



HAL
open science

Les candidoses cutanéomuqueuses : physiopathologie et conseils à l'officine

Florence Chambard

► **To cite this version:**

Florence Chambard. Les candidoses cutanéomuqueuses : physiopathologie et conseils à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2009. dumas-00592196

HAL Id: dumas-00592196

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592196>

Submitted on 11 May 2011

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.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2009

N°

**Les candidoses cutané-muqueuses :
physiopathologie et conseils à l'officine**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

Florence CHAMBARD

Née le 25 Octobre 1983 à ALBERTVILLE (73)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de Pharmacie de Grenoble

Le 10 Juin 2009

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : M^{me} Claudine PINEL (Maître de Conférences Parasitologie)

Membres du jury : M^{me} Bernadette LEBEAU (Docteur en Médecine)

M^{me} Katherine OUALID (Docteur en Pharmacie)

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2007-2008

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (GRNR)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
DANEL	Vincent	SAMU-SMUR et Toxicologie (CHU)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie (U.V.H.C.I)
FAVIER	Alain	Biochimie (L.C.I.B / CHU)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR et CHU)
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique (CHU)
RIEU	Isabelle	Qualitologie (CHU)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

GRNR : Groupe de Recherche sur les Nouveaux Radio pharmaceutiques

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

LBFA: Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2007-2008

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / CHU)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie (D.P.M.)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique Structurale (U.V.H.C.I)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M)
COLLE	Pierre Emmanuel	Anglais
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
DESIRE	Jérôme	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
DURMORT -MEUNIER	Claire	Microbiologie (I.B.S.)
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / CHU)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (I.V.H.C.I. / CHU)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)

TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

ENSEIGNANTS ANGLAIS

FITE Andrée

GOUBIER Laurence

POSTES D'ATER

½ ATER	RECHOUM Yassine	Immunologie
½ ATER	MESSAI Radja	Mathématiques
½ ATER	GLADE Nicolas	Biophysique
1 ATER	KHALEF Nawale	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Précédés Pharmaceutiques
1 ATER	NZENGUE Yves	Biologie cellulaire
1 ATER	PEUCHMAUR Marine	Chimie Organique

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROUTABOUL	Christel	Chimie Inorganique (D.P.M.)
------------------	----------	-----------------------------

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse»

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA: Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

NVMC : Nutrition, Vieillesse, Maladies Cardiovasculaires

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

A Madame Claudine PINEL, pour m'avoir suivi tout au long de l'élaboration de mon travail et pour son rôle de président du jury.

A Madame Bernadette LEBEAU, praticien hospitalier dans le service de parasitologie, pour avoir accepté d'être membre du jury.

A Madame Katherine OUALID, pour m'avoir accueilli lors de mon stage de fin d'étude et pour avoir accepté d'être membre du jury en tant que Pharmacien d'officine.

A toute l'équipe officinale de la Pharmacie OUALID, pour m'avoir montré les nombreuses facettes du métier de pharmacien et l'esprit d'équipe.

A toutes les équipes officinales qui m'ont aidé à démarrer dans la profession par leurs conseils et leurs compétences (Pharmacie ROUVIERE, Pharmacie CHAMBARD).

A mes parents pour m'avoir permis de faire des études et pour m'avoir soutenu dans les moments difficiles.

A ma sœur, pour son soutien et sa présence.

A ma famille, pour avoir toujours cru en moi.

A tous mes amis.

GLOSSAIRE DES PRINCIPAUX TERMES ET DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

Adhésine : récepteur de membrane de nature protéique intervenant dans l'adhérence cellulaire.

ALS : Agglutin Like Sequence

AMPc : Adénylate MonoPhosphate cyclase

Anticorps : globulines sériques particulières ayant la propriété de se combiner d'une manière spécifique à certaines substances étrangères solubles ou cellulaires qui leur correspondent et sont appelées antigènes.

ARN : Acide RiboNucléique

Ascomycètes : ils constituent un vaste embranchement des Mycètes, caractérisés par des spores formées à l'intérieur d'asques. Parmi les ascomycètes, on trouve de nombreuses espèces utiles à l'Homme (levures, champignons). Ce groupe comporte également de nombreuses moisissures et des champignons phytopathogènes des plantes cultivées.

Biofilm : c'est une communauté de micro-organismes (bactéries, champignons, algues, ou protozoaires) adhérant entre eux et à une surface, et marquée par la sécrétion d'une matrice adhésive et protectrice. Sa structure est hétérogène, souvent sous forme d'une matrice extracellulaire, et composée de substances polymères.

Blastospore : spore formée par bourgeonnement d'une levure ou d'un filament.

Blastoconidie : spore fongique asexuée résultant du bourgeonnement.

Candida albicans : espèce de levure du genre *Candida*, la plus importante et la plus connue. Elle peut induire des infections des muqueuses. C'est un commensal du tube digestif de l'homme.

Candidose : affection subaiguë ou chronique causée par des champignons appartenant au genre *Candida*.

Chlamydospore : forme de résistance des spores chez certaines espèces de champignons.

Commensalisme : association entre animaux ou végétaux d'espèces différentes, bénéfique exclusivement pour l'un des associés, mais sans préjudice pour l'autre.

Complément : système complexe de protéines présent dans tout le sérum sanguin frais. Il est formé surtout dans les macrophages et les monocytes. C'est un facteur non spécifique qui joue un rôle essentiel dans les réactions immunologiques de défense de l'organisme, par ses propriétés neutralisantes et destructrices.

Cytokine : protéine de faible poids moléculaire qui régule l'intensité et la durée de la réponse immunitaire en manifestant toute une série d'effets sur les lymphocytes et les autres cellules immunitaires.

Espèce : ensemble de populations effectivement ou potentiellement interfécondes (interfertiles), génétiquement isolées du point de vue reproductif d'autres ensembles équivalents.

Eucaryote : se dit des organismes cellulaires dont les noyaux sont entourés d'une membrane et dont le protoplasme contient des mitochondries et des ribosomes.

G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor

Génome : ensemble de l'information génétique d'un organisme, dont une copie est présente dans chacune de ses cellules.

Genre : c'est un rang taxinomique qui regroupe un ensemble d'espèces ayant en commun plusieurs caractères similaires.

GM-CSF : Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

GPI : GlycosylPhosphatidylInositol

Hétérotrophe : se dit de tous les animaux, de tous les champignons et de la plupart des bactéries qui s'alimentent aux dépens de matières organiques produites par les êtres autotrophes (végétaux à chlorophylle).

Hyphe : ramification filamenteuse tubulaire émise par certaines bactéries ou constituant les champignons et dont l'ensemble forme alors le mycélium.

HYR 1 : Hyphally Regulated protein 1

Hwp : Hyphae wall protein

IFN γ : Interféron γ , glycoprotéine de faible poids moléculaire appartenant aux interférons du groupe II, produite par les lymphocytes.

IL : InterLeukine, groupe de cytokines impliquées dans la communication entre les cellules du système immunitaire.

Incidence : nombre de nouveaux cas d'infection apparaissant dans une population pendant un temps déterminé.

kb : kilo base

KDa : kilodalton, unité de poids moléculaire

Levure : champignon unicellulaire, généralement ovale, de la taille de 3 à 10 microns se multipliant par bourgeonnement ou fission. Ces champignons sont souvent capables d'accomplir une sporulation soit dans un but de dormance en milieu défavorable, soit dans un but de dispersion.

MAP : Multiple Antigen Peptide

Milieux de culture : c'est un support qui permet la culture de cellules, de bactéries, de levures, de moisissures afin de permettre leur étude.

Morbidité : nombre de malades annuels rapporté à la population pour une affection donnée.

Mortalité : nombre de morts annuels rapporté au nombre d'habitant.

MRS : Major Repeated Sequence

MTL : Mating Type Like

Mycélium : partie végétative et fondamentale des champignons, composée de filaments appelés hyphes, disposés de façon variable.

NK : Natural Killer

NN : nourrisson

PAMP : Pathogen Associated Molecular Patterns

Plasmide : fragment d'ADN circulaire

PNN : PolyNucléaires Neutrophiles

Pathogène : qui engendre ou provoque une maladie.

Polymorphisme : c'est la propriété qu'ont les individus d'une espèce de se présenter sous plusieurs formes différentes.

Prévalence : nombre de personnes dans une population que l'on estime infectées par une espèce particulière à un moment déterminé (habituellement en pourcentage).

Probiotique : ce sont des micro-organismes vivants (bactéries ou levures), ajoutés comme compléments à certains produits alimentaires exerçant un effet théoriquement bénéfique sur la santé de l'hôte.

Pseudomycélium : aspect de filament avec zones de rétrécissement au niveau des cloisons et avec formation de blastospores.

Résistance : capacité naturelle ou acquise de certains microorganismes de supporter sans dommage l'action des agents utilisés pour les combattre. C'est une perte de sensibilité à un médicament, transmise génétiquement, chez une population de parasite auparavant sensible à la dose thérapeutique appropriée.

SAP : Secreted Aspartic Protein

Thalle : c'est un appareil végétatif ne possédant ni feuilles, ni tiges, ni racines, produit par certains organismes non-mobiles.

TIR : Toll-IL-Receptor

TLR : Toll Like Receptor

TNF α : Tumor Necrosis Factor α , glycoprotéine sérique produite par les macrophages activés et d'autres leucocytes mononucléaires.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Virulence : aptitude des bactéries à se développer dans le corps des animaux et à y sécréter des toxines.

WO : White Opaque

TABLE DES MATIERES

LISTE DES PROFESSEURS.....	2
REMERCIEMENTS.....	5
LISTE DES TERMES PRINCIPAUX ET DES ABREVIATIONS.....	6
TABLE DES MATIERES.....	9
INTRODUCTION.....	14

PARTIE 1 : Agents responsables des candidoses

<u>1.</u> Le genre Candida.....	15
<u>1.1</u> Généralités et caractéristiques des levures du genre Candida.....	15
<u>1.2</u> Taxonomie.....	15
<u>1.3</u> Habitat naturel et espèces pathogènes.....	16
<u>1.4</u> Organisation cellulaire.....	18
Figure 3. Schéma d'une cellule de levure. [86].....	18
<u>1.4.1</u> La paroi cellulaire.....	19
<u>1.4.1.1</u> La chitine.....	20
<u>1.4.1.2</u> Les β glucanes.....	21
<u>1.4.1.3</u> Les acides sialiques.....	21
<u>1.4.1.4</u> Les mannanes.....	21
<u>1.4.1.5</u> Les protéines pariétales.....	22
<u>1.4.2</u> La membrane cellulaire.....	22
<u>1.5</u> Le génome.....	24
<u>1.5.1</u> Polymorphisme génomique.....	25
<u>1.5.2</u> ADN ribosomal.....	25
<u>1.5.3</u> ADN mitochondrial.....	25
<u>1.5.4</u> Télomères.....	25
<u>1.6</u> Morphologie et reproduction.....	26
<u>1.6.1</u> Reproduction asexuée.....	26
<u>1.6.1.1</u> La blastospore.....	26
<u>1.6.1.2</u> Le pseudomycélium.....	27
<u>1.6.2</u> Autres stades morphologiques.....	28
<u>1.6.2.1</u> Le mycélium vrai.....	28
<u>1.6.2.2</u> La forme de résistance ou la chlamydospore.....	29
<u>1.6.3</u> Régulation de la transition entre les différentes formes morphologiques.....	30
<u>1.6.4</u> Rôle des stimuli environnementaux.....	30
<u>1.6.4.1</u> Les voies de signalisation.....	30
a) Les voies MAP Kinases.....	31
b) La voie de l'AMPc.....	31
c) Autres voies de signalisation.....	32
<u>1.6.4.2</u> Les facteurs de transcription.....	32
<u>1.6.5</u> Reproduction sexuée chez Candida albicans.....	34
<u>1.6.5.1</u> Gènes de mating.....	34
<u>1.6.5.2</u> La transition blanc-opaque.....	35

1.7	Métabolisme.....	36
2.	De l'état commensal à l'état pathogène.....	37
2.1	L'adhérence : première étape de la virulence.....	37
2.1.1	Les interactions spécifiques.....	38
2.1.1.1	Les adhésines spécifiques.....	38
a)	Les adhésines au niveau moléculaire.....	38
b)	Les adhésines de type lectine.....	39
c)	Les adhésines fibrillaires.....	39
d)	Les adhésines se liant au C3b et C3d.....	39
2.1.1.2	Le fibrinogène.....	40
2.1.1.3	Les protéines localisées dans la matrice endothéliale cellulaire.....	40
2.1.1.4	La laminine.....	40
2.1.1.5	Les protéinases.....	41
2.1.2	Les interactions non spécifiques.....	41
2.2	Facteurs d'adaptation et de virulence de Candida albicans.....	42
2.3	Les différents mécanismes de défense de l'hôte.....	43
2.3.1	Immunité non spécifique : réponse innée.....	43
2.3.1.1	La barrière cutanée.....	43
2.3.1.2	La barrière muqueuse.....	44
2.3.1.3	La réaction inflammatoire.....	44
a)	Les polynucléaires neutrophiles (PNN).....	45
b)	Les macrophages.....	46
c)	Les cellules Natural Killer (NK).....	46
d)	Récepteurs spécifiques de l'immunité non spécifique.....	46
2.3.1.4	Le complément.....	48
2.3.2	Immunité spécifique.....	48
2.3.2.1	Lymphocytes Th1 et Th2.....	48
2.3.2.2	Rôles dans les déficits immunitaires.....	51
2.3.2.3	Les cytokines.....	51
2.3.2.4	Résumé	52

Partie 2 : Les candidoses cutané-muqueuses

3.	Définitions.....	53
3.1	Les candidoses superficielles.....	53
3.2	Les candidoses systémiques.....	53
3.3	Les candidoses chroniques ou syndrome d'hypersensibilité aux levures du genre Candida ..	55
3.4	Agents pathogènes des candidoses cutané-muqueuses.....	55
4.	Épidémiologie des candidoses et facteurs de risques.....	57
4.1	Epidémiologie des candidoses cutané-muqueuses.....	57
4.1.1	Les candidoses digestives.....	57
4.1.1.1	Les candidoses buccales.....	57
4.1.1.2	Les candidoses oropharyngées.....	58
4.1.1.3	Les espèces de Candida responsables des candidoses digestives.....	59
4.1.2	Les candidoses vaginales.....	60
4.1.2.1	Les espèces de Candida responsables de vaginites.....	60
4.1.2.2	Les facteurs de risques.....	61
4.1.3	Les candidoses cutanées.....	62

<u>4.1.3.1</u> Les espèces de Candida.....	62
<u>4.1.3.2</u> Les facteurs de risques.....	63
<u>4.1.4</u> Les candidoses urinaires.....	63
<u>4.1.4.1</u> Les espèces de Candida.....	63
<u>4.1.4.2</u> Les facteurs de risques.....	64
<u>4.1.5</u> Les onychomycoses.....	65
<u>4.1.5.1</u> Les espèces de Candida responsables des onychomycoses.....	65
<u>4.1.5.2</u> Les facteurs de risques.....	65
<u>5.</u> Aspects cliniques des candidoses cutanéomuqueuses.....	66
<u>5.1</u> Les candidoses des muqueuses.....	66
<u>5.1.1</u> Les candidoses digestives.....	66
<u>5.1.1.1</u> Les différentes candidoses buccales.....	66
a) Les candidoses oropharyngées : le muguet.....	66
b) La candidose atrophique.....	67
c) La candidose pseudotumorale.....	67
d) La langue noire villosité.....	67
e) La candidose de la commissure labiale : la perlèche.....	68
f) La candidose œsophagienne.....	68
g) La candidose gastro-intestinale.....	69
h) La candidose anale ou anite candidosique.....	69
<u>5.1.2</u> Les candidoses génito-urinaires.....	69
<u>5.1.2.1</u> La vulvo-vaginite à Candida.....	70
<u>5.1.2.2</u> La balanite et la balano-posthite à Candida.....	71
<u>5.1.2.3</u> La candidose urinaire ou urétrite à Candida.....	72
<u>5.2</u> Les candidoses cutanées.....	72
<u>5.2.1</u> Les candidoses cutanées et unguéales.....	72
<u>5.2.1.1</u> L'intertrigo à Candida.....	72
a) L'intertrigo des grands plis.....	73
b) L'intertrigo des petits plis.....	74
c) Onychomycose à Candida : le péri-onyxis et l'onyxis.....	74
d) La candidose cutanéomuqueuse chronique.....	75
<u>6.</u> Diagnostic des candidoses cutanéomuqueuses.....	76
<u>6.1</u> Diagnostic mycologique.....	77
<u>6.1.1</u> Recueil des échantillons.....	77
<u>6.1.2</u> Diagnostic microscopique.....	78
<u>6.1.2.1</u> Microscopie : examen direct.....	78
<u>6.1.2.2</u> Isolements et cultures.....	79
a) Milieux standards.....	79
b) Milieux spéciaux.....	80
<u>6.1.2.3</u> Quantification des colonies.....	82
<u>6.1.3</u> Identification.....	83
<u>6.1.3.1</u> Espèce Candida albicans.....	83
a) Test de blastèse.....	84
b) Recherche de chlamydospores.....	84
c) Test d'identification rapide.....	85
d) Milieux spéciaux.....	85
<u>6.1.3.2</u> Espèces non albicans.....	86
a) Sensibilité au cycloheximide.....	86
b) Auxanogramme.....	86
c) Zymogramme ou test de fermentation.....	87

<u>d) Galeries d'identification</u>	87
<u>6.1.4 Biologie moléculaire</u>	89
<u>7. Traitements des candidoses cutané-muqueuses</u>	90
<u>7.1 Les mécanismes d'action des antifongiques</u>	92
<u>7.1.1 Les molécules inhibant la synthèse de l'ergostérol</u>	92
<u>7.1.2 Les molécules actives sur les composants de la paroi cellulaire fongique</u>	94
<u>7.2 Les molécules antifongiques utilisées</u>	94
<u>7.2.1 Les polyènes</u>	94
<u>7.2.1.1 L'amphotéricine B</u>	94
<u>a) Pharmacodynamie</u>	95
<u>b) Pharmacocinétique</u>	96
<u>c) Contre indications</u>	96
<u>d) Effets indésirables</u>	96
<u>e) Interactions médicamenteuses</u>	97
<u>f) Formes pharmaceutiques</u>	97
<u>7.2.1.2 La nystatine</u>	98
<u>a) Mécanisme d'action et spectre d'activité</u>	98
<u>b) Pharmacocinétique</u>	98
<u>c) Contre indications</u>	98
<u>d) Effets indésirables</u>	99
<u>e) Interactions médicamenteuses</u>	99
<u>f) Formes pharmaceutiques</u>	99
<u>7.2.2 Les dérivés azolés</u>	99
<u>7.2.2.1 Structure et activité</u>	99
<u>7.2.2.2 Pharmacodynamie</u>	101
<u>7.2.2.3 Pharmacocinétique des azolés per os retrouvés à l'officine</u>	102
<u>a) Kétoconazole</u>	102
<u>b) Fluconazole</u>	102
<u>c) Miconazole</u>	102
<u>d) Itraconazole</u>	103
<u>e) Voriconazole</u>	103
<u>7.2.2.4 Effets indésirables</u>	104
<u>7.2.2.5 Interactions médicamenteuses</u>	105
<u>7.2.2.6 Formes pharmaceutiques</u>	106
<u>7.2.3 La terbinafine</u>	110
<u>7.2.3.1 Structure et mécanisme d'action</u>	110
<u>7.2.3.2 Pharmacocinétique</u>	110
<u>7.2.3.3 Contre indications</u>	111
<u>7.2.3.4 Effets indésirables</u>	111
<u>7.2.3.5 Interactions médicamenteuses</u>	111
<u>7.2.3.6 Formes galéniques</u>	112
<u>7.2.4 La ciclopyrox (olamine)</u>	113
<u>7.2.4.1 Mécanisme d'action</u>	113
<u>7.2.4.2 Pharmacocinétique</u>	113
<u>7.2.4.3 Contre indications</u>	114
<u>7.2.4.4 Effets indésirables</u>	114
<u>7.2.4.5 Formes galéniques et posologies</u>	114
<u>7.2.5 L'amorolfine</u>	115
<u>7.2.5.1 Mécanisme d'action</u>	115
<u>7.2.5.2 Pharmacocinétique</u>	115

<u>7.2.5.3</u> Contre-indication, effets indésirables et interactions médicamenteuses.....	115
<u>7.2.5.4</u> Forme galénique et posologie.....	116
<u>7.2.6</u> Les associations d'antifongiques locaux	117
<u>7.3</u> Les résistances aux antifongiques.....	118
<u>7.3.1</u> Notion de concentration minimale inhibitrice (CMI).....	118
<u>7.3.2</u> Résistance aux azolés.....	119
<u>7.3.2.1</u> Altération des transports.....	120
<u>7.3.2.2</u> Mutation du lanostérol.....	120
<u>7.3.2.3</u> Altération de la biosynthèse de l'ergostérol.....	120
<u>7.3.3</u> Résistance à l'amphotéricine B.....	121
<u>7.3.4</u> Antifongigramme.....	121
<u>7.4</u> Les traitements adjuvants.....	121
<u>7.4.1</u> Les modificateurs de pH.....	121
<u>7.4.2</u> Les antiseptiques.....	123
<u>7.4.3</u> Les probiotiques.....	123

Partie 3 : Fiches récapitulatives et conseils à l'officine

Le muguet buccal.....	126
Les mycoses vaginales à <i>Candida</i>	128
Les candidoses cutanées des grands plis.....	133
Onychomycoses à <i>Candida</i>	135
CONCLUSION.....	138
BIBLIOGRAPHIE.....	139
SERMENT DES APOTHICAIRES.....	147

INTRODUCTION

Les candidoses superficielles localisées au niveau des revêtements cutanés ou des muqueuses figurent parmi les affections les plus courantes en mycologie humaine. Ces manifestations cutané-muqueuses sont le plus souvent la conséquence d'un déséquilibre de la flore commensale de la peau et des muqueuses, liée au développement anormalement important des levures du genre *Candida* qui de commensales vont alors exercer un pouvoir pathogène générateur de lésions et de signes cliniques divers.

Bénignes chez le sujet immunocompétent, les candidoses cutané-muqueuses peuvent être source de dissémination endogène chez le sujet immunodéprimé (VIH, cancers,...) et envahir les organes profonds. Ces formes systémiques sont alors associées à une importante morbidité, et à une mortalité attribuable non négligeable. Cependant, dans la plupart des cas rencontrés à l'officine, les manifestations cliniques des mycoses cutané-muqueuses n'engagent que très rarement le pronostic vital et les récurrences ne sont constatées que pour une très faible proportion de patients.

En focalisant les connaissances de la physiopathologie de *Candida albicans*, agent étiologique majeur des candidoses cutané-muqueuses, nous tenterons de comprendre la relation hôte-parasite ainsi que les mécanismes impliqués dans le passage des levures de l'état de commensal à celui de pathogène.

Dans un deuxième temps, nous aborderons les aspects cliniques, les méthodes diagnostiques et les traitements utilisés dans les candidoses cutané-muqueuses.

Enfin, l'élaboration de fiches pratiques permettra de concentrer les informations nécessaires aux professionnels de santé, en particulier aux pharmaciens d'officine, pour dispenser le meilleur conseil.

PARTIE 1 : Agents responsables des candidoses

1. Le genre *Candida*

1.1 Généralités et caractéristiques des levures du genre *Candida*

Ces levures, agents des candidoses humaines, sont des microorganismes eucaryotes responsables d'un nombre non négligeable d'infections d'origine fongiques. Les levures du genre *Candida* peuvent être à l'origine de mycoses superficielles ou invasives.

Le genre *Candida* comprend plus de deux cents espèces [16], mais seule une dizaine d'entre elles sont impliquées dans un processus pathologique. C'est le genre le plus fréquemment en cause en pathologie humaine puisqu'il est responsable de plus de 80 % des mycoses à levures rencontrées chez l'homme [16]. La principale espèce pathogène est *Candida albicans* bien que d'autres espèces comme *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* et *Candida krusei* soient de plus en plus fréquemment isolées des prélèvements biologiques [17].

1.2 Taxonomie

Le genre *Candida* regroupe des levures dont la majorité des caractères est retrouvée chez les Ascomycètes. Cette classification s'appuie sur des caractères phénotypiques et sur la comparaison de séquences nucléotidiques [56] [95].

Figure 1 . Position du genre *Candida* dans le règne des champignons. [16]

Règne des champignons (*fungi*)

Phylum des Ascomycètes

Classe des Saccharomycètes

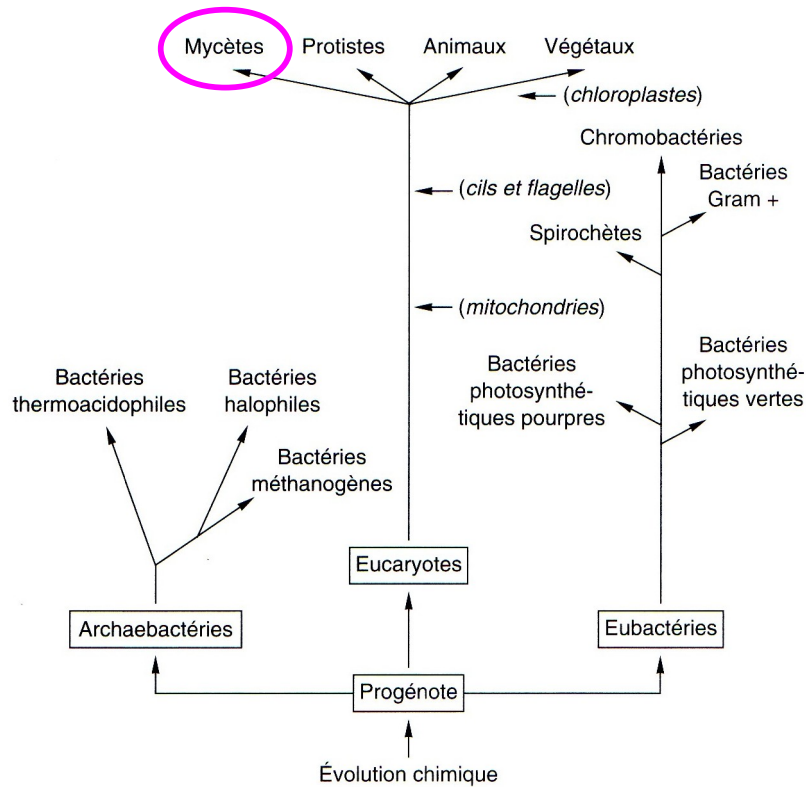
Ordre des saccharomycétales (levures bourgeonnantes)

Saccharomycétales mitosporiques

Genre *Candida*

Le genre *Candida* appartient au règne des *Fungi* (Mycota), qui regroupe les organismes unicellulaires (levures) ou pluricellulaires (champignons à thalle filamenteux), se nourrissant par absorption et dont la paroi contient des polysaccharides tels que la chitine, les glucanes et les mannanes [16].

Figure 2. Arbre phylogénique du vivant d'après REGNAULT (1990). [16]



1.3 Habitat naturel et espèces pathogènes

Les levures du genre *Candida* font partie de la flore commensale de l'homme. Certaines espèces colonisent de nombreux sites chez l'homme et peuvent vivre sans provoquer de manifestations cliniques sur les muqueuses du tube digestif, des voies génito-urinaires, des voies aériennes supérieures ou au niveau du revêtement cutané [35].

Tableau 1. Manifestations cliniques de chaque espèce de *Candida*. [35]

Espèces	Manifestations cliniques
<i>Candida albicans</i>	Toutes les formes des candidoses superficielles et profondes
<i>Candida tropicalis</i>	Vulvo-vaginites, onyxis, infections urinaires, pneumopathies, méningites, septicémies, endocardites
<i>Candida glabrata</i>	Cystites, pyélonéphrites, vulvo-vaginites, péritonites, infections des plaies, pneumopathies, septicémies, ostéomyélites, endocardites, méningites, abcès cérébraux
<i>Candida parapsilosis</i>	Péri onyxis, arthrites exogènes, otites externes, péritonites, septicémies, endocardites, endophtalmies
<i>Candida krusei</i>	Vulvo-vaginites, septicémies, endocardites
<i>Candida lusitanae</i>	Septicémies
<i>Candida guilliermondii</i>	Infections cutanées, onyxis, infections urinaires, septicémies, endocardites, méningites
<i>Candida stellatoidea</i>	Vulvo-vaginites
<i>Candida kefyr</i>	Vulvo-vaginites
<i>Candida dubliniensis</i>	Candidoses à VIH
<i>Candida viswanathi</i>	Méningites
<i>Candida zeylanoides</i>	Onyxis, septicémies

Les *Candida* sont des levures ubiquitaires dont certaines sont présentes dans l'environnement. Elles n'ont pas de répartition géographique particulière de part de leur commensalisme chez l'homme.

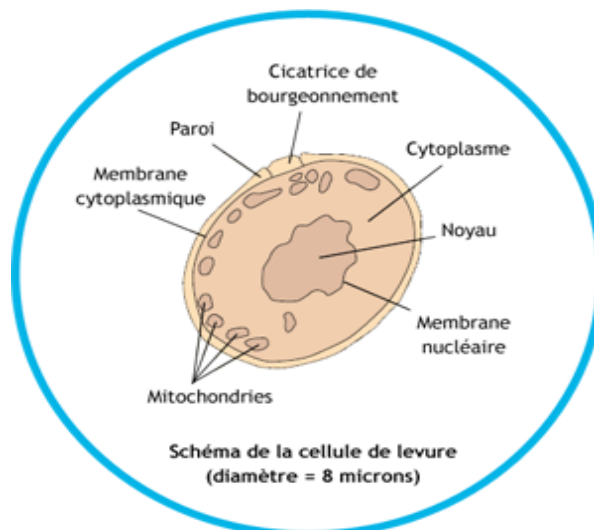
Tableau 2. Les différentes espèces de *Candida* et leurs niches écologiques. [16] [23]

	Fruits	Produits laitiers	Sodas	viandes
<i>Candida albicans</i>		X	X	
<i>Candida tropicalis</i>	X	X		
<i>Candida parapsilosis</i>	X	X	X	X
<i>Candida krusei</i>	X	X	X	X
<i>Candida glabrata</i>		X	X	
<i>Candida kefyr</i>		X		

1.4 Organisation cellulaire

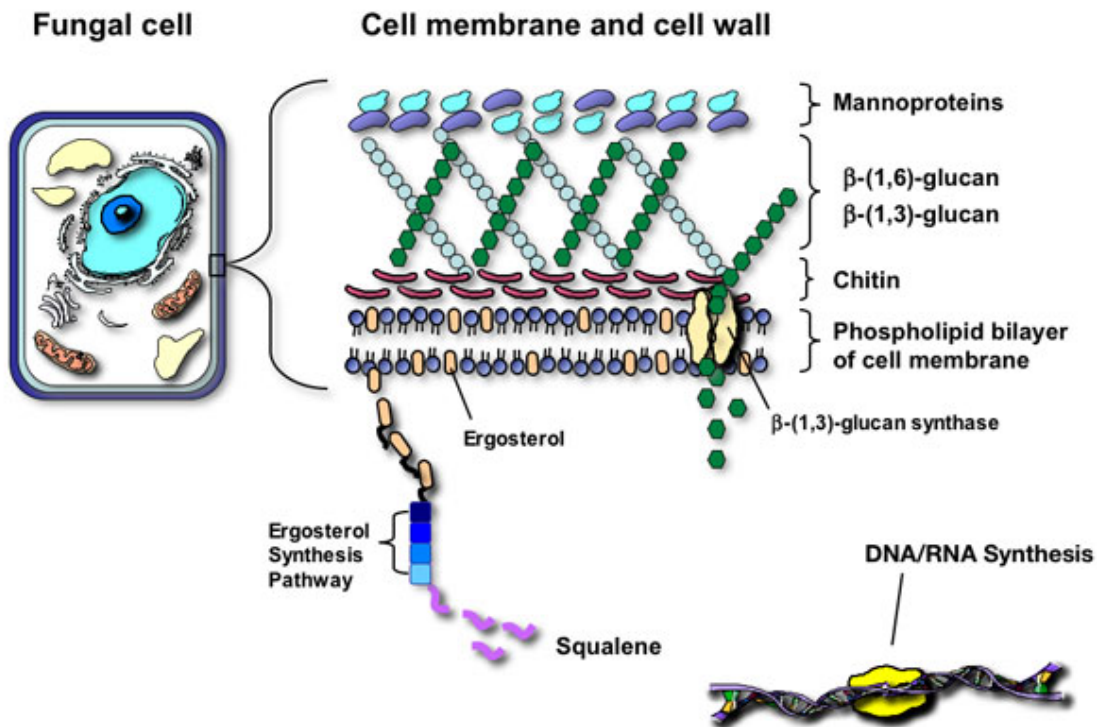
Ce sont des organismes eucaryotes. Ils possèdent un noyau, une membrane nucléaire, un cytoplasme contenant divers organites dont les mitochondries, une grande vacuole et une paroi cellulaire constituée de polysaccharides, de polypeptides et de chitine [12].

