

Les candidoses

Dr Dahel

I- Définition

Les candidoses = mycoses provoquées par le développement dans les tissus, de levures appartenant au genre Candida,

- Superficielles → Fréquentes, bénignes
Muqueuses, Peau, Ongles
- Profondes → Graves, se développent sur des terrains particuliers avec présence de facteurs favorisants.
→ Infections opportunistes

II-Épidémiologie :

Classification :

Règne : Fungi (champignons)

Division : Deutéromycotina

Classe : Blastomycètes

Ordre: Cryptococcales

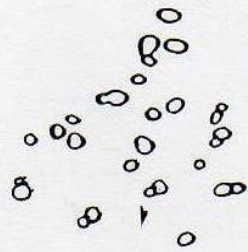
Famille: Cryptococcaceae

Genre : *Candida*

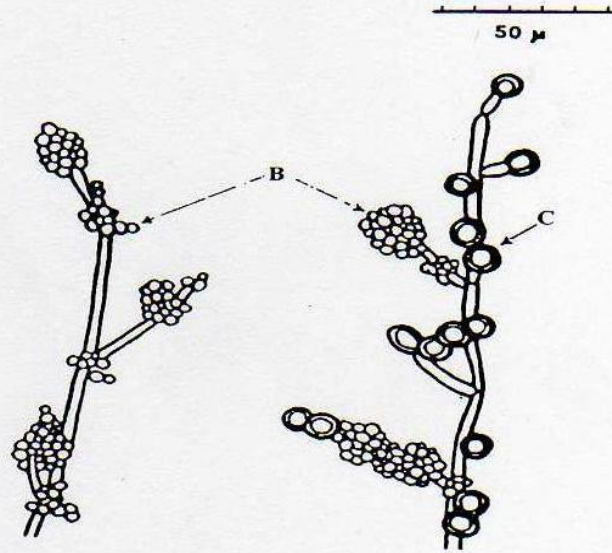
Espèces: *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*,
C. glabrata, *C. parapsilosis*...

Morphologie du *Candida*

- Levures uni Cellulaires (2 - 4 μ)
- Se multiplie par bourgeonnement
- Produisant un vraie ou pseudomycélium portant des blastospores

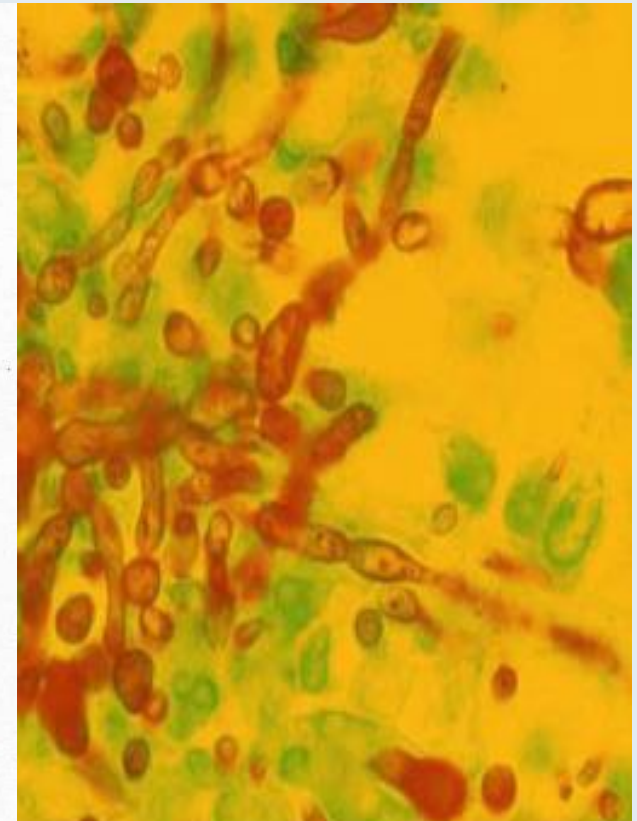


a)
Levures bourgeonnantes
non caractéristiques sur le
milieu de Sabouraud
glucosé (isolement)



b)
Filament porteurs d'amas
de blastospores (B)
caractéristiques des levures
du genre *Candida*

c)
Filaments porteurs de
blastospores (B) et de
chlamydozoospores (C)
spécifiques de l'espèce
Candida albicans.



1/ *Candida albicans* et *Candida glabrata* =

Endosaprophytes naturels du tube digestif et l'appareil génitale de l'homme .

2/ Les autres espèces de *Candida* :

- A l'état normal: tube digestif, peau, muqueuses
- Aliments : céréales, fruits, produits laitiers....
- Candida tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae*,
C. sake, *C. rugosa*, *C. norvegensis*, *C. dubliniensis* ...

3/ Source et mode de contamination:

- **Contamination endogène +++ :**

- .cavité buccale, tube digestif : site habituel du champignon

- .vagin
 - .voies urinaires } fréquent chez la femme enceinte

- .Contamination : Mère → enfant
Voie sexuelle

- **Extra humaine :** air, matériel souillé (pose de cathéter, sonde, solution de perfusion...)

