une sensibilité et spécificité respective de 65, 100 % et 88,3, 96,1 %

- La culture se révèle la méthode la plus sensible dans la détection des levures du genre *Candida*. Elle est réalisée sur des milieux solides (Sabouraud agar) et incubée à 37 ° C pendant 24 à 48 heures. Il est préférable d' ensemercer les prélèvements sur des milieux

chromogènes, Candiselect 4 (Bio Rad), Chromagar Candida (Becton Dickinson), qui permettent l'identification rapide de l'espèce et la détection des associations et ce particulièrement pour les CVV compliquées.

- Une culture positive ne signifie pas une CVV puisque 10 à 25 % des femmes sont asymptomatiquement colonisées et ont une culture positive. Donc, le diagnostic de la CVV requiert une corrélation des signes cliniques, de l'examen microscopique et de la culture.

- L'identification des levures peut se faire sur des galeries comportant chacune un substrat carboné sous forme déshydratée (ID32 C, Biomérieux). Le principe de ce test repose sur la croissance de la levure après 24 à 48 heures suite à l'assimilation d'un substrat donné.

b. La balanite candidosique

D'après une étude (34), la balanite candidosique est retrouvée dans 33% des cas, et devance de 5% la balanite à *Streptocoques* des groupes B et G, *Staphylocoque* doré et *Pseudomonas aeruginosa*. 8% de celle ci proviennent de bactéries probablement non pathogène (*Haemophilus parainfluenzae*, *Gardnerella vaginalis* et *Streptococcus milleri*). Enfin dans 31% des cas elles n'ont pas d'étiologie infectieuse (35).

La balanite candidosique n'est pas une maladie sexuellement transmissible bien qu'elle survienne souvent après un rapport sexuel en particulier si le partenaire à une candidose vaginale. On peut trouver *Candida albicans* dans le sillon balanopréputial en l'absence d'infection. Les colonies sont souvent les mêmes chez les partenaires sexuels mais il n'est pas toujours possible de déterminer si la source est exogène ou endogène. En effet la pathogénicité du *Candida* dépend de facteurs liés à l'hôte parmi lesquels le diabète est le plus important mais aussi l'obésité ou la prise d'antibiotiques.

L'aspect typique donne des placards érythémateux rouge vif macérés, prurigineux parfois érosifs couverts d'un enduit blanchâtre. A la périphérie des lésions, une collerette épithéliale semée de pustulettes est un bon signe d'orientation.

Parfois dans les formes graves, il peut y avoir un œdème important voire des vésicules ou des ulcérations.

L'examen mycologique confirme le diagnostic. C'est la présence de filaments mycéliens à l'examen direct qui est le plus spécifique. On ne retient comme positif à la culture qu'un nombre de colonies de *Candida albicans* supérieur à 5. Il est très utile d'effectuer une bandelette urinaire à la recherche de glycosurie, voire un taux de glycémie d'autant plus qu'une étude récente mentionne l'existence de balanites dans les trois mois précédant le diagnostic du diabète non insulino-dépendant.

Les balanites candidosiques récidivantes peuvent causer des fissures préputiales, une fibrose et une sclérose.

Le traitement repose sur l'utilisation de crèmes imidazolées.

À noter qu'une toilette et un séchage soigneux sont indispensables durant 3 semaines.



Figure 12: Balanite candidosique (36)

Les candidoses systémiques ou invasives sont des affections provoquées par des levures appartenant au genre *Candida*.

Ces appellations recouvrent les candidémies et les candidoses viscérales profondes, dont le point de départ est le plus souvent une dissémination par voie hématogène.

Au cours de ces trois dernières décennies, la prévalence des candidoses systémiques a augmenté considérablement en raison d'une part de l'augmentation de la population à risque (transplantation d'organes, chirurgie cardiaque...) et d'autre part, des progrès en réanimation qui prolongent la survie de cette population.

Les candidoses systémiques se situent au quatrième rang des infections nosocomiales avec un pourcentage de 10 à 15 % (33) . Elles se rencontrent dans les unités de soins intensifs de réanimation chirurgicale digestives et cardiovasculaires, de brûlés et de réanimation médicale, dans les unités de greffes d'organes, dans les services de néonatalogie.

IV. METHODES DE DIAGNOSTICS BIOLOGIQUES DES CANDIDOSES.

1. Examen mycologique.

a. Prélèvements.

Les prélèvements doivent être faits avant tout traitement antifongique, d'une façon stérile et acheminés le plus rapidement possible au laboratoire pour éviter une éventuelle multiplication des levures :

- Le prélèvement sanguin est réalisé en première intention. Le sang est ensemencé directement sur milieu de culture (Sabouraud liquide ou autre milieu). Le volume de sang recommandé est de 10 ml ;
- D'autres prélèvements peuvent être nécessaires à la demande diagnostic :
 - Des prélèvements aux différentes portes d'entrées possibles (cathéters, sondes, valves...)
 - Des prélèvements de divers liquides biologiques (liquide céphalorachidien, liquide bronchoalvéolaire, urines...)
 - Des fragments de biopsies (cutanée, hépatique, pulmonaire...). La biopsie doit être partagée en deux fragments : un fragment fixé dans du liquide de Bouin ou du formol, sera destiné à l'examen histopathologique, l'autre, placé dans du sérum physiologique stérile, permettra l'examen mycologique.
- La détermination de l'index de colonisation tel que défini par Pittet est le rapport entre le nombre de sites positifs et le nombre total de sites prélevés. La détermination de cet index nécessite des prélèvements réguliers d'au moins cinq sites par patient et cela deux fois par semaine. Le suivi de l'évolution de la colonisation permettra

l'identification et le traitement précoce des patients à haut risque. Les prélèvements à pratiquer sont :

- Ecouvillonnage anal ou selles ;
- Ecouvillonnage endobuccal ;
- Sécrétions trachéales (aspiration) ;
- Tout liquide de drainage (estomac, cavité péritonéales, voies biliaires....) ;
- Urines (37)

Le traitement antifongique est prescrit dès que l'index de colonisation atteint ou dépasse 0,5.

b. Examen direct

Il consiste à la recherche des levures bourgeonnantes associées ou non à des pseudofilaments. Il est pratiqué soit directement (culot urinaire), soit après coloration au lugol (selles), soit après éclaircissement à la potasse ou après coloration au bleu coton ou au noir chlorazol (expectorations, divers liquides biologiques...). Les appositions des biopsies sont colorées par la coloration de Gram ou de Gomori-Grocott. Un examen direct positif permettra d'apporter une réponse rapide.

c. Culture

Elle est indispensable puisqu'elle permet :

- l'augmentation de la sensibilité de l'examen direct ;
- l'identification de la levure en cause ;
- la numération des levures nécessaires à l'interprétation des résultats ;
- la réalisation de l'antifongigramme

L'ensemencement se fait habituellement sur milieu Sabouraud-chloramphénicol-actidione, en plus du milieu Sabouraud-chloramphénicol. L'incubation se fait à 37 °C. La lecture se fait au bout de 24 à 48 heures. L'examen macroscopique des cultures montrera des colonies blanches, humides. Leur examen microscopique mettra en évidence des levures bourgeonnantes. Par ailleurs, il existe des milieux de primo-isolément qui permettent à la fois l'isolément et l'identification des espèces de *Candida*. Ce sont des milieux chromogènes ou fluorogènes permettant d'emblée le diagnostic de *C. albicans* et d'autres espèces par une réaction colorée ou fluorescente. L'hémoculture qui est un examen clé dans le diagnostic

des candidoses systémiques reste de sensibilité faible (40 à 60 %) malgré le développement des systèmes récents pour améliorer la sensibilité des hémocultures (système Isolator [lyse-centrifugation], automates). Ce qui implique qu'une hémoculture négative n'élimine pas le diagnostic d'une candidose systémique. Cependant, une seule hémoculture positive confirme le diagnostic.

La méthode de lyse-centrifugation comporte une étape de lyse des cellules sanguines puis, une centrifugation pour se débarrasser du surnageant et pour concentrer les agents infectieux. Le culot sera ensemencé sur milieu de culture. Cette méthode qui est de réalisation délicate a un intérêt quand les prélèvements sont effectués sous antifongiques ou si une infection mixte levures-bactéries est suspectée.

d. Identification

i. Identification de *Candida albicans*

L'identification de *Candida albicans* qui est l'espèce la plus fréquemment isolée, repose sur des tests morphologiques et biochimiques.