Figure 3. Schéma d'une cellule de levure. [86]



1.4.1 La paroi cellulaire

Figure 4. Organisation de la paroi d'une cellule fongique. [85]



La paroi cellulaire des levures est indispensable à leur survie car elle assure le maintien de la forme et de l'intégrité cellulaire. Elle protège la cellule contre les agressions mécaniques et chimiques et joue un rôle important dans les interactions avec les cellules hôtes ; elle a un rôle déterminant pour protéger la cellule dans les conditions de stress ou d'agression. Elle est composée à 80% de polysaccharides, eux mêmes constitués essentiellement de mannoprotéines (polymères de mannose liés à des protéines par des liaisons covalentes), de glucanes (polymères de glucose), et de chitine (polymères de N-Acétylglucosamine) associés à des protéines et des lipides [62].

La paroi représente 15 à 30 % du poids de la levure, dont les composants sont répartis de la manière suivante : [20] [62]

- ✓ 35 % de mannoprotéines
- ✓ 55 % de glucanes
- ✓ 1 à 3 % de chitine
- ✓ 1 à 7 % de lipides

Sa composition varie selon la morphologie de la cellule : la forme filamenteuse comprend plus de chitine, plus de β -1,6 glucanes et moins de mannoprotéines que la forme levure. Ceci s'explique par la nécessité d'avoir une paroi plus résistante, donc plus riche en chitine, dans la forme filamenteuse.

La paroi de *Candida albicans* comme celles des autres levures est organisée en couches :

- ✓ La couche externe est la couche qui se trouve directement en contact avec l'environnement. Elle est le support des principales interactions avec les cellules de l'hôte. Elle est riche en protéines et glycoprotéines. Elle est composée d'un réseau dense de fibrilles à projection radiale, appelées fimbriae, jouant un rôle important dans le phénomène d'adhérence aux glycosphingolipides des cellules épithéliales de l'hôte. [62].
- ✓ La couche interne est dense aux électrons et est particulièrement riche en mannoprotéines [62].

1.4.1.1 La chitine

Elle ne représente que 0,6 à 9% du poids sec de la paroi mais est indispensable à la survie et à la morphogénèse de la cellule [20]. C'est un homopolymère linéaire de molécules de N-acétyl-D-glucosamine reliées entre elles par des liaisons β -1,4. Elle constitue le squelette microfibrillaire de la paroi en s'associant par des liaisons non covalentes aux glucanes, ce qui renforce le maintien de la paroi fongique. Par ailleurs, sa concentration augmente lors du processus de bourgeonnement et dans la formation de tubes germinatifs, afin de renforcer la paroi au niveau des cicatrices de bourgeonnement et des septa formés [17].

La synthèse de la chitine s'effectue par cascades enzymatiques grâce à des chitines synthétases. Ces enzymes sont nécessaires pour le maintien de l'intégrité cellulaire mais aussi dans la formation de cloisons lors de la production de blastospores et de l'intégrité des structures pariétales [12].

1.4.1.2 Les β glucanes

Ils représentent 47% à 60% du poids sec de la paroi [17]. En s'associant à la chitine, ils participent à la formation du squelette microfibrillaire de la paroi. Ce sont des homopolymères hautement ramifiés de glucopyrannosides à liaison β -1,3 ou β -1,6.

1.4.1.3 Les acides sialiques

Ce sont des polymères d'acide N-acétyl-neuraminique. Ils se situent en position terminale des complexes N-glycosylés. Ils pourraient constituer pour les champignons un système d'échappement au système immunitaire de l'hôte [62].

1.4.1.4 Les mannanes

Ils représentent 15,2 % à 22,9 % du poids sec de la paroi, soit 40 % des polysaccharides pariétaux [20]. Ce sont des polymères de mannoses liés en α -1,6, α -1,2, α -1,3 et β -1,2, essentiellement localisés à la surface cellulaire. On les retrouve toujours associés de manière covalente par N-glycosylation et O-glycosylation à des protéines ou intégrés dans des glycoconjugués. Les mannoses sont les marqueurs antigéniques [17].

La N-glycosylation forme des chaînes latérales de résidus mannose dont la composition (longueur, branchement, phosphorylation) détermine la spécificité antigénique et permet de distinguer différents sérotypes de *Candida albicans* [17].

La O-glycosylation semble avoir un rôle spécifique dans l'adhésion aux tissus [17].

Ces deux modes de glycosylation sont impliqués dans la transition levure-hyphes et dans la virulence

de *Candida albicans* [12].

1.4.1.5 Les protéines pariétales

Elles représentent 6 à 25 % du poids sec de la paroi [20]. Ce sont des enzymes, des récepteurs ou des adhésines. Elles sont liées aux β 1,3 glucanes par des liaisons covalentes, soit directement soit par l'intermédiaires d'un β 1,6 glucanes et d'une glycosylphosphatidylinositol (GPI) [2].

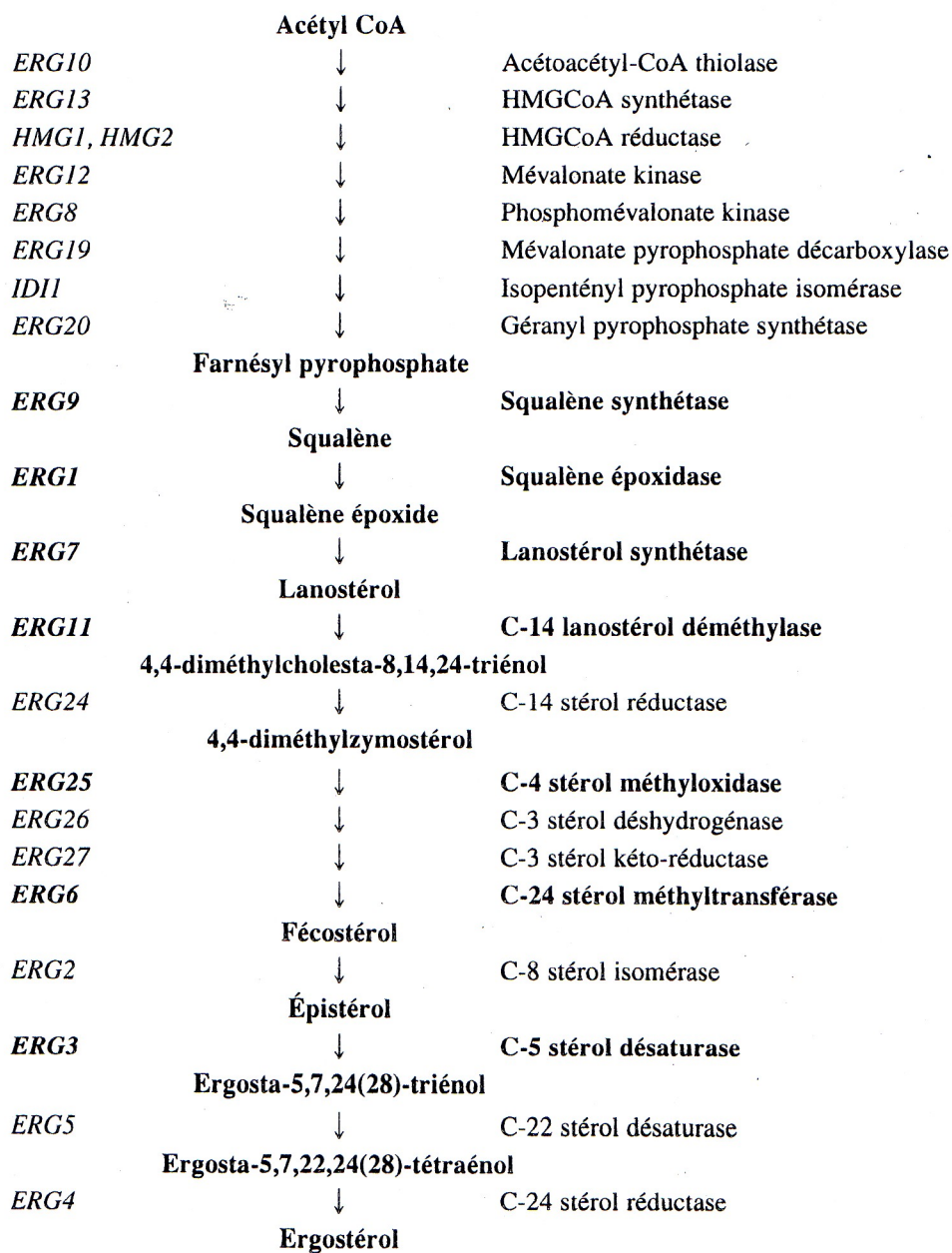
Les protéines à ancras GPI regroupent différentes protéines aux fonctions importantes dont les adhésines (*Als* et *Hwp*), impliquées dans l'adhérence et la filamentation et *pHR1* et *pHR2*, impliquées dans l'assemblage de la paroi et la filamentation pH dépendante [2] [6].

1.4.2 La membrane cellulaire

Les principaux constituants lipidiques sont représentés par les phospholipides, les stérols et les sphingolipides. Les lipides de la membrane de *Candida albicans* se répartissent de la manière suivante : la quantité totale de lipides est comprise entre 2,72 et 8,5 mg par gramme de poids sec selon le cycle cellulaire. Les lipides neutres représentent 21,5 % des lipides, dont 39,9 % de triacylglycérol, 28 % de stérols non estérifiés, et 8,1 % de stérols esters [17].

L'ergostérol, analogue du cholestérol chez les champignons, est le constituant majoritaire de la membrane de *Candida albicans* . Il remplit une grande variété de fonctions : maintien de l'intégrité et de la fluidité membranaire, intervention dans la morphologie cellulaire, activité enzymatique et progression du cycle cellulaire. De ce fait, l'ergostérol est la cible préférentielle de nombreux antifongiques. Plus d'une vingtaine de gènes ont été identifiés et sont impliqués dans la voie métabolique de l'ergostérol [63].

Tableau 3. Voie de biosynthèse de l'ergostérol chez *Candida albicans*. [17]



1.5 Le génome

Le génome de *Candida albicans* est aujourd'hui entièrement séquencé [83]. *Candida albicans* est un organisme diploïde dont le génome est estimé à 16 Mbp et contient environ 6500 gènes. Ces gènes sont répartis sur 8 paires de chromosomes numérotés de 1 à 7 par taille décroissante et d'un chromosome R contenant l'ADN ribosomal [24].

Chromosome : VIII VII VI V IV III II I
R 1 2 3 4 5 6 7

Tableau 4. Caractéristiques des chromosomes de *Candida sp.*[11] [21] [96]

<i>Chromosome</i>	<i>Taille (Kb)</i>	<i>Nombre MRS*</i>	<i>Caractéristiques</i>
R	4000	1	ADNr taille des homologues inégale due à la répartition des cistrons Pas de translocation
1	3400	1	Translocation possible entre un homologue du chromosome 1 et un homologue du chromosome 5
2	2600		Translocations possibles MRS se termine par un fragment large SfilI 2U et un petit 2A
3	1800	0	1 séquence répétée RB2 Pas de HOK** et RPS***
4	1700	2	Translocation entre les chromosomes 4 et 7
5	1200	1	MRS contient 50 RPS répétées Translocations dues à la largeur de MRS présence de site MTL 2 homologues contiennent une séquence d'environ 8,8 kb d'ADN non homologue
6	1100	1	Translocations entre les chromosomes 6 et 5 observés chez isolats blanc-opaque
7	1000		

*MRS: Major Repeated Sequence

**HOK: repeat sequence d'environ 8 kb, c'est une partie de MRS

***RPS: Repeated Sequence

1.5.1 Polymorphisme génomique

Différents réarrangements génomiques sont à l'origine du polymorphisme observé chez *Candida albicans*. La présence de nombreuses séquences répétitives (MRS) dans toutes les cellules semble être à l'origine de la variabilité.

1.5.2 ADN ribosomal

L'ADNr subit de nombreux réarrangements : crossing-over inégaux, conversion de gènes pendant la croissance mitotique, délétions de gènes, insertions à intervalles réguliers dans des espaces non transcrits ou des unités d'ADNr.

Il est retrouvé en tandem sur le chromosome R mais le nombre de copies et de répétition est différent sur les 2 homologues [25] [83].

Les gènes de l'ARNr extrachromosomal sont retrouvés dans deux types de plasmides de *Candida albicans* de forme circulaire ou linéaire. Le nombre de gènes d'ARNr extrachromosomal varie en fonction du cycle cellulaire. Le nombre de copies des plasmides linéaires par cellule s'accumule en abondance en phase de croissance cellulaire, et diminue considérablement pendant la phase stationnaire du cycle cellulaire.

Il a été envisagé que le nombre total de copies d'ADNr dans les cellules de *Candida albicans* est contrôlé en partie par la variation du nombre de copies de plasmides linéaires extrachromosomaux. De plus, le changement rapide du nombre total de copies d'ADNr serait à l'origine de l'adaptation et d'une meilleure survie chez l'hôte [25].

1.5.3 ADN mitochondrial

L'ADN mitochondrial de *Candida albicans* est circulaire, et représente environ 41 kb [25].

1.5.4 Télomères

Ils sont représentés par 23 bp. Leur nombre augmente lorsque les cellules se développent à température élevée. La raison de ce phénomène reste encore inconnu [25].

1.6 Morphologie et reproduction

Les *Candida* sont des champignons microscopiques appelés micromycètes. Ils se caractérisent par un appareil végétatif unicellulaire ou thalle composé de blastospores ou blastoconidies [12].

D'une manière générale, les levures se multiplient à des températures comprises entre 20°C et 40°C et meurent à des températures supérieures à 50°C. Cependant, leur viabilité est conservée même à des températures proches de 0°C. Elles se développent à un pH compris entre 3 et 8.

Les *Candida* se caractérisent par une grande variabilité morphologique et certaines espèces comme *Candida albicans*, ont une grande variabilité phénotypique [25].

Les *Candida* se reproduisent dans leur grande majorité selon un processus asexué (forme anamorphe). Cependant, une forme de reproduction sexuée a également été décrite, bien qu'elle soit encore mal connue [17].

1.6.1 Reproduction asexuée

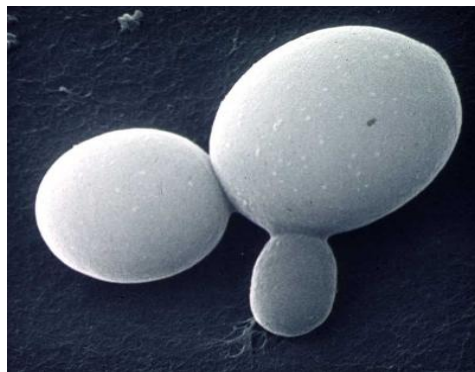
1.6.1.1 La blastospore

Les levures se multiplient par bourgeonnement cellulaire: la cellule mère forme un bourgeon à proximité de la cicatrice du bourgeon formé au cours du cycle cellulaire précédent, ou au pôle opposé (modèle bipolaire). Une cellule fille, ou blastospore, se sépare par la formation d'une cloison ou septum, ou par scission de la cellule mère [70].

Figure 5. Levures en bourgeonnement, modèle bipolaire. [85]



Figure 6. *Candida* en forme de colonies. [85]



1.6.1.2 Le pseudomycélium

Certaines espèces du genre *Candida* peuvent également se multiplier selon un mode blastique acropète. Ce mode de reproduction aboutit à la formation d'un filament plus ou moins long, le pseudomycélium. En effet, le bourgeon situé à l'un des pôles de la cellule mère va se développer de façon tubulaire et cylindrique, aboutissant à une cellule fine et allongée. La cellule fille reste attachée à la cellule mère malgré la formation de cloison et bourgeonne à son tour suivant le même principe. On obtient une structure plus ou moins longue, présentant des cloisons intercellulaires [17] [70].

Figure 7. *Candida* sous forme de pseudomycélium



1.6.2 Autres stades morphologiques

1.6.2.1 Le mycélium vrai

Certaines espèces dont *Candida albicans* ont la possibilité de former un mycélium vrai. Au début de la germination, le bourgeon s'allonge pour donner en quelques heures, un tube germinatif, de diamètre régulier (2 micromètres), mesurant 2 à 3 fois la taille de la cellule mère [17]. Le tube se forme en n'importe quel point de la blastospore ou selon le modèle bipolaire. Une grande vacuole se forme dans le cytoplasme jusque là commun au tube et à la blastospore. Le noyau de celle-ci migre dans le tube pour se diviser, un noyau fils retournera dans la cellule mère. Au cours du développement, le tube se cloisonne et se ramifie pour donner une suite d'articles cylindriques uninuclés séparés par des septa [16] [17] [70].

Des gènes spécifiques de la forme mycélienne ont été isolé : ils codent pour des protéines pariétales et vont être modulés par des facteurs de transcription impliquant différentes voies de transduction.

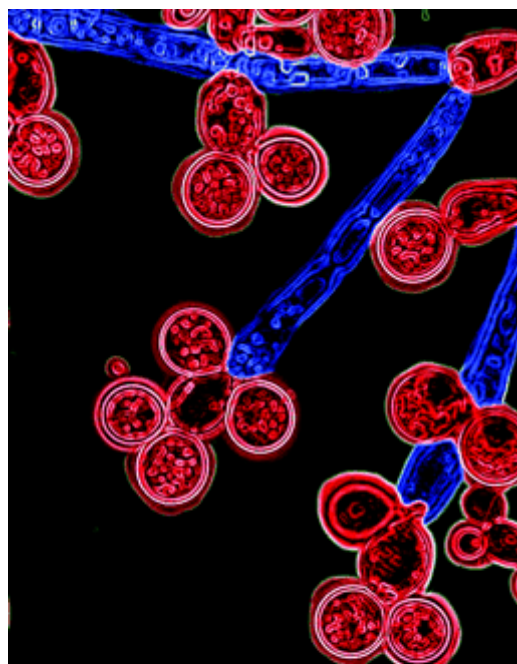
Figure 8. *Candida* sous forme de mycélium. [85]



1.6.2.2 La forme de résistance ou la chlamydo-spore

Cette forme est caractéristique de *Candida albicans* et *Candida dubliniensis*. Les chlamydo-spores sont des spores asexuées, protégées par une paroi très épaisse, mesurant jusqu'à 15 micromètres. Elles se forment à partir d'articles du filament mycélien ou à son extrémité, donnant une structure proche d'un pseudo-filament. Leur formation est liée aux conditions difficiles de croissance où elles assurent la survie de la levure. En laboratoire, un milieu pauvre en éléments nutritifs permet de les observer (milieu RAT : Riz Agar Tween) [17].

Figure 9. Chlamydo-spores de *Candida dubliniensis* isolées sur un milieu RAT, colorés artificiellement. [93]



1.6.3 Régulation de la transition entre les différentes formes morphologiques

Candida albicans est capable de passer spontanément et de façon réversible d'une forme levure à une forme mycélienne. Cette transition cellulaire lui permet de présenter deux transcriptomes totalement différents, avec une expression différentielle des gènes impliqués dans la morphologie, l'adhésion, le comportement sexuel, l'antigénicité et la pathogénicité [12] [70].

1.6.4 Rôle des stimuli environnementaux

Des stimuli environnementaux tels que le pH et la température vont orienter la formation d'une structure par rapport à une autre. Ainsi, les hyphes se forment spontanément à partir de blastospores si la température est proche de 37°C et si le milieu est riche en sérum.

Cette orientation dépend aussi de la présence de substances inductrices telles que le N-acétyl-D-glucosamine (GlcNac), la proline, la glutamine, l'arginine ou le glucose [17].

Tableau 5. Paramètres influençant la transition blastospore-mycélium. [17]

<i>Blastospore</i>	<i>Pseudomycélium</i>	<i>Mycélium</i>
Température < 30°C	Température de 35 °C	Milieu de Lee Température de 37°C
pH < 4	pH 6	Présence de sérum Température > 34°C
Densité cellulaire > 10 ⁷ cellules/ml	Carence en azote sur milieu solide	Présence de GlcNac
	Concentration élevée en phosphate	

1.6.4.1 Les voies de signalisation

Les transitions morphologiques de *Candida albicans* dépendent non seulement de facteurs environnementaux, mais aussi de l'activité des voies de signalisation faisant intervenir les facteurs de transcription.

Les inducteurs environnementaux, détectés par la cellule, déclenchent différentes voies de signalisation. Deux voies de transduction du signal sont bien caractérisées pour *Candida albicans* : la voie des *MAP kinases* et la voie des *ras-AMPC protéines kinases* [44]. Ces voies s'activent sur le

principe d'une cascade : une kinase activée en active une seconde qui à son tour provoque l'activation d'une troisième kinase et ainsi de suite [50].

Les voies inductrices sont les voies des *MAP kinases* activant la protéine *Cph1p*, la voie de la *Czf1p* qui est activée par la microaérobie et les voies *AMPc*, *Cph2p* et *Rim* activant toutes la synthèse de *Efg1p* [28]. *Ras1p* active les voies des *MAP kinases* et *AMPc* mais peut induire la filamentation indépendamment de ces deux voies [44]. La voie *Rim* est activée par le pH alcalin ou neutre, la voie *Czf1p* par l'existence d'une matrice solide et les voies *MAP kinases* et *AMPc* répondent à la carence nutritionnelle.

Les voies inhibitrices impliquent les protéines *Tup1p*, *Nrg1p*, *Rpg1p*, et *Rbf1p*. Les interactions entre ces voies permettent une adaptation de la réponse en fonction des conditions environnementales [12].

a) Les voies *MAP Kinases*

Les *MAP kinases* sont des sérine/thréonine protéines kinases impliquées dans la régulation de la croissance et de la pathogénicité [50].

Tableau 6. Trois voies *MAP kinases* et leurs fonctions.[17]

<i>CEK 1 MAP kinase</i>	<i>MK1C MAP kinase</i>	<i>CaHOG1 MAP kinase</i>
Filamentation et mating	Intégrité cellulaire	Osmorégulation
Croissance hyphale	Perception des nutriments	Réponse au stress
Pathogénicité Formation de conidies	Pathogénicité Formation de conidies	Pathogénicité
Germination des conidies	Croissance hyphale aérienne	

b) La voie de l'*AMPc*

Cette voie est dépendante du taux d'*AMPc*, régulé par une adénylate-cyclase associée à la membrane pour sa synthèse et par une phosphodiesterase pour sa dégradation. L'activation de l'adénylate-cyclase est dépendante d'une protéine liant le glycosyl triphosphate (*GTP*). L'*AMPc*

intracellulaire se fixe à la sous-unité régulatrice d'une protéine kinase *AMPc*-dépendante (*PKA*), et active sa sous-unité catalytique, qui à son tour active indirectement une variété de gènes *AMPc*-dépendants impliqués dans la croissance et la différenciation. Le gène codant pour la sous-unité catalytique de *PKA* a été identifié : *TPK2*. Ainsi, une délétion de ce gène chez *Candida albicans* bloque et réduit la virulence, alors qu'une surexpression favorise la filamentation et stimule l'invasion [44].

c) Autres voies de signalisation

Une autre voie de signalisation a été répertoriée en réponse au pH intervenant par le biais des gènes *HRP1* et *HRP2*. Cette voie est impliquée dans la transition morphologique en réponse au pH [17].

1.6.4.2 Les facteurs de transcription

Les voies de signalisation s'activent en cascade. Les facteurs de transcription sont situés au bout de la cascade de réaction et vont activer les gènes aptes à répondre aux changements d'environnement subis par la cellule.

Efg1P est la protéine la plus étudiée. Elle constitue une cible essentielle dans la voie de signalisation de l'*AMPc*. Elle régule la transition morphologique et participe à la formation de chlamydospores [28] [44].

Tableau 7. Les facteurs de transcription et gènes impliqués dans la transduction du signal au cours de la transition morphologique.[17]

	<i>Gènes</i>	<i>D</i>	<i>M</i>	<i>V</i>	<i>Voies de signalisation/Rôle démontré</i>
Facteurs de transcription impliqués dans la transition morphologique	Efg1p	+	S/O	↓	Facteur de transcription/ formation de l'hyphe
	Cph1p	+	S	↓	Facteur de transcription/ formation de l'hyphe
	Tup1p	+	S	↓	Facteur de transcription/ formation de l'hyphe
	Czflp	+	ND	ND	Facteur de transcription/ réponse à l'enfouissement
	Tec1	+	S	↓	Facteur de transcription/ formation de l'hyphe
	Rim101p	+	ND	ND	Facteur de transcription/ réponse au pH
	Rbf1p	+	ND	↓	Facteur de transcription/ formation de l'hyphe
Gènes impliqués dans la transduction du signal	CST20	+	S	↓	MEKK kinase/ formation de l'hyphe
	CLA4	+	S	↓	PAK/ formation d'un hyphe
	HST7	+	S	≈	MEK kinase/ formation de l' hyphe
	CEK1	+	S/M	↓	MAP kinase/ formation de l' hyphe
	MKC1	-	S	↓	MAP kinase/ intégrité cellulaire
	CPP1	+	S	↓	Phosphatase/ formation de l'hyphe
	HOG	+	S	↓	MAP kinase/ osmorégulation
	CHK1	-	S/V	↓/≈	Récepteur/ histidine kinase hyperfloculation
	SLN1	+	S	↓	Récepteur/ histidine kinase osmorégulation, filamentation
	NIK1	+	S	↓	Récepteur/ histidine kinase osmorégulation, filamentation
	SSK1	+	S	↓	Récepteur/ histidine kinase osmorégulation, filamentation

D : implication dans le dimorphisme

M : modèle expérimental (S : systémique; Oc : oculaire; V : vaginal; O : oral; M : muqueux)

V : virulence

ND : non déterminé

1.6.5 Reproduction sexuée chez *Candida albicans*

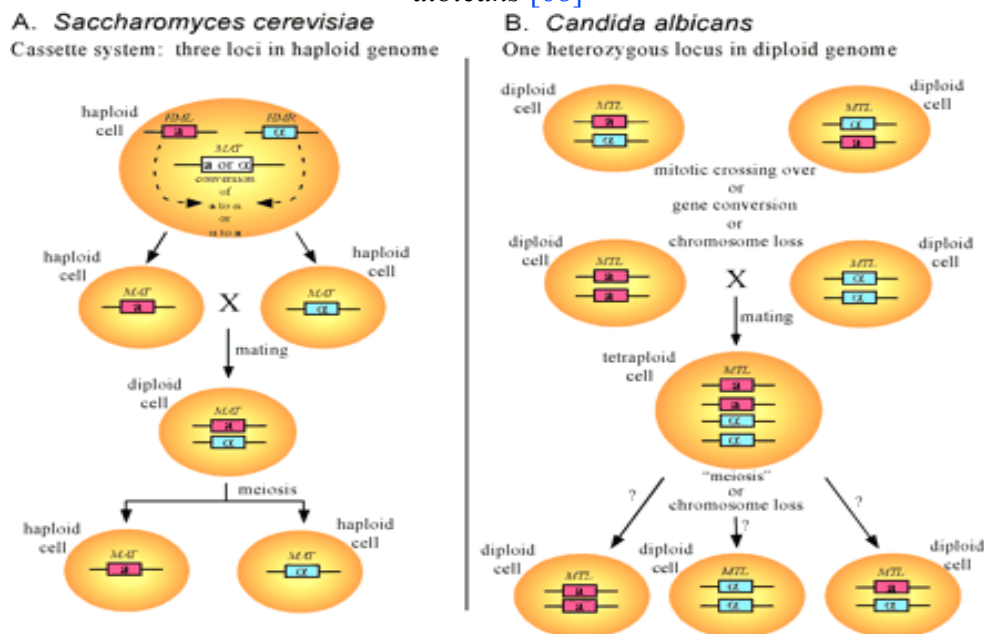
1.6.5.1 Gènes de mating

La découverte de gènes de mating laisse à penser que *Candida albicans* a gardé la capacité de se reproduire et de se recombiner. Ces gènes de mating, ou *MTL* (Mating Type-Like) possède de grandes similitudes avec les gènes de mating de *Saccharomyces cerevisiae*, à la différence que *Candida albicans* possède 4 gènes et non 3 [49] [68]. La plupart des souches rencontrées sont hétérozygotes pour ces loci et seulement 6 % sont homozygotes.

Le séquençage du génome a permis de révéler la présence de deux gènes *MTLa* et *MTL α 2* se présentant chacun sous deux formes alléliques (α 1- α 2 et α 1- α 2) [10] [17] [24].

Le cycle «sexuel» ou mating, se caractérise par la fusion de deux cellules diploïdes donnant naissance à une cellule transitoirement tétraploïde [10]. Une réduction chromatique, par perte aléatoire de chromosomes et sans brassage génétique, permet de revenir au stade diploïde [9]. Le mécanisme de réduction chromatique n'est pas encore défini, l'existence d'un cycle parasexuel est proposé et le retour serait fait par des mitoses successives mais ne faisant en aucun cas intervenir une méiose [9].

Figure 10. Illustration des gènes de mating chez *Saccharomyces cerevisiae* et chez *Candida albicans* [68]



1.6.5.2 La transition blanc-opaque

Certaines souches de *Candida albicans* présentent une variabilité morphologique supplémentaire qui entraîne une modification spontanée et réversible de l'aspect des colonies.

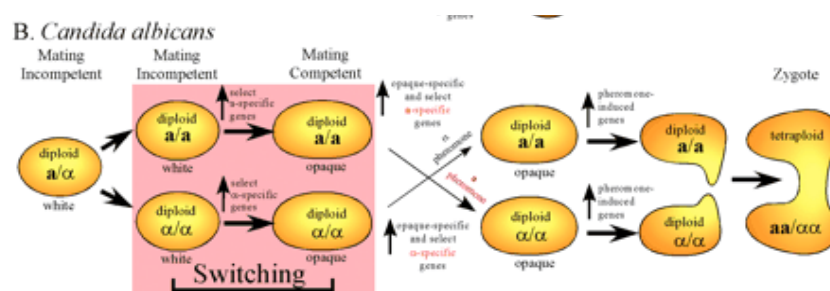
La transition blanc-opaque induit la transformation de colonies typiques bombées et blanches reposant sur du mycélium s'enfonçant dans la gélose, en colonies opaque grises, aplaties, constituées d'une paroi rugueuse [17].

Les colonies opaques diffèrent des colonies blanches par de nombreuses propriétés : blastospores très allongées en forme de haricot, volume trois fois plus important et masse double, virulence et interactions avec les cellules hôtes, transitions fréquentes, sensibilité aux UV et aux températures extrêmes,... Ces dernières ont tendance à bourgeonner selon le modèle bipolaire et peuvent dans certaines conditions former des tubes germinatifs [17].

Les interconversions entre blanc et opaque sont spontanées et peuvent être induites par des changements de température. Certains gènes impliqués dans la morphogénèse comme *Efg1* ou *Tup1* seraient exprimés différemment dans les deux phénotypes et les souches isolées au cours des infections présentent plus souvent cette variabilité morphologique que les souches commensales [49].

Il existe un lien avec le mating car seules les cellules blanches homozygotes a/a ou α/α peuvent effectuer la transition vers la forme opaque [49]. Une fois opaques, les cellules peuvent conjuguer car elles sont devenues plus compétentes. Elles sont également plus résistantes aux antifongiques.

Figure 11 . Transition blanc-opaque chez *Candida albicans*. [68]



1.7 Métabolisme

Tous les champignons sont hétérotrophes [16]. Ils se nourrissent de matières organiques préformées dans le milieu extérieur, l'énergie est fournie par l'oxydation des substrats. La nutrition repose sur un phénomène d'absorption [16].