4/ Stades de l'infection candidosique: 3 stades

- Le saprophytisme (commensalisme):

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

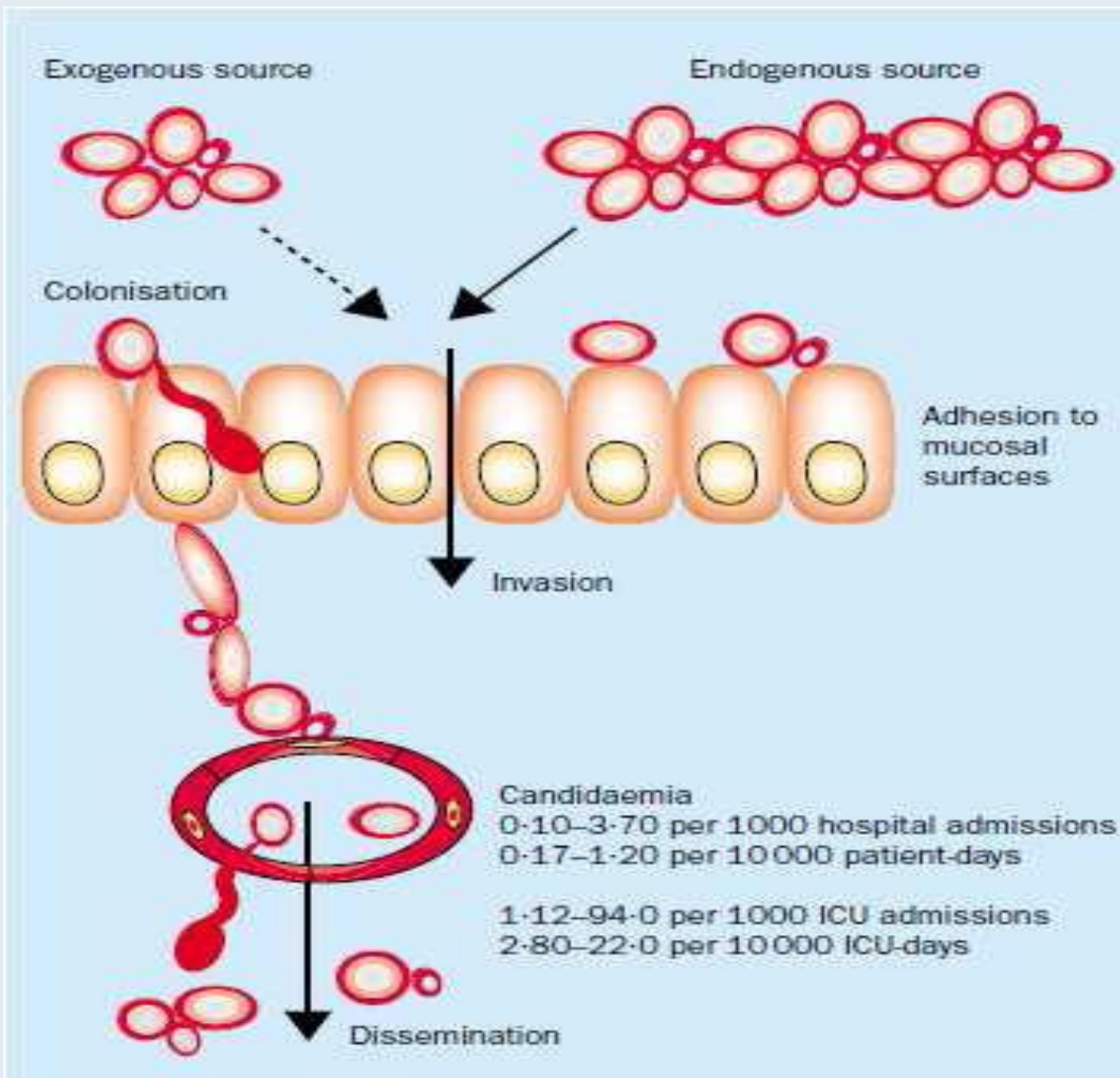
- La colonisation :

La levure → multiplie → quand les conditions locales le permettent (terrain)

- L'infection : proprement dite = candidose

**La levure se multiplie → devient pathogène: forme filamenteuse (forme de résistance à la lyse par les PNN) → capable d'adhérence et d'envahissement tissulaire responsables de symptômes observés.
(même la forme levure peut être responsable d'invasion)**

.Les *Candida* ont la possibilité d'exprimer des facteurs de virulences qui favorisent la colonisation et l'invasion tissulaires en sécrétant des protéases et des phospholipases.



5/ Facteurs favorisants : Responsables du passage de:

l'état saprophytique → l'état pathogène.

a/ Facteurs locaux:



- L'humidité et la macération :

- . ménagères, plongeurs..
- . occlusion trop rigoureuse par les vêtements (couches, chaussures)
- . hygiène défectueuse ...
- . Localisation → plis

- Les modifications du pH cutané:

- . usage d'un savon acide
- . solution antiseptique sur la peau ou muqueuse (vagin)

- Contacte avec un milieu riche en sucre (pâtisseries...)