Tests morphologiques

- Test de filamentation sur sérum : il consiste à réaliser une suspension de levures dans du sérum de cheval et l'incuber à 37°C pendant trois heures. La détection des tubes germinatifs, ne présentant aucune constriction au niveau de la base affirme la présence de *C.albicans*.
- La spécificité et la sensibilité de ce test sont respectivement de 100% et de 86,3%. Son principal inconvénient est l'impossibilité de détection des éventuelles associations dans deux tiers des cas (38).
- Test de chlamydosporulation. Il consiste à ensemencer les levures en anaérobiose sur des milieux pauvres : riz-agar-tween (RAT), pomme de terre-carotte-bile (PCB). L'incubation se fait à 25°C pendant 48 heures. La présence de chlamydospores terminales qui sont des spores globuleuses, à paroi épaisse, mesurant environ 10 à 15 µm est caractéristique de l'espèce *C .albicans* (38).

Milieux de primo isolement

Il existe des milieux de primo-isolement comportant des substrats fluorogènes ou chromogènes spécifiques de *Candida albicans*.

- Fluoroplate Candida R : Il est utilisé pour l'identification de *Candida albicans*. La révélation se fait grâce à la présence d'un substrat fluorescent après incubation pendant 24 à 48 heures. La sensibilité et la spécificité de ce milieu sont respectivement de 99,3 et 99,7 % (39).
- Albicans ID : Grâce à la présence d'un substrat chromogène, les colonies de *Candida albicans* obtenues après une incubation pendant 24 à 48 heures se colorent en bleu.

La sensibilité de ce milieu est de 97,6 % et la spécificité est de 90 %

- Candida ID : Au bout de 24 à 48 heures, les colonies de *Candida albicans* se colorent en bleu alors que celle de *Candida tropicalis*, *Candida kefyr* se colorent en rose. Sa sensibilité varie de 94,9 % à 95,5 % et sa spécificité est comprise entre 95,7 et 100 %.
- CHROMagar Candida : Ce milieu contient un substrat chromogène permettant l'identification après 24 à 48 de *C. albicans* (vert) ainsi que *C. tropicalis* (bleu métallique) et *C. krusei* (rose pâle) avec une sensibilité de 98,9 % et une spécificité dépassant 99 % pour chacune de ces espèces.

Ainsi ces deux derniers milieux chromogènes présentent l'avantage de révéler l'association de *C. albicans* avec d'autres espèces.

Etude de l'assimilation des sucres

Elle se fait à l'aide des galeries commercialisées. Parmi les plus utilisées nous citerons :

- API 20C Aux : elle est fondée sur l'assimilation de 19 sucres différents, elle permet d'identifier 43 levures différentes
- ID 32C : elle comporte une étude de l'assimilation de 29 sucres et de la résistance à l'actidione ainsi qu'un test à l'esculine. Soixante trois levures différentes sont référencées.

Ces deux galeries donnent un résultat en 48 à 72 heures. La croissance de la levure se traduit par une opacité de la cupule contenant le sucre.

- Auxacolor : elle utilise des réactions colorées pour mettre en évidence l'assimilation des sucres. Treize sucres sont étudiés ainsi que la résistance à l'actidione et la révélation de la phénoloxydase. Vingt-cinq levures seulement sont référencées parmi les plus courantes. La lecture se fait en 24 à 48 heures. Les avantages de cette méthode sont : sa facilité de lecture, sa bonne sensibilité (91,9 %) et son excellente spécificité (91,2 %) (40).

- Fungichrom : Cette galerie est fondée sur l'hydrolyse des substrats chromogènes couplée aux tests d'assimilation colorimétrique des sucres. Elle associe la mise en évidence de l'uréase, de la phénoloxydase et de la résistance à l'actidione, à l'assimilation de sept sucres. La lecture se fait en 24 à 48 heures. Elle est caractérisée par une sensibilité de 97,7 % et une spécificité de 99,8 %. Par ailleurs, elle permet de détecter les éventuelles associations (41).

Test enzymatique

Le fongiscreen 4H permet d'identifier en 4 heures les levures les plus pathogènes et les plus fréquentes : *C. albicans*, *C. glabrata* et *C. tropicalis*.

Elle est fondée sur la recherche des cinq enzymes spécifiques, la réduction du tétrazolium et l'assimilation du tréhalose. Ce test à une sensibilité de 93,6 % et une spécificité de 98,7 %.

Bichrolatex *albicans* (fumouze diagnostics)

C'est un test d'agglutination de levures et de particules de latex sensibilisées par des anticorps monoclonaux spécifiques de *C. albicans*.

Il est de réalisation facile et rapide. Il a une excellente sensibilité et spécificité de 100 %. Cependant, il ne permet pas d'identifier les associations.

ii. Identification de *Candida dubliniensis*.

Cette espèce partage plusieurs caractères phénotypiques avec *Candida albicans* incluant la capacité de formation des tubes germinatifs et des chlamydozoospores terminales. Ces similarités phénotypiques causent des problèmes significatifs pour l'identification de *Candida dubliniensis* par les méthodes de routine.

Plusieurs études ont été effectuées à la recherche d'une méthode appropriée à l'identification de *Candida dubliniensis*. Des méthodes morphologiques, immunologiques et moléculaires ont été décrites.

Etude de l'assimilation des sucres.

Plusieurs études ont été effectuées à la recherche d'une méthode appropriée à la recherche des particularités de *Candida dubliniensis* sur le plan de son assimilation des sucres. Elles ont montré que dans la majorité des cas cette espèce n'assimile pas le xylose et le α -méthyl-D-glucoside alors que *Candida albicans* les assimile dans la plupart des cas.

L'étude de Ellepola et al. (42) a montré que l'assimilation de xylose et de alpha-méthyl-D-glucoside a été négative respectivement pour 100 et 95 % des isolats de *C.dubliniensis* et positive pour 100 et 91 % des isolats de *C. albicans*.

CHROmagar Candida

Ce milieu peut permettre la distinction entre *Candida dubliniensis* et *Candida albicans* après incubation à 37°C pendant 48 heures. Les colonies de *Candida albicans* apparaissent vertes claires alors que celles de *Candida dubliniensis* sont vertes foncées. Cependant, ce critère n'est pas exhaustif car seulement 56,6 % à 94 % des isolats de *Candida dubliniensis* présentent une couleur verte foncée en primoculture. Ce caractère peut être absent au cours de repiquage ou de conservation

Le milieu Candida ID2 est un nouveau milieu chromogénique permettant la distinction entre *Candida albicans* qui paraît bleu cobalt (sensibilité 91,7 % et spécificité 97,2 %) de *Candida dubliniensis* qui est de couleur bleu turquoise (sensibilité 97,9 %, spécificité 96,6 %) (43)

Méthode phénotypique de distinction entre *Candida dubliniensis* et *Candida albicans*.

Tableau 7 : Méthode de distinction entre *Candida dubliniensis* et *Candida albicans* (44)

Caractère phénotypique	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>
Production des chlamydospores sur Casein agar (milieu à base de lait)	Absence des chlamydospores (pour 92,5 % des isolats)	Chlamydospores abondantes (pour 97,2 % des isolats)
Aspect des colonies et production des chlamydospores sur Staib agar (milieu à base de grains de <i>Guizotia abyssinica</i>)	Colonies lisses	Colonies rugueuses
	Absence des chlamydospores (pour 100 % des isolats)	Chlamydospores abondantes (pour 97,7% des isolats)
Aspect des colonies et production des chlamydospores sur Sunflower agar (milieu à base de graines de tournesol : <i>Helianthus annuus</i>)	Colonies lisses	Colonies rugueuses
	Absence des chlamydospores (pour 96,2 % des isolats)	Chlamydospores abondantes (pour 100% des isolats)
Aspect des colonies et production des chlamydospores sur Tobacco agar (milieu composé à partir du tabac)	Colonies lisses blanches à crèmes	Colonies rugueuses brun-jaunâtres
	Absence des chlamydospores	Chlamydospores abondantes

Il existe aussi le milieu Sabouraud dextrose hypersalé (NaCl 6,5 %) qui quand à lui ne permet que la croissance de *Candida albicans*.

Méthodes moléculaires.

Les méthodes de biologie moléculaire ont une spécificité de haute perfection et assurent une identification formelle.

Il existe plusieurs méthodes :

-l'amplification spécifique de la région ITS 2 (*internal transcribed spacer 2*) du ADNr par Seminested ;

- le séquençage de la région ITS 2 du ADNr ;

- la PCR-RFLP (*restriction fragment length polymorphism*) . Au cours de cette méthode, la région ITS de *Candida dubliniensis* est digérée par l'enzyme BlnI alors que celle de *Candida albicans* reste intacte.