Pour assurer ses dépenses énergétiques, la levure peut utiliser différents substrats carbonés, constitués principalement des sucres [12] :

- ✓ le glucose est l'aliment carboné préférentiel
- ✓ le saccharose est immédiatement transformé en glucose et fructose par réaction enzymatique

Pour cela, les champignons sécrètent des enzymes hydrolytiques qui transforment les substrats en sous unités plus petites assimilables, pour les emmagasiner sous forme de glycogène et de matières grasses.

En fonction des conditions d'oxygénation du milieu, la levure génère deux types de métabolisme afin d'assurer sa croissance [48] :

- ✓ Processus métabolique de la respiration avec métabolisation complète des sucres et du gaz carbonique
- ✓ Processus de fermentation, les sucres présents sont transformés en alcool et en gaz carbonique

Dans l'organisme, les levures peuvent participer à l'intégrité des muqueuses et de la peau en assurant avec la microflore un équilibre dynamique. Cependant, la rupture de l'équilibre peut entraîner une multiplication anarchique des levures et l'expression de facteurs de virulence aboutissant à un rôle pathogène. Ces microorganismes provoquent alors des agressions cellulaires. Plusieurs processus sont mis en place par l'organisme pour contenir la croissance anormalement importante de ces levures.

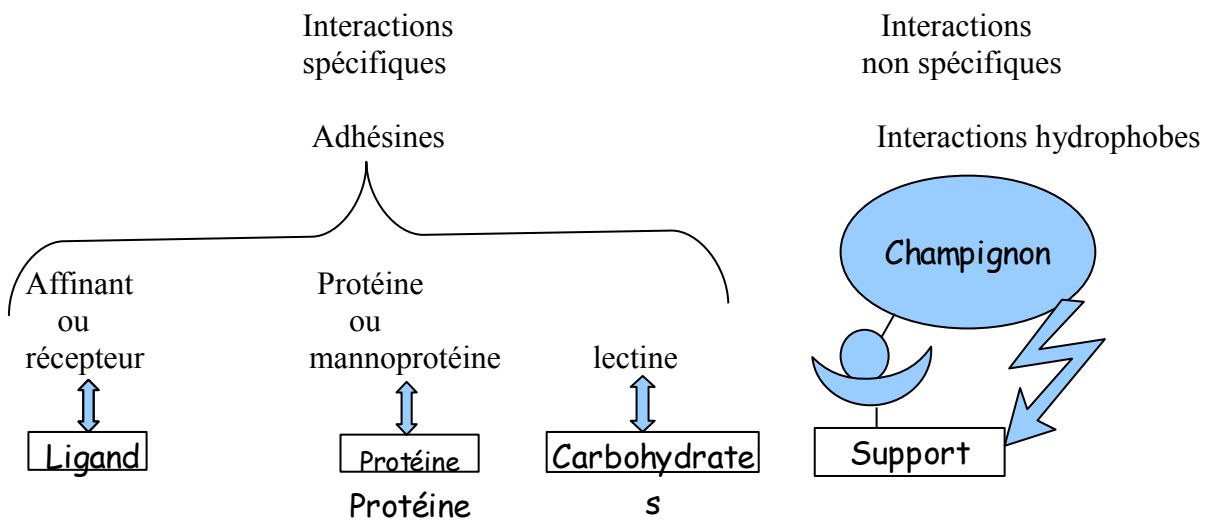
2. De l'état commensal à l'état pathogène

2.1 L'adhérence : première étape de la virulence

L'adhérence des *Candida* aux constituants de l'hôte est une étape indispensable à la colonisation initiale de l'hôte et à l'état de commensal. Elle est considérée comme un facteur de pathogénicité déterminant pour la survie et la vie de ces microorganismes [12].

Les *Candida* ont la capacité d'adhérer aux cellules et aux tissus de l'hôte mais aussi aux dispositifs médicaux introduits dans l'organisme (cathéters, prothèses,...). Ces interactions peuvent être spécifiques ou non spécifiques : l'adhérence spécifique implique un système de reconnaissance de type ligand-récepteur, tandis que l'adhérence non spécifique dépend de forces de nature électrostatique de type forces de Van Der Waals ou d'interactions hydrophobes [6].

Figure 12. Les différents types d'interactions entre la levure et les constituants de l'hôte.[17]



L'adhérence est aussi fonction des souches et des espèces de *Candida*. En effet, selon le type de cellules « hôte », la fixation de certaines espèces sera plus ou moins importante. Par exemple, la capacité d'adhérence de *Candida albicans* et *Candida glabrata* sur des cellules vaginales est élevée alors qu'elle sera faible pour les autres espèces [14]. Tout ceci est compatible avec la fréquence des espèces isolées à l'état commensal ou à l'état pathogène dans les différents types de cellules « hôte ».

La capacité d'adhérence peut varier aussi avec la sensibilité aux antifongiques. Les souches de

Candida albicans et *Candida glabrata* résistantes au fluconazole, adhèrent mieux aux cellules « hôte » que les souches sensibles [67]. Leur structure pariétale étant peut être moins altérées, les capacités d'adhérence peuvent être supposées supérieures.

2.1.1 Les interactions spécifiques

2.1.1.1 Les adhésines spécifiques

Elles sont multiples et diverses. De nombreuses études montrent que la suppression d'une seule adhésine n'induit qu'une réduction partielle de l'adhérence de la cellule aux cellules de l'hôte, ce qui suggère fortement que plusieurs adhésines sont nécessaires dans l'adhérence [6].

a) Les adhésines au niveau moléculaire

Huit gènes codent pour les adhésines *ALS* (Agglutinin-Like Sequence). Parmi celles-ci, les adhésines *ALS 1p* et *ALS 3p* permettent l'adhérence de *Candida albicans* aux cellules endothéliales vasculaires et aux cellules épithéliales buccales [79] [80].

Les *ALS 5p*, *ALS6p*, et *ALS7p* permettent l'adhérence à des cellules endothéliales en monocouches et à un épithélium buccal reconstruit [6] [80].

L'adhésine *Hwp1* (Hyphae wall protein), glycoprotéine spécifique de la membrane cellulaire de *Candida albicans*, s'exprime à la surface des hyphes. Elle jouerait un rôle dans l'établissement de l'infection par la reconnaissance des anticorps par son extrémité carboxy-terminal et dont la partie N-terminal reste intégrée dans la paroi fongique [6].

L'adhésine *Camp65p* (anciennement appelée MP65) est une mannoprotéine de 65 kDa présente au niveau de la paroi cellulaire tant dans les formes levures que dans les formes filaments. Elle joue un rôle crucial dans l'infection vaginale car elle contribue aux propriétés adhésives du champignon et est la cible d'une réponse immune de type cellulaire. Elle est également impliquée dans l'adhésion à des supports inertes [6].

Il existe une adhésine intervenant dans l'adhérence des cellules épithéliales et dans la morphogénèse. En effet, le gène *INT1*, lorsqu'il est inhibé, supprime la croissance des filaments et diminue de près de moitié l'adhérence aux cellules épithéliales réduisant la virulence.

Une adhésine de type carbohydrate, le facteur 6, présente à la surface des cellules de *Candida albicans* de sérotype A intervient également dans l'adhérence aux cellules épithéliales buccales et aux kératinocytes en se liant à un récepteur de l'hôte non identifié [6].

b) Les adhésines de type lectine

Les lectines, présentes sur la surface de la paroi fongique, se lient à des glucoprotéines de surface des cellules épithéliales contenant du fucose et de la N-acétyl-D-glucosamine. La présence de ces deux molécules est essentielle dans l'adhérence des cellules fongiques sur les cellules de l'hôte [6] [17].

c) Les adhésines fibrillaires

La couche externe de *Candida albicans* est principalement composée de mannoprotéines et constituée d'appendices fibrillaires de 100 nm à 300 nm de long et 5 nm de large. Ces fibrilles interviennent dans l'adhérence de *Candida albicans* en se liant à un récepteur lipidique, le glycosphingolipide lactosylcéramide présent au niveau des cellules épithéliales buccales [6] [17].

d) Les adhésines se liant au *C3b* et *C3d*

Les produits de dégradation du complément (*C3b*) jouent un rôle important dans l'adhérence car il existe une liaison entre des adhésines et ces produits de dégradation.

L'adhésine se liant au *C3b* est un analogue d'intégrine en raison de son important degré d'homologie avec un récepteur à *CR3* (complement receptor type 3) présent à la surface des polymorphonucléaires neutrophiles et des macrophages. Celle-ci jouerait un rôle dans l'inhibition de la phagocytose du pathogène par compétition avec le récepteur au *C3b* des polymorphonucléaires neutrophiles [6].

L'adhésine se liant au *C3d* est un analogue d'intégrine apparenté au récepteur *CR2*. Celle-ci serait plutôt impliquée dans l'adhérence aux plastiques mais pourrait également jouer un rôle dans l'adhérence aux cellules hôtes.

La présence de structures analogues aux récepteurs humains pour le complément à la surface de *Candida albicans*, lui permet d'échapper aux systèmes de défense de l'hôte. La cellule fongique se protège par une forme de mimétisme [6].

2.1.1.2 Le fibrinogène

Le fibrinogène, élément essentiel dans le processus de coagulation, de réparation des tissus et des réactions inflammatoires, est capable de se lier aux mannoprotéines présentes à la surface de *Candida albicans*. Les molécules fongiques responsables de cette interaction sont trois mannoprotéines de masse moléculaire de 60, 68 et supérieure à 200 KDa localisées principalement à la surface des tubes de germination [17]. Cette fixation est spécifique et réversible avec une constante d'affinité élevée de $5,2 \times 10^{-8}$ molaire [17].

Les sites de liaison au fibrinogène sont localisés sur le fragment D et les chaînes β , capables de reconnaître aussi la laminine, les matières plastiques et le fragment de dégradation du complément *C3d*.

Le fibrinogène se dispose tout autour de la cellule fongique lui conférant ainsi un camouflage face au système immunitaire de l'hôte [6] [17].

2.1.1.3 Les protéines localisées dans la matrice endothéliale cellulaire

La fibronectine, protéine retrouvée sur la membrane basale ou à la surface de certaines cellules, se fixe à la surface des glycoprotéines de *Candida albicans*. Sa fixation nécessite la présence d'une séquence *RGD* (arginine-glutamine-aspartate). Son expression est plus importante à la surface des tubes de germination et augmente en présence d'hémoglobine. Les conséquences de la fixation de fibronectine sur les cellules de *Candida* pourraient être similaires à celles observées pour le fibrinogène, à savoir le camouflage des cellules fongiques face au système immunitaire de l'hôte [17].

2.1.1.4 La laminine

Les récepteurs à la laminine sont également décrits à la surface de *Candida albicans*. C'est une fixation spécifique et réversible dont la constante d'affinité est élevée. Cette interaction fait intervenir les mêmes mannoprotéines impliquées dans la liaison au fibrinogène [17].

2.1.1.5 Les protéinases

Candida albicans possède une famille de dix gènes codant pour des protéases aspartiques sécrétées (*Saps*) retrouvées dans le processus infectieux. *Sap1*, *Sap2*, et *Sap3* jouent un rôle dans le processus d'adhérence et d'invasion de la peau et des muqueuses. Elles sont utilisées dans les premières étapes de pénétration et dans l'induction de dommages tissulaires. Le mécanisme de ces protéases dans l'adhérence reste inconnu. Il semblerait que ces protéinases endommageraient les membranes des cellules « hôte » par digestion ainsi que des cellules de l'immunité afin de faciliter l'adhérence et l'invasion tissulaire [45].

2.1.2 Les interactions non spécifiques

La surface de la cellule de *Candida albicans* est hydrophobe. Les cellules de *Candida albicans* peuvent se lier entre elles à la surface par des liaisons non covalentes ou faibles pour former un biofilm.

Figure 13. Formation d'un biofilm par *Candida albicans*. [81]



Les biofilms sont des communautés de microorganismes qui se développent en association avec une surface. Ils constituent un environnement protégé au sein duquel les microorganismes adoptent une physiologie particulière. Dans le cas des levures pathogènes telles que *Candida albicans*, la formation de biofilms a été observée sur différents implants médicaux (prothèses, cathéters) et est responsable de certaines pathologies. Les levures présentes au sein du biofilm développent une

résistance accrue aux antifongiques et peuvent constituer une source de ré-infection après le traitement apparemment efficace d'une candidémie [12] [16][81].

2.2 Facteurs d'adaptation et de virulence de *Candida albicans*

Candida albicans a la particularité d'avoir une variabilité génétique et phénotypique. La relation entre la variabilité de la levure et son pouvoir pathogène a bien été établie [12].

La variabilité génétique s'exprime par la traduction d'un code génétique différent. En effet, chez *Candida albicans*, le codon *CUG* est traduit en sérine au lieu d'une leucine. Cette modification de traduction empêche l'utilisation de vecteurs chez *Candida albicans* et favorise sa survie dans des conditions difficiles [24].

La variabilité morphologique est très importante chez *Candida albicans*. Celui-ci possède plusieurs stades : la blastospore, le pseudomycélium, le tube germinatif, le mycélium et la chlamyospore. Tous ces différents stades sont entourés d'une paroi dont la composition et l'épaisseur protègent les *Candida* contre certaines enzymes protéolytiques, et contre des variations de pH et de température. Le passage d'une forme à une autre est déclenché par une sensibilité aux modifications de l'environnement [25]. Selon les tissus et les organes, on observe la présence des formes préférentielles : par exemple, les blastospores sont retrouvées à l'état commensal et à l'état pathogène dans l'intestin. La prolifération de *Candida albicans* peut se faire sous cette forme ou par l'évolution vers la formation de tubes germinatifs. À l'inverse, dans les tissus ou les organes, on retrouve préférentiellement la forme mycélienne. Etant plus hydrophobe, elle est plus adhérente aux constituants de l'hôte notamment dans les zones fragiles ou les petites lésions [31] [70]. Certaines protéines, comme *Hyr1* (hyphally regulated protein 1) s'expriment spécifiquement sur la forme mycélienne. Elles jouent un rôle structural dans l'architecture de la paroi des tubes de germination [6].

De nombreuses études à l'aide d'anticorps monoclonaux ont démontré la grande variabilité antigénique au sein du genre *Candida*. Ces études ont permis de développer des techniques d'identification après isolement selon des techniques d'agglutination. On peut citer alors quelques anticorps spécifiques d'une espèce ou d'une forme donnée :

- x Anticorps 3H8 reconnaît un antigène présent uniquement sur la paroi de *Candida albicans* et *Candida dubliniensis* [17]
- x Anticorps 12F7 reconnaît un antigène localisé sur les blastospores de *Candida dubliniensis* [17]

Au sein même d'une espèce, on peut retrouver une variabilité antigénique : par exemple, l'anticorps monoclonal B9E ne reconnaît que certaines souches de *Candida albicans* [17]

Cette variabilité antigénique joue un rôle essentiel dans le passage à la pathogénicité puisqu'elle est associée à des modifications d'adhérence et d'hydrophobicité de surface.

2.3 Les différents mécanismes de défense de l'hôte

2.3.1 Immunité non spécifique : réponse innée

Le premier mécanisme de défense de l'hôte contre les levures repose sur la mise en place de la réponse immunitaire non spécifique [4][53]. Elle est immédiatement déclenchée par la pénétration de microorganismes dans les muqueuses. L'immunité non spécifique se caractérise par la présence de barrières naturelles de défense, par le recrutement de cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles et monocytes, macrophages) et par l'activation du complément. Aucune exposition préalable n'est nécessaire pour engendrer une réponse effective. Dans les macrophages, l'élément pathogène est détruit dans le phagosome et les composants pathogènes sont présentés par des cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T pour activer la réponse spécifique [53].

Elle repose principalement sur trois moyens de défense.

2.3.1.1 La barrière cutanée

La peau est le premier obstacle rencontré par un agent pathogène provenant de l'extérieur. La peau saine et intacte est imperméable à la plupart des microorganismes. Un germe pourra pénétrer dans l'organisme s'il trouve une porte d'entrée (plaie ou cathétérisme). Certaines levures de ce genre ne sont pas des commensales de la peau, c'est le cas de *Candida albicans*. Sa présence sur des lésions cutanées signe une candidose cutanée.

2.3.1.2 La barrière muqueuse

Les principaux sites sont le naso-pharynx, l'intestin, les poumons, et les voies génito-urinaires. Ils sont protégés par divers mécanismes faisant intervenir la flore endogène, le suc gastrique, le pH acide, les sécrétions enzymatiques, et l'écoulement des sécrétions.

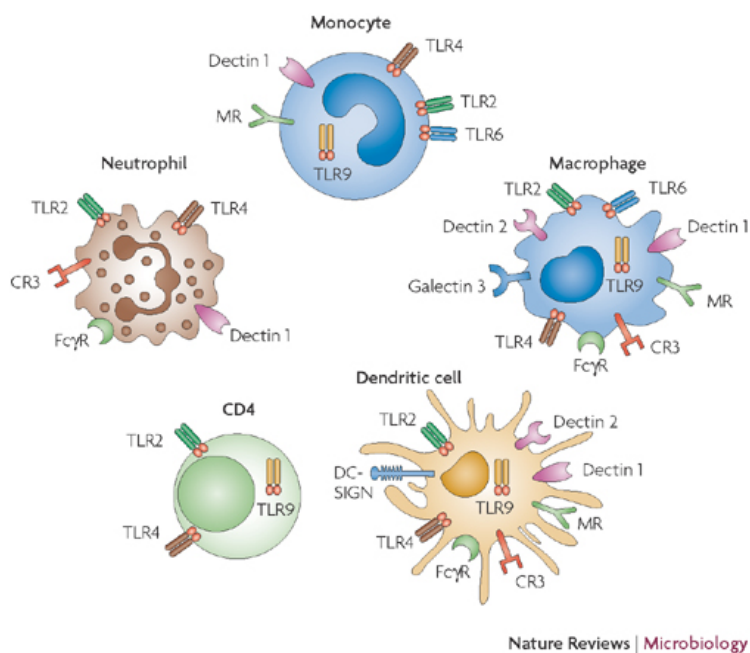
2.3.1.3 La réaction inflammatoire

Elle se déclenche lorsqu'un agent étranger réussit à franchir les barrières précédentes et pénètre dans le tissu conjonctif. Elle se caractérise par une vasodilatation entraînant un appel de sang vers la région agressée et par un afflux des cellules phagocytaires, une augmentation de la perméabilité vasculaire favorisant la migration hors des vaisseaux des différentes cellules sanguines (polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, monocytes-macrophages et lymphocytes). Les macrophages et les polynucléaires neutrophiles vont assurer la phagocytose des éléments étrangers et des cellules lésées.

Ces cellules phagocytaires sécrètent des médiateurs chimiques, les cytokines, permettant la modulation des réponses immunitaires dont le but étant la destruction des *Candida*.

Les cytokines inflammatoires (Interleukine-1, interleukine-6, Tumor Necrosis factor, Interféron γ) sont des médiateurs de la phase aiguë de la réponse innée [53] [69].

Figure 14. Les différents types de cellules impliquées dans l'immunité non spécifiques. [53]



a) Les polynucléaires neutrophiles (PNN)

Les polynucléaires neutrophiles constituent la première ligne de défense des muqueuses contre les *Candida*. Ils ont un rôle crucial dans l'initiation de l'immunité cellulaire et humorale. Ils sécrètent des médiateurs solubles tels que *IL-1*, *IL-6* ou *TNF-α* [65].

Les PNN sont dotés de nombreuses propriétés dont :

- ✓ Limitation de la colonisation tissulaire
- ✓ Protection contre la dissémination des levures endogènes
- ✓ Activité fongistatique Zn^{2+} dépendante caractéristique des PNN en bloquant la filamentation des *Candida*
- ✓ Modification de la composition de la cellule fongique lors de l'interaction *Candida*-PNN
- ✓ Activité fongicide dose-dépendante grâce à l'expression à leur surface des récepteurs β pour IL-2 médiée par le relargage de lactoferrine
- ✓ Relargage par les PNN morts d'une protéine inhibant la croissance des *Candida*

b) Les macrophages

Les macrophages font partie des premières cellules capables de neutraliser les cellules fongiques dès l'adhérence. Deux types de récepteurs membranaires permettent l'interaction entre les macrophages et *Candida albicans* [17] :

- ✓ Macrophage Mannose Receptor (*MMR*) : reconnaissance des groupements mannose
- ✓ Protéine 32 kDa correspondant à la galectine 3 : affinité pour les β -1,2 oligomannosides

Ces récepteurs permettent l'internalisation de la levure. Toutefois, la lyse de la cellule fongique est altérée par l'action physique du tube germinatif qui transperce le phagosome puis la membrane du macrophage.

Les macrophages sont activés par les levures elles mêmes, les mannanes et les mannoprotéines ou encore par les β -1,2 oligomannosides.

c) Les cellules Natural Killer (NK)

Les cellules NK contribuent à la production d'IFN- γ , mais n'ont pas un rôle dominant dans le développement de la réponse spécifique aux levures. L'activité de ces cellules est stimulée par la présence de *Candida* [17].

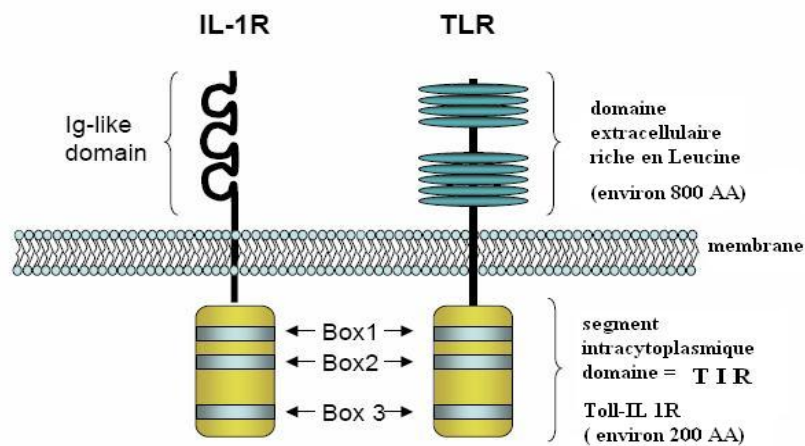
d) Récepteurs spécifiques de l'immunité non spécifique

Les *Candida* sont reconnus par les cellules de l'hôte parce qu'ils expriment à leur surface des motifs moléculaires propres regroupés sous le terme de Pathogen-Associated Molecular Patterns (*PAMP*), tels que les mannanes, les lipopolysaccharides, les peptidoglycanes et les acides téchoïques. Ils sont présents à la fois sur les formes pathogènes et non pathogènes, et ne sont donc en aucun cas un facteur de pathogénicité [54]. Les *PAMP* sont reconnus par des récepteurs exprimés par différentes cellules (cellules dendritiques, cellules de Langerhans, cellules épithéliales ou endothéliales, monocytes, macrophages,...). Ces récepteurs sont des protéines transmembranaires similaires aux récepteurs de l'*IL-1* et sont appelés Toll-like Receptor (*TLR*) [4]. Chaque *TLR* présente un domaine extracellulaire constitué de séquences répétées riches en leucine participant à la reconnaissance du ligand et un domaine intracellulaire contenant une région appelée *Toll-IL-1R homology* (*TIR*) domain. Ce domaine *TIR* est une structure phylogénétiquement conservée, que

partagent les *TLR*, le domaine intracytoplasmique des récepteurs de l'*IL1* et de l'*IL-18*, ainsi que la protéine *MyD88*. Celle-ci est une protéine adaptatrice qui, après interaction avec les *TLR* par son propre domaine *TIR* carboxyterminal, active la transduction du signal liée à la fixation du ligand par le *TLR* [4][12][54].

Chez l'homme, 10 *TLR* ont été identifiés, reconnaissant des motifs bactériens, viraux ou fongiques. L'expression de ces récepteurs *TLR* est modulée par l'invasion fongique et les cytokines. La transduction du signal induit par un *TLR* conduit à une activation cellulaire qui se traduit par une maturation et une production de cytokines pro-inflammatoires.

Figure 15. Structure des *TLR*. [93]



D'autres récepteurs appelés C-type lectine-like Receptor (*CLR*), peuvent reconnaître les *PAMP*. Ce sont des lectines qui possèdent un domaine externe de reconnaissance des sucres dépendant du calcium. Elles sont capables d'activer la phagocytose mais aussi d'avoir une action synergique ou antagoniste de l'activation induite par les *TLR*, modulant ainsi l'activation des cellules présentatrices d'antigènes et du déclenchement de l'immunité spécifique [54].

2.3.1.4 Le complément

Le système du complément est constitué de neuf protéines annotées de C1 à C9. L'activation en cascade conduit à la formation d'un complexe d'attaque membranaire qui perfore la membrane et entraîne la lyse de la cellule. De plus, l'activation de la cascade complémentaire libère une opsonine (C3b) et des anaphylatoxines (C3a, C4a et C5a). *Candida albicans* possède à sa surface des adhésines spécifiques capables de se lier à C3b, ce qui peut expliquer l'échappement de certaines souches à ce mécanisme de défense [6][54].

2.3.2 Immunité spécifique

2.3.2.1 Lymphocytes *Th1* et *Th2*

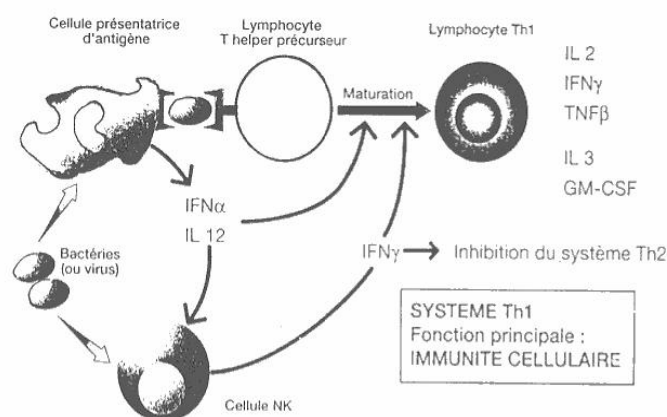
Les lymphocytes T se composent de lymphocytes CD4 helper, qui sécrètent des cytokines et de CD8, lymphocytes cytotoxiques tueurs [5].

Pour les lymphocytes CD4, on peut distinguer en fonction de leur profil de sécrétion de cytokines deux types de cellules :

- ✓ Les *Th1* (T helper de type 1) produisent de l'Interleukine 2 (*IL-2*) et de l'interféron gamma (*IFN-γ*). Ils sont impliqués dans l'activation des macrophages et dans la cytotoxicité à médiation cellulaire T [65].

Figure 16. Le système *Th1*.

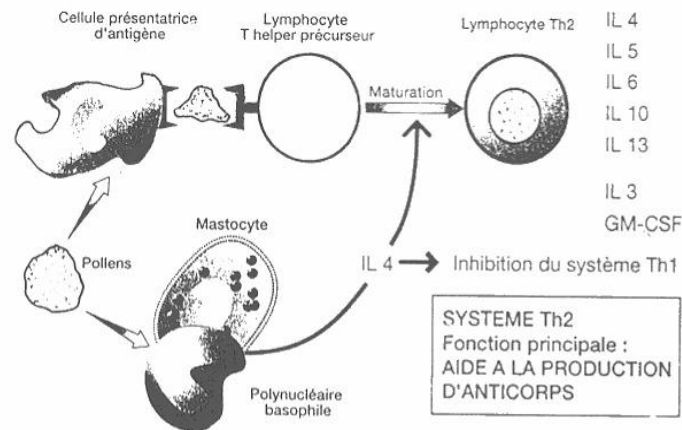
(<http://www.anne.decoستر.free.fr/immuno/dico/42th> consulté en Février 2009)



- ✓ Les *Th2* (T helper de type 2) produisent de l'Interleukine 4, 5, 6 et 10 et sont impliqués dans la production d'anticorps par les lymphocytes B dans l'immunité humorale [5].

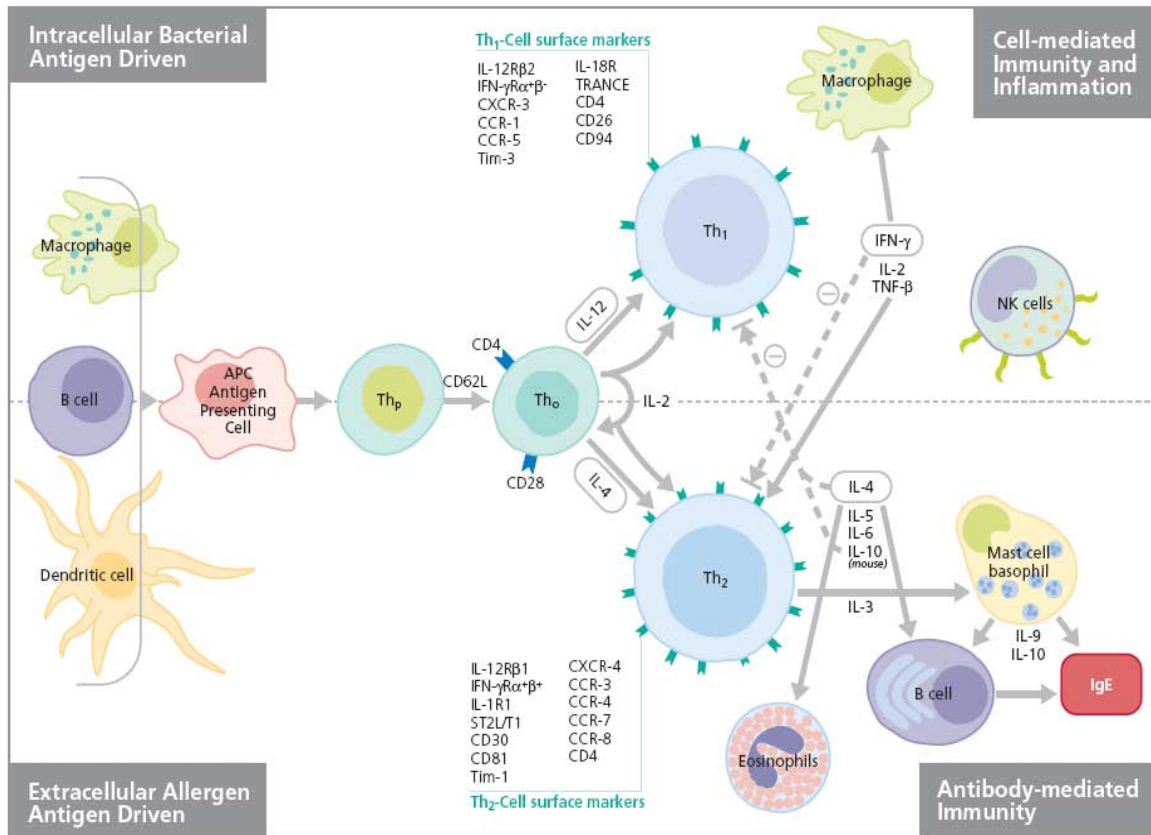
Figure 17. Le système *Th2*.

(<http://www.anne.decoستر.free.fr/immuno/dico/42th> consulté en Février 2009)



Ces deux types de cellules peuvent interagir entre elles : une sécrétion de *INF-γ* par *Th1* inhibe les cellules *Th2*, alors qu'une sécrétion d' *IL-10* par les *Th2* inhibe réciproquement les cellules *Th1*. Selon la nature commensale ou pathogène du *Candida*, l'état du patient et le type de candidose, on observe une influence complexe orientant plus vers un type de réponse *Th1* et/ou *Th2* médiée par leurs cytokines sécrétées [5].

Figure 18. *Th1* et *Th2*, balance, régulation et implication dans les infections fongiques. [88]



2.3.2.2 Rôles dans les déficits immunitaires

Les déficits immunitaires, principalement de l'immunité cellulaire, prédisposent à une candidose cutanéomuqueuse. En effet, le rôle important des lymphocytes CD4+ dans la protection contre les candidoses s'exprime par l'apparition précoce de candidoses cutanéomuqueuses chez les patients ayant un déficit en lymphocytes CD4+, par exemple chez les patients porteurs du virus VIH [5].

2.3.2.3 Les cytokines

Les cytokines sont des médiateurs de nature glycoprotéique. Dans le cadre d'une infection à *Candida*, elles sont sécrétées par les cellules phagocytaires et par les lymphocytes et induisent le déclenchement des réponses immunitaires.