-L'antibiothérapie générale:  flore bactérienne,  nbre de *candida*
sur la peau ou le tube digestif .

b/ Facteurs généraux:

Physiologiques :

- .Enfants + sujets âgés = mycoses buccales +++**
- .Grossesse → candidoses vaginales (par modification physiologique locale)**
- .Ménopause**

Pathologiques:

- . Diabète → Grands plis, Muqueuses ano- génitales ...**
- .Hypo et hyperthyroïdie, SIDA, tuberculose...**
- .Maladies malignes: Cancer, leucémie, lymphome...**

Iatrogènes :

- .ATB, cytotoxiques, corticostéroïdes, antimétabolites, chimiothérapie...**
- .Agressions chirurgicales : Transplantation d'organe (rénale), chirurgie digestive, CVx, pose de cathéter, prothèses, sondes...**

III-Manifestations cliniques:

1) Manifestations cutanées:

Les Intertrigos: On distingue 2 types

*Intertrigos des grands plis:

- Plis inguinaux, axillaires, sous mammaires, inter fessiers.
- Les obèses, diabétiques
- Lésions élémentaires = vésiculo- pustuleuse
 - . Fond du pli fissuré , parfois recouvert d'1 enduit blanchâtre
 - . Atteinte symétrique des 2 berges du pli ; prurit intense
- Diagnostic différentiel :
 - .Intertrigo à dermatophytes
 - .Érythrasma:
 - .Psoriasis interversé
 - .Intertrigo bactérien



* **Intertrigo des petits plis:**

Interorteils, interdigitaux, ombilicaux, rétro- auriculaires, commissures labiales..

**Au nv des mains : Desquamation prurigineuse
Extension → autres espaces + dos et paume
des mains**



Au nv des pieds :

**.Intertrigo prurigineux, non spécifique, simule
un pied d'athlète à dermatophyte avec lequel
il peut coexister → aspect macéré blanchâtre**

**.Extension→ tous les espaces peuvent
être touchés, face plantaire et dorsale du pied**



2) Folliculites isolées : Très rares

Se rencontre au niveau des follicules pileux de la barbe après application: de corticoïdes locaux, de tétracyclines au long cours (TRT pour acné)

3) Onyxis et périonyxis: Onychomycose candidosique

- fréquente chez la ♀
- doigts +++, rarement → orteils
- professions exposées : pâtissiers, ménagères, blanchisseuses, plongeurs...
- microtraumatismes :(Soins de manucure excessive..)
- utilisation d'irritants chimiques, diabète...

Le *Candida* → Pénètre la partie proximale de l'ongle provoque un périonyxis subaiguë= Inflammation sous forme d'1 bourrelet rouge, douloureux



Périonyxis



Onyxis et Périonyxis

L'altération unguéale est laire → Ongle devient rugueux, strié, brunâtre

L'ongle se décolle → onychodystrophie totale ou subtotale

Extension aux autres ongles de la main

4) Candidoses des muqueuses :

a/ Candidoses buccales et péri-buccales :

- Le muguet : *Candida albicans* est toujours isolé, de diag facile

Très fréquent (Nné, prématuré), **VIH+**

.Débute → tache rouge sèche et douloureuse à la partie post de la face muqueuse des joues

Taches → Se couvrir 2 à 3 j → granulations blanchâtres

Le muguet → atteindre langue, palais parfois gencive

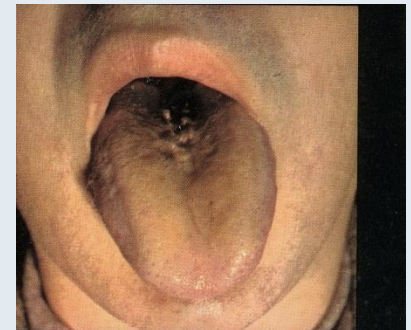


- La langue noire villose : Souvent ni fongique ni candidosique

C. albicans et *C. glabrata* → peuvent êtres isolés

Vient souvent → après TRT ATB

→ Sujets ayant une intoxication
alcoolo- tabagique



- **Glossite érythémateuse**: Fréquente, au décours d' 1 traitement ATB; langue rouge vif, lisse, brûlure intense lors de l'alimentation
- **Candidoses chroniques atrophiques** : sujets porteurs de dentiers
- **La perlèche candidosique** : intertrigo érythémato- fissuraire et croûteux des commissures labiales
- **La chéilite candidosique** : Lésion érythémateuse et érosive des lèvres

b/ Les candidoses des régions ano- génitales :

- La vulvo-vaginite candidosique**: prurit, leucorrhées blanchâtres ou séreuses (Grossesse, oestroprogestatifs, abus de savon à pH acide)

- La balanite candidosique: lésions érythémateuses à centre pultacé
sujets non circoncis

*Guérison → spontanée en quelques jours, parfois lésions sévères.
Rechercher diabète et une candidose génitale chez la partenaire.

- Anite et pérïanite candidosique: favorisée par un traitement ATB ;
prurit anal, sensation de brûlures.

c/ Manifestations digestives : **œsophagienne (HIV+)** , gastriques ,
intestinales

d/ Candidose cutanéomuqueuse chronique : Assez rare,
jeunes enfants ayant un déficit spécifique de l'immunité Caire
(anti*Candida*)
Atteinte : ongle, face, C. chevelu, extrémités des membres.

e/ Candidoses systémiques ou invasives :

Se situent au 4eme rang des infections hospitalières (après certaines entérobactéries et bacilles Gram négatifs)

La neutropénie est le facteur de risque le plus important.