D'autres techniques comme l'électrophorèse à champ pulsé sont utilisées pour l'identification du génotype. Les souches qui présentent 8 bandes au cours de cette méthode dont une bande au moins inférieure à 1 Mb sont identifiées comme étant *Candida dubliniensis*. Cependant cette technique est lourde et n'est pas utilisée en première intention.

Les méthodes de biologie moléculaire demeurent les plus fiables, mais en raison de leurs coûts assez élevés, elles sont peu applicables aux laboratoires de routine. Ainsi une combinaison de trois méthodes phénotypiques est nécessaire pour l'identification présomptive de *Candida dubliniensis*. (45)

e. Interprétation

Elle dépendra du site d'isolement et de l'espèce isolée

- site normalement colonisé par des levures : bouche
- crachats, lavage bronchoalvéolaire, selles, urines, vagin... La mise en évidence de *Candida sp* au niveau de ces sites est insuffisante pour affirmer la pathogénicité de cette levure. Pour le considérer comme pathogène, il faut que :
 - L'examen direct soit positif (la présence de pseudofilaments et des filaments confirment davantage la pathogénicité de la levure)
 - La culture soit abondante ;

La numérisation peut se faire en appréciant le nombre de colonies de 1+ à 4+ :

- 1+ : inférieur à dix colonies ;
- 2+ : compris entre dix et cinquante colonies ;
- 3+ : supérieur à cinquante colonies bien isolées ;
- 4+ : supérieur à cinquante colonies en nappe.

Pour certains prélèvements, un comptage sera plus précis permettant d'exprimer le résultat en nombre de CFU/ml (colonie formant unité par millilitre). Si cela est facile et recommandé pour les urines ou d'autres prélèvements liquides, c'est beaucoup plus fastidieux pour les selles ou les crachats qu'il faudra peser ou homogénéiser ;

- site normalement stérile : Sang, LCR, biopsie.

En présence des *Candida sp* dans ces sites, la pathogénicité est certaine.

2. Le diagnostic immunologique

a. Détection d'anticorps

La recherche d'anticorps spécifiques se heurte à une difficulté d'interprétation. En effet, la distinction entre colonisation et invasion est difficile vu la fréquence d'une sérologie positive chez des porteurs asymptomatiques même à des taux élevés. Par ailleurs, la sérologie est souvent faiblement négative chez le patient neutropénique. Cela donne toute la valeur à l'étude de la cinétique des anticorps. En effet, une séroconversion ou une ascension significative, entre deux ou plusieurs prélèvements du taux d'anticorps quelle que soit la méthode utilisée, ont une valeur diagnostique beaucoup plus importante qu'un titre isolé.

Plusieurs méthodes sérologiques ont été décrites pour le diagnostic de candidoses systémiques. Chacune d'entre elles réalise un compromis plus ou moins réussi entre sensibilité, spécificité, rapidité et coût.

Les méthodes utilisant des antigènes totaux figurés ou solubles, riches en mannanes

Ces méthodes proposent un seuil quantitatif discriminant au delà duquel la candidose est probable. Elles sont généralement simples et peu onéreuses fournissant un élément de surveillance des patients à risque.

Les méthodes utilisant des antigènes exprimés au cours du processus invasif :

Plusieurs antigènes essentiellement cytoplasmiques ont été décrits. Les mieux caractérisés sont : l'énolase vacuolaire de 48 kDa et la sous unité 47 kDa de la HSP 90 (heat shock protein 90)

Les anticorps dirigés contre ces antigènes sont mis en évidence par la méthode western blot ou Elisa. Ils permettent un diagnostic de candidose plus spécifique.

b. Détection des antigènes circulants

Face aux difficultés d'interprétation que soulèvent les hémocultures et la recherche d'anticorps, la détection d'antigène circulant paraît comme alternative indispensable dans cette catégorie de diagnostic.

Cependant, elle est caractérisée par un défaut de sensibilité.

i. La recherche des mannanes

Les tests permettant de détecter l'antigène mannane pariétal qui est un composant majeur de la paroi cellulaire sont :

- **Pastorex Candida** :

Il est fondé sur le principe d'agglutination des particules de latex sensibilisées par un anticorps monoclonal antimannane pariétal de *Candida albicans*. Il nécessite un traitement préalable du sérum à 100° C pour dissocier les immuns complexes évitant ainsi les faux négatifs. Il est d'excellente spécificité variant de 95 à 100%. Cependant, sa sensibilité est faible (20 %). Cela est dû au caractère transitoire de l'antigénémie.

- **Platelia Candida** :

C'est un test Elisa qui utilise un anticorps monoclonal qui reconnaît le mannane. Son seuil de détection est de 0,25 ng /ml. Sa sensibilité est de 40% et sa spécificité est de 98%

ii. La recherche d'énolase

L'énolase est un antigène cytoplasmique de *Candida sp* de 48 kDa. Il est détecté par la méthode western blot qui met en évidence la bande 48 kDa. Sa sensibilité varie de 71 à 75 % et sa spécificité est comprise entre 96 et 100%. Cependant son coût est très élevé.

c. Détection des métabolites

i. β -(1-3)-D-glucane

C'est un métabolite existant dans la paroi fongique. Sa recherche se fait par une méthode colorimétrique commercialisée sous le nom de *Fungitec G test* qui nécessite deux heures pour être réalisée. Ce test a été évalué au cours de plusieurs études qui ont montré la présence d'une concentration élevée de β -(1-3)-D-glucane chez les patients atteints de candidoses systémiques. Ce test est très sensible puisqu'il permet de détecter 20 pg/ml. Cependant, un taux positif n'indique pas la nature du champignon en cause puisque le glucane est un composant pariétal de la plupart des champignons pathogènes. Il peut donc être présent dans le sang des patients atteints des mycoses invasives notamment à *Aspergillus sp*.

Par ailleurs, des faux positifs ont été détectés chez les hémodialysés et les sujets traités par des immunoglobulines humaines.

ii. D-arabitol

C'est un métabolite de la plupart des espèces de *Candida*. Il peut être déterminé par chromatographie en phase gazeuse ou par Elisa.

Le test Elisa est la méthode la plus employée utilisant la D-arabitol déshydrogénase de *Candida tropicalis* ou de *Candida albicans*. La recherche du D-arabitol peut se faire soit dans les urines ou dans le sérum. Le taux du D-arabitol est proportionnel à la créatinine puisque son excrétion se fait par voie rénale. Par ailleurs, le D-arabitol et le L-arabitol sont présents chez l'homme.

Par conséquent, c'est l'augmentation du rapport D-arabitol / L-arabitol ou du rapport D-arabitol/créatinine dans le sérum ou dans les urines du patient qui est un indicateur de candidose systémique.

d. Détection des acides nucléiques.

La détection des acides nucléiques est fondée sur les méthodes d'amplification génique : *polymerase chain reaction* (PCR). Récemment, plusieurs techniques utilisant la PCR ont été mises au point pour amplifier et mettre en évidence l'ADN des espèces de *Candida* pathogènes.

La PCR peut être réalisée sur le sang, le sérum, ou les biopsies d'organes.

L'extraction d'ADN à partir du sérum est la plus recommandée puisqu'elle est la plus facile.

La révélation de la PCR se fait par un southern blot utilisant des sondes radioactives ou des sondes à révélation immunoenzymatique. Ces sondes sont spécifiques des 4 espèces les plus souvent incriminées dans les candidoses systémiques : *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* et *Candida glabrata*.

Cette PCR est caractérisée par une excellente spécificité (98%) et d'une bonne sensibilité. Cependant, ces résultats sont à interpréter avec prudence dans la mesure où cette méthode est source de faux positifs. En effet cette méthode qui consiste à réamplifier des produits déjà amplifiés n'est pas en mesure de contrôler les contaminations par des produits préalablement amplifiés.

3. Antifongigramme

Durant ces vingt dernières années, il a été observé une très nette augmentation du nombre d'infections nosocomiales dues aux champignons pathogènes, notamment aux levures du genre *Candida* responsables chez l'homme de candidoses. Si *Candida albicans* reste le principal agent responsable des candidoses (50 à 70 % des infections), on constate l'émergence d'espèces non *albicans* qui sont souvent plus réfractaires aux traitements classiques, telles que *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* et *Candida krusei*.