Trois types de facteurs de stimulation sont répertoriés : granulocyte colony-stimulating factor (*G-CSF*), macrophage colony-stimulating factor (*M-CSF*), et granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (*GM-CSF*), ainsi que *IL-2*, *IFN- γ* et Tumor Necrosis Factor alpha (*TNF- α*). *GM-CSF* agirait de concert avec la myéloperoxydase des neutrophiles pour augmenter l'activité des macrophages [5].

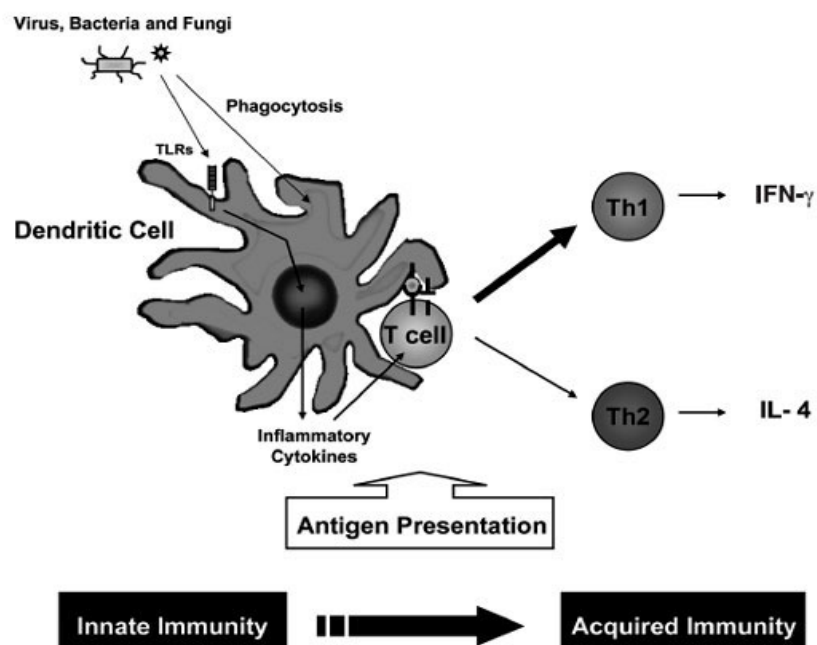
Tableau 8. Importance des cytokines dans l'organisation des défenses immunitaires.[5]

<i>Cytokines</i>	<i>Rôles de défense de l'hôte</i>
<i>IL-1</i>	Action sur les cellules endothéliales: - augmente l'expression des adhésines de surface - augmente la perméabilité
<i>IL-2</i>	Action sur les lymphocytes T activés et les cellules NK
<i>IL-3</i>	Action sur les macrophages: limitation du développement intracellulaire des <i>Candida</i>
<i>IL-8</i>	Effet chimiotactique sur les polynucléaires neutrophiles Augmentation de l'expression des molécules d'adhérence Activation du burst oxydatif et de la dégranulation
<i>IL-12 et IL-15</i>	Action sur les neutrophiles pour tuer les <i>Candida</i>
<i>IFN-γ</i>	Potentiale l'activité candidicide des macrophages Protège les cellules épithéliales de la dégradation par <i>Candida</i> Inhibe la formation de tubes de germination par une augmentation de la prostaglandine E2
<i>TNF-α</i>	Action sur les polynucléaires neutrophiles: - influence de leur migration, leur capacité d'adhérence, leur pouvoir toxique - favorisation du burst oxydatif et de la dégranulation

2.3.2.4 Résumé

La physiopathologie des candidoses qu'elles soient cutanéomuqueuses ou invasives dépend d'une interactivité entre le champignon et la cellule hôte. Une fois la cellule fongique reconnue par la cellule hôte, les réponses immunitaires se mettent en place. Le recrutement des cellules phagocytaires et la sécrétion de cytokines s'adaptent en fonction du type de cellule à éliminer. Une diminution, même minime, des facteurs de défense de l'hôte pourra entraîner une prolifération du champignon.

Figure 19. Défenses de l'organisme face à un champignon. [88]



Partie 2 : Les candidoses cutané-muqueuses

Les candidoses sont des affections cosmopolites provoquées par des levures appartenant au genre *Candida*. Ces levures sont incriminées dans plus de 80 % des levuroses [51]. Leur spectre clinique est varié, avec des atteintes superficielles (touchant les muqueuses respiratoires, digestives, et génitales), associées ou non selon le terrain aux atteintes plus profondes ou disséminées. Nous distinguerons les caractéristiques de ces infections fongiques et nous insisterons plus particulièrement sur les candidoses superficielles pour lesquelles le conseil pharmaceutique est le plus souvent sollicité.

3 . Définitions

3.1 Les candidoses superficielles

Les candidoses superficielles représentent les aspects cliniques les plus fréquemment rencontrés dans les infections à *Candida*. Elles se développent au niveau du revêtement cutané, des phanères et des muqueuses. De part la présence commensale des levures du genre *Candida* au niveau du tractus gastro-intestinal, la plupart des infections à *Candida* sont d'origine endogène et font suite à un déséquilibre de la flore ou à un déficit immunitaire. Bien qu'elles soient observées à tous les âges, l'incidence est nettement prépondérante chez les nourrissons et les personnes âgées [8] [58].

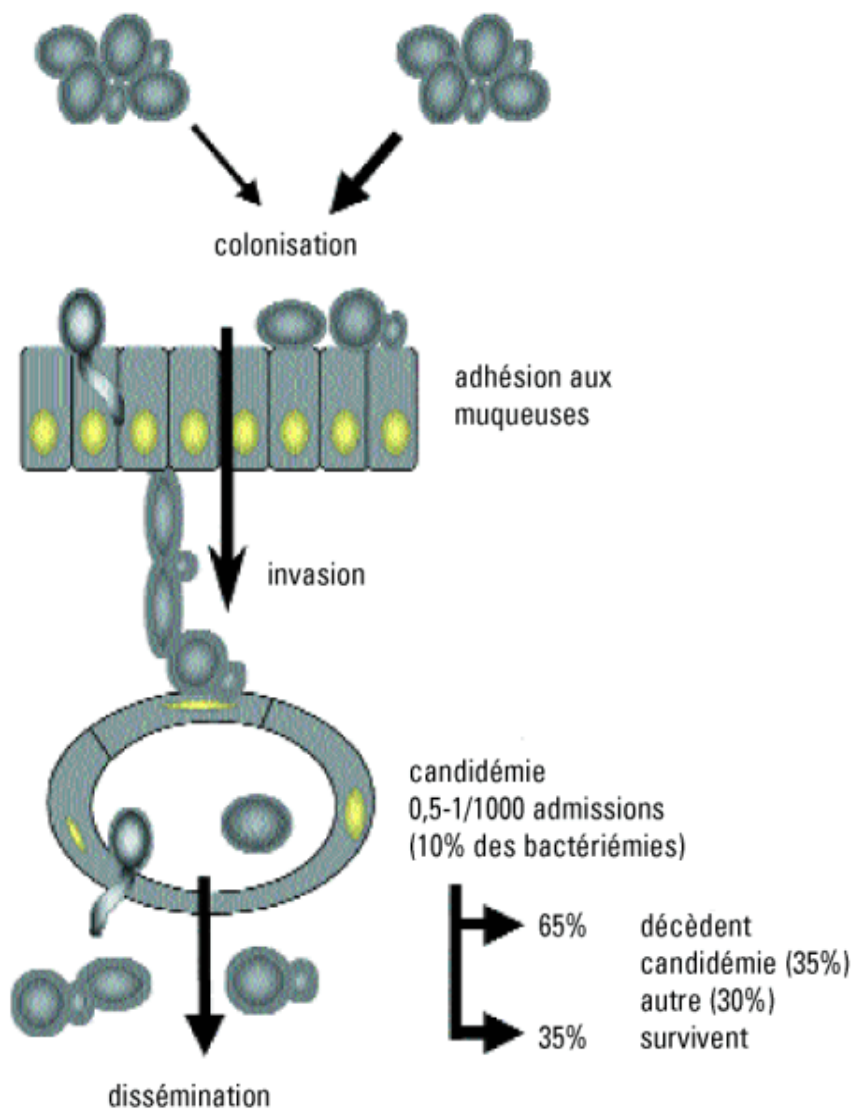
3.2 Les candidoses systémiques

Il s'agit souvent d'infections nosocomiales se développant chez les patients dont les défenses immunitaires sont amoindries ou présentant des conditions locales favorables au développement fongique. C'est le cas en particulier des patients hospitalisés dont l'immunité est affaiblie (grands brûlés, réanimation, transplantés, oncologie et néonatalogie) et lors de chirurgie digestive agressive. Elles sont observées également chez les héroïnomanes. Une candidose profonde est liée au développement des levures au sein d'un organe profond stérile. On parle alors de candidose systémique lorsque plusieurs sites profonds sont touchés ou lors d'une dissémination hématogène à *Candida*. Ces mycoses systémiques sont grevées d'une forte mortalité attribuable [50][74].

Il existe deux modes d'entrée principaux :

- ✓ Voie endogène : à partir d'un foyer digestif la plupart du temps. La dissémination se fait par le système porte et touche toutes les localisations digestives, le foie, la rate et plus rarement le poumon.
- ✓ Voie exogène : à partir d'un cathéter ou d'une prothèse. L'adhérence de la levure au cathéter induit sa colonisation et ensuite à partir d'un biofilm, la dissémination par voie sanguine. Les organes les plus souvent atteints sont le cœur, les reins, le foie et l'œil.

Figure 20. Pathogénicité des infections à *Candida*. [31]



Nous ne traiterons par la suite que les candidoses superficielles.

3.3 Les candidoses chroniques ou syndrome d'hypersensibilité aux levures du genre *Candida*

Les candidoses chroniques s'accompagnent de réactions aux toxines produites par les levures du genre *Candida* qui prolifèrent dans l'intestin. Cette multiplication anormalement importante est souvent consécutive à un traitement antibiotique qui modifie la flore bactérienne intestinale favorisant la croissance des levures [16].

Il s'agit d'une forme rare apparaissant plutôt chez l'enfant, caractérisée par des lésions étendues d'aspect granulomateux, localisées dans les régions labiales, buccales, cutanées et unguéales [61].

3.4 Agents pathogènes des candidoses cutanéomuqueuses

De nombreuses espèces appartenant au genre *Candida* sont responsables des candidoses superficielles. Le plus fréquemment en cause est *Candida albicans*.

Mais d'autres espèces impliquées en pathologie humaine sont aussi isolées des lésions superficielles [16][17][51]:

- x *Candida glabrata* : cette levure est un commensal des voies génito-urinaires et intestinales de l'homme. Elle représente 10 à 20 % des *Candida* d'intérêt médical. Son incidence augmente régulièrement ces dernières années du fait de l'utilisation empirique ou curative des antifongiques azolés et dont les effets fongicides ou fongistatiques se heurtent à sa résistance naturelle.
- x *Candida tropicalis* : c'est une espèce présente sur la peau saine et les muqueuses. Elle peut pénétrer dans l'organisme par l'intermédiaire de cathéters et être responsable des septicémies.

D'autres espèces émergent mais avec des incidences plus faibles:

- x *Candida parapsilosis*, commensal de la peau et des ongles.
- x *Candida kefyr*, issu principalement des produits laitiers fermentés.
- x *Candida krusei*, dont l'émergence est due à la résistance naturelle vis à vis du fluconazole.

4 . Épidémiologie des candidoses et facteurs de risques

L'épidémiologie des candidoses superficielles est moins analysée et documentée que celle des candidoses profondes [52][73]. Cependant, un certain nombre de caractéristiques peuvent être déterminées.

4.1 Epidémiologie des candidoses cutanéomuqueuses

Les candidoses sont présentes dans toutes les régions du globe, car elles sont essentiellement dues à la multiplication des levures présentes dans la flore commensale de l'homme [18].

L'épidémiologie des candidoses cutanéomuqueuses est mal connue et est basée sur des études anciennes. Aujourd'hui, la majorité des études épidémiologiques concernent les candidoses systémiques, incluses dans les infections nosocomiales, dont le taux de mortalité est élevé (40 à 60 %) [52] [73]. Les données épidémiologiques sont établies sur des critères précis : âge, sexe, maladies sous-jacentes, iatrogénie,...[29].

4.1.1 Les candidoses digestives

Les levures du genre *Candida* sont responsables de près de 90% des mycoses du tube digestif [17]. L'origine est bien souvent endogène, par le passage de l'état commensal à l'état pathogène des levures. *Candida albicans* reste l'agent étiologique majeur, bien que d'autres espèces comme *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, ou *Candida parapsilosis* soient aussi en cause [5]. Il est aussi exceptionnel de rencontrer une candidose digestive sans facteur déclenchant.

4.1.1.1 Les candidoses buccales

Les candidoses buccales sont très fréquentes, et apparaissent le plus souvent aux âges extrêmes de la vie (nouveau-né et sujet âgé). La cavité buccale est colonisée par des levures du genre *Candida* chez près de 48 % des sujets sains adultes [8]. Chez les nouveaux-nés, la prévalence du muguet buccal est de l'ordre de 5 à 7 % et s'explique par une immaturité du système immunitaire et un développement incomplet de la flore bactérienne digestive. La présence chez la mère d'une

candidose vaginale lors de l'accouchement augmente l'incidence de la candidose buccale jusqu'à un taux de 39 %. La colonisation est plus fréquente après 4 semaines de vie (79 %), mais peut être détectée dès la naissance (7 %) et elle augmente dès la première semaine (37 %)[8][19][49].

Chez l'adulte, la candidose buccale est observée avec une fréquence bien inférieure à celle de l'enfant en bas âge. Cependant, le tabac et une mauvaise hygiène buccale en augmentent considérablement l'incidence. Chez les personnes âgées, l'incidence rejoint celle de l'enfant en bas âge. Plusieurs facteurs peuvent en favoriser l'apparition [58][61]:

- ✓ l'hyposialie
- ✓ le port de prothèses dentaires
- ✓ la diminution de la hauteur inter-maxillaire
- ✓ le diabète mal équilibré
- ✓ la dénutrition ou l'alimentation trop riche en sucres
- ✓ la polymédication (médicaments psychotropes, antibiotiques,...)

4.1.1.2 Les candidoses oropharyngées

Les candidoses oropharyngées sont considérées comme la première cause d'infection fongique chez les patients VIH+. Plus de 80 % des patients atteints de SIDA développeront cette pathologie au cours de leur maladie [5]. Les candidoses oropharyngées sont souvent le premier signe de l'évolution de la maladie car la prolifération des levures est corrélée avec la décroissance du taux de lymphocytes CD4+, marqueurs de la progression de l'immunodéficience cellulaire.

Tableau 9. Facteurs locaux et généraux prédisposants aux candidoses buccales et oropharyngées.

[17]

<i>Facteurs locaux</i>	<i>Facteurs généraux</i>
- Prothèses dentaires	- Antibiothérapie à large spectre
- Mauvaise hygiène buccale et dentaire	- Agents cytotoxiques
- Corticoïdes locaux (inhalation)	- Maladies endocriniennes (Cushing, diabète, hypothyroïdie,)
- Xérostomie, hyposialie	- Cancers buccopharyngés
- Iatrogénie (antidépresseurs tricycliques, anticholinergiques)	- Infection VIH (CD4 < 500/mm ³)
- Syndrome de Gougerot-Sjögren	- Carences vitamine A, anémie
- Radiothérapie du cou et de la tête	- Tabagisme

4.1.1.3 Les espèces de *Candida* responsables des candidoses digestives

Candida albicans représente 38,1 % des souches isolées dans les candidoses digestives [5]. *Candida dubliniensis* est une espèce fréquemment rencontrée dans les candidoses oropharyngées chez les VIH+. Le taux d'incidence varie de 3 % chez les sujets VIH- asymptomatiques à 32 % chez les sujets VIH+ présentant des symptômes de candidose oropharyngée [17].

Candida glabrata, est une espèce émergente. Son rôle dans les candidoses oropharyngées est controversé mais il est indéniable dans les candidoses systémiques. Son incidence varie de 5 à 10 % dans les cas de candidoses oropharyngées chez VIH+ [5].

Les candidoses oropharyngées causées par *Candida tropicalis* sont relativement rares. En revanche, la colonisation par *Candida tropicalis* est fréquente. Environ 6 % des colonies isolées sur des patients VIH+ appartiennent à cette espèce [5]. Cet organisme est surtout pathogène chez les patients recevant une chimiothérapie dans le cadre d'une maladie hématologique [29].

Une colonisation orale par *Candida krusei* est fréquente, représentant approximativement 20 % des colonies isolées par culture chez le sujet VIH+. Cependant, une candidose oropharyngée causée uniquement par cette espèce est rare [5].

Tableau 10. Incidence des espèces de *Candida* isolés chez le VIH.[5] [17]

<i>Espèces</i>	<i>Pourcentage dans la population</i>
<i>Candida albicans</i>	38,1 %
<i>Candida dubliniensis</i>	3 % VIH- asymptomatiques 32 % VIH+ symptomatiques 11 % VIH+ pédiatrie
<i>Candida glabrata</i>	5 % à 10 % 30 % des patients > 80 ans jusqu'à 60 % si prothèses dentaires
<i>Candida tropicalis</i>	6 % VIH+
<i>Candida krusei</i>	20 % VIH+ rarement le seul responsable

4.1.2 Les candidoses vaginales

Les levures du genre *Candida* sont fréquemment isolées lors d'un prélèvement vaginal. En effet, 20 à 30% des femmes âgées entre 15 et 55 ans sont dites colonisées et asymptomatiques [61]. Plus de 70% d'entre elles présenteront au moins un épisode de candidose vaginale, et environ 5% seront sujettes à des récurrences [67]. Lors de la grossesse, l'incidence de la candidose vaginale atteint 10 % au cours du premier trimestre et peut être comprise entre 38 % et 55 % au cours troisième trimestre [34]. Elles sont rarement rencontrées chez les prépuberts et chez les femmes postménopausées car la susceptibilité des femmes à présenter une candidose vaginale dépend d'un taux élevé en oestrogènes. En effet, les hormones jouent un rôle crucial dans le développement des candidoses vaginales: la production de glycogène dans les tissus vaginaux en présence d'oestrogènes libère une source importante de carbone, ayant pour conséquence directe la croissance et l'adhérence sur l'épithélium vaginal des levures du genre *Candida*. De plus, les oestrogènes favorisent le développement de la forme mycélienne des levures capables de filamentation, et ces formes seraient plus impliquées dans la virulence des *Candida* [76].

4.1.2.1 Les espèces de *Candida* responsables de vaginites

La majorité des candidoses vaginales sont causées par *Candida albicans* (80 %), bien que les espèces *non albicans* soient isolées de plus en plus fréquemment [34].

Candida glabrata est la deuxième espèce la plus isolée (14,3 %), puis *Candida tropicalis* (8 %) et *Candida parapsilosis* (5,9 %). D'autres espèces comme *Candida krusei* (1,7 %), *Candida guilliermondii* (0,5 %) ou *Candida kefyr* (0,4 %) sont plus rarement en cause dans les infections fongiques [17].

Tableau 11. Incidence des espèces de levures du genre *Candida* isolées dans les candidoses vaginales.[17] [34]

<i>Espèces</i>	<i>Pourcentage de candidoses vaginales</i>
<i>Candida albicans</i>	80 %
<i>Candida glabrata</i>	14,3 %
<i>Candida tropicalis</i>	8 %
<i>Candida parapsilosis</i>	5,9 %
<i>Candida krusei</i>	1,7 %
<i>Candida guilliermondi</i>	0,5 %
<i>Candida kefyr</i>	0,4 %

4.1.2.2 Les facteurs de risques

Il existe deux groupes selon l'origine des candidoses vaginales : les candidoses secondaires et les candidoses récidivantes.

Les vulvovaginites secondaires sont souvent associées à une modification hormonale (grossesse, puberté, ménopause) ou à la prise antérieure de médicaments (antibiotiques, corticoïdes, immunosuppresseurs,...). Ces derniers ont pour conséquence de réduire la flore lactique, induisant la croissance des levures présentes à l'état commensal. De nombreux facteurs locaux peuvent aussi en être l'origine : toilettes vaginales excessives, vêtements trop serrés, savons acides ou rapports sexuels brutaux. Cependant, un grand nombre de ces vaginites ont encore une origine inconnue.

Les candidoses vaginales récidivantes (plus de 4 épisodes/an) sont observées en général chez des patientes présentant un terrain particulier : diabète non équilibré, traitement substitutif hormonal,

traitement immunosuppresseur ou encore SIDA. La vaginite à *Candida* peut d'ailleurs être l'un des premiers signes cliniques d'une infection à VIH [77].

Tableau 12. Facteurs favorables au développement d'une vaginite à *Candida*.

<i>Facteurs locaux</i>	<i>Facteurs généraux</i>
– Port de vêtements trop serrés	– Période prémenstruelle
– Produits d'hygiène intime trop acides	– Contraception oestroprogestative
– Mauvaise hygiène corporelle, douches vaginales	– Diabète mal équilibré
– Tampons vaginaux	– Infections (VIH, MST)
– Partenaires contaminés, MST	– Antibiotiques à large spectre
– Rapports sexuels brutaux	– Iatrogénie (immunosuppresseurs)

4.1.3 Les candidoses cutanées

Une recrudescence des mycoses cutanées est apparue ces dernières années [69]. Cette évolution s'explique par la conjonction des différents facteurs intervenant dans la société moderne, soit en favorisant le contact avec les mycètes de l'environnement extérieur, soit en augmentant le passage à la pathogénicité des mycètes jusqu'alors saprophytes. En effet, les modes de vie ont quelque peu évolué, entraînant le développement des champignons opportunistes : sport en collectivité, piscines et bains bouillonnants, voyages...[35]. En ce qui concerne la flore commensale, la survenue de maladies auto-immunes, l'augmentation des cas de SIDA et de cancers, ont favorisé le déséquilibre hôte-parasite permettant la colonisation anormalement importante par les mycètes [69].

4.1.3.1 Les espèces de *Candida*

Les candidoses cutanées sont majoritairement dues à *Candida albicans*. Or, *Candida albicans* est agent commensal de la flore digestive, et n'est jamais retrouvé normalement sur la

peau, qui ne constitue pas sa niche écologique. Sa présence en quantité est donc anormale et signe le plus souvent une candidose cutanée. La recherche d'un foyer digestif ou vaginal à l'origine de ce développement cutané est alors indispensable pour assurer un traitement complet de ce déséquilibre et éviter les récurrences.

D'autres espèces comme *Candida parapsilosis*, ou *Candida tropicalis* ont aussi été mises en évidence mais elles restent rares. Cependant, *Candida glabrata* est apparue récemment comme une espèce émergente, et est considérée comme le deuxième agent responsable de candidoses superficielles [69].

4.1.3.2 Les facteurs de risques

Les candidoses cutanées sont favorisées par de nombreux facteurs. Les principaux déséquilibres cutanés facilitant la prolifération locale des *Candida* sont l'humidité et la macération (grands plis chez les obèses, port de bottes ou de vêtements trop serrés), les micro traumatismes, micro plaies et irritations locales, les contacts prolongés avec l'eau, les produits détergents ou le sucre, et le diabète. Les zones atteintes sont les plis inguinaux, sous-mammaires, le sillon interfessier et les espaces interdigitaux des mains et des pieds. (intertrigo mains 40%, pieds 10 %) [17].

4.1.4 Les candidoses urinaires

Les candiduries sont très rarement mises en évidence dans la population générale. Seulement 1 à 2 % des patients consultant en ville présentent une candidurie, dont la majorité est composée de diabétiques ou de personnes traitées par antibiotiques dans les jours précédents. A l'opposé, l'incidence des candidoses urinaires a considérablement augmenté parmi les personnes hospitalisées: 8 à 26,5 % des infections urinaires liées à un cathéter ou à une sonde vésicale sont causées par des levures. La prévalence indique une prédominance de cette localisation dans les unités de soins intensifs [41] [74].

4.1.4.1 Les espèces de *Candida*

Candida albicans est la levure la plus fréquemment isolée (soit 50 % des cas), suivie par *Candida glabrata* (environ 13 % des cas). Les espèces *non albicans* sont bien représentées et dans

plus de 10 % des cas, plusieurs espèces de *Candida* sont isolées simultanément [17].

4.1.4.2 Les facteurs de risques

Le diabète sucré prédispose aux candiduries :

- x en augmentant la colonisation par *Candida* des zones vulvaires chez la femme
- x en accentuant la croissance de ces levures urinaires en présence de glycosurie
- x en diminuant la résistance de l'hôte à l'invasion par ce pathogène
- x en altérant l'activité phagocytaire
- x en favorisant la stase urinaire dans la vessie

Une étude a montré que 14 % des patients atteints de candidose urinaire étaient diabétiques alors que l'incidence de la candidurie n'était que de 1,7 % chez tous les autres patients hospitalisés [41].

Il semble que la plupart des candidoses urinaires soient précédées par une bactériurie. L'utilisation d'une antibiothérapie à large spectre augmente considérablement la colonisation du tractus intestinal par les levures, en altérant la flore bactérienne endogène. D'autres facteurs de risques ont été évoqués :

- x la durée d'hospitalisation
- x les âges extrêmes de la vie
- x le sexe féminin
- x les thérapies immunosuppressives
- x les sujets immunodéprimés ou neutropéniques
- x les hémopathies malignes et les maladies auto-immunes
- x les anomalies fonctionnelles ou anatomiques de l'appareil urinaire (tumeurs, lithiase,...)
- x les cathéters intravésicaux
- x la radiothérapie
- x la tuberculose urogénitale

4.1.5 Les onychomycoses

Les onychomycoses sont dues à trois types d'agents pathogènes : les dermatophytes, les levures et les moisissures. Bien que les dermatophytes soient très majoritaires, les onychomycoses à *Candida* représentent 50 % des pathologies de l'ongle [35]. La prévalence globale est de 20 % avec une incidence de 2,7 % à 13,8 % de la population générale en France [37]. Dans la grande majorité des cas, les onychomycoses à *Candida* touchent les ongles des doigts. En revanche, les atteintes des orteils sont rarement observées et les *Candida* seraient en cause dans seulement 8 % des cas [37].

4.1.5.1 Les espèces de *Candida* responsables des onychomycoses

Les espèces rencontrées sont *Candida parapsilosis* (34 à 66,7 %) car il est présent dans la flore commensale de la peau, puis *Candida albicans* (16,7-34,4 %) [17].

4.1.5.2 Les facteurs de risques

Les onychomycoses des doigts touchent principalement la femme, concernant l'ongle du majeur et du pouce, dont l'origine est souvent une colonisation initiale par la flore intestinale ou vaginale. La responsabilité des travaux manuels (ménage, boulangerie, confiserie), d'un contact prolongé avec un environnement humide, ou le port régulier de gants semblent en être la source. D'autres causes peuvent être évoquées :

- x Diabète sucré
- x Syndrome de Raynaud
- x Engelures
- x Déficits endocriniens
- x Déficits immunitaires (VIH)
- x Tumeurs malignes
- x Autocontamination (atteinte concomitante vaginale ou digestive)
- x Contact avec des substances sucrées ou agressives (détergents, médicaments)
- x Professions à risques (boulangers, ménagères, confiseurs, infirmières,....)

Les onychomycoses des orteils dues au genre *Candida* sont retrouvés en proportion faible (1 à 8 %). Les facteurs de risques sont liés à des pathologies associées telles que le diabète, une maladie vasculaire ou une hypertension artérielle [17][37].

5 . Aspects cliniques des candidoses cutané-muqueuses

5.1 Les candidoses des muqueuses

5.1.1 Les candidoses digestives

Ce sont les candidoses les plus fréquentes. Tous les âges et les états de santé sont concernés, mais l'incidence est plus élevée chez les sujets immunodéprimés (infection VIH, cancer, tumeurs et lymphomes) [58].

Les candidoses digestives (oropharyngées, œsophagiennes, gastriques et intestinales) sont pratiquement toujours d'origine endogène. Les levures du genre *Candida* et en particulier l'espèce *Candida albicans* en sont les principaux agents.

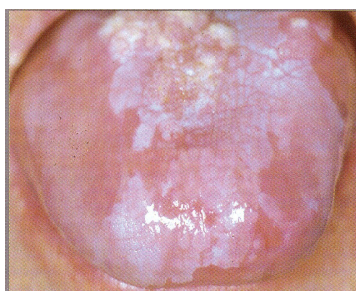
5.1.1.1 Les différentes candidoses buccales

a) Les candidoses oropharyngées : le muguet

La caractéristique principale du muguet buccal est la présence de granulations blanchâtres, pseudomembraneuses, à aspect de lait caillé, qui tapissent la langue, la face interne des joues et éventuellement toute la muqueuse buccale. Il peut s'étendre sur le voile du palais, la luette et le pharynx. Le plus souvent, ce dépôt blanchâtre noircit avec le temps. On découvre sous de fausses membranes recouvrant l'ensemble de la cavité buccale, une muqueuse érythémateuse parfois sanguinolente associée à des douleurs à la déglutition [5][8].

Observé à tous les âges de la vie, on le retrouve préférentiellement chez les nourrissons et les personnes âgées. Le développement des candidoses oropharyngées est facilité par le port d'appareils dentaires ou de prothèses, et chez les individus présentant une baisse des défenses immunitaires (VIH+).

Figure 21. Muguet buccal chez un VIH+ et chez un nourrisson. [85]



b) La candidose atrophique

La principale caractéristique de cette candidose est sa couleur. Elle peut varier de rouge vif à rose pâle. Ses localisations habituelles se trouvent au niveau du palais, du dos de la langue, ou en plaque au niveau de la muqueuse buccale. La langue est souvent luisante, douloureuse (brûlures et paresthésies) et décapillée. La candidose atrophique peut être isolée ou secondaire à un muguet buccal. On la retrouve aussi bien chez le vieillard que chez les patients atteints du VIH [17][35][56].

c) La candidose pseudotumorale

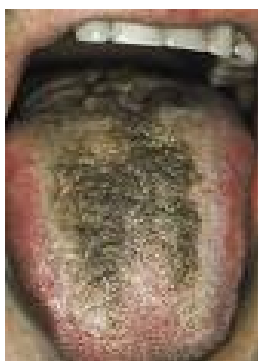
Ce type de candidose a une localisation au niveau postérieur de la muqueuse buccale, les amygdales, le voile du palais et la langue. Elle se traduit par des plaques blanchâtres et rugueuses, plus ou moins sèches.

Ces candidoses sont fréquentes chez les gros fumeurs surtout si la localisation s'étend jusque dans la commissure labiale [17][35][56].

d) La langue noire villeuse

La langue est de couleur noire à marron avec un allongement des papilles linguales, expliquant le caractère villeux ou chevelu. Ces papilles sont agglomérées par un enduit mucopolysaccharidique issu de la salive. La couleur noire serait due à une oxydation ou à un caractère chromogène de certaines bactéries qui colonisent la cavité buccale. L'étiologie est mal connue, il semble que la langue soit colonisée par de nombreux organismes dont des levures (*Candida albicans*). La survenue d'une langue noire serait souvent due à une mauvaise hygiène buccale, à l'alcool et au tabac ainsi qu'à des pathologies digestives. Elle peut également être secondaire à une antibiothérapie [17][35][56].

Figure 22. Langue noire villeuse. [85]

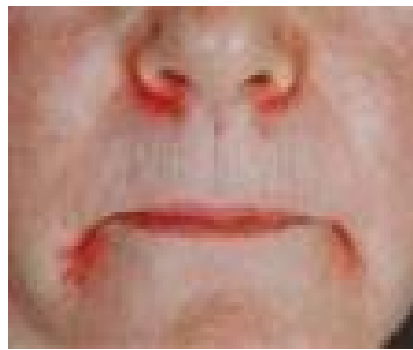


e) La candidose de la commissure labiale : la perlèche

Cette lésion est caractérisée par une fissuration au niveau des commissures labiales. Elle est bilatérale et forme une croûte blanche qui rend difficile l'ouverture de la bouche. Elle peut être associée à un muguet buccal.

Ce type de lésions est fréquent chez les sujets anémiés, ayant une perte ou un déficit vitaminique et chez les personnes âgées. Elle fait souvent suite à une xérostomie, fréquente chez les personnes âgées. Le manque de salive permet la prolifération des levures et des bactéries qui colonisent toute la cavité buccale [17][35][56].