Services: Cancérologie, hématologie clinique, Cardio Vx, chirurgie, transplantation, réanimation, grands brûlés..

C. albicans est l'espèce la plus fréquemment incriminée.

Les candidoses systémiques sont une cause très importante de morbidité et de mortalité (40 à 60%) .

La symptomatologie est polymorphe et n'est pas spécifique.

Elle se présente habituellement par une fièvre isolée, persistante et ne répondant pas à une antibiothérapie à large spectre.

Porte d'entrée → Endogènes(++): foyer digestif
(*C. albicans*)

→ Exogènes: cathéter++ (*C.parapsilosis*), prothèses,
alimentation parentérale (*C.tropicalis*, *C.albicans..*)

Elles regroupent : → Candidoses disséminées
→ Candidoses profondes
→ Septicémie à *Candida*

f/ Candidurie: sa signification diagnostique est encore controversée en terme de risque de candidose invasive.

* Autres candidoses :

- Asthme à *Candida* : peut guérir si on traite le foyer digestif
- Autres : Eczéma, urticaire, rhinite, sinusite...

IV- Diagnostic :

- Fiche de renseignement

- Contexte clinique

I. compétent: Mycoses superf
(muguet, vaginite..)

I. déprimés: Mycoses superf ↗↗
Mycoses profondes

- Contexte épidémiologique: Existence de facteurs favorisants

- Arguments paracliniques: Imagerie médicale

PN < 500 elts / ml, } I. déprimés
LymphT (CD4 <100) }

Remarque: Le diag des candidoses invasives reposent sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques, radiologiques, histologiques et biologiques.

- Diagnostic mycologique : Mise en évidence des *Candida*

Sur prélèvements: Cutanés, unguéaux, buccaux, selles, urines, LCR, sang, aspirations bronchiques, biopsies d'organes, liquide de dialyse péritonéale...

Démarche diagnostic d'une levure

Produit pathologique



Examen direct



Culture : isolement sur Sabouraud + ATB



24 à 48h

Culture



Noter l'abondance des colonies (sites non stériles)



Vérifier la présence de levure par l'examen direct

Repiquage sur PCB ou
Rice Cream

Test de filamentation

↓ 3h (37°C)

(+) → *C.albicans*

↓ 24 à 48(27°C)

Pseudo filaments

+

Chlamydospores



C.albicans

Absence de pseudofilaments



.Candida non filamenteux
(exp : *C.glabrata*)

.Ou autres genres

(exp :*Cryptococcus*)

Pseudomycélium

+

Blastospores



genre *Candida*

Tests

- Fermentation des sucres
- Assimilation des sucres
- Résistance à l'actidione
- Réduction du chlorure triphényl tétrazolium...

A- Diagnostic des candidoses superficielles

1/ Prélèvements :

- **sur lésions non traités depuis plusieurs jours**
- **par grattage à la curette, bistouri ou vaccinostyle**
- **déposé dans une boîte de Pétri stérile**
- **Ecouvillon** → **pour lésions suintantes, muqueuses ou lésions ouvertes**



-Les squames, débris d'ongles sont examinés dans la solution noir chlorazol (la potasse à 30% + noir chlorazol) et après passage sur une flamme du bec bunsen.

-Les liquides pathologiques, lésions suintantes→ sur frottis colorés au Gram ou MGG

2/ Examen direct (ED):

-La présence + abondance des levures bourgeonnantes (2 à 4 μ) avec ou sans filaments mycéliens.

.filaments mycéliens→ généralement signification pathologique

-La présence de levures à l' ED ne dispense pas de poursuivre l'isolement et l'identification des *Candida*.

3/ Isolement des *Candida* :

-Culture à 25-30° sur gélose de Sabouraud + ATB avec et sans Actidione permet l'isolement en 24- 48h de colonies blanches levuriformes.

-L'Actidione permet d'éviter le développement des moisissures saprophytes et de différencier certaines espèces de levures.



Culture

4/ Identification des *Candida*:

Sur milieu de Sabouraud en 24- 48h → formes levures → leur identification est impossible

Le genre *Candida* est caractérisé par la filamentation et la production de blastospores

On obtient cette morphologie dans les cultures âgées sur milieu de Sabouraud ou Après repiquage sur milieu PCB, Rice cream...

a/ Identification de *Candida albicans* :

■ Basée sur la production de "Chlamydospores" sur Rice cream, PCB

La culture obtenue sur milieu de Sabouraud est repiquée sur milieu PCB ou Rice cream :

Au microscope:

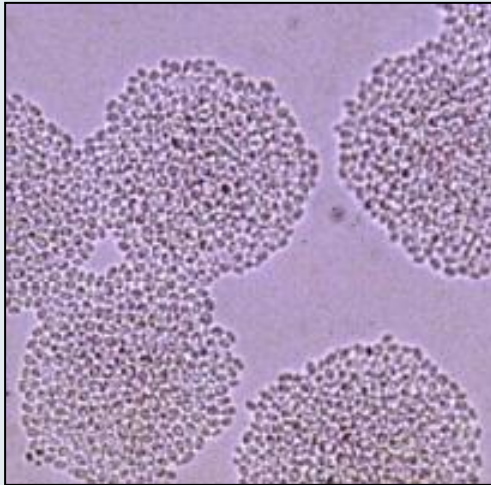
Les Chlamydospores de *C.albicans* = spores terminales ou latérales, rondes ou ovales, ≈ 6 à 12μ de Θ à paroi épaisse, à double contour.