Ces pathologies sont en forte recrudescence, en raison de trois principaux facteurs :

- un accroissement du nombre de patients immunodéprimés dans la population, qui correspond à une large utilisation de traitements chimiothérapeutiques toxiques, d'immunosuppresseurs dans le cas des transplantés, d'antibiotiques à large spectre, et qui correspond également à l'augmentation de patients atteints du SIDA ;
- une prise en compte plus juste des infections fongiques profondes ou superficielles notamment grâce à l'évolution des méthodes diagnostiques ;
- une émergence de plus en plus fréquente des souches résistantes aux traitements antifongiques.

L'antifongigramme a pour but de déterminer la Concentration Minimum Inhibitrice (CMI) d'une souche fongique vis-à-vis de divers antifongiques. Par définition, la CMI est la plus faible concentration d'antifongique capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'une souche donnée après une certaine période d'incubation. La fiabilité d'un antifongigramme est influencée par de nombreux paramètres qui doivent être rigoureusement contrôlés. Dans le traitement d'une candidose, le rôle du biologiste est d'isoler et d'identifier la souche impliquée puis de déterminer in vitro, à l'aide de tests standardisés et reproductibles, l'activité de divers antifongiques

Différentes techniques sont alors disponibles pour effectuer l'antifongigramme.

a. E Test®

C'est une technique commercialisée de détermination de la sensibilité in vitro aux antifongiques pour les levures et les champignons filamenteux.

Le E Test® est basé sur le principe de diffusion en milieu gélosé. Une bandelette de matière plastique, conservée au freezer avant son utilisation contient sur une face un gradient exponentiel prédéfini de l'antifongique à tester.

Sur l'autre face une échelle calibrée en µg/ml permet de définir la CMI. La bandelette est appliquée sur la surface gélosée d'une boîte de Pétri préalablement ensemencée avec la souche à tester, ce qui provoque la diffusion immédiate de l'antifongique dans la gélose. Après incubation et croissance du champignon, il apparaît une zone d'inhibition symétrique centrée sur la bandelette. La CMI est lue au niveau de l'intersection entre l'ellipse d'inhibition et la bandelette.

b. ATB fungus 2®

ATB fungus 2® permet de déterminer la sensibilité des *Candida* dans un milieu semi-liquide en procédant à une technique de micro dilution.

ATB fungus 2® comporte 16 paires de cupules. La première paire ne contient pas d'antifongique, elle sert de témoin.

Dans les 15 suivantes seront répartis 4 antifongiques à différentes concentrations afin de pouvoir déterminer la CMI.

Les levures à tester qui sont additionnées à 3 ml de NaCl, puis isolées sur une gélose pour un contrôle de pureté sont alors distribuées à raison de 135 µL dans chaque cupule.

Après incubation pendant 24 heures à 35 °C à l'étuve à oxygène, la lecture se fait plus couramment par spectrophotométrie (lecture à 530 nm), mais peut aussi être faite visuellement (afin de faciliter celle-ci, on place les cupules sur un fond noir).

Pour chaque antifongique, on commence par la concentration la plus faible et on note un score allant de 0 à 4 comparativement aux cupules témoins.

L'absence de croissance dans les galeries témoins invalide le travail.



Figure 13 : Galerie ATB FUNGUS2®, bioMérieux

c. EUCAST, CLSI

Ce test est réalisé dans des microplaques stériles de 96 puits à fond plat.

Le milieu de culture utilisé (RPMI 1640) est additionné à 2% de glucose.

10 tubes numérotés de 1 à 10 sont préparés.

200 μ L de l'antifongique sont placés dans le premier tube, puis 100 μ L de solvant dans les autres.

100 μ L du tube 1 seront alors additionnés au tube 2 contenant le solvant (eau stérile pour caspofungine et fluconazole, diméthylsulfoxyde pour les autres), et ainsi de suite, de telle façon à avoir le principe de la micro dilution.

Le milieu de culture qui sera en volume 100 fois plus important en volume sera additionné à 20 μ L de chaque tube préalablement préparé.

Les tubes 11 et 12 qui servent de témoin contiennent juste le milieu de culture RPMI.

La microplaque sera alors incubée à l'étuve pendant 24 heures à 35°C.

De la même façon que pour ATB Fungus, la lecture peut se faire soit par spectrophotométrie ou alors visuellement.

V. TRAITEMENT

1. Les antifongiques : classes thérapeutiques, mécanismes d'action et problèmes de résistance

a. Famille d'antifongiques et mécanismes d'action

Les champignons sont des eucaryotes ce qui limite le développement d'antifongique dont la cible serait intracellulaire et qui aurait un effet délétère pour les cellules eucaryotes de l'hôte.

Les 5 familles d'antifongiques systémiques disponibles sont les suivantes :

Les polyènes, les fluoropyrimidines, les azolés, les allylamines et les echinocandines.

Trois d'entre elles (polyènes, azolés, allylamines) agissent sur l'ergostérol de la membrane fongique, les fluoropyrimidines interfèrent avec la synthèse de l'ADN et de le l'ARN des champignons et les échinocandines interfèrent avec la paroi fongique.

i. Antifongique agissant sur l'ergostérol de la membrane

La membrane fongique est constituée de protéines, de phospholipides et de stérols principalement sous forme d'ergostérol. L'ergostérol est important pour la fluidité et l'intégrité membranaire, mais aussi pour les fonctions d'enzymes liées à la membrane (chitine synthétase) jouant un rôle dans la croissance et la division cellulaire. L'action des polyènes passe par leur haute affinité pour l'ergostérol ; les azolés et allylamines ont une action inhibitrice, à des niveaux variables, de la chaîne de biosynthèse de l'ergostérol.

Les polyènes

Ce groupe est essentiellement représenté par l'amphotéricine B. Il se lie à l'ergostérol des champignons avec une affinité dix fois supérieure à sa liaison au cholestérol des cellules de mammifères. Cette affinité lui est conférée par sa structure, une chaîne macrolide avec deux régions distinctes, l'une hydrophile, l'autre hydrophobe. L'incorporation de l'amphotéricine B dans la membrane fongique aboutit à la formation de pores ou canaux transmembranaires qui altèrent la structure de la membrane et sa polarité. Une telle désorganisation augmente la perméabilité de la membrane aux protons et cations monovalents (ions potassium), aboutissant à la mort cellulaire.

Les azolés

Les imidazolés (kétoconazole, miconazole) et triazolés (fluconazole, itraconazole) agissent sur la biosynthèse de l'ergostérol, en inhibant la lanostérol 14 α déméthylase produite par le gène *ERG 11*. Cette enzyme clé, dépendante du cytochrome P450, a un site actif contenant l'hème. L'atome d'azote libre des azolés se lie au fer de l'hème et empêche l'activation de l'oxygène nécessaire à la déméthylation du lanostérol. La déplétion en ergostérol et l'accumulation de lanostérol et de précurseurs 14 α -méthylés, aboutissent à une altération de structure et de fonction de la membrane fongique. À concentrations élevées, les azolés peuvent agir directement avec les lipides membranaires. Leur action est fongistatique. Les azolés se lient plus faiblement à l'enzyme cytochrome P450 des mammifères expliquant leur faible toxicité.

Le voriconazole quant à lui, est un dérivé du fluconazole, disposant d'une forme IV avec une excellente disponibilité, inhibe aussi la 14 DM avec une puissance relative de 1,6 à 160 fois supérieure au fluconazole.

Contrairement au fluconazole, il inhibe également le 24-méthylène dihydrolanostérol de certaines levures. Ceci explique son spectre plus large que le fluconazole.

Les allylamines

Cette classe est de moins en moins utilisée dans le traitement de la candidose systémique.

Elle bloque la synthèse de l'ergostérol en inhibant une enzyme qui catalyse une étape précoce de cette biosynthèse, la squalène-epoxydase, système membranaire complexe nécessitant de l'oxygène moléculaire. Cette inhibition a deux conséquences : d'une part, un déficit en ergostérol qui entraîne un arrêt de croissance du champignon (action fongistatique) et d'autre part une accumulation de squalène dans la cellule sous forme de dépôts de vésicules lipidiques qui entraînent une rupture des membranes cellulaires (action fongicide). Toutefois le degré d'inhibition enzymatique varie en fonction des espèces de champignons. En effet la capacité des cellules à produire de l'ergostérol en présence de terbinafine est différente d'une espèce fongique à l'autre, traduisant des réserves variables de précurseurs distaux de l'ergostérol.