Figure 23. La perlèche chez une personne âgée. [85]

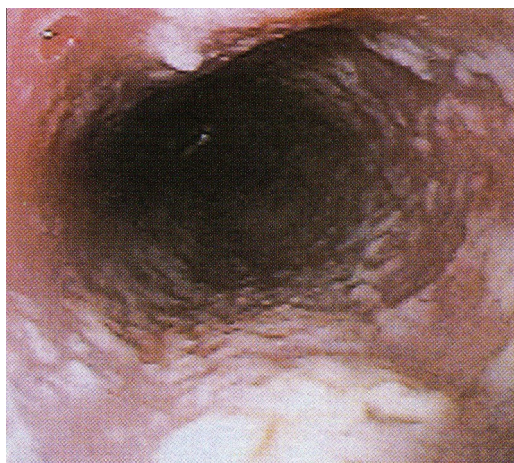


f) La candidose œsophagienne

Seul l'examen endoscopique peut mettre en évidence une candidose œsophagienne. En effet, il révèle des plaques blanchâtres reposant sur une muqueuse très inflammatoire.

L'examen endoscopique est envisagé lorsque le patient se plaint de dysphagie douloureuse, et des brûlures rétrosternales associées ou non à un muguet buccal. On la retrouve rarement chez le patient non immunodéprimé, mais elle peut être observée chez le diabétique ou après une antibiothérapie à large spectre. Elle est cependant fréquente chez les patients VIH+ [17][26][35][56].

Figure 24. Lumière oesophagienne tapissée de *Candida albicans*.[\[26\]](#)



g) La candidose gastro-intestinale

Elle se traduit par un syndrome intestinal associant diarrhées (selles abondantes, liquides et inodores), flatulences, crampes abdominales. Elle est envisagée chez l'adulte comme chez l'enfant à la suite d'une antibiothérapie même de courte durée [\[35\]](#)[\[56\]](#).

h) La candidose anale ou anite candidosique

Elle provoque un prurit, avec une sensation de brûlure au passage des selles. Elle est toujours associée à une candidose digestive ou vaginale [\[35\]](#)[\[56\]](#).

5.1.2 Les candidoses génito-urinaires

Les mycoses génito-urinaires sont des infections principalement féminines, surtout de la femme jeune en période d'activité génitale. Les seules levures responsables sont du genre *Candida*, et *Candida albicans* est de loin l'espèce la plus impliquée puisqu'elle représente 80 à 90 % des espèces responsables[\[17\]](#).

5.1.2.1 La vulvo-vaginite à *Candida*

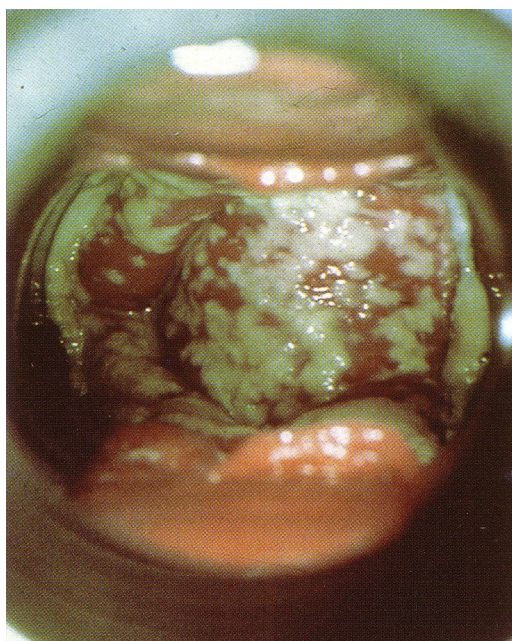
La vulvo-vaginite à *Candida* est de loin la plus fréquente manifestation de candidose génitale. Les levures du genre *Candida* sont commensales de la flore vaginale, et colonisent 25 % des femmes [77]. Les conditions d'un déséquilibre de la flore vaginale sont nombreuses (facteurs endogènes : grossesse, iatrogénie, hygiène,...) et sont presque toujours à l'origine du passage de la levure à l'état pathogène [61].

Les symptômes sont peu spécifiques : ce sont des leucorrhées abondantes, blanches, épaisses et grumeleuses à aspect de lait caillé. Ils peuvent être minimales voir absents. Ils s'accompagnent souvent de prurit, de sécheresse vaginale, d'irritations et de brûlures vulvaires, de dysurie et de dyspareunie. Ils sont préférentiellement observés en période pré-menstruelle et diminuent après les règles. La vulvo-vaginite peut s'étendre à la partie péri-anale et provoquer un intertrigo péri-anal ou anal [17][35][48].

Il existe plusieurs formes cliniques de candidoses vaginales [48]:

- ✓ **Candidose vaginale aiguë** (pseudomembraneuse ou érythémateuse) : premier épisode de candidose vaginale
- ✓ **Candidose vaginale chronique récurrente** : récurrence d'un épisode de candidose vaginale
- ✓ **Candidose vaginale chronique persistant**
- ✓ **Surinfection candidosique vaginale** : associée à une affection sous-jacente de la muqueuse comme une pemphigoïde, un lichen plan ou un syndrome de Behçet.

Figure 25. Leucorrhée blanche dans la vaginite à *Candida*. [26]

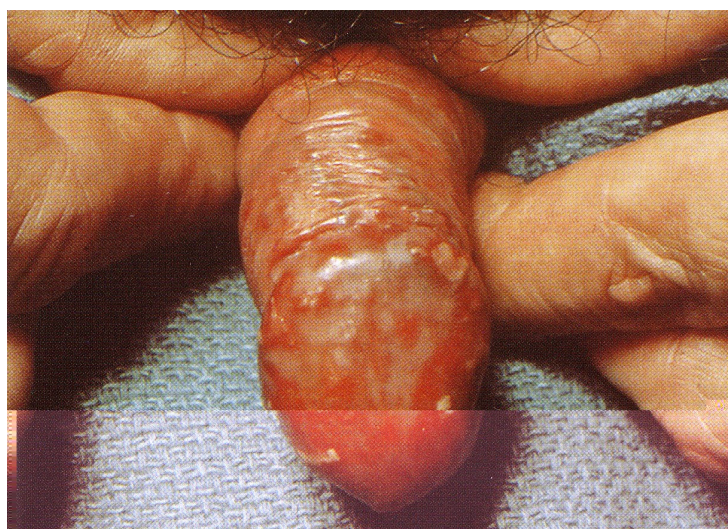


5.1.2.2 La balanite et la balano-posthite à *Candida*

L'atteinte génitale chez l'homme est beaucoup plus rare. Les symptômes sont un érythème prurigineux du gland avec de discrètes érosions superficielles blanches à jaunes. L'infection commence au sillon balano-préputial puis s'étend jusqu'au gland et au prépuce. Elle est souvent associée à une urétrite [48].

La balanite doit faire l'objet d'une recherche de diabète ou d'une vaginite chez la partenaire.

Figure 26. Balano-posthite à *Candida*. [26]



5.1.2.3 La candidose urinaire ou urétrite à *Candida*

Les candidoses urinaires sont fréquentes en milieu hospitalier (>8 %) et peuvent être le reflet d'autres pathologies : cystites, infections rénales, dissémination hémotogène de levures [17] [41].

Cliniquement, on retrouve les mêmes signes que pour une cystite bactérienne : dysurie, brûlures mictionnelles, polyakiurie.

La présence d'une masse ronde ou boule fongique peut se rencontrer au niveau du bassinot, de l'uretère et de la vessie. Ce sont des lésions rares associées à des symptômes de pyélonéphrite (fièvre, frissons et douleurs lombaires) avec la présence de levures dans les urines [15].

Les patients porteurs d'une sonde à demeure, les femmes atteintes d'une candidose vaginale ou encore une stase urinaire ou une lithiase vésicale sont des facteurs favorisant la colonisation par les levures [41].

5.2 Les candidoses cutanées

5.2.1 Les candidoses cutanées et unguéales

Les candidoses cutanées et unguéales sont localisées essentiellement au niveau des plis du corps et sont favorisées par la macération, l'humidité et les microtraumatismes. Elles sont très fréquentes chez les personnes en surcharge pondérale et diabétiques [16][48].

5.2.1.1 L'intertrigo à *Candida*

Les candidoses cutanées se caractérisent par la présence d'un intertrigo, lésion érythémateuse débutant au fond des plis cutanés, qui finit par suinter et entraîner un prurit. L'intertrigo s'étend de manière symétrique, de part et d'autre du pli cutané, et est délimité par une petite collerette blanche. Il peut faire suite à une candidose digestive ou vaginale. Les lésions peuvent être au préalable provoquées par un dermatophyte [48].

On distingue deux types d'intertrigos :

a) L'intertrigo des grands plis

Les localisations sont les suivantes : plis inguinaux, axillaires, abdominaux, sous-mammaires, interfessiers [17].

Il est caractéristique d'une personne obèse.

Figure 27. Intertrigo candidosique des grands plis.[26]



Chez le nourrisson en pleine santé, l'érythème fessier à *Candida* est courant entre le deuxième et le quatrième mois de vie. *Candida albicans* est présent dans 90 % des échantillons de selles [17]. L'atteinte cutanée se manifeste par une lésion inflammatoire de la peau associée à des douleurs. La présence de pustules satellites et la mise en culture permet de confirmer le diagnostic [61]. La dermite fessière des personnes âgées grabataires ou incontinents résulte du même processus que précédemment, à partir d'une contamination fécale riche en levures.

Figure 28. Candidose du siège chez le nourrisson.[26]



b) L'intertrigo des petits plis

Il est caractérisé par sa localisation interdigitale (doigts et orteils). On le rencontre surtout chez des sujets sains dont les mains ou les pieds sont continuellement en contact avec l'humidité, après un séjour prolongé dans l'eau (coiffeurs, ménagères, maître-nageur...), ou soumis à de microtraumatismes d'origine mécanique [48][56]. Tout cela entraîne un ramollissement de la couche cornée de la peau, les lésions sont blanches sur une peau semblant gonflée d'eau avec une érosion superficielle. Il est fréquent dans les milieux humides ou les pays tropicaux.

La localisation au niveau des mains est fréquente. Il est plus rarement observé au niveau des pieds. *Candida albicans* est presque exclusivement responsable de cette maladie, bien que les *Candida* en général soient une cause mineure d'intertrigo (8 à 15 %) [17].

Figure 29. Candidose interdigitale. [48]



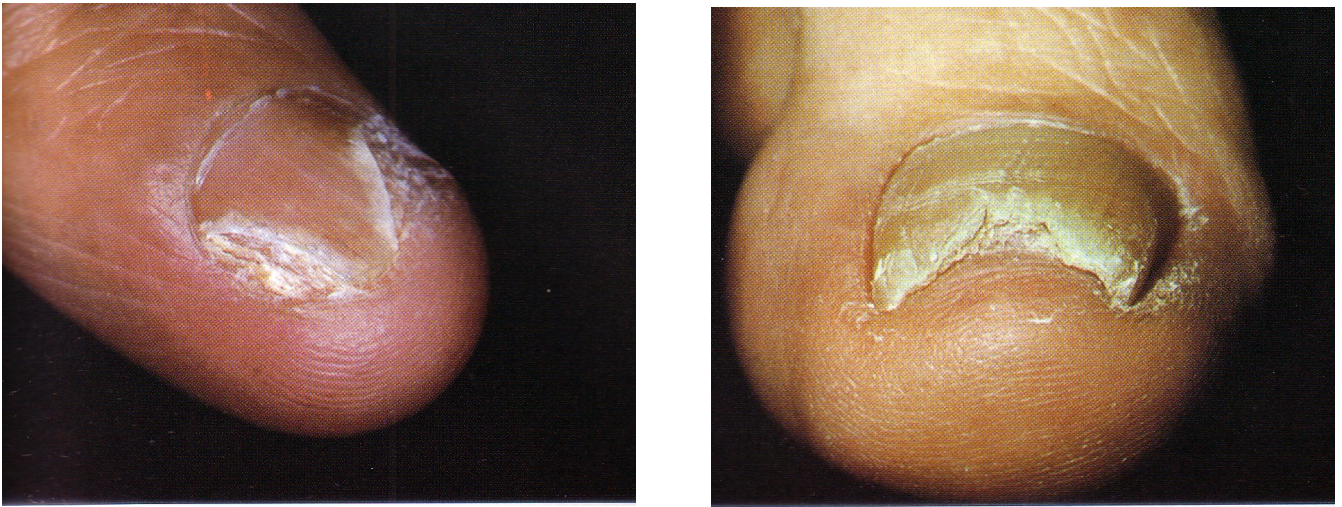
c) Onychomycose à *Candida* : le péri-onyxis et l'onyxis

C'est une lésion essentiellement due à *Candida albicans*, surtout autour des ongles des mains (70 %) [37].

Le péri-onyxis est une tuméfaction inflammatoire, sensible, d'évolution subaiguë ou chronique, des replis sus- et péri-unguéaux.

L'onyxis fait souvent suite au péri-onyxis ; il débute à la partie proximale de l'ongle (plus rarement sur les bords latéraux), caractérisé par un détachement de la cuticule, une tablette irrégulière, convexe, rugueuse avec sillons transversaux, qui devient opaque, molle et friable sous laquelle il se forme un enduit blanc-jaunâtre un peu crémeux [48].

Figure 30. Infection candidosique de la matrice unguéale. [26]



d) La candidose cutanéomuqueuse chronique

Cette candidose touche les jeunes enfants pendant la première ou deuxième enfance. C'est une affection rare, qui s'intègre souvent dans un contexte d'endocrinopathie. On observe un déficit spécifique de l'immunité cellulaire anti-*Candida* tandis que l'immunité humorale est intacte. Le développement de *Candida* provoque une atteinte des muqueuses, de la peau et des phanères. Elle est souvent récurrente ou persistante malgré un traitement adéquat. Les lésions unguéales et cutanées peuvent prendre un aspect croûteux et hyperkératosiques. Cette maladie se transmet sur un mode autosomique mais les bases génétiques et immunologiques sont encore mal connues à ce jour [17][48][61].

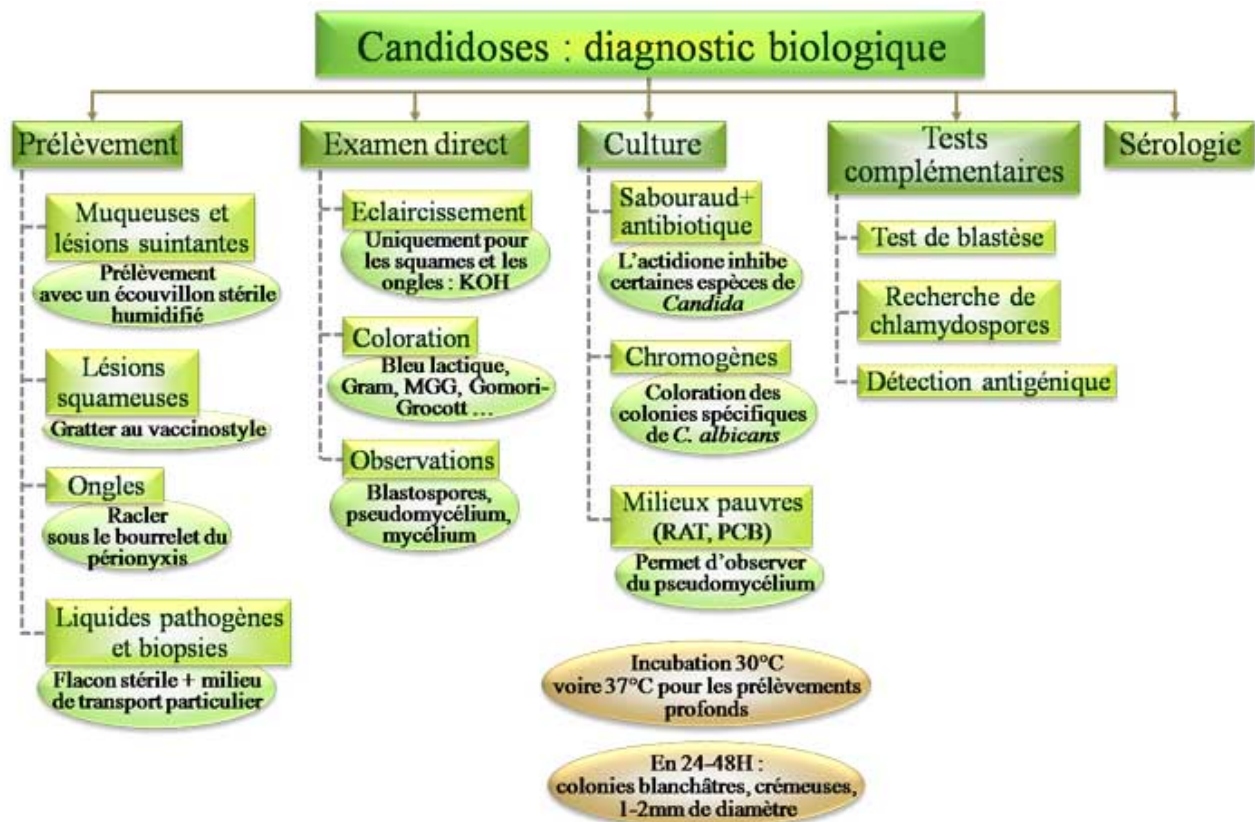
6 . Diagnostic des candidoses cutanéomuqueuses

Le diagnostic de candidose cutanéomuqueuse repose avant tout sur la mise en évidence de levures. Il faut prendre en compte la qualité de commensale de ces levures et confronter les données cliniques et biologiques.

Tableau 13. Les démarches diagnostiques en mycologie. [35]

<i>Démarche du diagnostic mycologique</i>	<i>Remarques pratiques</i>
Prélèvements	Réalisés dans le laboratoire ou dans les unités de soins (veiller à la qualité du prélèvement, à l'acheminement rapide)
Préparation du produit biologique	- les liquides seront homogénéisés, voire centrifugés. - dilutions utiles (selles, urines, etc) pour quantification; crachat ou LBA visqueux: fluidication au préalable biopsie tissu: broyage au potter sous hotte. Hémocultures sur systèmes automatisés et spécifiques
Examen direct	- états frais, frottis, apposition de tissus sur lame, coloration (noir chlorazole, calcofluor, blankophor, MGG, Gomori-grocott)
Examen anatomopathologique	Si tissus de biopsies: intérêt de visualiser le champignon à l'état parasitaire dans les tissus, marquage enzymatique possible. Coloration spécifique Gomori-grocott
Cultures et incubations à 25°C-30°C et 37°C	- liquidesensemencés en étoile sur boîte ou en tube - milieux standards : sab+ chloramphénicol avec ou sans cycloheximide - milieux spéciaux : milieux chromogéniques pour les liquides biologiques, milieu Malt, milieu Czapek, milieu de Dixon, gélose au sang, etc.
Numération des éléments fongiques dans les liquides biologiques	Résultats exprimés en UFC/ml. Intérêt de quantifier, surtout pour les échantillons où les levures sont présentes naturellement (selles, urines).
Identification	- intérêt des techniques d'identification rapide (milieux chromogéniques, anticorps monoclonaux, techniques d'agglutination, etc.) - apprécier les associations, surtout chez les levures. Repiquage souvent nécessaire sur milieux spéciaux pour identifier le ou les isolats - pour les méthodes et le diagnostic voir les agents fongiques concernés
Anti-fongigramme	Réalisé pour les levures isolées des prélèvements profonds
Interprétation	Critères de pathogénicité : chez l'immunodéprimé, toute espèce isolée doit être prise en compte. Nécessité d'une confrontation clinico-biologique

Tableau 14. Organigramme diagnostic des candidoses.
(<http://www.memobio.fr> consulté en Mars 2009)



6.1 Diagnostic mycologique

6.1.1 Recueil des échantillons

Dans les mycoses superficielles, la mise en évidence d'une infection fongique est obtenue par un examen microscopique. Dans le cas d'une lésion évolutive, la périphérie active est sélectionnée comme ayant le plus de chance de contenir des éléments fongiques vivants. L'échantillon est prélevé en quantité suffisante et recueilli dans un récipient stérile. Il est acheminé immédiatement au laboratoire en raison de la multiplication rapide des levures et des bactéries ou conservé entre 2 et 6°C [35][40].

Tableau 15. Méthode de prélèvement de l'échantillon selon la localisation. [48]

<i>Localisations</i>	<i>Prélèvements médicaux</i>
Peau et phanères	Grattage des squames à la périphérie de la lésion
Onyxis et péri-onyxis	Couper le bord libre de l'ongle jusqu'à la partie saine, gratter à la curette jusqu'à la jonction entre la zone atteinte et la zone saine Recueil du pus
Plaies cutanées	Ecouvillonnage des lésions
Muqueuses	Écouvillonnage stérile
Urines	Recueil en milieu de jet après toilette des organes
Selles	Recueil en milieu stérile
Sang	5 à 10 ml de sang sur un anticoagulant ou directement dans le milieu culture

6.1.2 Diagnostic microscopique

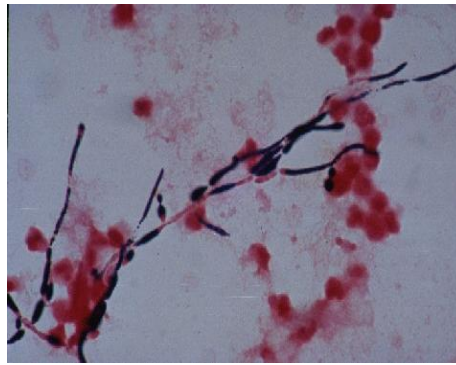
6.1.2.1 Microscopie : examen direct

Il s'agit d'une étude sur un état frais, soit par montage dans un liquide non coloré (sérum physiologique ou eau distillée), soit en utilisant un colorant permettant de mieux visualiser les blastospores (lugol 2%, bleu de toluidine, bleu au lactophénol ou noir chlorazole). La potasse 30 % est utilisée pour éclaircir l'échantillon quand il s'agit de squames ou de fragments d'ongles. Les frottis préparés à partir des muqueuses peuvent être examinés sans coloration, ou être fixés à la chaleur sur la lame et colorés par imprégnation argentique. Le pus, les exsudats et les liquides biologiques peuvent être sédimentés et le dépôt examiné pour la recherche des levures et filaments [35][40][48].

Tableau 16. Examen direct selon la nature des échantillons. [35]

<i>Nature des prélèvements</i>	<i>Examen direct</i>
Biopsies tissulaires	Examen histologique sur frottis colorés (PAS, HES, Gomori-Grocott, Giemsa)
Liquides de ponction	Imprégnation argentique (Musto) sur frottis Préparation à l'état frais colorée au noir chlorazole
Muqueuses	Coloration de Gram sur frottis
Urines	Observation du culot de centrifugation à l'état frais ou après coloration
Selles	Préparation à l'état frais colorée au Lugol

Figure 31 . Filaments et levures à Gram positif sur un exsudat vaginal. [48]



L'examen direct permet d'apporter une notion semi-quantitative et d'orienter le diagnostic vers une candidose ou une association d'agents éventuellement responsables de lésions. La culture complètera les données et permettra une identification ultérieure des agents.

6.1.2.2 Isolements et cultures

Les levures du genre *Candida* sont très peu exigeantes sur le plan nutritif, et de nombreux milieux de cultures peuvent être utilisés : géloses ordinaires, géloses au sang, bouillon coeur-cerveille...

Le milieu universel ou le plus employé reste le milieu Sabouraud : il contient du glucose, de l'agar et des peptones [40]. L'ensemencement se fait de façon stérile par épuisement progressif de l'échantillon [35 [48].

L'incubation des milieux se fait à 27°C (peau) ou à 37°C (sang, liquide céphalo-rachidien, muqueuses, selles, urines,...). La lecture est faite après 24 heures puis tous les jours durant 3 jours.

Les boîtes de Pétri sont plus utilisées que les tubes de par leur surface d'ensemencement et permettent la visualisation d'association de levures. Cependant, elles présentent des risques de contamination par des spores de champignons filamenteux aéroportés et les milieux se dessèchent plus rapidement [40].

a) Milieux standards

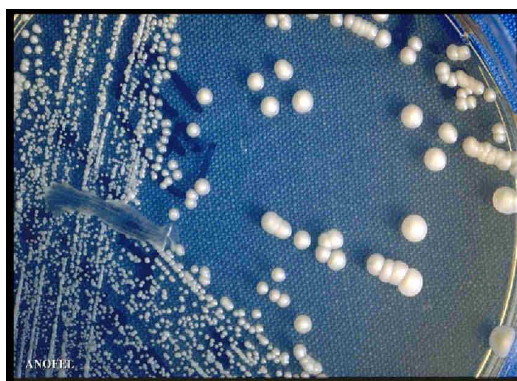
Ils contiennent les éléments nécessaires à la pousse de tous les champignons pathogènes de l'homme, c'est à dire de l'eau, des sucres, des vitamines et acides aminés [40].

L'addition au milieu d'isolement d'un antibiotique (chloramphénicol, gentamicine) permet d'inhiber la pousse de la flore bactérienne associée, surtout si le prélèvement provient d'un site non stérile.

L'ajout de l'Actidione® (cycloheximide) est aussi fréquent car il inhibe la croissance de la plupart des champignons filamenteux susceptibles de contaminer les cultures. Par contre, il freine également la pousse de certaines espèces pathogènes de *Candida* comme *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, ou *Candida parapsilosis* [17].

Figure 32. Aspect typique de *Candida albicans* à l'état frais.

[anofel3 banque d'images numériques]



Pour permettre une identification plus rapide, il existe des milieux spéciaux chromogènes ou fluorogènes. Ils assurent l'identification visuelle rapide de *Candida albicans* essentiellement.

b) Milieux spéciaux

Ces milieux, auxquels sont rajoutés des substrats chromogènes, confèrent aux colonies qui s'y développent une coloration particulière, spécifique de l'espèce. (ex : Candiselect®, Chromagar®, Albicans ID®, Candichrome albicans®, ...) [17][35][46]. Ils permettent tous d'identifier directement *Candida albicans* avec une spécificité de plus de 99 %. Cette coloration est spécifique d'une activité enzymatique de type hexaminidase (β -D-galactosaminidase, ou L-proline-aminopeptidase) qui donne sa coloration à la colonie [44].

Figure 33. CHROMagar (Becton Dickinson), *Candida albicans* (colonies vertes), *Candida krusei* (colonies roses), *Candida tropicalis* (colonies bleues).[85]

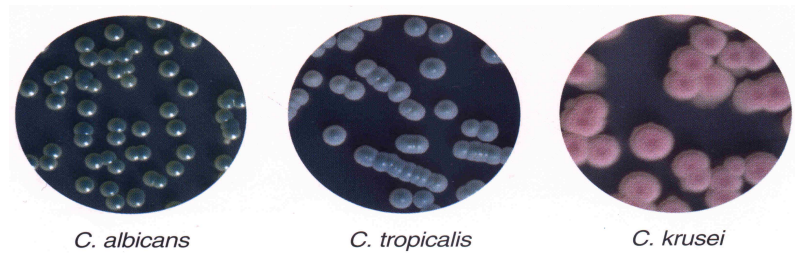


Figure 34. Milieu ChromID® (bioMérieux), les colonies de *Candida albicans* sont colorées en bleu.[46][81]



Tableau 17. Visualisation des colonies sur milieux chromogéniques et fluorogéniques.

Milieux sélectifs	Substrat	Enzyme	Aspect des colonies
<i>Candida</i> ID 2® (bioMérieux)	Chromogène	Hexosaminidase	Bleu
ChromID <i>Candida</i> ® (bioMérieux)	Chromogène	Hexosaminidase	Bleu (<i>C. albicans</i>) Rose (<i>C. tropicalis</i> , <i>C. kefyr</i> , <i>C lusitaniae</i>)
Candisélect 4® (Bio-Rad)	Chromogène	Hexosaminidase	Bleu
Candichrom II® (ELitech)	Chromogène	β -D-galactosaminidase Proline-aminopeptide Triphényl-tétrazolium	Jaune Vert Rose
CHROMagar® (Becton Dickinson)	Chromogène		Vert Bleu (<i>C. tropicalis</i>) Rose (<i>C.krusei</i>)
Fluoroplate® (Merck)	Fluorogène	β -D-galactosaminidase	Fluorescence bleue (UV 360 nm)

L'intérêt de cette technique réside dans la rapidité du diagnostic (48 heures d'incubation) et la possibilité de très rapidement détecter les colonisations par des espèces fongiques différentes avec une appréciation visuelle immédiate de cette hétérogénéité [35][46].

6.1.2.3 Quantification des colonies

L'interprétation des résultats d'une culture est délicate. Si la présence de levures sur un échantillon normalement stérile reflète une infection, le revêtement cutané ou les sites cavitaires sont colonisés par des levures commensales. La quantification des levures est une étape indispensable et déterminante dans le diagnostic d'infection. Elle permet de traduire une colonisation anormalement importante [15].

Tableau 18. Quantification des colonies après ensemencement. [15]

<i>UFC/tube ou boîte de Pétri</i>	<i>Expression du résultat</i>
1-5	Rares
6-20	Nombreuses
Plus de 20	Très nombreuses

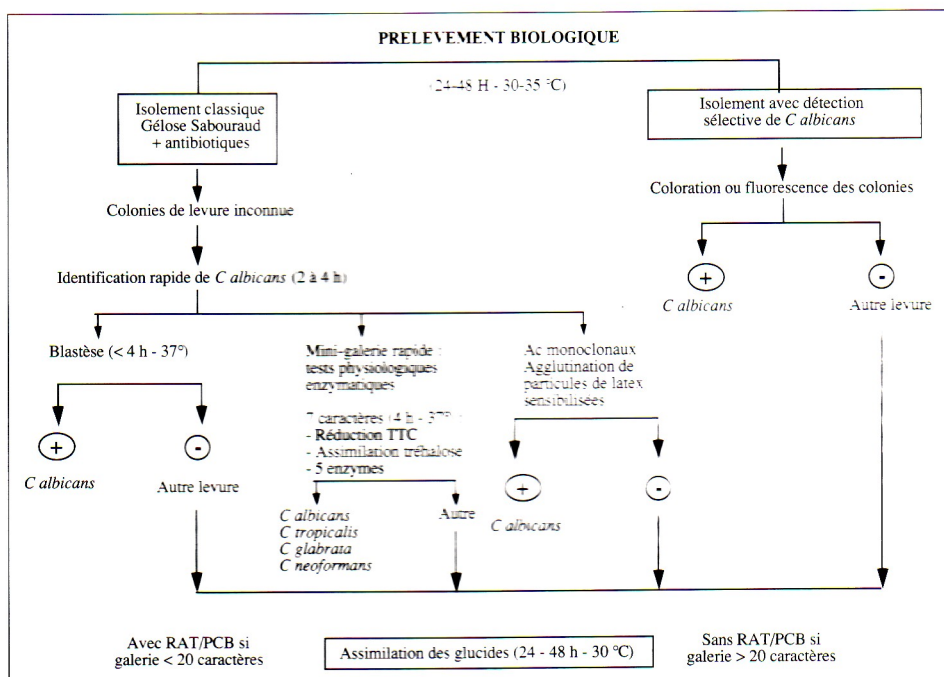
Le nombre de colonies s'exprime en UFC/ml, unité formant colonie par millilitre [15].

La quantification est souvent utilisée dans une suspicion d'une infection disséminée car une colonisation anormalement importante peut être corrélée avec un risque plus fort de dissémination surtout si de nombreux sites périphériques sont colonisés.

6.1.3 Identification

Parmi les levures d'intérêt médical, *Candida albicans* est l'espèce la plus fréquemment isolée [16]. Cependant, d'autres levures du genre *Candida* peuvent être responsables de candidoses. Leur identification est basée sur la mise en évidence de leurs aspects morphologiques, sur leurs propriétés physico-chimiques établis sur des tests d'assimilation ou de fermentation, et sur la recherche d'enzymes spécifiques [35].