*S'il y a seulement des levures → levures non identifiées (levures sp)

*S'il y a des levures + pseudomycélium → genre *Candida*

*S'il y a formation de mycélium ou pseudomycélium + Chlamydospores → *Candida albicans*



Levures sp



levures du genre
Candida



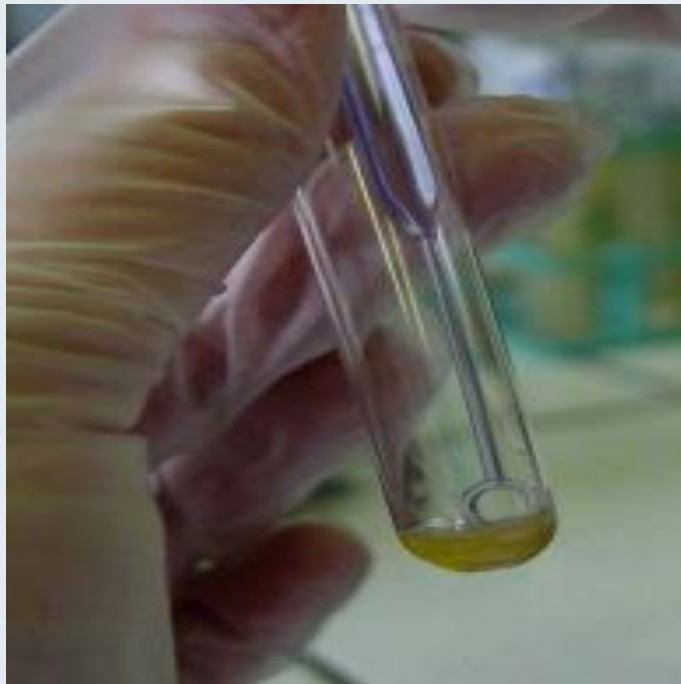
C. albicans

■ Filamentation dans le sérum (test de Blastèse) :

- Un bon procédé d'identification de *C.albicans* basée sur :

La rapide germination des levures et formation d'un filament (tube germinatif) dans du sérum animal ou humain à 37°C et en 4h

(0,5 ml de sérum + qlq gttes d'une suspension de levures)

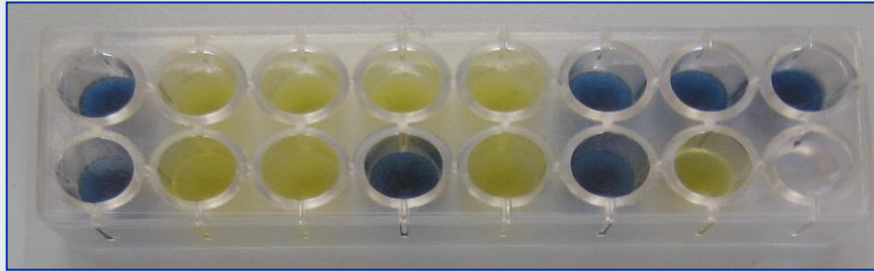


b/ Identification des autres espèces de *Candida* :

**Si la levure isolée ne donne pas de Chlamydospores
→ utiliser d'autres tests pour l'identification des espèces**

- **Sensibilité à l'actidione: (milieu de Sabouraud + Actidione 0,5g%)
Permet de caractériser certaines espèces de *candida*
Exp: le *C. tropicalis*, qui ne pousse pas sur ce milieu.**
- **Réduction du chlorure triphényl tétrazolium (TTC):
Milieu de Sabouraud tétrazolium**
- **Milieu pour auxanogramme du carbone (utilisation de sucre)**
- **Milieu pour fermentation rapide des sucres (Zymogramme)**