- ii. Les inhibiteurs des acides nucléiques et de la synthèse protéique (flucytosine ou 5-FC)

La 5-FC traverse la membrane cellulaire fongique grâce à la cytosine perméase, puis est transformée en 5-fluorouracile (5-FU) par la cytosine déaminase. La 5-FU exerce son activité antifongique selon deux mécanismes :

-Inhibition de la synthèse protéique : La 5-FU est transformée en 5-fluorouridine monophosphate (FUMP) par une réaction catalysée par une enzyme l'uracile phosphoribosyl transférase. FUMP est ensuite transformé en diphosphate (FUDP) puis en triphosphate (FUTP) qui est incorporé dans l'ARN fongique à la place de l'acide uridylique.

-Inhibition de la synthèse de l'ADN fongique : La 5-FU se métabolise en 5-fluoro deoxyuridine monophosphate (FdUMP) puissant inhibiteur de la thymidylate synthétase, enzyme clé de la biosynthèse de l'ADN et de la division nucléaire.

iii. Les inhibiteurs de la paroi fongique

La paroi cellulaire fongique contient quatre classes de macromolécules ; les mannoprotéines, la chitine, l'alpha et béta glucanes. Ces molécules, en particulier les béta glucanes sont spécifiques du champignon et absents sur les cellules humaines. Ils constituent une cible intéressante pour le développement de molécules antifongiques. Ils ont pour avantages d'être fongicides, d'avoir une toxicité sélective pour le champignon et d'agir sur un site d'action différent des autres antifongiques.

Les échinocandines sont des inhibiteurs spécifiques de la (1,3)- β -D-glucane synthase. La glucane synthase est un complexe enzymatique, responsable de l'incorporation de glucose dans les fibrilles de glucane. La déplétion en glucane de la paroi des cellules fongiques conduit à une instabilité osmotique et à la mort cellulaire.

b. Résistance aux antifongiques.

La résistance aux antifongiques est un concept large, pour décrire un organisme dont l'infection progresse malgré un traitement antifongique adapté.

Comme pour les bactéries, la résistance pour les champignons peut-être classée en primaire et secondaire. La résistance primaire ou intrinsèque se réfère à la sensibilité naturelle d'une espèce de champignon à un antifongique. Ce niveau inné de sensibilité est indépendant de l'exposition à la drogue. Par exemple, il est largement admis que *Candida krusei* est intrinsèquement résistant au fluconazole.

Par opposition, la résistance secondaire ou acquise survient seulement après exposition de l'organisme à la drogue. Deux types de situations peuvent se produire : soit l'espèce fongique de colonisation ou d'infection est initialement sensible et devient résistante sous traitement par mutation génotypique, soit le patient est colonisé ou infecté par de multiples souches ou espèces, avec sélection sous l'effet du traitement d'une espèce ou souche intrinsèquement résistante à l'antifongique.

A côté de la résistance primaire et secondaire, on décrit un troisième type de résistance, la « résistance clinique », qui correspond à la progression ou à la rechute d'une infection par un isolat qui reste sensible à la drogue antifongique prescrite sur les tests de laboratoire. Ce type de résistance est souvent liée à des facteurs de risque dépendant du patient.

i. Résistance aux polyènes

L'amphotéricine B d'activité antifongique large contre une grande variété de champignons est considérée comme la molécule de référence dans le traitement des infections fongiques invasives.

La survenue d'une résistance à l'amphotéricine B demeure limitée mais a été rapportée chez certains patients très immunodéprimés, transplantés et cancéreux en chimiothérapie (46).

La part respective dans la survenue de cette résistance de la durée de l'immunodépression, de la neutropénie, de l'exposition à une chimiothérapie cytotoxique et de la fréquence d'administration de l'amphotéricine B est incertaine. Plusieurs souches de *Candida albicans* résistantes au fluconazole ont été décrites chez des patients VIH ayant reçu des traitements prophylactiques prolongés au fluconazole (47).

Par contre Marr et ses collègues ont constaté une diminution de la candidémie passant de 11,7% à seulement 4,6%, chez les patients ayant subi une greffe de cellules souches et ayant reçu le fluconazole en prophylaxie (48).

ii. Résistance à la flucytosine

Cet antifongique a une excellente activité *in vitro* contre de nombreuses espèces de *Candida*.

Une résistance primaire est commune pour les espèces de *Candida non-albicans* et 10 % des *Candida albicans*. Très rapidement après le début de l'utilisation de cette drogue en monothérapie, des résistances secondaires sont apparues, pour *Candida* sp d'où la nécessité de l'associer à l'amphotéricine B ou au fluconazole.

iii. Résistance aux azolés.

Les azolés ont un large spectre d'activité incluant la plupart des levures et des champignons filamenteux.

La résistance des espèces de *Candida* au fluconazole est devenue un problème significatif avec l'épidémie du SIDA et sa prescription large dans le traitement des candidoses muqueuses.

Au cours de l'infection par le VIH, les candidoses oropharyngées et digestives sont particulièrement fréquentes et récidivantes, et ont conduit à des prescriptions itératives de fluconazole. L'émergence de ce problème était clairement associée à un stade avancé de

l'immunodépression ($CD4 < 50/mm^3$), aux doses cumulatives de fluconazole prescrites ($> 10g$), à l'exposition récente à la drogue (< 1 an) et au schéma d'administration choisi. Ainsi, les patients traités de façon intermittente développaient plus facilement des résistances que ceux traités en continu. Une étude cas-témoin de Maenza *et al* (49) sur les facteurs de risques au fluconazole des candidoses oro-oesophagiennes chez les patients VIH confirme ces données. Dans cette étude, 25 patients VIH ayant une candidose résistante au fluconazole, étaient appariés avec des sujets contrôles répondeurs au traitement. Les facteurs de résistance identifiés étaient :

- Le nombre d'épisodes traités (3,1 versus 8 ; $p = 0,004$)
- Le taux médian de CD4 plus bas ($11/mm^3$ versus $71/mm^3$; $p = 0,004$)
- La durée médiane du traitement antifongique plus longue (419 versus 118 jours ; $p < 0,001$) en particulier si un azolé est prescrit (272 versus 14 jours ; $P < 0,001$)

C. albicans est l'espèce la plus souvent associée aux candidoses muqueuses. Chez les patients VIH, deux mécanismes de résistances ont été décrits. Le plus fréquent est une résistance acquise par mutation, documentée par des études moléculaires d'identifications génotypiques montrant que l'isolat résistant était de même génotype que l'isolat initial, ce qui témoignait de l'acquisition progressive d'une résistance.

L'autre mécanisme rapporté concerne la sélection, après plusieurs cures de traitement, d'une souche de *Candida-non-albicans* de sensibilité diminuée ou naturellement résistante au fluconazole (49).

2. Traitement des candidoses

L'amphotéricine B a un large spectre d'activité in vitro et a été le traitement de référence de la plupart des infections fongiques invasives chez les patients immunodéprimés pendant plus de 30 ans.

Son principal effet secondaire est sa néphrotoxicité, avec un coût accru et une durée d'hospitalisation plus longue en cas de toxicité rénale. Afin de réduire la toxicité, les formes lipidiques de l'amphotéricine B avec moins d'effets secondaires ont été développées comme la forme liposomale. Une étude récente a prouvé que l'amphotéricine B liposomale était associée à 90,8% de guérison chez les patients (neutropéniques ou non) ayant une candidémie et 80,1 % chez ceux ayant une candidose invasive (50).

La flucytosine ne peut être utilisée qu'en association avec d'autres agents antifongiques car la monothérapie peut rapidement induire une résistance. Elle a une activité inhibitrice sur beaucoup de levures *Candida* sp, mais *Candida krusei* est souvent résistant.

Elle est de moins en moins utilisée et n'apparaît pas dans les recommandations françaises.

Les traitements azolés ayant une activité systémique sont les triazolés : fluconazole, itraconazole et voriconazole. Le fluconazole est bien connu comme étant le principal médicament anti-levures. Sa biodisponibilité par voie orale est de plus de 80 % et son profil de tolérance excellent. Ce médicament peut être administré oralement ou par voie intraveineuse. Le fluconazole est actif sur la plupart des *Candida* sp pathogènes, à l'exception de *Candida krusei* qui est intrinsèquement résistant et de *Candida glabrata* inconstamment sensible.

L'itraconazole a une activité in vitro sur les *Candida* sp, mais une interrogation existe encore sur son efficacité dans le traitement des infections invasives à *Candida* sp.