Figure 35 . Démarche d'identification des levures d'intérêt médical. [35]



6.1.3.1 Espèce *Candida albicans*

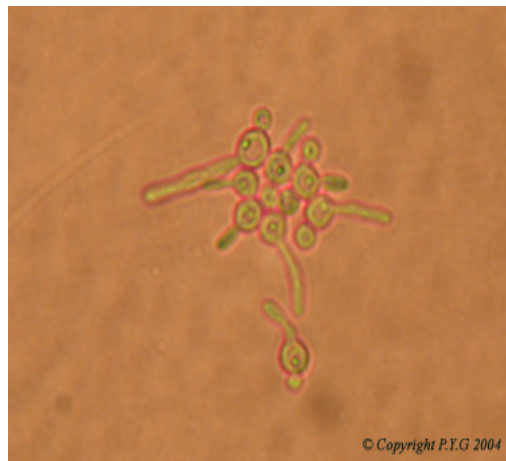
L'identification de l'espèce *albicans* est facilitée par la présence de particularités qui lui sont propres. En effet, c'est une espèce capable de former des tubes germinatifs dans certaines conditions de cultures, en particulier en présence de sérum. D'autre part, elle peut former des spores de résistance, appelées chlamydo-spores, lorsque les conditions de culture ne sont pas favorables. Ces

différentes formes sont mises en évidence par le biais de tests adéquats [16][35].

a) Test de blastèse

Il met en évidence la formation de «tubes de germination». Une suspension homogène d'une colonie de levures obtenues sur milieu Sabouraud est réalisée dans 0,5 ml de sérum humain ou animal. Celle-ci est placée dans un tube en verre ou directement sur une lame puis elle est mise dans un incubateur pendant 2 à 4 heures à 37°C [17][35]. La levure émet alors un germe tube sans constriction à la base, spécifique de l'espèce *albicans*. Cette formation la différencie du pseudomycélium éventuellement produit par d'autres espèces, comme *Candida tropicalis* [17][35].

Figure 36. Tubes de germination de *Candida albicans*. [85]

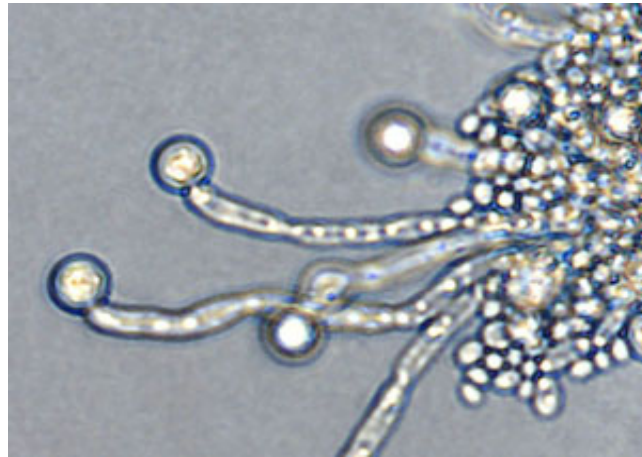


C'est un test rapide, fiable, et peu onéreux. Le test est positif si environ 50 % des levures présentent un "tube de germination" dont la longueur atteint au moins trois fois celle du diamètre de la levure. Il existe toutefois des levures «germe tube négative» ou de faux positifs [35]. Il est indispensable d'associer cette méthode avec une autre méthode d'identification pour avoir un résultat interprétable.

b) Recherche de chlamydospores

La formation de chlamydospores est très caractéristique de *Candida albicans*. On inocule quelques colonies de levures non identifiées sur un milieu pauvre RAT (Riz, Agar, Tween) ou milieu PCB (pomme de terre, carotte, bile) à 27°C pendant 24 à 48 heures [35]. La formation de pseudofilaments avec des chlamydospores, représentées par de grosses spores rondes à paroi épaisse aux extrémités des pseudofilaments, permet une identification d'espèce [17][35][40].

Figure 37. Chlamydospores observés sur milieu RAT de *Candida albicans*. [85]



c) Test d'identification rapide

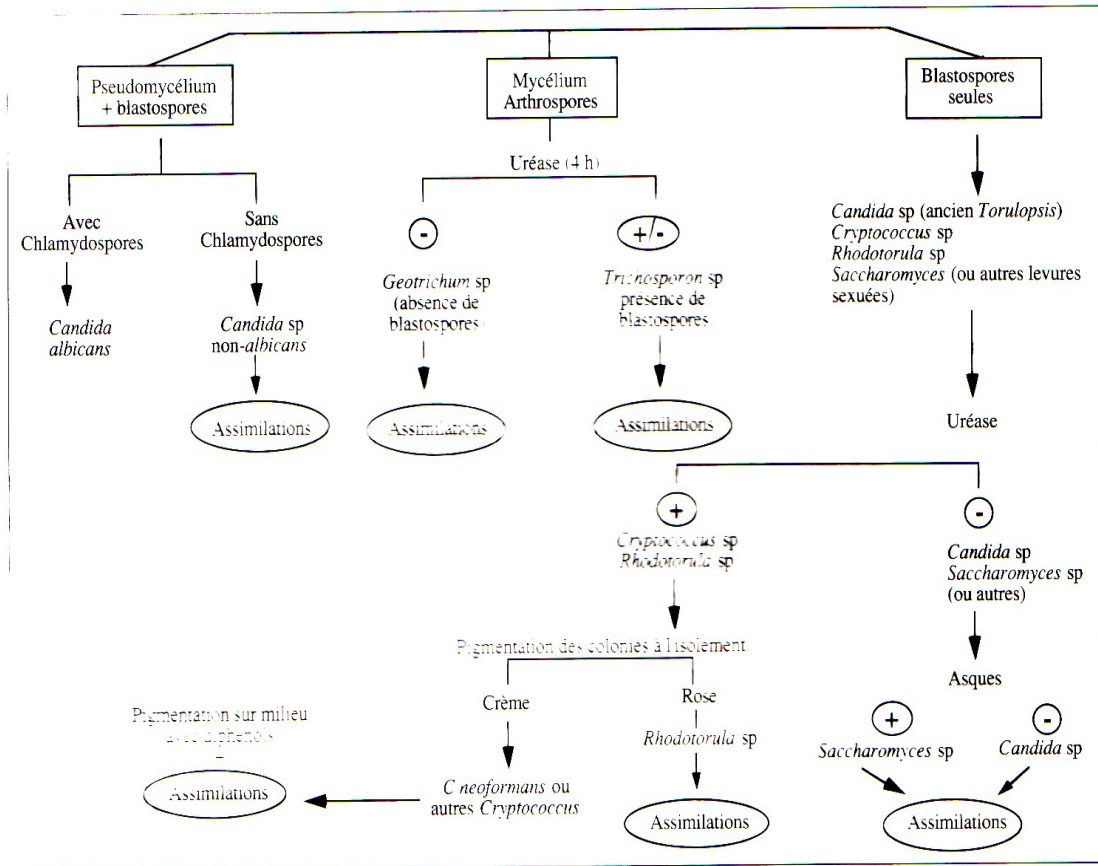
Ce test utilise des particules de latex rouges recouvertes d'un anticorps monoclonal qui réagit avec un antigène pariétal spécifique de *Candida albicans*. On obtient une réaction d'agglutination rouge sur fond vert. Ce test d'agglutination des particules de latex (Bichrolatex albicans®) est spécifique de *Candida albicans* [35].

d) Milieux spéciaux

Ces milieux ont été exposés ci dessus.

6.1.3.2 Espèces non albicans

Figure 38. Identification des levures.[35]



a) Sensibilité au cycloheximide

Ce test utilise la sensibilité au cycloheximide (actidione). L'actidione est un antibiotique sécrété par *Streptomyces griseus*, qui empêche les moisissures de pousser sur les milieux Sabouraud. La sensibilité des espèces de *Candida* est connue. L'échantillon, une fois ensemencé, donnera un résultat en quatre heures [17][35].

b) Auxanogramme

C'est un milieu synthétique qui permet d'étudier le comportement des levures vis à vis des glucides utilisés comme seule source de carbone organique. Il contient des acides aminés, des vitamines et des ions minéraux. Seules les levures capables d'utiliser le sucre comme substrat carboné vont se développer et former des colonies [17][35].

c) Zymogramme ou test de fermentation

Les cultures de levures se font en microaérobie. La fermentation se traduit par le dégagement de CO₂ après incubation à 37°C pendant 24 à 48 heures et une acidification du milieu par formation d'acides au cours de la fermentation, l'utilisation des glucides se traduit par un virage de l'indicateur de pH. Ce test a un intérêt taxonomique [17][35].

d) Galeries d'identification

Dans l'éventualité où l'aspect et la coloration de la colonie ne permettent pas une identification précise de l'espèce, l'identification repose alors sur l'utilisation de galeries miniaturisées et standardisées. La galerie est composée de puits contenant des réactifs qui, une fois en contact avec l'échantillon, donneront une réaction colorée, spécifique des propriétés des espèces recherchées (assimilation de carbone, fermentation des sucres,...) [35][81][82][89].

Tableau 19. Galeries commercialisées pour l'identification des levures.

<i>Paramètres</i>	<i>Api Candida® (BioMérieux)</i>	<i>Api 20 C Aux® (BioMérieux)</i>	<i>ID 32 C® (BioMérieux)</i>	<i>Auxacolor® (BioRad)</i>	<i>Fungichrom® (International Microbio)</i>	<i>Fungifast® (International Microbio)</i>
Nombre de caractères	12	19+ témoin négatif	24+7compl+Témoin négatif	15+ Témoin négatif	15	14
Témoin positif (glucose)	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Absent
Actidione	Absent	Absent	Présent	Présent	Présent	Absent
Uréase	Présent	Absent	Absent	Absent	Présent	Absent
Phénol-oxydase	Absent	Absent	Absent	Présent	Absent	Absent
Délai de lecture	18 à 24 h	48 à 72 h	48 à 72 h	24 à 48 h	24 h	24 h
Mode de lecture	Réactions colorées	Opacité	Automate ATB expression	Indicateur coloré	Agent chromogène	Agent chromogène
Nombre d'espèces identifiées	14	43	63	26	22	24

Figure 39. Galerie API *Candida*, identification de *Candida*. [81]



Il existe des mini-galeries capables de donner des résultats en quelques heures :

Tableau 20. Caractéristiques de quelques mini galeries d'identification rapide. [81][88]

<i>Fongiscreen® (BioRad)</i>	<i>Rapid Yeast Identification Panel® (Dade Microsan)</i>	<i>RapiID Yeast Plus System® (Innovative Diagnostic Systems)</i>
7 tests dont : -réduction tétrazolium -recherche d'activité enzymatique	13 tests enzymatiques dont: -assimilation d'acides aminés -assimilation d'acides organiques -hydrolyse d'acides gras -hydrolyse de l'urée 5 tests d'assimilation de carbohydrates	27 tests
Résultats en 4 heures	Résultats en 4 heures	Résultats en 5 heures

Ces systèmes standardisés sont assez fiables et requièrent peu de manipulations. L'identification des levures est rapide, de quelques heures à quelques jours. Les mini-galeries sont très rapides mais ont des performances moyennes. Cependant, elles nécessitent au préalable, un isolement sur milieux standards.

Les caractères physiologiques obtenus avec certaines galeries peuvent parfois être identiques pour deux espèces différentes, notamment pour *Candida albicans* et *Candida dubliniensis*. La confrontation entre les résultats obtenus et les caractères morphologiques macroscopiques et microscopiques est alors indispensable ainsi que le recours à une Polymerase Chain Reaction spécifique.

6.1.4 Biologie moléculaire

Les techniques d'identification classiques des levures pathogènes ne sont parfois pas suffisantes et comportent des limites comme leur manque de sensibilité, de spécificité et de rapidité [35]. En mycologie, les techniques de biologie moléculaire sont utilisées dans le but de confirmer un diagnostic. Elles sont extrêmement précises et rapides, mais leur coût est très élevé. Pour cela, elles sont utilisées dans les centres de référence et ne sont pas encore adaptés aux laboratoires polyvalents [17].

Toutes ces techniques nécessitent au préalable, l'extraction d'ADN et sa digestion par des enzymes de restriction. Ensuite, les fragments d'ADN sont étudiés par différentes méthodes [40][54]:

- ✓ Obtention de caryotypes par électrophorèse
- ✓ Fabrication de sondes spécifiques ou typage
- ✓ Amplification spécifique de séquences nucléotidiques (Polymerase Chain Reaction). Elle permet de caractériser les espèces, sous espèces voir les sous types au sein d'une même espèce.
- ✓ Amplification au hasard avec l'utilisation d'ADN cibles. Elle permet d'établir des cartes génétiques et de comparer des organismes entre eux.

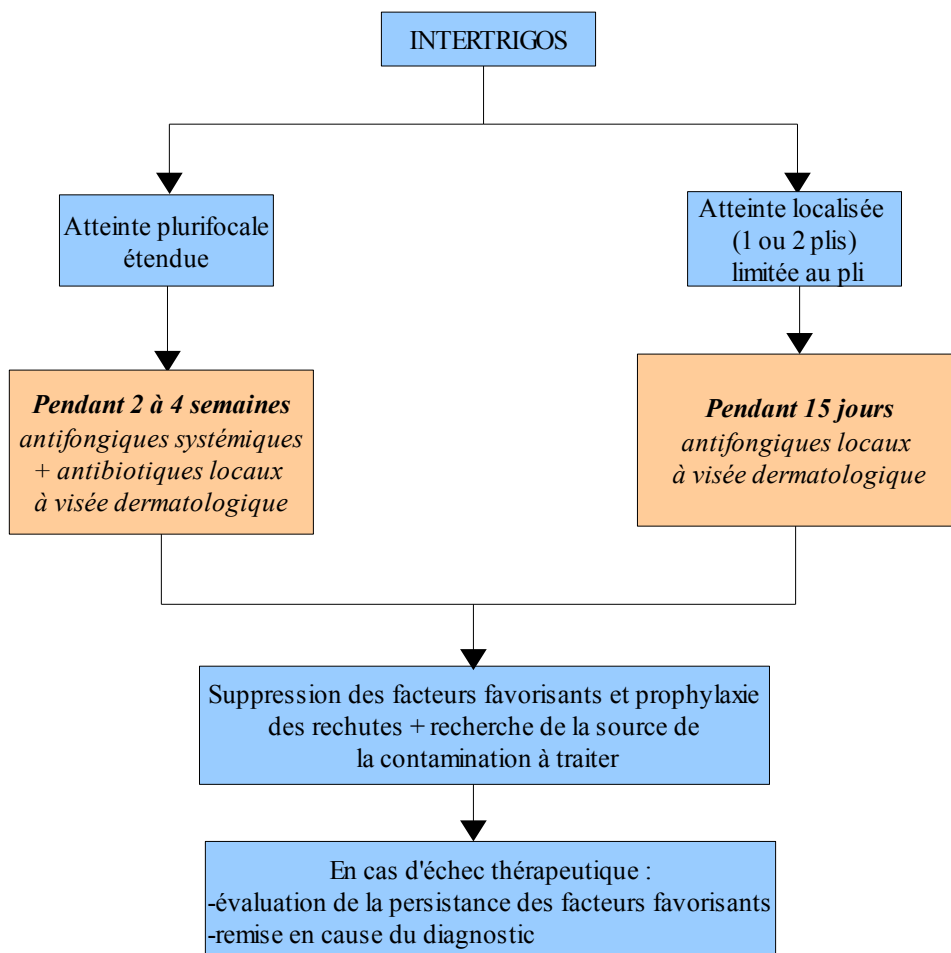
Ces méthodes sont souvent utilisées dans les études épidémiologiques des infections nosocomiales afin de retrouver l'origine de la contamination.

7 . Traitements des candidoses cutanéomuqueuses

Avant d'instaurer tout traitement médicamenteux, il convient de rechercher les facteurs favorisants. L'examen clinique doit détecter tous les foyers à traiter simultanément pour éviter les récurrences. Le traitement des candidoses superficielles repose dans la majorité des cas sur un traitement local. Les candidoses cutanéomuqueuses étendues, inaccessibles à un traitement local simple, ou survenant dans un contexte d'immunodéficience justifieront l'utilisation d'antifongiques systémiques.

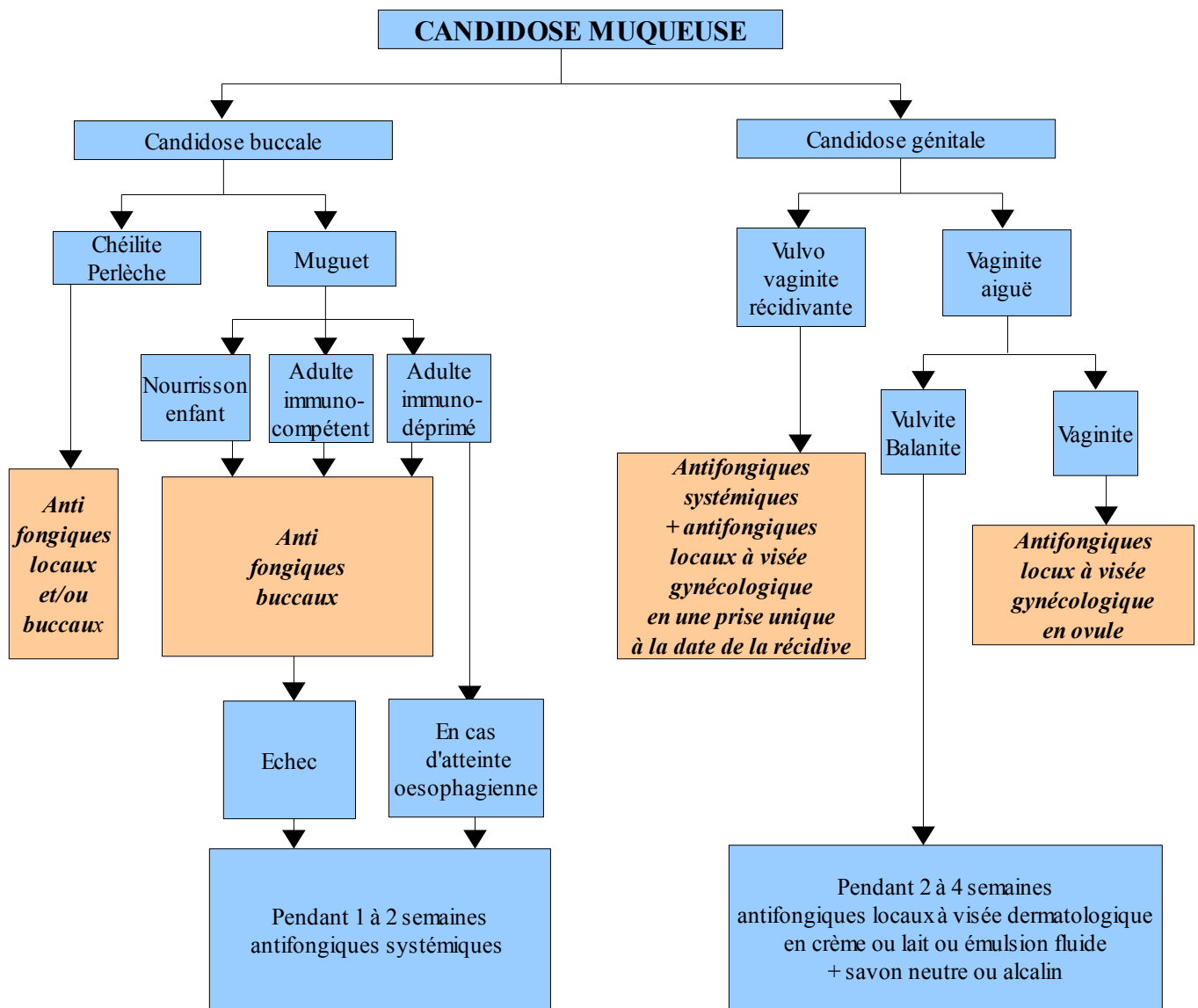
Recommandations dans la prise en charge des candidoses cutanées :

Figure 40. Recommandations et prise en charge des intertrigos.[57]



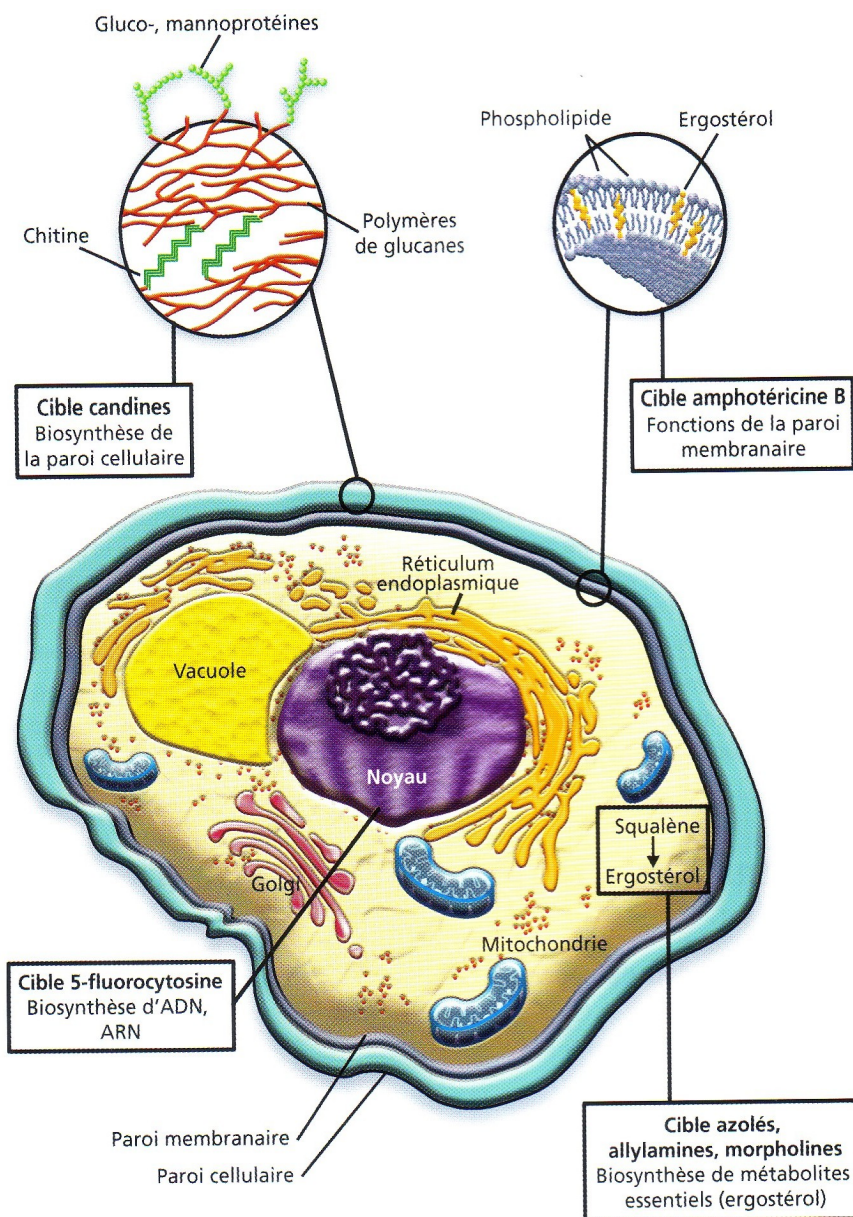
Recommandations dans l'attitude thérapeutique des candidoses muqueuses :

Figure 41. Recommandations et prise en charge des candidoses muqueuses.[57]



7.1 Les mécanismes d'action des antifongiques

Figure 42 . Cibles des antifongiques. [75]



7.1.1 Les molécules inhibant la synthèse de l'ergostérol

La bicouche lipidique, incrustée de protéines, constitue la membrane plasmique, barrière qui isole le microorganisme du milieu extérieur tout en permettant des échanges par transport passif ou actif. L'ergostérol est un constituant essentiel de cette membrane plasmique. Aussi, les composants de la membrane fongique constituent des cibles privilégiées d'action des antifongiques. Leur différence de structure par rapport aux cellules de l'organisme hôte laisserait supposer une plus

faible toxicité de ces molécules chez les patients lors des traitements. Différents antifongiques agissent en perturbant la synthèse ou l'agencement de la membrane fongique [13][20][75].

L'activité antifongique des triazolés repose sur l'inhibition de la synthèse d'ergostérol, celle des polyènes s'exerce par interaction directe avec la structure membranaire [47].

La synthèse de l'ergostérol fait appel à de nombreuses enzymes, l'inhibition d'une seule de ces enzymes conduira à une déficience en ergostérol.

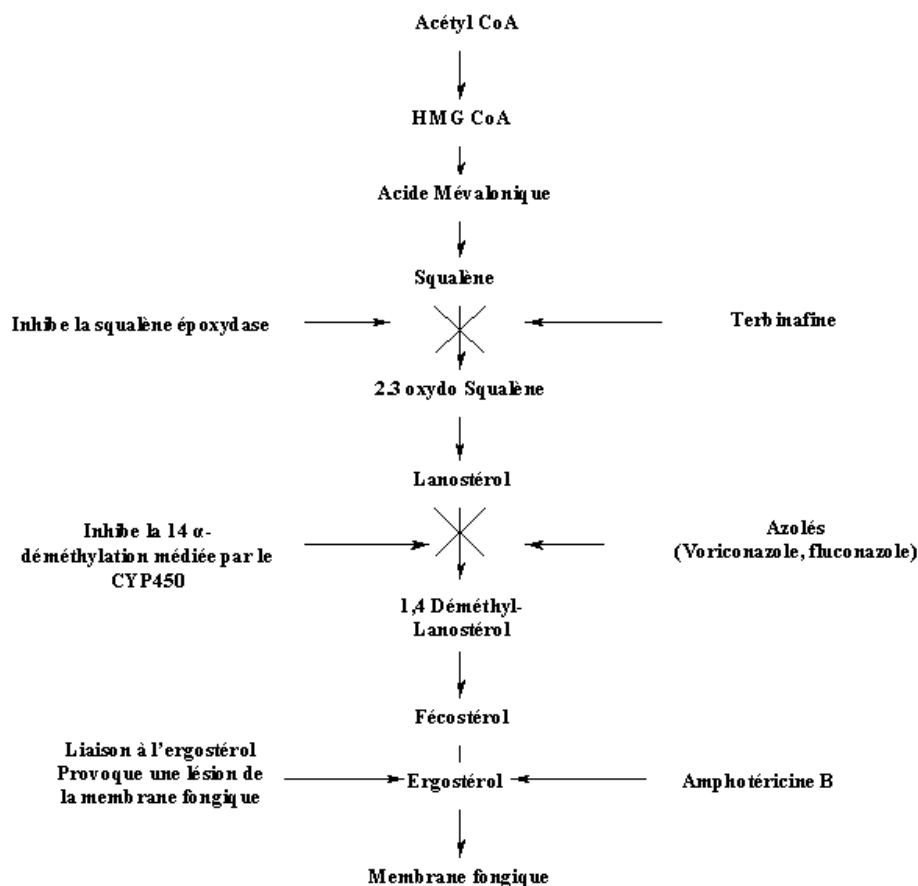
Les triazolés inhibent la stérol 14- α déméthylase, enzyme dépendante du *cytochrome P450*, enzyme essentielle dans la synthèse d'ergostérol. En effet, une accumulation de 14-méthyl-stérol entraînera une altération de la membrane [1].

La terbinafine inhibe une autre enzyme dans la chaîne de synthèse de l'ergostérol : la squalène-époxydase, inhibant ainsi la formation de lanostérol et d'ergostérol, précurseur de l'ergostérol, et en conséquence de l'ergostérol lui-même [1].

L'amphotéricine B interagit avec l'ergostérol présent dans la membrane pour former des pores, canaux perméables aux cations, qui entraînent une fuite des constituants cellulaires et la mort de la cellule [47].

Figure 43. Mécanismes d'action des antifongiques.

(<http://www-fac-pharma.u-strasbg.fr/Officine> consulté en Janvier 2009)



7.1.2 Les molécules actives sur les composants de la paroi cellulaire fongique

La paroi des levures est recouverte d'une paroi externe composée de chitine (homopolymère de N acétylglucosamine) et de glucane (glycolyl).

Les antifongiques actifs sur la paroi des levures, inhibent d'une part la synthèse de chitine, et d'autre part la synthèse de glucane [75].

7.2 Les molécules antifongiques utilisées

7.2.1 Les polyènes

Ils font partie des antifongiques naturels. Ils sont appelés ainsi en raison de leur structure complexe caractérisée par un nombre variable de doubles liaisons conjuguées (CH=CH). Ils sont obtenus après culture d'actinomycètes du genre *Streptomyces* [13].

7.2.1.1 L'amphotéricine B

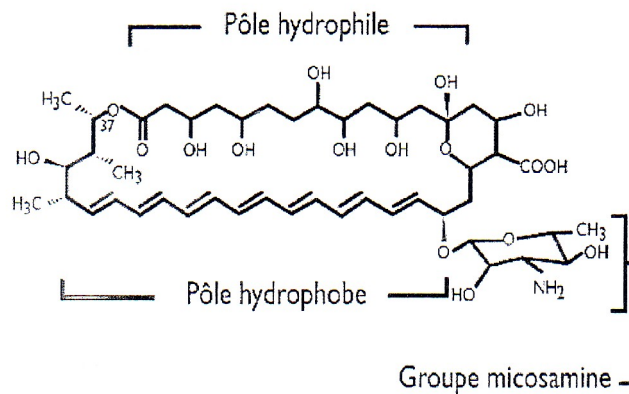
L'amphotéricine B a été isolée dans les années 50, à partir de produits de métabolisme de *Streptomyces nodosus*. Cette molécule a longtemps constitué l'antifongique de référence. Sa structure est celle de macrolides polyéniques, composée d'une chaîne polyénique lipophile comprenant sept doubles liaisons conjuguées et d'un aminosucre, la micosamine [101].

Structure et propriétés physico-chimiques:

Les polyènes ont pour structure commune [101]:

- un cycle ester interne (ou un noyau lactone)
- un pôle hydrophile constitué de groupes hydroxyl (OH)
- un pôle hydrophobe composé d'un nombre variable doubles liaisons

Figure 44. Structure chimique de l'amphotéricine B. [101]



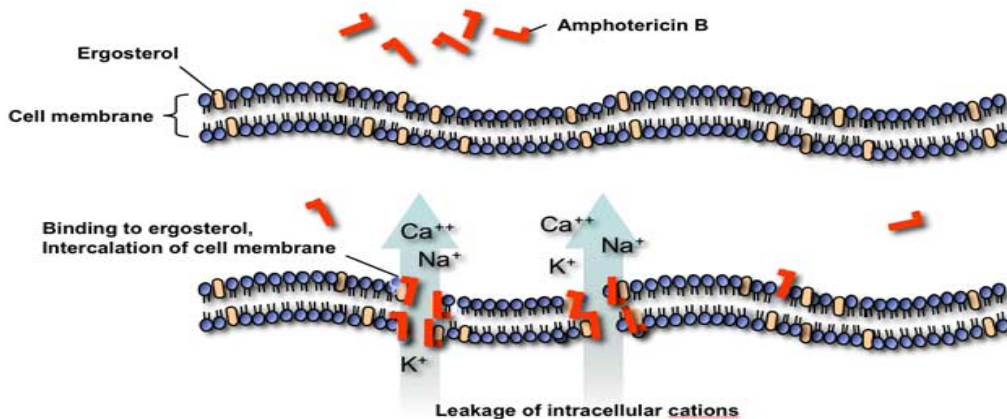
L'Amphotéricine B est une molécule amphotère, de formule chimique $C_{47}H_{75}NO_{17}$.

L'amphotéricine B est insoluble dans l'eau.

a) Pharmacodynamie

L'amphotéricine B peut être fongistatique ou fongicide selon sa concentration et la susceptibilité de la souche fongique. Plusieurs molécules d'amphotéricine B s'assemblent pour former des dimères peu solubles. Ils interagissent avec l'ergostérol de la membrane plasmique pour former des canaux transmembranaires. Il en résulte une fuite des ions (sortie de potassium et entrée de sodium) à travers ces canaux, ainsi que la perte des constituants membranaires conduisant à la mort de la cellule [13][43].

Figure 45. Mécanisme d'action de l'amphotéricine B. [81]



b) Pharmacocinétique

L'amphotéricine B par voie orale est très peu résorbée par la muqueuse digestive. Elle exerce localement son activité candidosique tout le long du tractus digestif [13][43].

c) Contre indications

On retrouve quelques cas d' hypersensibilité à l'amphotéricine B [13] [43].

d) Effets indésirables

Ces effets indésirables sont retrouvés dans le cas d'une utilisation de l'amphotéricine B par voie systémique.