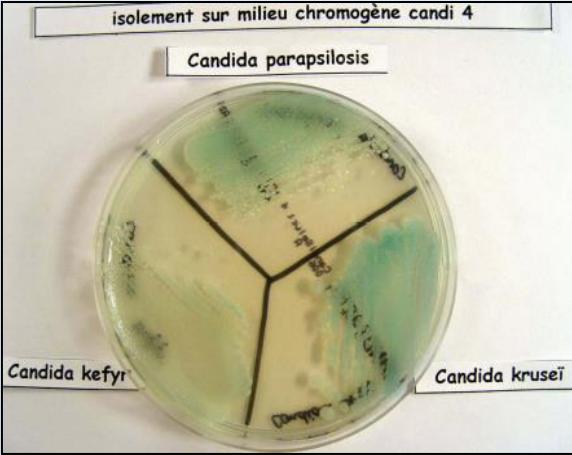
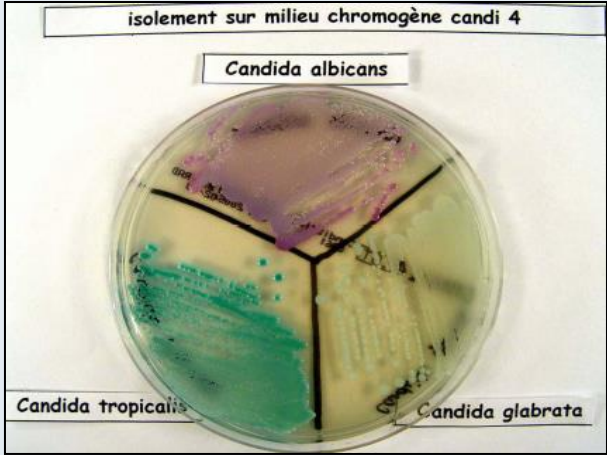
- **Auxacolor** (Biorad) : **Auxanogramme colorimétrique** (Utilisation des sucres)
 - .Pour l'identification des principales levures d'intérêt médical
 - .Repose sur l'assimilation des sucres
 - .La croissance des levures est visualisée par le virage d'un indicateur PH (bromocrésol pourpre).



La galerie « Auxacolor »

- Il existe sur le marché de très nombreux types de galeries proposant des clés d'identification :
 - *le système API 32C®, API 20C Aux (BioMérieux)
 - *Fungiscreen
 - *Milieu CHROMagar = Fungichrome® → exp:Candichrom II, Candiselect 4

Exp : isolement sur milieu chromogène candi 4



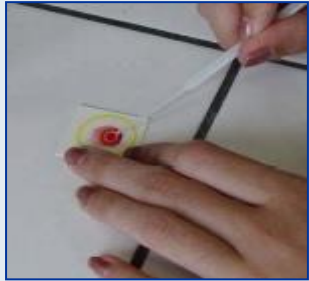
C.albicans → colonies rose violet
C.tropicalis → colonies turquoise

c/Tests basés sur l'agglutination de particules de latex

Utilisent des Ac monoclonaux reconnaissant des Ag spécifiques de la paroi de ces 3 levures =

- .Bichro-Latex® *Albicans* Fumouze
- .*Krusei*-Color Fumouze®
- .Bichro-*Dubli*Fumouze®

Ces tests sont rapides, spécifiques et s'utilisent directement sur un échantillon de la culture.



B- Diagnostic des candidoses systémiques:

difficile et tardif devant la non-spécificité des signes cliniques et les difficultés du diagnostic biologique (faible sensibilité des hémocultures)

sites normalement colonisés par des levures : bouche, crachats, lavage broncho alvéolaire, 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 et la culture positive et abondante

sites normalement stériles : Sang, LCR, biopsie.

En présence des *Candida sp* dans ces sites, la pathogénicité est certaine. Et la biopsie d'organe positive confirme le diagnostic des candidoses systémiques.

■ Hémoculture :

examen clé dans le diagnostic des candidoses systémiques mais manquent de sensibilité (40 à 60 %).

- hémoculture(-) n'élimine pas le diagnostic.
- une seule hémoculture(+) confirme le diagnostic

■ Techniques immunologiques:

difficultés de distinguer la colonisation de l'invasion .

la faible réponse en anticorps chez les patients immunodéprimés.

1/ Recherche d'Ac circulants : IFI, HGP, ELISA, I. diffusion, Électrosynérèse , IÉP ...

2/ Recherche d'Ag circulants :

Ag → Issus le plus souvent de la paroi des levures = Mannanes

Il sont recherchés dans le Sang, LCR, Urines, LBA

-Intérêt: Chez l' I. déprimé

-Les R° sérologiques sont parfois difficilement interprétables ou faussement (-)

- La (+) des Ag précède l'ascension des Ac.

■ Détermination de l'index de colonisation:

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 :

- **écouvillonnage anal ou selles ;**
- **écouvillonnage endobuccal ;**
- **sécrétions trachéales (aspiration) ;**
- **tout liquide de drainage (estomac, cavité péritonéale, voies biliaires..) ;**
- **urines.**

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

■ **Techniques de biologie moléculaires pour la détection et l'identification** :

Techniques ne sont pas standardisées, techniques précises, rapides, mais le coût important actuel ne permet par leur usage en routine.

La PCR en temps réel semble prometteuse et permet la détection de *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* et *C. glabrata*.

Leur application essentielle en clinique est l'étude du caractère nosocomial ou non.

Le typage moléculaire a démontré que la souche colonisante est elle-même la souche infectante dans l'immense majorité des cas.

Possibilité de cibler la souche colonisante dans le TRT, devant une hémoculture (+) avant l'identification de la levure.

■ Examen Anatomopathologique :

- . Rechercher les *Candida* dans les tissus (biopsies, pièces d'exérèse chirurgicale) → Coloration: PAS, Gomori- Grocott
- . Permet de confirmer le caractère invasif de l'infection.

■ Pouvoir pathogène pour les animaux : le lapin = animal de choix

■ Imagerie médicale : Rx, Echographie, IRM ou TDM:

Les localisations hépato- spléniques, cardiaques et pulmonaire.

→ Nécessaire pour faire le bilan d'extension de certaines mycoses

- Le plus souvent non spécifique.