Le voriconazole appartient à la seconde génération des triazolés systémiques. Il est actif sur les différentes espèces de *Candida* sp, mais moins sur ceux ayant une sensibilité diminuée au fluconazole. Les CMI de *Candida glabrata* et de *Candida krusei* sont plus élevées que celles des autres espèces mais sont encore dans la gamme des espèces présumées sensibles. Les données collectées sur 137 487 *Candida* sp, pour lesquelles le voriconazole a été testé ont montré que 94,8 % étaient sensibles. Moins de 30 % des *Candida albicans*, *Candida glabrata* et *Candida tropicalis* isolés résistants au fluconazole restaient sensibles au voriconazole. De plus le voriconazole est intéressant parce qu'il peut être administré par voie intraveineuse et orale.

Une étude a récemment comparé le voriconazole avec un traitement par amphotéricine B suivi de fluconazole dans le traitement des candidémies chez des adultes neutropéniques. Le voriconazole a permis une négativité des hémocultures plus rapide que le traitement par amphotéricine B puis fluconazole (durée moyenne pour la négativation des hémocultures : 2 jours) (51) (52).

Les echinocandines représentent « une nouvelle classe » d'antifongiques qui sont rapidement fongicides sur les *Candida* sp. Leur administration est exclusivement parentérale, en raison de leur faible absorption digestive.

Une nouvelle étude a comparé la caspofungine à l'amphotéricine B chez 224 patients neutropéniques et non neutropéniques ayant une candidémie ou une infection invasive

prouvée à *Candida* sp. Elle a montré une efficacité similaire mais une moindre toxicité de la caspofungine (53).

La connaissance des espèces est hautement prédictive de la sensibilité et peut être utilisée afin de guider la thérapeutique (tableau 8).

Tableau 8 : Sensibilité présumée des *Candida* sp aux antifongiques. (54)

Espèce de <i>Candida</i>	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Flucytosine	Amphotéricine B	Caspofungine
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	SDD à R (a)	SDD à R	S à I (b)	S	S à I (c)	S
<i>C. krusei</i>	R	SDD à R	S à I (b)	I à R	S à I (c)	S
<i>C. dubliniensis</i>	S à SDD	S	S	S	S	S

Légende :

S= Sensible : Souches pour lesquelles il devrait y avoir un succès thérapeutique.

I= Intermédiaire : Souches pour lesquelles il est impossible de prévoir un quelconque succès thérapeutique

R= Résistant : Souche pour lesquelles il y a une forte probabilité d'échec thérapeutique

SDD= Sensibilité dose dépendante.

(a) 10 à 15 % de *Candida.glabrata* isolés d'hémocultures seraient résistants au fluconazole

(b) 46 à 53 % de *Candida glabrata* isolés et 31 % de *Candida krusei* isolé sont résistants à l'itraconazole

(c) En se fondant sur la combinaison des données *in vitro* et des données *in vivo*, il apparaît qu'il y a une proportion significative d'espèces isolées de *Candida glabrata* et *Candida krusei* ayant une sensibilité diminuée à l'amphotéricine B.

De façon plus importante que pour les autres maladies fongiques invasives, le traitement des candidoses systémiques peut être guidé par l'espèce impliquée. Dans les cas d'infection systémique, *Candida albicans* reste généralement sensible à tous les agents antifongiques majeurs. La résistance aux azolés pour cette espèce est sporadiquement signalée chez des adultes ayant un état clinique sévère et ayant une candidose invasive.

La thérapeutique médicale initiale peut donc théoriquement comporter soit de la caspofungine, soit le fluconazole, le voriconazole ou l'amphotéricine B. Le choix parmi ces agents dépend de plusieurs facteurs : le statut clinique du patient (neutropénique ou non,

stabilité sur le plan hémodynamique, fonction rénale), les espèces et /ou la sensibilité aux antifongiques des souches isolées, la toxicité potentielle du médicament considéré et l'exposition antérieure du patient aux antifongiques.

Au vue de la complexité de la mise en place du traitement, il existe un référentiel qui provient de la conférence de consensus commune de 2004 , et qui permet de mettre en place le traitement relativement rapidement en étant relativement sûr de son fait : (figure 14, figure 15)

1^{ère} étape : Après isolement d'une levure et avant l'identification de l'espèce de *Candida* sp

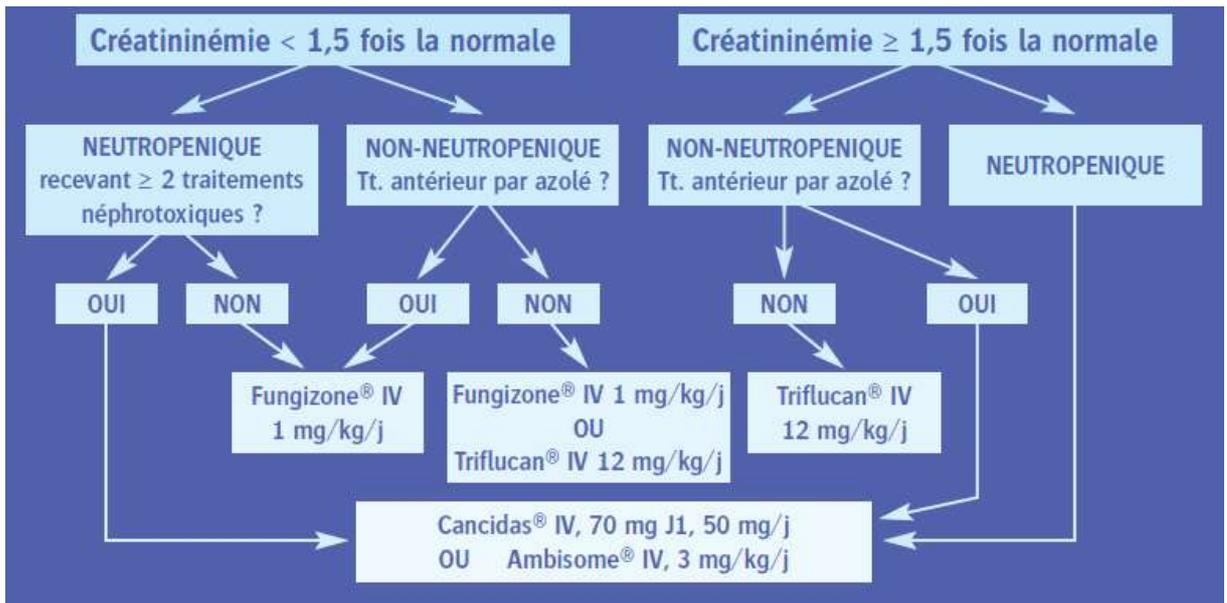


Figure 14 : Identification de l'espèce *Candida* avant isolement d'une levure

2^{ème} Etape : Après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce de *Candida* sp

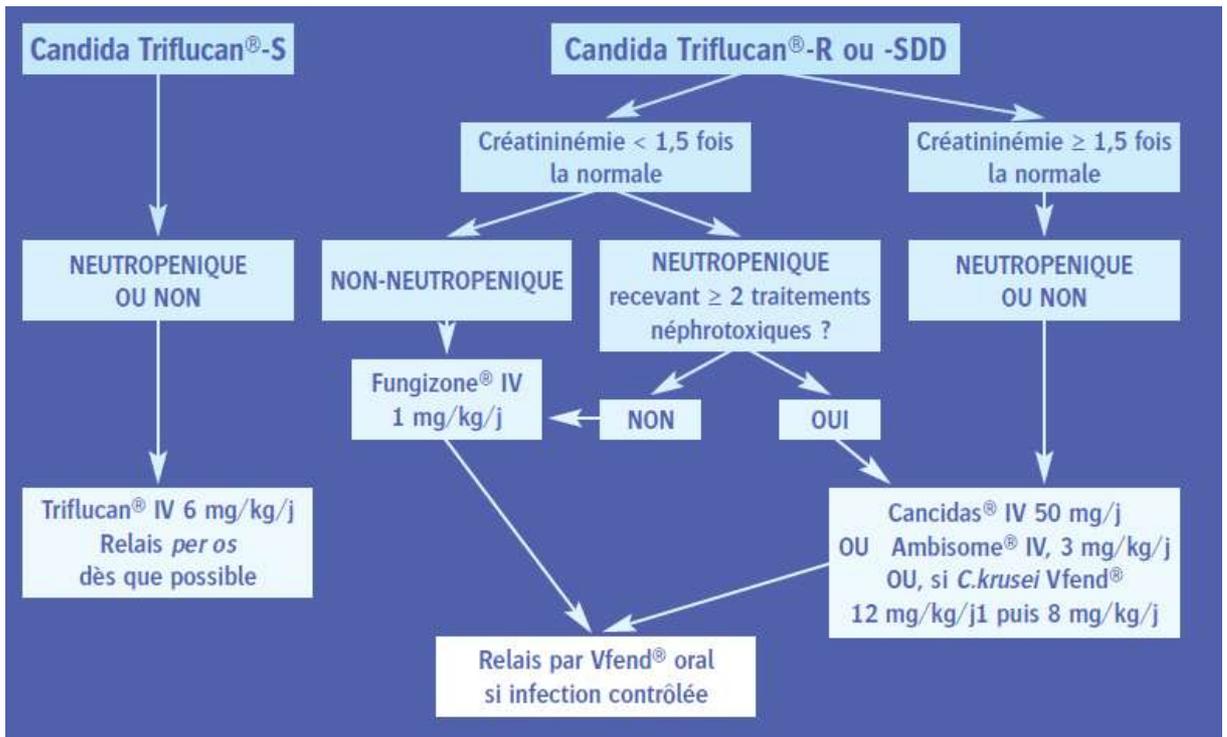


Figure 15: Identification de l'espèce *Candida* après isolement d'une levure (55)

La durée de traitement de la candidémie doit être de deux semaines après la dernière hémoculture positive et la résolution des signes infectieux. Pour les patients neutropéniques,

le facteur stimulant la croissance des granulocytes (GCSF) peut être utilisé pour accélérer la sortie d'aplasie.