Par voie orale, seules de possibles réactions allergiques ou des réactions locales (irritations) sont observées [13][43].

✓ Réactions d'intolérance

Les polyènes d'action locale ou à visée digestive peuvent engendrer des réactions d'intolérance et provoquer diverses manifestations allergiques. Dans ce cas, il faut interrompre le traitement.

Remarque : Les effets indésirables sont rares et rencontrés majoritairement lors d'une administration par voie systémique. L'absorption de l'amphotéricine B est faible lorsqu'elle est administrée par voie orale.

✓ Néphrotoxicité

C'est le principal effet indésirable de l'amphotéricine B. C'est une perturbation non prévisible, variable selon l'individu et non dose dépendante. En général, cet effet est réversible.

La néphrotoxicité se manifeste par une diminution importante de la filtration glomérulaire concomitante à une augmentation de la créatinine sanguine par des lésions tubulaires avec perte de potassium et de magnésium et baisse de la réserve alcaline.

Elle peut être majorée par l'association d'autres molécules néphrotoxiques (aminosides, ciclosporine, tacrolimus).

Le risque d'hypokaliémie induit par la toxicité rénale de l'Amphotéricine B peut également être accru par l'association de médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, laxatifs

stimulants, gluco et minéralocorticoïdes,...) et d'autre part, peut favoriser les effets toxiques des digitaliques ou les torsades de pointes induites par d'autres médicaments.

✓ Hématotoxicité

Elle se manifeste par de l'anémie lors des traitements prolongés résultant de l'insuffisance de production de l'érythropoïétine. Plus rarement, on peut observer une leucopénie, et une thrombocytopénie.

e) Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont retrouvées uniquement lorsque l'amphotéricine B est utilisée en solution injectable. Les risques d'interactions sont directement liés aux effets indésirables néphrotoxiques, hypokaliémiques et hématotoxiques. De ce fait, leur utilisation concomitante devra être justifiée et pratiquée sous stricte surveillance de la fonction rénale, hépatique et de la kaliémie [13][43].

f) Formes pharmaceutiques

Tableau 21. Principales formes galéniques de l'Amphotéricine B.[13][43]

<i>Nom de spécialité</i>	<i>Forme galénique</i>	<i>Indications</i>	<i>Posologies</i>	<i>Prix</i>
Fungizone® AMM Rév 2005 BRISTOL- MYERS SQUIBB	Gélules 250 mg	Traitements des candidoses buccales et digestives	1,5 à 2 g/j pendant 15 à 20 jours en dehors des repas en 2 ou 3 prises	1,32 à 1,76 €/j
Fungizone® oral AMM Rév 2001 AMM 1998 BRISTOL- MYERS SQUIBB	Suspension buvable 100 mg/ml Suspension buvable nourrissons et enfants	Traitements des candidoses buccales et digestives	>30 kg: 1,5 à 2 g/j <30 kg: 1,5 g/j NN: 50 mg/kg/j en 2 ou 3 prises pendant 15 à 20 jours	2,15 à 2,87 €/j 2,15 €/j 0,72 €/j pr 10kg
Fungizone® poudre pour solution injectable AMM Rév 2007 BRISTOL- MYERS SQUIBB	Poudre pour solution injectable à 50 mg	Traitements des candidoses buccales et digestives	IV lente (2 à 6 heures) dose finale: 0,5 à 1 mg/kg → candidoses profondes	Médicament soumis à prescription hospitalière
Fungizone® AMM 1969/96 BRISTOL- MYERS SQUIBB	Suspension pour application cutanée (lotion) 3 %	Traitement des candidoses cutanées et muqueuses	2 à 4 applications par jour pendant 15 jours à 1 mois	Non remboursé par la sécurité sociale

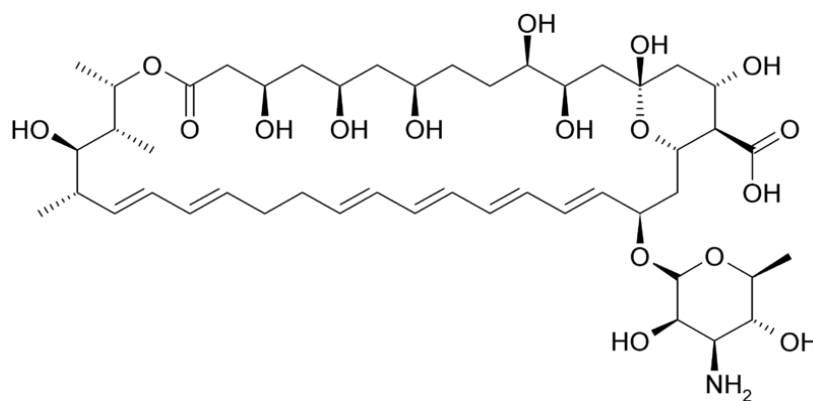
7.2.1.2 La nystatine

C'est un dérivé polyénique de structure et de mécanisme d'action proche de l'amphotéricine B. Elle est utilisée uniquement en topique [17].

a) Mécanisme d'action et spectre d'activité

Elle est active sur un large spectre de champignons filamenteux et levuriformes. Elle a une activité essentiellement de contact [13].

Figure 46. Structure chimique de la nystatine.[105]



b) Pharmacocinétique

La nystatine n'est pratiquement pas absorbée par la muqueuse digestive, elle est retrouvée intacte dans les selles [13][43].

c) Contre indications

La suspension buvable contient du saccharose : la nystatine sera contre indiquée pour les personnes souffrant de malabsorption du glucose et du galactose ou d'une intolérance au fructose. L'hypersensibilité à un des constituants est aussi une contre indication.

Compte tenu de la teneur en alcool de la suspension buvable, l'utilisation sera déconseillée chez les personnes atteintes de maladie de foie, d'alcoolisme ou d'épilepsie, et chez les femmes enceintes [13] [43].

d) Effets indésirables

De rares cas d'allergie et de troubles digestifs mineurs ont été rapporté [13].

e) Interactions médicamenteuses

La nystatine a une action directe sur les champignons de la muqueuse, il est donc indispensable d'éviter pendant la durée du traitement, tous les médicaments susceptibles d'isoler la muqueuse digestive (modificateurs du transit,...)[13][43].

f) Formes pharmaceutiques

Tableau 22. Formes pharmaceutiques de la nystatine disponibles en officine.[13][43]

<i>Nom de spécialité</i>	<i>Forme galénique</i>	<i>Indications</i>	<i>Posologies</i>	<i>Prix</i>
Mycostatine® AMM: Rév 2000 BRISTOL-MYERS SQUIBB	Comprimé enrobé à 500 000 UI	Traitements des candidoses buccales et digestives	Enfant: 2 à 8 cp/j Adulte: 8 à 12 cp/j	Enf: 0,38 à 1,56 €/j Ad: 1,53 à 2,29 €/j
Mycostatine® AMM: Rév 2004 BRISTOL-MYERS SQUIBB	Suspension buvable à 100 000 UI/mL	Traitements des candidoses buccales et digestives	NN: 5 à 10ml/j Enfant: 10 à 40 ml/j	0,37 à 2,98 €/j

7.2.2 Les dérivés azolés

La découverte de l'activité antifongique des dérivés azolés fut une avancée majeure dans le traitement antifongique.

7.2.2.1 Structure et activité

La structure de base des dérivés azolés est constituée d'un pentacycle azoté N-substitué par un radical à chaîne plus ou moins longue. On peut distinguer deux classes : les imidazolés et les triazolés. Ils se différencient par le nombre d'atomes d' azote sur le pentacycle [75].

Ainsi, les molécules originales comme le miconazole ou le kétoconazole sont toutes composées

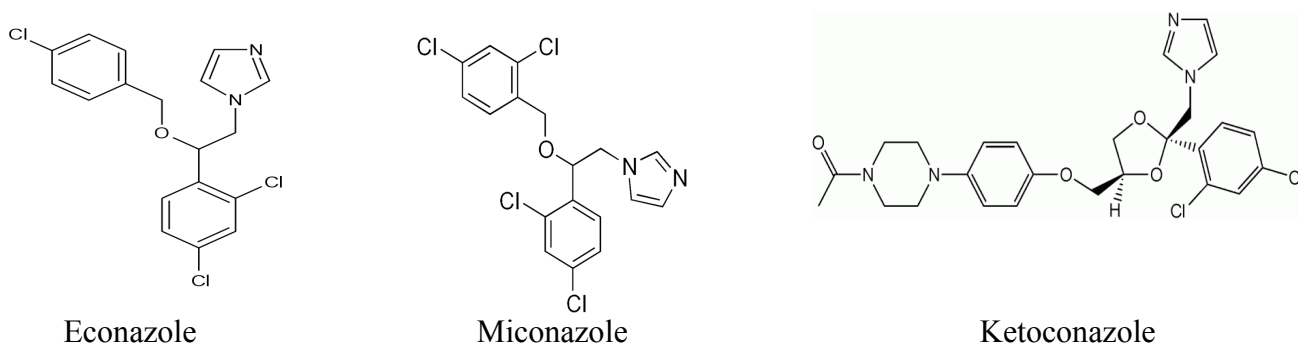
d'un noyau imidazolé substitué de plusieurs groupements lipophiles, le plus souvent aromatiques (par exemple phényl substitué en 2 et 4 par des halogènes).

Les dérivés comme le fluconazole et l'itraconazole ont un ou deux noyaux triazolés, ce qui apporte une meilleure stabilité et des propriétés pharmacocinétiques plus favorables.

Les imidazolés

→ bufonazole, butoconazole, clotrimazole, econazole, fenticonazole, isoconazole, kétoconazole, miconazole, omoconazole, oxyconazole, sertaconazole, sulfoconazole, tioconazole

Figure 47. Structures chimiques des imidazolés. [102][104][105]

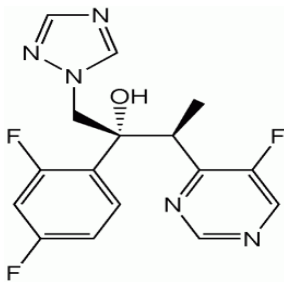


Les triazolés

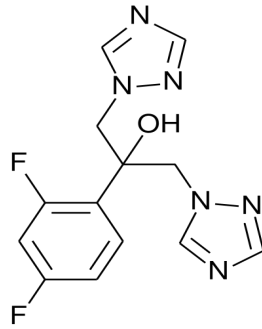
→ fluconazole, itraconazole, ravuconazole, posaconazole, voriconazole

L'itraconazole, issu de modifications structurales du fluconazole (substitution d'un cycle triazolé par une fluoropyrimidine, ajout d'un radical méthyl), présente une meilleure affinité pour la 14-alpha déméthylase. L'activité antifongique est supérieure et le spectre est plus large.

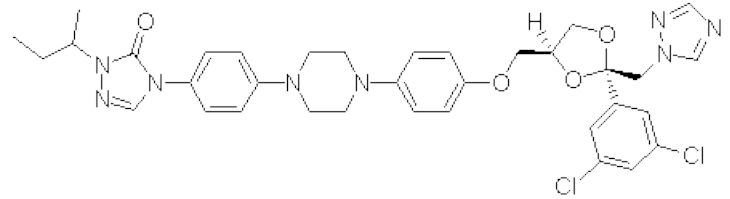
Figure 48 . Structures chimiques des triazolés. [103][104][106][107][108]



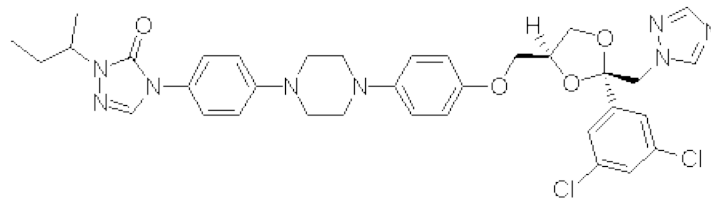
Voriconazole



Fluconazole



Itraconazole

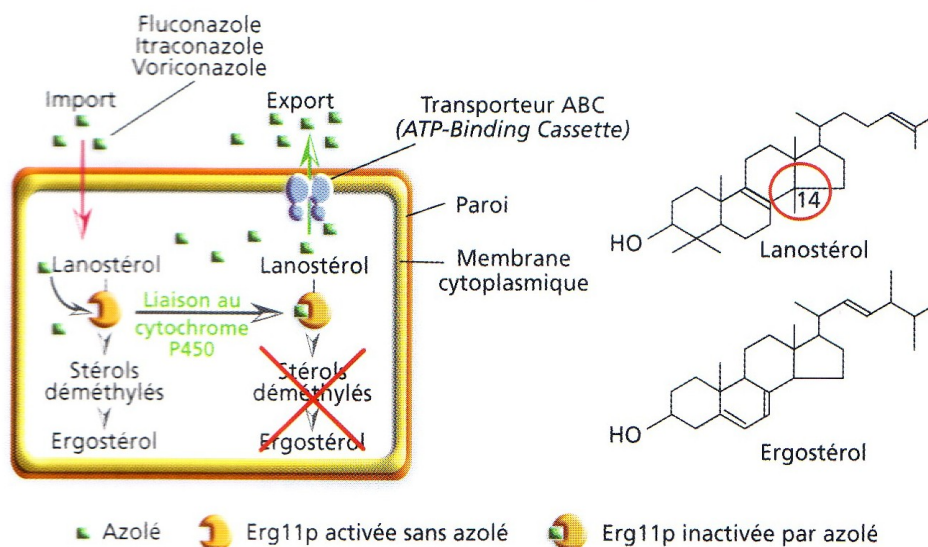


Posaconazole

7.2.2.2 Pharmacodynamie

Les azolés doivent traverser la paroi et la membrane cellulaire pour accéder à leur cible: le cytochrome P450. Celui-ci est impliqué dans la biosynthèse de l'ergostérol. Tous les azolés agissent au niveau de la 14 alpha-déméthylase qui permet la transformation du lanostérol en ergostérol, nécessaire au maintien de la membrane cytoplasmique et sous la dépendance du cytochrome P450. De ce fait, les dérivés azolés bloquent la biosynthèse de l'ergostérol et provoquent une accumulation de 14 alpha-déméthylase, conduisant à un ralentissement de la croissance [47] [75].

Figure 49. Mécanisme d'action des azolés. [75]



7.2.2.3 Pharmacocinétique des azolés *per os* retrouvés à l'officine

a) Kétoconazole

C'est une molécule insoluble dans l'eau. Son absorption digestive est variable, en fonction du pH intragastrique et de la prise concomitante d'antiacides ou d'antisécrétoires. Son absorption est améliorée par la prise au cours d'un repas ou après la consommation d'une boisson acide.

Le kétaconazole est fortement lié aux protéines plasmatiques (85 %). Il est métabolisé par le foie en composés inactifs éliminés par les selles (50%) et les urines (15%). La diffusion dans l'organisme est bonne, même si elle reste faible dans la salive et les sécrétions vaginales. La concentration est aussi faible dans les urines et n'atteint pas plus de 4% dans le liquide céphalorachidien. La demi vie d'élimination est de 8 heures et le pic sérique est compris entre 2 et 7 mg/L après ingestion de 200 mg [13][43].

b) Fluconazole

C'est une molécule hydrosoluble. Après ingestion, le fluconazole est résorbé de façon rapide et indépendante de l'alimentation et du pH gastrique. La biodisponibilité est de 90 %. Le pic sérique est obtenu 1 heure et demi après la prise, et est de 2 mg/L pour une dose de 100 mg. La demi vie d'élimination est de 30 heures. L'état d'équilibre des concentrations est de 4 à 5 jours. Le taux de liaisons aux protéines est faible (12 %). La diffusion est bonne au niveau de l'oeil, la peau, des ongles, la salive, les sécrétions bronchiques, les urines, le liquide péritonéal et la prostate. La concentration plasmatique atteint 75 % dans le liquide céphalorachidien.

L'élimination se fait en majorité par le rein et 80 % de la dose administrée est retrouvée intacte dans les urines. Il est donc dialysable, sa clairance étant proportionnelle à la créatinine [13][43].

c) Miconazole

Après une application locale dans la cavité buccale, il peut rester plusieurs heures en contact avec la muqueuse buccale. La biodisponibilité est faible (25 à 30 %) car le miconazole est peu réabsorbé par le tractus digestif. Les concentrations salivaires varient de 5 à 0,4 µg/ml de 30 minutes à 3 heures. L'élimination se fait par les selles après une biotransformation au niveau du foie. La demi vie d'élimination est d'environ 20 heures [13][43].

d) Itraconazole

c'est une molécule insoluble dans l'eau, sa résorption est donc inconstante. La biodisponibilité est maximale (50 %) lorsque la prise par voie orale en gélule se fait après le repas ou la consommation d'une boisson acide à base de cola. En revanche, la solution buvable aura une biodisponibilité maximale en dehors des repas.

L'état d'équilibre des concentrations après des prises répétées est atteint au bout de deux à trois semaines pour les gélules et de une à deux semaines pour la suspension.

L'itraconazole est fortement lié aux protéines plasmatiques (99 %). Il présente une forte affinité pour les poumons, le foie, les reins, les os, l'estomac, la rate, les muscles, ou les concentrations retrouvées sont multipliées par deux. Cependant, les concentrations sont négligeables dans les urines, la salive et le liquide céphalorachidien.

La demi vie d'élimination est de 30 heures. Il subit une forte métabolisation hépatique. Il est éliminé à la fois par la bile (50 %) et les urines (35 %) avec un faible pourcentage de substances actives.

L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale n'a pas d'influence sur les concentrations plasmatiques [13] [43].

e) Voriconazole

Il est rapidement résorbé après une administration par voie orale. La biodisponibilité est de 96 %. L'absorption n'est pas modifiée par les variations de pH gastrique, mais elle est améliorée pendant un repas riche en graisses. Le pic sérique est atteint en 1 à 2 heures. Il est lié à plus de 55 % aux protéines plasmatiques et une bonne diffusion dans le foie, les reins, les poumons, l'œil et le cerveau. La demi-vie est de 6 heures, ce qui nécessite deux administrations par jour.

L'élimination est urinaire [13] [43].

Tableau 23. Les azolés utilisés par voie orale et leurs principales caractéristiques.

<i>Azolés per os</i>	<i>Absorption</i>	<i>Métabolisation</i>	<i>Liaison aux protéines</i>	<i>Élimination</i>	<i>Diffusion dans l'organisme</i>
Kétoconazole insoluble dans l'eau	Absorption digestive variable améliorée par la prise aux repas et consommation boissons acides	Hépatique	85 %	Selles (50%) urines (15%) ½ vie: 8H Pic sérique: 2 et 7 mg/L après ingestion de 200 mg	Bonne <u>faible</u> dans salive, sécrétions vaginales et urines < 4% dans le liquide céphalo-rachidien
Fluconazole hydrosoluble	Biodisponibilité 90% indépendante de l'alimentation et pH gastrique	Peu métabolisé	12%	Rein Urines (80%) dialysable ½ vie: 30H Pic sérique: 2 mg/L pour une dose de 100 mg au bout 1H30	Bonne dans oeil, peau, ongles, salive, sécrétions bronchiques, urines, liquide péritonéal, prostate
Itraconazole	Biodisponibilité 50% en gélule aux repas et boisson cola biodisponibilité max en solution buvable en dehors des repas	Hépatique	99%	Bile (50%) Urines (35%) ½ vie: 30H	<u>Bonne</u> : poumons, foie, reins, os, estomac, rate, muscles <u>faible</u> : urines, salive et liquide céphalorachidien
Miconazole	Biodisponibilité 30% concentrations salivaires varient de 5 à 0,4 µg/ml de 30 minutes à 3 heures	Hépatique par biotransformation		Selles ½ vie: 20H	Tractus digestif
Voriconazole	Biodisponibilité 96% améliorée par repas riche en graisses	Hépatique	55 %	Urines ½ vie: 6H nécessité de 2 adm/J Pic sérique: 1 à 2H	Bonne dans foie, reins, poumons, œil, cerveau

7.2.2.4 Effets indésirables

De rares manifestations d'intolérance locale sont observées : sensation de brûlure, érythème, irritation, prurit ou allergie.

L'inhibition du Cytochrome P450 des cellules mammifères entraîne la diminution de la synthèse du

cholestérol et des hormones stéroïdiennes. Elle est donc responsable d'effets indésirables doses-dépendants [13][43].

Tableau 24. Principaux effets indésirables des azolés. [13][43]

<i>Médicaments azolés</i>	<i>Effets indésirables</i>
Kétoconazole per os	Toxicité hépatique: élévation des transaminases Toxicité digestive: nausées, vomissements, et diarrhées
Fluconazole per os/ IV	Troubles digestifs Toxicité hépatique Réactions cutanées → <i>le mieux toléré des azolés</i>
Miconazole per os	Insuffisance hépatique compte tenu du métabolisme hépatique Hypersensibilité à l'un des constituants

7.2.2.5 Interactions médicamenteuses

La sélectivité pour le cytochrome P450 des antifongiques azolés joue un rôle primordial dans les interactions avec les autres médicaments. En effet, pour agir certains ont besoin d'être métabolisés par celui-ci. Les azolés sont considérés comme des inhibiteurs enzymatiques, ils ralentissent la métabolisation des molécules utilisant le cytochrome P450. L'association des azolés et de ces médicaments comme les anticoagulants oraux, sulfamides hypoglycémiants, cisapride, pimozide est une contre indication absolue [13][43][72].

7.2.2.6 Formes pharmaceutiques

Tableau 25. Principaux imidazolés disponibles dans les candidoses cutanéomuqueuses. [72]

<i>Nom de spécialité</i>	<i>Forme galénique</i>	<i>Indications</i>	<i>Posologies</i>	<i>Prix</i>
KETOCONAZOLE				
Kétoderm® AMM 1985 JANSSEN-CILAG	Crème à 2 %	Traitement des candidoses cutanées	-1 à 2 applications/j pendant 2 à 6 semaines si résistance antérieure	4,69 € tube 15g
Nizoral® AMM 1982 JANSSEN-CILAG	Comprimés 200 mg	Infections cutanées et muqueuses après échec d'un traitement local	200 mg/j en une seule prise au cours du repas	1,37 €/jour
MICONAZOLE				
Daktarin® AMM 1984	Gel buccal à 2 %	Traitement local des candidoses cutanées et muqueuses	-NN et enfant: 1 cuillère mesure 4 fois/j -Adulte: 2 cuillères mesure 4 fois/j pendant 7 à 14 jours en applications locales à distance des repas	1,78 €/jour 3,55 €/jour
AMM 1976 JANSSEN-CILAG	Poudre pour application locale		- <u>Mycoses des plis</u> : 2 applications/j pendant 1 à 2 semaines (2 flacons) - <u>Mycoses des muqueuses</u> : 2 applications/j pendant 8 jours (1 flacon) - <u>Mycoses des ongles</u> : 2 applications/j pendant 1 à 2 mois associé à tt per os (4 à 8 flacons)	2,92 € fl 30g
Gyno-Daktarin® AMM1977 AMM 1980 JANSSEN-CILAG	Capsule molle vaginale à 100 mg Capsule molle vaginale à 400 mg	Mycoses vulvovaginales surinfectées ou non par bactéries à Gram +	- Traitement intense: 1 capsule matin et soir, 7 j -Traitement progressif: 1 capsule/j , 14 j 1capsule/j pendant 3 à 6 jours	0,80 €/j 0,40 €/j 1,60 €/j
BIFONAZOLE				
Amycor® AMM 1984 AMM 1992 AMM 1989 MERCK LIPHA SANTE	Crème à 1 % Poudre pour application locale 1 % Solution pour application locale 1 %	Traitement local des mycoses cutanéomuqueuses -grands et petits plis -grands et petits plis, onyxis, périonyxis	-1 application quotidienne pendant 3 semaines -1 application quotidienne pendant 2 à 3 semaines -1 application quotidienne pendant 2 à 3 semaines	4,69 € pour la crème et la poudre 4,52 €
Amycor onychoset® AMM 1994 MERCK LIPHA SANTE	Pommade	Traitement local des mycoses unguéales des mains et des pieds	1 application sur l'ongle atteint, recouvrir tout l'ongle et garder 24 sous pansement occlusif (renouveler tous les jours pendant 1 à 3 semaines et poursuivre avec la Amycor® crème)	25,06 € tube 10g

ECONAZOLE				
Pévaryl® AMM 1975 AMM 1976 AMM 1991 AMM 1992 McNeil SAS	Crème 1 %	-Mycoses des plis, périorionyx et onyxis	2 applications/j jusqu'à disparition des lésions	4,79 €
	Emulsion fluide 1 %	-Mycoses des muqueuses, peau fragile	-plis: 1 à 2 semaines -muqueuses: 8 jours	4,98 €
	Poudre pour application locale 1 %	-Mycoses des plis macérés -pas recommandé dans les mycoses à Candida	-peau fragile: 2 à 3 semaines -ongles: 1 à 2 mois	6,68 €
	Solution pour application locale 1 %			5,58 €
Gyno-Pévaryl® AMM 1976 AMM 1987 JANSSEN-CILAG	Ovule 150 mg	Mycoses vulvovaginales surinfectées ou non par bactéries à Gram +	-1 ovule le soir pendant 3 jours si récidive: 1 autre cure immédiatement ou 10 jours après	4,65 € les 3
	Ovule en LP 150 mg		-1 ovule le soir au coucher si récidive: 1 ovule le lendemain	4,54 €
Dermazol®	Générique de Pévaryl			
Myleugyn® AMM 2006 IPRAD	Ovule LP 300 mg	Mycoses vulvovaginales surinfectées ou non par bactéries à Gram +	1 ovule le soir au coucher si récidive: 1 ovule le lendemain matin	Non remboursé par la sécurité sociale
ISOCONAZOLE				
Fazol® AMM 1978 AMM 1989 AMM 1988 Laboratoire CS	Crème à 2 %	-Intertrigos grands et petits plis, -onyxis et périorionyx, -vulvites et anites (sauf la poudre)	2 applications par jour jusqu'à disparition des lésions (2 à 4 semaines en moyenne)	4,58 €
	Emulsion fluide 2 %			4,37 €
	Poudre à 2 %			4,77 €
Fazol G® AMM 1980 Laboratoire CS	Ovule	Mycoses vulvovaginales à <i>Candida</i> surinfectées ou non par bactéries à Gram +	1 ovule le soir pendant 3 jours	1,66 €/j
OMOCONAZOLE				
Fongarex® AMM 1990 BESINS INTERNATIONAL	Ovule	Mycoses vulvovaginales surinfectées ou non par bactéries à Gram +	1 ovule le soir au coucher	3,67 €
Fongamil® AMM 1987 AMM 1987 AMM 1988 BAILLEUL-BIORGA	Crème à 1 %	Intertrigos génito-cruraux, anaux et périanaux, perlèche, vulvite et balanite	-1 application/jour 2 à 4 semaines -2 applications/jour 1 à 2 semaines -2 applications/jour 3 semaines	3,69 €
	Poudre à 1 %			4,33 €
	Solution à 1 %			Non remboursé par la sécurité sociale
FENTICONAZOLE				
Lomexin® AMM 1994 AMM 1991 EFFIK	Capsule vaginale 600 mg	-Mycoses vulvovaginales à <i>Candida</i> surinfectées ou non par bactéries à Gram + -Intertrigos génito-cruraux, anaux et périanaux, perlèche, vulvite et balanite, onyxis et périorionyxis	1 ovule le soir au coucher si récidive: renouvellement 3 jours après la première prise 2 applications/j -intertrigos: 2 à 3 semaines -onyxis et périorionyxis: 2 mois	4,75 €
	Crème 2 %			3,69 € tube 15g

Terlomexin® AMM 1994 EFFIK	Capsule vaginale 200 mg	Mycoses vulvovaginales à <i>Candida</i> surinfectées ou non par bactéries à Gram +	1 ovule le soir pendant 3 jours si récidive: 1 autre cure immédiatement ou 10 jours après	4,52 €
OXICONAZOLE				
Fonx® AMM 1991 ASTELLAS PHARMA	Crème 1 % Poudre 1 % Solution 1 %	Intertrigos génito-cruraux, anaux et périanaux, perlèche, vulvite et balanite, onyxis et périonyxis	1 application/j pendant 2 semaines	3,83 €
SERTICONAZOLE				
Monazol® AMM1998 AMM 1996 THERAMEX	Crème à 2 % Ovule à 300 mg	-Intertrigos génito-cruraux, anaux et périanaux, perlèche, vulvite et balanite, onyxis et périonyxis -Mycoses vulvovaginales à <i>Candida</i> surinfectées ou non par bactéries à Gram +	-1 application/j pendant 21 jours en dermatologie et 8 jours en gynécologie -1 ovule le soir au coucher si récidive: 1 ovule 7 jours après	3,83 € tube de 15g 4,30 € 1 ovule
TIOCONAZOLE				
Trosyd® AMM 1983 TEOFARMA	Crème à 1 %	Mycoses cutanées surinfectées ou non par des bactéries	2 applications/j pendant 2 à 4 semaines	3,56 € tube 30g
Gyno-trosyd® AMM 1985 TEOFARMA	Ovule à 300 mg	Mycoses vaginales à <i>Candida</i>	1 prise unique le soir	4,34 €

Tableau 26. Principaux triazolés disponibles dans les candidoses cutané-muqueuses. [72]

<i>Nom de spécialité</i>	<i>Forme galénique</i>	<i>Indications</i>	<i>Posologies</i>	<i>Prix</i>
FLUCONAZOLE				
Béagyne® AMM 1988 EFFIK	Gélule à 150 mg	Traitement des candidoses vaginales et périnéales aiguës et récidivantes	Dose unique	Non remboursé par la sécurité sociale
Triflucan® AMM 1988 AMM 1990 AMM 1990 AMM 1992 PFIZER	-Gélules à 50 mg -Gélules à 100 mg -Gélules à 200 mg -Poudre pour suspension buvable à 50mg/5ml et 200 mg/5ml -Suspension pour perfusion à 2 mg/ml	Voir *	*Gélules de 100 et 200 mg, suspension buvable à 200 mg/5ml et suspension pour perfusion à 2 mg/ml **Gélules à 50 mg Poudre pour suspension buvable à 50mg/5ml	-Gélules de 100 mg et 200 mg: 7,09 à 25,51 €/j -Gélules de 50 mg et suspension buvable à 50mg/5ml 4,68 €/j
ITRACONAZOLE				
Sporanox® AMM 1992	Gélules à 100 mg	Mycoses superficielles	Adulte: 200 à 400 mg par jour en 1 prise après un repas	Prescription initiale hospitalière
POSACONAZOLE				
Noxafil® SCHERING- PLOUGH	Suspension buvable à 40 mg/ml	Candidose oropharyngée en traitement de première intention chez les patients avec une pathologie sévère ou immunodéprimés chez qui une réponse faible à un traitement local est attendu	-dose de charge 200mg le premier jour -dose de 100 mg les 13 jours suivants toujours avec un repas	Médicament soumis à prescription hospitalière (inscrit sur la liste de rétrocession)
VORICONAZOLE				
Vfend® PFIZER	Comprimé à 50 mg Comprimé à 200 mg Poudre suspension buvable 40 mg/ml Poudre solution de perfusion 200 mg	Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques	Dose d'attaque et dose d'entretien fonction du patient	Médicament soumis à prescription hospitalière (inscrit sur la liste de rétrocession)

Usage uniquement hospitalier

*Candidoses oesophagiennes: 100 mg/jour-

Candidoses urinaires: 100 à 200 mg/jour

Prévention des candidoses: 400 mg/jour en une prise quotidienne, débutée dès l'initiation de la chimiothérapie ou du conditionnement de la greffe. Elle doit se poursuivre pendant une durée de 7 jours après la remontée des taux de polynucléaires neutrophiles au dessus de 1000/mm³ voir plus si nécessaire.