■ Autre réaction immunologique :

Test de sensibilité cutanée à l'extrait de candida (candidine)

.valeur dans qlq manifestations allergiques : eczéma, asthme, urticaire provoqués par un foyer mycosique cutané, intestinal

V- Traitement :

Il faut améliorer l'état général et éliminer les conditions favorisantes :

1/ Candidoses superficielles :

TRT local, certains cas justifient l'utilisation d'un antifongique par voie systémique

- Candidoses cutanées:

.Kétoconazole (Kétoderm®) : crème 2%→1app 2x /sem

.Econazole (Pevaryl®) : lait 1%, crème 1%, spray→1app 2x/j 1- 2 sem

.Amphotéricine B (Fungizone®) : lotion → 2 - 4 app/ j 2 sem

.Ciclopiroxolamine (Mycoster®) : crème, spray →2 app/ j 3 sem

.Miconazole (Daktarin ®) : gel, lotion → 2 app/ j 1- 2 sem

- **Candidose unguéale** :

Antifongique local ,si échec ou lésions multiples ou trop évoluées:

.Kétoconazole (Nizoral®)→ retiré du marché (toxicité)

.Fluconazole (Triflucan®): 1 gellule 150 mg / semaine

- **Candidoses oro-pharyngées** :

.TRT local : (Mycostatine, Amphotéricine B, Miconazole) per os

.**Chez l'I.déprimés**→TRT systémique :

.Fluconazole (Triflucan®) IV / PO : 100 à 200 mg / j 2 semaines +++

.Si échec: .Itraconazole (Sporanox®) IV / PO 200 à 400mg / j→ 5 à14 j

.Ampho B (IV)

. Voriconazole (Vfend®) PO ou IV

- **Candidoses génitales** :

.TRT local : ovules ou crème vaginales,

.Durée du TRT → 3 à 6 j (Mycostatine, Miconazole...)

.Formes récidivantes : Nizoral® (retiré du marché)

Triflucan® 150 mg en 1 seule prise

.TRT du partenaire : s'il présente une balanite Candidosique

2/ Candidoses profondes :

TRT par voie systémique, dépend du terrain et des manifestations cliniques.

- Amphotéricine B désoxycholate (Ampho B) 0,5 à 1,5 mg / Kg / j en IV
+ 5 flucytosine (Ancotil®) 100 à 200mg / j en per os ou en perf
- Ancotil ® : . Jamais donné seul → apparition de résistances
 - . Associé à l'Ampho B → meilleurs résultats
 - . Effet Ilaires : Troubles digestifs, hématologiques, hépatiques dose dépendante
- Ampho B → effets Ilaires : K_↓, Mg_↓, I. rénale, fièvre, frisson lors de l'injection, cytopénie

***Dérivés lipidiques de l'Ampho B :**

- . AmB liposomiale (ABLP) = Ambisome® : 3 à 5mg / Kg / j , IV**
- . AmB lipid Complex (ABLC) = Abelcet®: 5 mg / Kg / j IV,**

Mêmes effets IIaires que l'Ampho B mais fréq moindre, tolérance sup pour l'Ambisome

■ Azolés :

- . Fluconazole (Trifulcan®) : IV / PO 800mg (12mg / kg) en dose de charge
puis 400 mg / jour(6mg/kg)**
- . Itraconazole (Sporanox®) : IV / PO**

Attaque : IV : 200mg /12h	Entretien: IV : 200 mg/j
PO : 400 à 600 / 24 h	PO : 400 mg/j
- . Voriconazole (Vfend®): IV / PO 400mg (6 mg/kg)×2/jour
puis 200mg (3 mg/kg) x 2 / jour**
- . Posaconazole (Noxafil®)**

■ Echinocandines:

.Caspofungine (Cancidas®) : IV, 70mg en dose de charge puis 50mg /j.

Effet IIaires : peu fréq et bénin

.Anidulafungine (Ecalta®): 200mg en dose de charge puis100mg/j.

.Micafungine (Mycamine®) :100mg / jour

« La décision d'utiliser Mycamine® doit tenir compte du risque potentiel de développement de tumeurs hépatiques.

Ne doit être utilisée que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée. »)