Les recommandations de 2004 pour la prise en charge de ces pathologies chez les patients neutropéniques sont des options thérapeutiques primaires, la plupart des experts recommandent d'utiliser un agent fongicide couvrant toutes les espèces de *Candida*.

3. Complications et pronostic des candidoses

Les infections à *Candida* sp sont associées à un pronostic très péjoratif. La sévérité des candidémies est confirmée par leur taux élevé de mortalité :

- Etude de Tortorano et al (56) : mortalité attribuable à 30 jours : 37,9 %
- Etude de Velasco et al (57) : mortalité attribuable à 30 jours : 37,4 %
- Etude de Hajjeh et al (58) : mortalité attribuable à 30 jours : 36 %
- Etude de Almirante et al (59) : mortalité attribuable à 30 jours : 44 %

Dans l'étude de Pappas et al (60), chez les adultes, la mortalité était élevée et similaire entre les patients ayant une candidémie à *Candida albicans* et à *Candida non albicans* (46 %). Les candidémies à *Candida parapsilosis* ont été associées à un plus faible taux de mortalité que les candidémies dues à une autre espèce de *Candida* (24 %).

La prise en charge thérapeutique de la candidémie joue donc un rôle majeur sur le pronostic. Dans une étude (61), 134 patients ont eu un traitement antifongique débuté après un résultat positif de culture fongique. À partir du moment où la première hémoculture était positive, neuf patients (5,7 %) ont reçu un traitement antifongique dans les 12 premières heures, dix patients (6,4%) entre 12 et 24 heures, 86 patients (54,8 %) ont reçu un traitement entre 24 et 48 heures et 52 patients (33,1%) après les 48 premières heures. L'analyse a montré que l'administration d'un traitement antifongique plus de 12h après la première hémoculture positive était un facteur indépendant de mortalité hospitalière.

Une autre étude (61), au contraire, montre que les patients pris en charge de façon précoce (< 48 heures entre le début de la candidémie et la mise en route de la thérapeutique antifongique) ont une probabilité plus élevée de survie comparativement aux patients ayant eu une thérapeutique retardée.

Il semblerait néanmoins, que la prise en charge des patients relativement tôt soit quand même un facteur important dans leur pronostic de survie.

Pour les patients ayant un cathéter en place au moment de la première hémoculture positive, la suppression de tous les cathéters a été associée à une réduction significative de la durée moyenne de la candidiémie.

Conclusion

Candida albicans et les levures appartenant au genre *Candida* sont les étiologies les plus fréquentes d'infections fongiques invasives.

L'augmentation de fréquence de celle-ci, en particulier chez le sujet immunodéficient, et l'apparition de résistances aux antifongiques amènent à s'interroger sur de nouvelles stratégies thérapeutiques.

La connaissance des facteurs de risque des résistances et de leurs mécanismes, montre que les doses et durées de traitement doivent être appropriées et que l'utilisation de traitements prophylactiques est à discuter selon les indications.

Une candidose disséminée aigüe reste une maladie potentiellement mortelle qui apparaît désormais principalement chez les patients de réanimation. Le retard à l'initiation du traitement des candidémies peut être minimisé par le développement de techniques diagnostiques plus rapides et plus sensibles.

Le choix optimal de l'agent antifongique dépend des facteurs liés à l'hôte. Des recommandations existent alors, pour mettre en place au plus vite un traitement. D'autres pistes telles que l'association à des facteurs de croissance sont en cours d'exploitation. Ces facteurs pourraient alors protéger contre les infections fongiques en agissant à plusieurs niveaux, d'une part en diminuant la durée de période de neutropénie et d'autre part en augmentant l'activité fonctionnelle des polynucléaires.

Bibliographie

1. **DeFranco, A; Robertson, M; Locksley, R.** La réponse immunitaire des les maladies infectieuses et inflammatoires. [éd.] De Boeck. 2007, pp. 118-166.
2. **David, P; Ginocchio, C; Klein, P.** Immunologie buccodentaire. [éd.] Procodif. 1983, pp. 869-873.
3. **Samaranayake, L.P; Mac Farlane, T.W.** Factors affecting the in vitro adherence of the fungal oral pathogen *Candida albicans* to epithelial cells of human origin. Arch oral biol. 1982, Vol. 27, pp. 869-873.
4. **Male, D; Brostoff, J; Roitt, I.** Immunologie. [éd.] L.Masson. 2007, pp. 343-357.
5. **Darwazeh, A; Lamey, PJ; Samaranayake; Mac Farlane, T.W.** The relationship between oral yeast colonization and in vitro adhesion of candida to buccal cell of diabetics. Clinical anexperimental Immunology. 1986, Vol. 63, pp. 478-484.
6. **Wilson, R.M; Reeves, W.G.** Neutrophil phagocytosis and killing in insulin-dependent diabetes. J Med Microbiol. 1990, Vol. 33, pp. 43-49.
7. **Espinasse, E; Chillet, P.** Immunologie, de la biologie à la clinique. [éd.] Ellipses. 2007, pp.23-50.
8. **Trofa, D; Gascér, A; Nosanchuk, JD.** *Candida parapsilosis* an emerging fungal pathogen. Clin Microbio Rev. 2008, Vol. 21, pp. 606-620.
9. **Pauw, De.** Definition of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Clint Infect Dis. 2008, Vol. 46, pp. 1813-1821.
10. **Papas, PG; Rex, JH;.** Prospective observational study of candidemia. Clint Infect Dis. 2003, Vol. 36, pp. 634-643.
11. **Richet, H et Roux, P.** Clin Microbial Infect. 2002, Vol. 8, pp. 405-412.

12. **Leon, C;** A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment. Crit Care Med. 2006, Vol. 34, pp. 730-737.

13. **Khelif, A; Sellami, H; Sellami, F; Makni, A.** *Candida dubliniensis*: Identification methods and epidemiologic implication. Pathol Biol. 2008, Vol. 59, pp. 166-172.

14. **Million, L; Piarroux, R; Monod, M; Meillet, D;** Physiopathology of oropharyngeal candidosis in HIV-infected patients. Medecine et Maladies infectieuses. 2002, Vol. 32, pp. 693-709.

15. **Million, L; Piarroux, R; Monod, M; Bulle, B; Bolle J;** Candidose oropharyngée récidivante à *Candida albicans* chez un patient infecté par le VIH. Aspect mycologique génotypique et immunologique. J Mycol Med. 2001, Vol. 11, pp. 153-158.

16. **Leigh.** TH1/TH2, cytokine profiles in saliva of HIV positive smokers with oropharyngeal candidiasis. Oral Microbiol Immunol. Vol. 17, pp. 38-42.

17. **Bouchaert, P; Jardel, P; Osdoit, S; Bodard, A.G; Scotte; Gangneux, J.P.** Oropharyngeal candidiasis in oncology : a diagnostic challenge. [éd.] Academic Journal. 2011, Vol. 13, pp. 311-316.