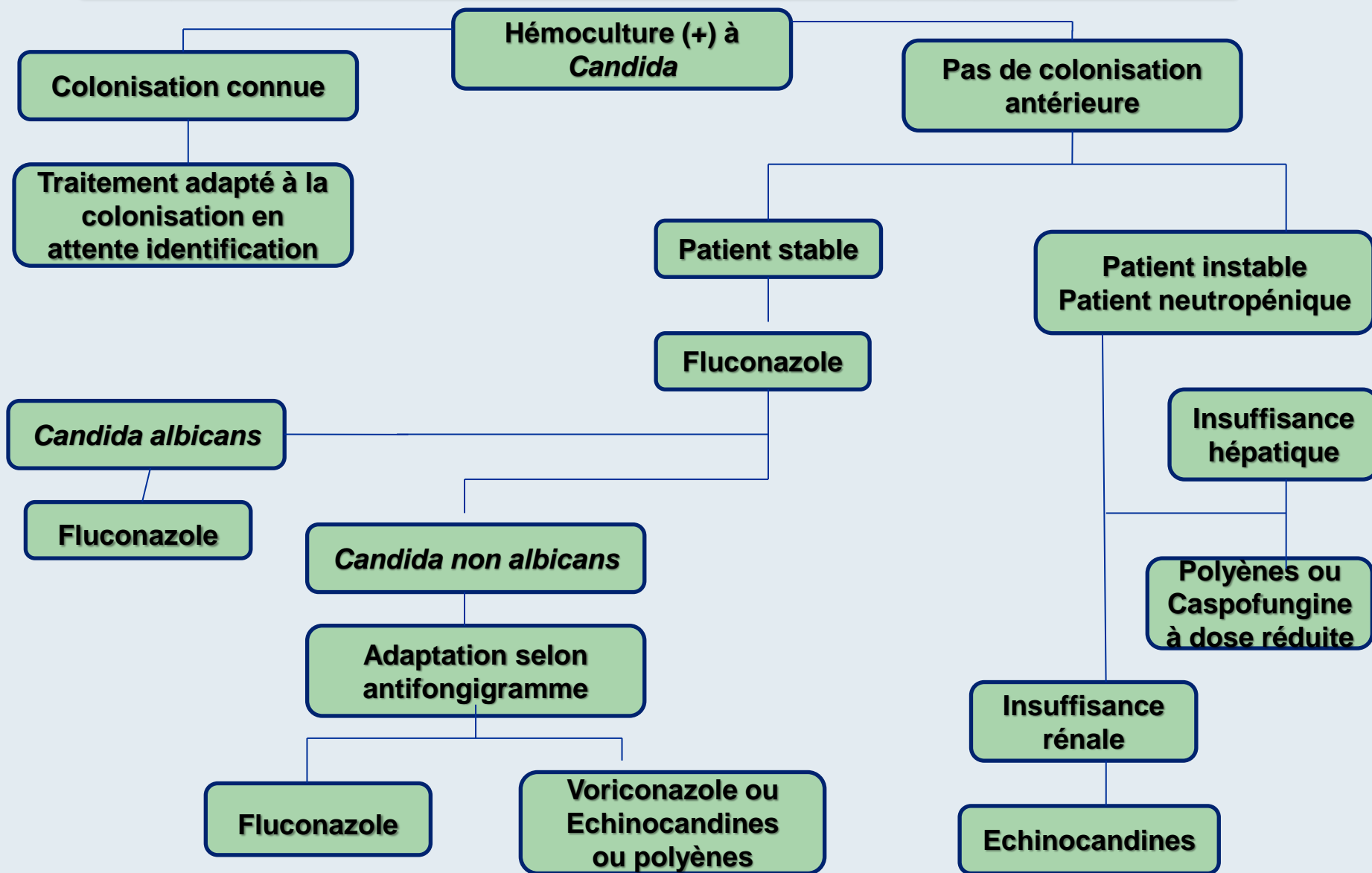
. Intérêt de l'association Ambisome® + Caspofungine

L'association Caspofungine + 5-FC

. TRT chirurgical: Endocardites

Splénectomie → qd persistance des abcès
splénique malgré leTRT

Prise en charge des infections systémiques à *Candida spp*



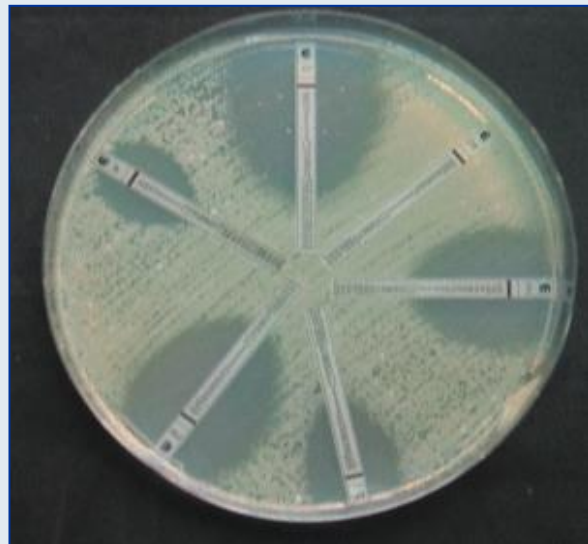
Antifongigramme:

Il permet de détecter in vitro l'existence d'une éventuelle résistance aux antifongiques et la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI).

Mais, il est difficile d'établir de bonnes corrélations entre une valeur de CMI in vitro et la réponse clinique au traitement.

La méthode E test est la meilleure technique. Elle utilise des bandelettes imprégnées d'un gradient d'antifongique.

→ Elle permet de déterminer les CMI des Polyènes, 5FC, Triazolés.



TRT Prophylactique

Opposition des experts à l'emploi d'une prophylaxie systématique pour tous les patients de réanimation

La prophylaxie est réservée aux patients présentant des facteurs de risques majeurs (Neutropéniques, ATB à large spectre et prolongée, hémodialysés...)

Le Fluconazole (400mg / j) actif sur *C. albicans* est proposé,

Mais son utilisation en prophylaxie a été rendue responsable de l'émergence croissante des autres espèces opportunistes du genre *Candida* notamment *C. krusei* et *C. glabrata*