18. <http://diseasespictures.com/oral-thrush>. (photo)

19. *Les chéilites allergiques: etude de 17 cas.* **Lakhdar, H and vénérologie, service de dermatologie.** (photo)

20. www.chir-dent.org/t3292-la-perleche. (photo)

21. www.therapeutique-dermatologique.org. (photo)

22. <http://umvf.univ-nantes.fr/chirurgie-maxillo-faciale-et-stomatologie/enseignement>. (photo)

23. <http://www.homeopathie-dentaire.net/antimoniumcrudum.html>. (photo)

24. www.sos-mycose.fr/image38.html. (photo)
25. www.therapeutique-dermatologique.org. (photo)
26. www.therapeutique-dermatologique.org. (photo)
27. **Amouri, I; Abbes, S; Sellami, H; Makni, F.** Vulvovaginal candidiasis. *J Mycol Med.* 2012, Vol. 20, pp. 108-115.
28. **Millon, Laurence.** *DCEMI* . 2008. (photo)
29. **Leon, E; Jacober, J; Sobel, J; Foxman, B.** Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis.* 2002, Vol. 2, p. 1.
30. **Carvalho, W; Damaceno, N; Vidal, F; Ferreira, F;.** Evolution of IgA deficiency to IgG subclass deficiency and common variable immunodeficiency. *Allergo Immunopathol.* 2000, Vol. 28, pp. 18-20.
31. **Casadevall, A;.** Antibody-mediated regulation of cellular immunity and the inflammatory response. *Trends Immunol.* 2003, Vol. 24, pp. 474-478.
32. **Fidel, PI et Cutler, J.** Prospects for development of a vaccine to prevent and control vaginal candidiasis. *Curr Infect Dis Rep.* 2011, Vol. 13, pp. 102-107.
33. **Eggiman, P et Pittet, D.** Candidoses invasives en réanimation. *Schweiz Med Wochenschr.* 2000, Vol. 130, pp. 1525-1537.
34. **Abdennader, S; Casin, I; Janier, M; Zavaro, A; Traore, F;.** Balanites et agents infectieux. Etude prospective de 100 cas. *Ann Dermatol Venereol.* 1995, Vol. 122, pp. 580-584.
35. **Abdullah, A; Drake, S; Wade, A; Walzman, M.** Balanitis in patients attending a department of genitourinary medicine. *Int J STD AIDS.* 1992, Vol. 3, pp. 128-129.

36. <http://dermatologie.free.fr/cas189re.htm>. (photo)
37. **Pittet, D; Monod, M; Frenk, E.** *Candida* colonization and subsequent infections in critically surgical patients. *Ann surg.* 2006, Vol. 200, pp. 751-758.
38. **Waller, J; Koenig, H; Chambet, M; Kremer, M.** Limites du test de filamentation en sérum pour l'identification de *Candida albicans*. *J Mycol Med.* 1995, Vol. 12, pp. 144-145.
39. **Quindos, G, et al.** Utility of fluoroplate *Candida* for rapid identification of *Candida albicans*. *Infect Microbio et Clin.* 2000, Vol. 14, pp. 586-589.
40. **Campbelle, C; Davey, K; Holmes, A; Szekely, A.** Comparaison of the API *Candida* system with the auxacolor system for identification of common yeast pathogens. *J Clin Microbiol.* 1999, Vol. 37, pp. 821-823.
41. **Waller, J, et al.** Evaluation d'un nouveau système d'identification des levures fungichrom basé sur l'hydrolyse des substrats et l'assimilation colorimétrique des sucres. *J Myc Med.* 2004, Vol. 5, pp. 92-97.
42. **Ellepolá, A; Hurst, S; Elie, C; Morrison, C.** Rapid and unequivocal differentiation of *Candida dubliniensis* from other *Candida* species using species specific DNA probes: comparaison with phenotypic identification method. *Laboratory diagnosis of invasive candidiasis J Microbiol.* 2003, Vol. 43, pp. 65-84.
43. **Eraso, E; Moragues, M.** Evaluation of the new chromogenic medium *Candida* ID2 for isolation and identification of *Candida albicans* and other medically important *Candida* species. *J Clin Microbiol.* 2006, Vol. 44, pp. 3340-3345.
44. **Khan, Z; Ahmad, S and Mokaddas, E.** Sunflower seed husk agar: a new medium for the differentiation of *Candida dubliniensis* from *Candida albicans*. *J Med Microbiol.* 2005, Vol. 23, pp. 182-185.
45. **Momami, O et Qaddoomi, A.** Identification of *Candida dubliniensis* in a diagnostic microbiology laboratory. *East Mediterr Health J.* 2005, Vol. 11, pp. 366-371.

46. **Ellis, D.** Amphotéricine B: spectrum and resistance. J Antimicrob chemother. [trad.] 49. 2002, pp. 7-10.

47. **Kelly, S; Lamb, D.** Resistance to fluconazole and amphotericin in *Candida albicans* from AIDS patients. Lancet. 1996, Vol. 348, pp. 1523-1524.

48. **Marr, K; Seidel, K; White, T.** Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: Evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. J Infect Dis. 2006, Vol. 181, pp. 309-316.

49. **Maenza, J; Keruly, J et Moore, RD.** Risk factors for fluconazole resistant candidiasis in human immunodeficiently virus infected patients. J infect Dis. 1996, Vol. 173, pp. 219-225.

50. **Lanternier, F; Lortholary, O.** Liposomal amphotericin B: what is the role in 2008? Clin Microbial Infect. 2008, Vol. 14, pp. 71-83.

51. **Johnson, L; Kauffman, C.** Voriconazole: a new triazole antifungal agent. Clin Infect Dis. 2003, Vol. 36, pp. 630-637.

52. **Pappas, M; Runhke, J.** Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole. Lancet. 2005, Vol. 366, pp. 1435-1442.

53. **Mora-Duarte, J; Betts, R et Colombo, A.** Comparaison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2002, Vol. 347, pp. 2020-2029.

54. **Pappas, P et Kauffmann, C.** Clinical practice guidelines for the management of candidiasis. Clin Infect Dis. 2009, Vol. 48, pp. 503-535.

55. **Recommandations de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR), de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et de la Société de Réanimation de Langue Française (SRFL).** Traitements des candidémies. 2004.

56. **Tortorano, AM; Peman , J; Bernhardt, H; Klingspor, L; Kibbler, C;** Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology. [éd.] Eur J Clin Microbiol Infect Dis. Vol. 23, pp. 1071-1078.

57. **Velasco, E; Bigni , R;** A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. Eur J Clin Microbiol Infec Dis. 2008, Vol. 27, pp. 1071-1078.

58. **Hajjeh, R; Sofair, A; Harrison, L; Lyon, G; Arthington, B; Mirza, S;** Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population- based active surveillance program. J Clin Microbiol. 2004, Vol. 42, pp. 1519-1527.

59. **Almirante, B; Rodriguez, D; Park, B; Planes, A; Almela, M;** Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population - based surveillance. J Clin Microbiol Inf. 2005, Vol. 43, pp. 1829-1835.

60. **Pappas, P; Rex J; Lee, J; Hamill, R; Larsen, R; Powderly, W;** A prospective observational study of candidemia: Epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patient. Clin Infect Dis. 2003, Vol. 37, pp. 634-43.

61. **Morrell, M; Fraser; V et Kollef, M.** Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2005, Vol. 49, pp. 3640-3645.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 21/03/2013

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : BLOCH Mathieu

Sujet : Les candidoses chez l'immunodéprimé d'ordre
secondaire.

Jury :

Président : Dr. Joel COULON
Directeur : Dr. Joel COULON
Juges : Dr. Sandrine BANAS
Mme Anne DEBOURGOGNE
Dr. Nicolas MERLOT

Vu et approuvé,
Nancy, le 11/2/2013

Le Président du Jury

Directeur de Thèse



Vu et approuvé,
Nancy, le 11 février 2013

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,



Vu et approuvé,
Nancy, le 18.02.2013

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6073

N° d'identification :

TITRE

Les candidoses chez l'immunodéprimé d'ordre secondaire.

**Thèse soutenue le 21 mars 2013
Par Mathieu BLOCH**

RESUME :

En pathologie humaine, les levures du genre *Candida* représentent une importante cause d'infections fongiques chez les patients immunodéprimés.

Cette thèse expose dans un premier temps les facteurs intervenant dans le développement d'une candidose, en prenant bien sûr en considération le VIH qui laisse une grande porte d'entrée à ces levures.

Puis, ce travail décrit les candidoses spécifiques au sujet immunodéficient.

Il traite ensuite des différentes techniques à mettre en place pour permettre un diagnostic rapide et sensible, indispensable à l'instauration des traitements qui seront mis en avant dans la dernière partie.

MOTS CLES : Candidoses ; Immunodéficience

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Docteur Joel Coulon	LCPME UMR7564	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème 5

<u>Thèmes</u>	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
----------------------	---	--