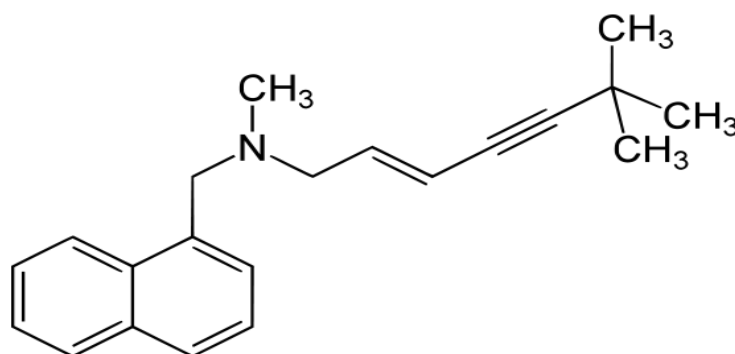
**Candidoses oropharyngées des patients immunodéprimés, la posologie est de 50 mg/jour en une prise pendant 1 à 2 semaines

7.2.3 La terbinafine

7.2.3.1 Structure et mécanisme d'action

La terbinafine est un antifongique à large spectre, appartenant à la classe des allylamines. Elle est active sur les dermatophytes (*trichophyton, microsporum,...*) sur les levures (*Candida, pityrosporum,...*), et sur certains champignons filamenteux ou dimorphes. Elle empêche la biosynthèse de l'ergostérol par inhibition spécifique de la squalène époxydase. L'action fongicide serait donc due à l'accumulation intracellulaire du squalène [13][43].

Figure 50. Structure chimique de la terbinafine. [112]



7.2.3.2 Pharmacocinétique

La terbinafine présente une résorption digestive supérieure à 70 %. La demi-vie d'élimination est d'environ 17 heures et la concentration plasmatique maximale (1µg/mL) est atteinte au bout de 2 heures. La biodisponibilité est quelque peu modifiée par l'alimentation mais ne nécessite pas l'ajustement de la dose. Elle diffuse rapidement à travers le derme et l'épiderme et également via le sébum vers les follicules pileux des cheveux, de la barbe et de la peau riche en sébum. Dans les ongles, le produit pénètre par le lit de l'ongle et pas seulement par la matrice. La terbinafine passe dans le lait maternel. La terbinafine est fortement liée aux protéines plasmatiques (99 %).

Le métabolisme relève du cytochrome P450 et entraîne la formation de métabolites moins lipophiles inactifs. La terbinafine est métabolisée par au moins 7 isoenzymes du cytochrome P comme CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 ou CYP2C19. L'élimination est essentiellement

urinaire (70 %). Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale ou hépatique, la vitesse d'élimination peut être réduite, ce qui augmente les taux plasmatiques de terbinafine [13] [43].

7.2.3.3 Contre indications

- ✓ Hypersensibilité
- ✓ Insuffisance rénale

L'élimination étant essentiellement urinaire, le choix de l'utilisation de la terbinafine sera fonction de la clairance à la créatinine. Une clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min sera une contre indication formelle.

Une clairance à la créatinine inférieure à 50 ml/min engendrera un ajustement de la posologie, à savoir une diminution de moitié de la dose quotidienne.

- ✓ Insuffisance hépatique

Étant donné que la clairance de la terbinafine, en dose unique, est diminuée de 50 % lors d'une atteinte hépatique, son utilisation n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique préexistante légère à sévère.

7.2.3.4 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs (nausées, diminution de l'appétit, diarrhées) et des réactions cutanées (urticaire) sans gravité. On peut aussi observer, mais très rarement, une altération du goût, des arthralgies, une neutropénie, au cours du traitement par terbinafine.

7.2.3.5 Interactions médicamenteuses

Elles sont majoritairement dues au métabolisme de la terbinafine. L'intervention de diverses isoenzymes du cytochrome P450 dans le métabolisme de la terbinafine mais aussi d'autres molécules crée une interaction. Ainsi, les molécules principalement métabolisées par ces

isoenzymes voient leur vitesse d'élimination variée.

Une surveillance étroite des patients est nécessaire lors de coadministration de la terbinafine et de :

- Métoprolol
- Antiarythmiques
- Antidépresseurs tricycliques
- Bétabloquants
- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B

Par ailleurs, la métabolisation de la terbinafine dépendant étroitement du cytochrome P 450, la clairance plasmatique varie lors de l'administration concomitante de terbinafine et d'inducteurs ou d'inhibiteurs de ce cytochrome. Un ajustement de la posologie sera nécessaire.

7.2.3.6 Formes galéniques

Tableau 27. Formes galéniques de la terbinafine disponibles en officine. [43]

<i>Nom de spécialité</i>	<i>Laboratoire</i>	<i>Forme galénique</i>	<i>Posologies</i>	<i>Prix</i>
Fungster® AMM 2005	PIERRE FABRE	Comprimé 250 mg	1 comprimé/jour au cours du repas pendant 6 semaines à 3 mois*	18,39€ boîte 14 cp 33,76€ boîte 28 cp
Lamisil® AMM 1992	Novartis Pharma SAS	Comprimé 250 mg	-1 comprimé/jour au cours du repas pendant 6 semaines à 3 mois*	27,29€ boîte 14 cp 50,79€ boîte 8 cp
	Novartis Santé Familiale SAS	Crème à 1 %	-1 application /j pendant une semaine**	5,62€ tube 15 g
	Novartis Santé Familiale SAS	Solution à 1 %	-1 à 2 applications/j pendant 1 semaine (adulte uniquement)	5,39€ flacon 15 ml
Lamisilate® AMM 1992 AMM 2006	Novartis Santé Familiale SAS	Crème à 1 %	Adulte et enfant >12 ans 1 application/j pendant 1 semaine***	Non remboursé par la sécurité sociale
		Monodose à 1 %	1 application unique***	
Lamisildermgel® AMM 1999	Novartis Santé Familiale SAS	Gel à 1 %	1 application par jour pendant une semaine	5,39€ tube 15g

*Traitement des onychomycoses : 1 comprimé/j pendant 6 semaines pour les ongles des mains ou 12 semaines en ce qui concerne les ongles des pieds (voir 6 mois ou plus).

**Traitement des intertrigos génitaux cruraux, anaux et périaux, perlèche, vulvite, balanite, onyxis et périonyxis

- ***Traitement des intertrigos interdigito-plantaire

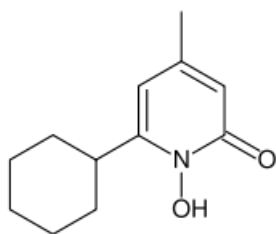
7.2.4 La ciclopyrox (olamine)

7.2.4.1 Mécanisme d'action

Cet antifongique fait partie de la famille des pyridones. Il possède des propriétés antibactériennes Gram + et Gram -.

La ciclopyrox (olamine) a un mécanisme d'action bien spécifique : selon les concentrations, elle serait fongistatique ou fongicide. Aux concentrations fongistatiques, elle inhiberait l'entrée dans la cellule des ions potassium, métalliques et phosphatases, alors qu'aux concentrations fongicides, elle agirait plutôt sur la chaîne de respiration de la cellule grâce à ses propriétés chélatantes [13].

Figure 51. Structure chimique de la ciclopirox. [102]



7.2.4.2 Pharmacocinétique

En ce qui concerne la crème et la solution, l'absorption est de l'ordre de 1,1 à 1,6 % de la dose appliquée, et les concentrations maximales plasmatiques sont très faibles (0,2 à 0,3 µg/mL).

Le ciclopyrox diffuse dans l'épiderme et les follicules pilosébacés, d'où l'importance de l'imprégnation des couches superficielles du stratum corneum, quel qu'en soit la forme galénique. On obtient alors les concentrations de 70 à 570 µg/g après un contact d'une heure et demie avec l'épiderme. Elles décroissent ensuite progressivement vers le derme pour atteindre 1 µg au moins à une profondeur de 1800 µm.

La ciclopyroxolamine peut pénétrer la kératine unguéale, les concentrations fongicides sont retrouvées après 7 jours d'applications quotidiennes. Les concentrations maximales sont le témoin de la saturation de la tablette unguéale : entre 14 et 30 jours d'applications pour les ongles des mains et 30 à 45 jours pour les ongles des pieds.

Lorsque le traitement est arrêté, les concentrations actives du produit durent entre 7 et 14 jours.

On peut négliger le passage systémique de la ciclopyrox (olamine) [13][43].

7.2.4.3 Contre indications

La ciclopyrox (olamine) n'entraîne pas d'effet indésirable majeur, seule une hypersensibilité peut être observée.

7.2.4.4 Effets indésirables

Quelques manifestations locales peuvent être observées, picotements, brûlures, irritations. Il faut rester prudent, quant à un éventuel passage systémique en cas de traitement prolongé, bien qu'aucun effet systémique n'ait jamais été signalé.

7.2.4.5 Formes galéniques et posologies

Tableau 28. Formes galéniques de la ciclopirox (olamine) disponible en officine. [13][43]

<i>Nom de spécialité</i>	<i>Forme galénique</i>	<i>Indications</i>	<i>Posologies</i>	<i>Prix</i>
Mycoster®1% AMM 1982 AMM1977 PIERRE FABRE DERMATOLOGIE	Crème 1 % Solution pour application cutanée à 1 %	Candidoses cutanées	2 applications/j pendant 21 jours	4,69€ tube 30g 4,64€ flacon 30ml
Mycoster®8% AMM 1991 PIERRE FABRE DERMATOLOGIE	Solution pour application locale filmogène*	Onychomycoses sans atteinte matricielle	1 application le soir sur tous les ongles du membre atteint. -3 mois ongles des mains -6 mois ongles des pieds	14,63€ flacon 3ml

*Lotion filmogène à appliquer grâce à un pinceau :

- une application le soir sur tous les ongles du membre atteint
- une fois par semaine, utiliser un dissolvant afin d'enlever tout le film accumulé, pour aider à la pénétration du principe actif.
- le traitement se poursuit jusqu'à guérison complète de l'ongle atteint soit environ 3 mois pour une onychomycose des doigts et 6 mois pour une onychomycose des orteils.

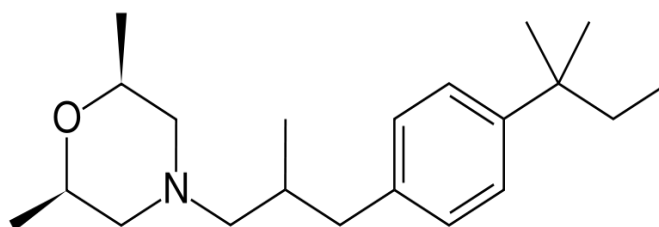
7.2.5 L'amorolfine

7.2.5.1 Mécanisme d'action

Il fait partie des antifongiques topiques. C'est un dérivé de la morpholine. Son mécanisme d'action repose sur l'altération de la membrane cellulaire dirigé spécifiquement sur la biosynthèse de l'ergostérol. Cela diminue la teneur en ergostérol. L'accumulation de stérols atypiques entraîne une modification morphologique de la membrane cellulaire, engendrant la mort de la cellule [13].

L'amorolfine comporte un large spectre antimycosique et est très efficace sur les agents candidosiques.

Figure 52. Structure chimique de l'amorolfine. [100]



7.2.5.2 Pharmacocinétique

L'amorolfine est utilisée sous forme de vernis unguéal, car il pénètre et diffuse à travers la tablette de l'ongle. Ainsi, la molécule atteint le lit unguéal, souvent peu accessible par les autres antimycosiques locaux. Le passage systémique est négligeable même après une longue utilisation [13][43].

7.2.5.3 Contre-indication, effets indésirables et interactions médicamenteuses

Les effets indésirables sont exceptionnels. Une légère sensation de brûlure due à l'application du vernis a été rapportée mais elle reste transitoire et ne nécessite pas l'arrêt du traitement.

Aucune interaction médicamenteuse n'a été décrite actuellement [13][43].

7.2.5.4 Forme galénique et posologie

L'amorolfine se présente sous forme d'une solution filmogène pour application locale. La solution est appliquée une à deux fois par semaine sur l'ongle atteint.

La durée du traitement est en général de 6 mois pour les ongles des doigts et de 9 mois pour les ongles des orteils.

LOCERYL®, GALDERMA INTERNATIONAL (AMM 1992) : solution filmogène pour application locale à 5 %, flacon de 2,5 ml (29,95€ le flacon).

7.2.6 Les associations d'antifongiques locaux

Tableau 29. Les associations d'antifongiques disponibles en officine.

<i>Nom de spécialité composition</i>	<i>Forme galénique</i>	<i>Indications</i>	<i>Posologies</i>	<i>Prix</i>
PEVISONÉ® econazole, triamcinolone acétonide AMM 1978 JANSSEN-CILAG	Crème	Mycoses superficielles associées à des symptômes inflammatoires	1 application matin et soir pendant une semaine maximum	Non remboursé par la sécurité sociale
POLYGYNAX® néomycine, polymyxine, nystatine AMM 1968 POLYGYNAX® virgo AMM 1973 LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL	Capsule vaginale Capsule vaginale adaptée aux petites filles et adolescentes	Traitement local des vaginites à germes sensibles et des vaginites non spécifiques	1 capsule vaginale le soir pendant 12 jours 1 instillation vulvovaginale le soir au coucher, après la toilette pendant 6 jours	0,57€ /j 0,57€ /j
TERGYNAN® métronidazole, néomycine, nystatine AMM 1975 BOUCHARA- RECORDATI	Comprimé vaginal	Traitement local des vaginites à germes sensibles et des vaginites non spécifiques	1 comprimé vaginal 1 à 2 fois/j pendant 10 jours consécutifs*	0,37 à 0,75 € /j
AURICULARUM® oxytétracycline, poly myxine B, dexaméthasone, nystatine AMM 1987 Laboratoire GRIMBERG	Poudre et solution pour suspension pour intillation auriculaire	Traitement local des otites externes d'origine bactérienne et mycosique	Poudre: 1 dose 1 à 2 fois/j ou tous les 2 ou 3 jours Suspension: 5 à 10 gouttes 1 à 2 fois/j dans l'oreille atteinte 7 à 15 jours	7,35 € flacon+ ampoule

* Mouiller le comprimé dans l'eau pendant 20 à 30 secondes avant de le mettre en place, en position allongée. Rester allongée pendant un quart d'heure environ. Il est impératif de traiter simultanément le partenaire même s'il ne présente pas de signe clinique. Ne pas dépasser 10 jours de traitement, 2 à 3 fois par an maximum.

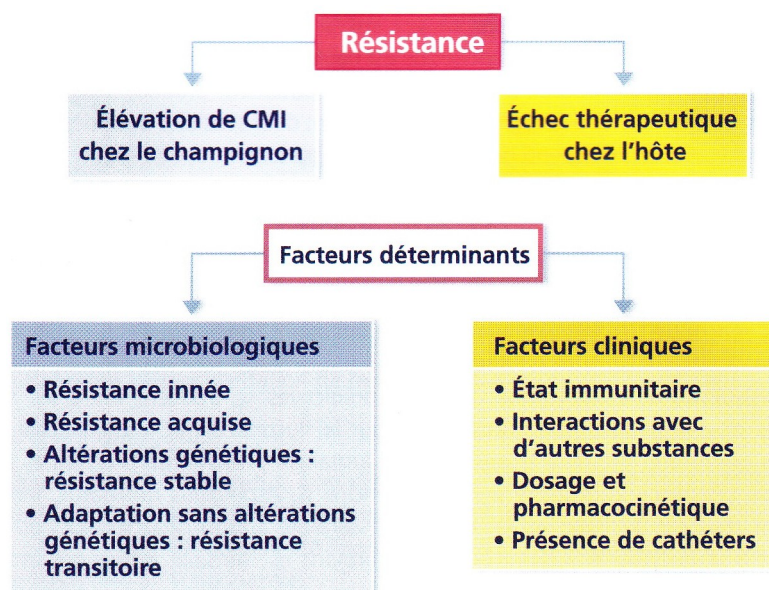
La palette de molécules antifongiques reste limitée. De plus, l'emploi intempestif ou non conforme de ces médicaments se solde par une émergence de souches résistantes.

7.3 Les résistances aux antifongiques

Les résistances aux antifongiques peuvent être naturelles (primaires, caractère d'espèce ; par exemple, *Candida kruzei* et fluconazole) ou acquises (secondaires, caractère de souche, résultant de mutations et de la surexpression de certains gènes)[64].

Les études épidémiologiques ont permis d'identifier les facteurs de risque associés à la résistance aux antifongiques. La pression de sélection due à une prescription accrue des azolés est un facteur essentiel. L'immunodépression profonde et une neutropénie prolongée jouent également un rôle primordial [71].

Figure 53. Conséquences de la résistance aux antifongiques. [75]



7.3.1 Notion de concentration minimale inhibitrice (CMI)

Les notions de résistance clinique et mycologique sont très importantes à distinguer. La résistance clinique se traduit par la persistance des signes d'infection malgré un traitement antifongique adapté. Elle peut être liée à la résistance du champignon mais aussi aux facteurs de l'hôte comme le déficit immunitaire, le maintien d'un matériel étranger colonisé ou la formation d'un biofilm. Elle peut être également liée aux caractéristiques de l'antifongique, fongicide ou

fongistatique, à ses propriétés pharmacocinétiques conditionnant sa diffusion jusqu'au site de l'infection et à ses interactions avec les autres médicaments [75].

La résistance mycologique se mesure *in vitro* par la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI). La CMI est la plus petite concentration d'antifongique capable d'inhiber la croissance d'une souche de *Candida* dans un milieu donné. En fonction de la valeur brute de la concentration minimale inhibitrice, les souches seront: sensibles, résistantes ou intermédiaires. De nombreux facteurs influencent la détermination de la CMI : le pH, l'inoculum, le milieu de culture, la durée d'incubation, et la température [59].

Les mécanismes cellulaires aboutissant à la résistance à différents antifongiques sont principalement : le défaut de pénétration de l'antifongique dans la cellule, l'inhibition de la transformation de l'antifongique en forme active, l'altération de la cible (surproduction, modification voire disparition de la cible), l'altération d'autres enzymes de la même voie métabolique, et l'évacuation de l'antifongique en dehors de la cellule par un système d'efflux.

7.3.2 Résistance aux azolés

Les antifongiques azolés exercent leur activité en inhibant la biosynthèse de l'ergostérol, stérol le plus important de la membrane fongique. Plus particulièrement, les azolés inhibent l'activité de la 14 alpha-déméthylase, ou protéine *Erg11p*, enzyme clé de la synthèse de l'ergostérol. Le composé en amont, le 14 methyl 3,6 diol, est toxique et son accumulation entraîne la mort de la cellule [63].

Les principaux mécanismes de résistance aux azolés sont :

- ✓ surexpression des gènes contrôlant l'efflux des drogues
- ✓ altérations dans la synthèse de l'ergostérol
- ✓ diminution d'affinité pour leur cible enzymatique [60] [75].

Les nouveaux antifongiques, triazolés de deuxième génération et les inhibiteurs de synthèse des glucanes ont des caractéristiques qui permettent d'espérer une efficacité contre certains germes résistants.

7.3.2.1 Altération des transports

La surexpression des gènes des transporteurs des azolés dans la cellule provoquent une baisse de concentration intracellulaire des azolés ; la cellule continue donc de synthétiser l'ergostérol et de croître malgré une concentration élevée en azolés. Ces transporteurs sont appelés *ABC* (ATP-binding cassette) transporteurs codés par les gènes *CDR1* (*Candida* drug resistance) et *CDR2* et les transporteurs MFS (Major facilitator Superfamily) codés par les gènes *MDR1* et *FLU1*. Les *ABC* transporteurs ne sont pas spécifiques et peuvent transporter tous les azolés mais aussi d'autres antifongiques et d'autres composés toxiques. Le transporteur de type MFS est spécifique du fluconazole.

Le mécanisme d'efflux par la surproduction des transporteurs concerne 85 % des isolats résistants et les *ABC* transporteurs codés par *CDR1* et *CDR2* sont deux fois plus souvent surproduits que les transporteurs de type MFS. Les mutations et la surexpression du gène *ERG11P* concernent respectivement 75 % et 35 % des isolats résistants. Différents mécanismes de résistances sont associés dans 75 % des cas [60][64][75].

7.3.2.2 Mutation du lanostérol

Le lanostérol est le précurseur de l'ergostérol, par l'intermédiaire du cytochrome P450 et de la 14 alpha-déméthylase codée par le gène *ERG11P*. Une altération de l'affinité des azolés à *ERG11P* est un mécanisme décrit chez différents isolats de *Candida albicans*. Le lanostérol est ainsi de nouveau transformé en ergostérol et la croissance des levures continue normalement [60][64][75].

7.3.2.3 Altération de la biosynthèse de l'ergostérol

Les levures résistantes sont capables de modifier la voie de la biosynthèse de l'ergostérol, par des mutations génétiques qui suppriment l'effet délétère des azolés. Ainsi, ces mutations évitent la formation de produits toxiques issus des stérols méthylés en position 14- α . Elles affectent entre autre le gène *ERG3*, codant pour une enzyme (Δ -5-6-désaturase), qui une fois muté ne forme plus le produit toxique, et permet à *Candida albicans* d'acquérir une résistance aux azolés [63][64].

7.3.3 Résistance à l'amphotéricine B

Les résistances à l'amphotéricine B semblent liées à une modification des stérols de la membrane. Elle est associée à des mutations sur la voie de synthèse de l'ergostérol affectant, entre autres, le gène *ERG3*. La mutation de ce gène induit également une résistance aux azolés comme vu précédemment, mais la notion de résistance croisée n'a pas encore été mise en évidence. La résistance aux réactions oxydatives peut aussi jouer un rôle. Il existe également des souches de *Candida albicans* intrinsèquement résistantes à l'amphotéricine B (Blignaut 2005).

Mais, les nombreuses interactions complexes entre l'amphotéricine B et la membrane des cellules fongiques peuvent expliquer la faible apparition de résistance [47][64].

7.3.4 Antifongigramme

L'antifongigramme permet de déterminer *in vitro* la sensibilité aux antifongiques des souches isolées d'un prélèvement donné. Ce test est justifié du fait de la résistance confirmée de certaines espèces aux antifongiques mais il ne doit pas être considéré comme un examen systématique. Ainsi dans les candidoses superficielles, ce test ne sera utilisé que sur des lésions récidivantes pour lesquelles on soupçonne une résistance au traitement. Avant tout, il faudra s'assurer que le traitement est été suffisamment et correctement suivi, et rechercher d'éventuels autres foyers.

Ces tests de sensibilité *in vitro* ne seront pas développés, car ils sont essentiellement mis en œuvre dans les candidoses systémiques. Ils ont aussi un impact épidémiologique important.

7.4 Les traitements adjuvants

Ils constituent un traitement d'appoint non négligeable.

7.4.1 Les modificateurs de pH

Ils permettent de lutter contre le pH acide favorable aux levures.

Le bicarbonate de soude à la dose d'une cuillère à soupe dans un demi litre d'eau représente le premier traitement d'utilisation facile et de coût modéré.

Aujourd'hui, de nombreuses spécialités sont proposées pour la toilette intime. Elles sont destinées à

respecter le pH physiologique pour préserver la flore vaginale. Certaines spécialités ont un pH alcalin afin d'éviter la prolifération de levures. Elles ont toutes des propriétés adoucissantes et calmantes. (Nymphée blanc, Aloe vera, sauge et thym,...)[43].

Tableau 30. Principaux produits d'hygiène intime disponibles en officine.

Soins d'hygiène intime			
Toilette intime	<u>PH 5,2-5,5</u>	<u>pH physiologique</u>	<u>PH 8</u>
	Derm'intim A-DERMA® (gel)	ROGE CAVAILLES® -soin toilette intime extra doux	FAMILYANE® fluide apaisant
	FEMINA Lactacyd® émulsion	-soin toilette intime protection active -soin toilette intime hydratant	HYDRALIN classic® -savon -poudre (borax)
	FAMILYANE® flacon, lingettes (aloe vera)	SAUGELLA® (sauge et thym) -pain dermo liquide	ROGE CAVAILLES® mousse toilette intime apaisante
	HYDRALIN Apaisa® adulte/enfant (nymphéa blanc)	-mousse MONAGYN® gel	SAFORELLE®(bardane) -soin lavant doux -mousse lavante extra douce -pain surgras
			MYLEUCA® sol lavante douce
Soins et confort	-SAFORELLE® crème -SAUGELLA ®gel, crème douceur		
<i>Application matin et soir voir plus si besoin après avoir bien nettoyée et séchée la surface d'application. Masser jusqu'à pénétration complète</i>			

Figure 54. Exemple de produits disponible en officine [89]



7.4.2 Les antiseptiques

Si les lésions candidosiques sont très suintantes ou fissurées, si une prolifération bactérienne est suspectée, des antiseptiques locaux peuvent être prescrits:

- x Dérivés iodés (Bétadine® solution dermique, bain de bouche, solution vaginale)
- x Héxomédine aqueuse® ou transcutanée pour les onyxis infectés
- x Solution aqueuse de bleu de méthylène et Soluté de Milian peu utilisés aujourd'hui

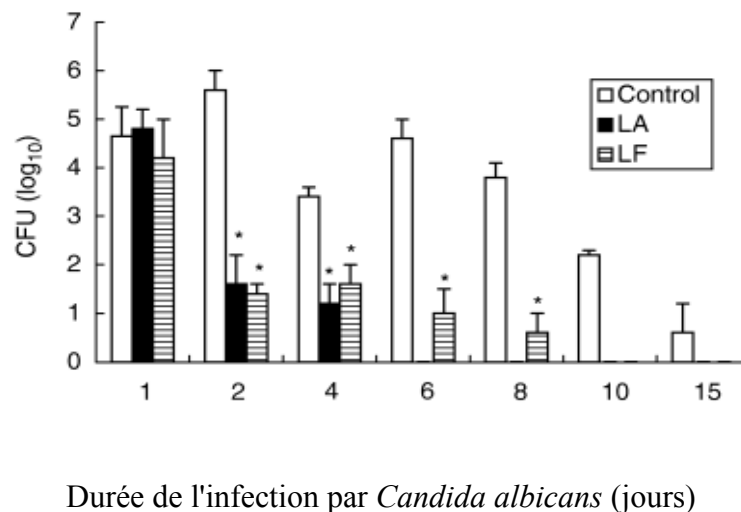
7.4.3 Les probiotiques

Les effets bénéfiques des probiotiques dans la prévention des infections à *Candida* font l'objet de nombreuses études. Les probiotiques sont des microorganismes ingérés vivants capables d'exercer des effets physiologiques sur leur hôte. Il s'agit le plus souvent de bactéries ou de levures présentes soit dans des aliments, notamment les produits laitiers fermentés, soit dans des médicaments [32][39].

Il a été démontré que les probiotiques, tels que *Lactobacillus GG*, peuvent modifier la balance microbiologique de leur hôte par inhibition de la croissance des pathogènes. Certaines souches de lactobacilles adhèrent à la muqueuse digestive et peuvent entrer en compétition avec les sites d'adhésion des levures du genre *Candida*. De plus, les lactobacilles produisent différents métabolites (peroxyde d'hydrogène, peptides antifongiques) qui inhibent *in vitro* la croissance des levures du genre *Candida*. Des études animales ont montré que les lactobacilles stimulaient la production d'IL-4 et d'interféron γ activant le système immunitaire. De même, *Lactobacillus GG* et *Propionibacterium IS* stimulent la prolifération des cellules T et B chez la souris [32].


Une étude menée en 2005 sur des souris infectées par *Candida albicans* a utilisé deux souches de probiotiques: *Lactobacillus acidophilum* et *Lactobacillus fermentum*. Chaque jour, le nombre de colonies de *Candida albicans* est quantifiée. Après 15 jours, les souris recevant des probiotiques présentent un nombre de colonies significativement plus faible que les souris témoins.

Figure 55. Evolution d'une infection orale à *Candida albicans* chez des souris supplémentées en probiotiques : *Lactobacillus acidophilum* et *Lactobacillus fermentum* [32]



A l'officine, de nombreux compléments alimentaires contiennent des probiotiques. Voici quelques exemples de formes galéniques et leurs souches associées.





Tableau 31.Exemple de formes galéniques de probiotiques rencontrées à l'officine.
(la liste n'est pas exhaustive)

<i>Nom commercial</i>	<i>Souches probiotiques</i> <i>(Milliard)</i>	<i>Indication</i>	<i>Conditionnement</i>
BION® flore intime	- <i>Lactobacillus rhamnosus GR-1</i> - <i>Lactobacillus reuteri RC-14</i>	-Restauration de la flore vaginale -Maintien de son équilibre	 Gélules
ERGYPHILUS® Nutergia LAB	- <i>Lactobacillus rhamnosus GG 1</i> (1MD) - <i>Lactobacillus casei</i> (0,63 MD) - <i>Lactobacillus acidophilus</i> (0,25 MD) - <i>Bifidobacterium bifidus</i> (0,12 MD)	-Régulateur de la flore intestinale -Renforce les défenses de l'organisme	2 à 4 gélules au début du repas 
GUM PERIOBALANCE PASTILLE® Sunstar Pharmadent	<i>Lactobacillus reuteri Prodentis</i> 200 millions	Favorise l'équilibre de la flore buccale	1 pastille ou chewing gum/J Laisser fondre dans la bouche 10 minutes 

La nécessité de connaître les candidoses cutané-muqueuses à l'officine est essentielle. Nous élaborons alors des fiches conseils utilisables à la fois par le patient et par le professionnel de santé.

Partie 3 : Fiches récapitulatives et conseils à l'officine

Tableau 32. Fiche récapitulative sur le muguet buccal

<i>Le muguet buccal</i>	
Description	Le muguet est essentiellement retrouvé aux âges extrêmes de la vie (prématurés, nourrissons, personnes âgées). Il peut être secondaire à une antibiothérapie ou à un déficit immunitaire (VIH ou immunosuppresseurs)
Incidence	5 à 10 % des nourrissons des personnes âgées des patients atteints de VIH
Signes cliniques	<p>Muqueuse érythémateuse, parsemée de petites plages blanches Localisation: face interne des joues, gencives, palais, piliers des amygdales, possibilité d'extension à toute la cavité buccale et le long du tractus digestif</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>Nourrisson</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Patient VIH</p> </div> </div>
Signes associés	<p><u>Perlèche</u>: lésions fissurées des commissures labiales, d'aspect rougeâtre, uni ou bilatérale souvent douloureuses</p> <p><u>Chéilite</u>: lésions fissurées des commissures labiales sur fond d'œdème et d'érythème avec parfois des ulcérations</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>Perlèche</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Chéilite</p> </div> </div>
Symptômes	Brûlures, perte de goût, pharyngite et dysphagie, perte d'appétit
Diagnostiques différentiels	stomatite, glossite atrophique ou losangique
Facteurs favorisants	<ul style="list-style-type: none"> x Déficits immunitaires, VIH x Ages extrêmes de la vie (prématurés, nourrissons, personnes âgées) x Usage de sucettes anatomiques x Iatrogénie (antibiothérapie à large spectre, corticothérapie, immunosuppresseur) x Mauvaise hygiène dentaire x Déséquilibre d'un diabète x Tabac x Prothèses dentaires mal entretenues
Diagnostic	Examen clinique chez un médecin généraliste

<p>Traitements</p>	<p><u>Antifongiques locaux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> x FUNGIZONE ® (amphotéricine B) x MYCOSTATINE ® (nystatine) x DAKTARIN ® gel buccal (miconazole) <p>Prise orale à distance des repas et boissons Laisser 2 à 3 minutes dans la cavité buccale au contact des muqueuses avant d'être avalé. Pour les nourrissons, le gel doit être administré à la cuillère</p> <p><u>Antifongiques systémiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> x TRIFLUCAN® (fluconazole) x NIZORAL® (kétoconazole) x SPORANOX® (itraconazole) <p>Dans le cadre d'un traitement systémique par kétoconazole, le patient doit signaler tout symptôme évoquant une atteinte hépatique (fièvre, prurit, asthénie importante, douleurs abdominales, urines foncées, selles décolorées)</p>
<p>Conseils et prévention</p>	<p>Bien respecter les bonnes conditions d'administration du traitement local, qui doit être maintenu dans la bouche pendant quelques minutes avant déglutition. Cette même précaution concerne également la solution buvable d'itraconazole.</p> <p><u>Conseils d'hygiène buccale:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> x Une bonne hygiène bucco-dentaire x La suppression du tabac x L'ajustement ou la réfection des prothèses dentaires, nettoyage des prothèses avec une suspension orale d'amphotéricine B ou de Bétadine® bain de bouche, rinçage à l'eau bicarbonatée ou à l'eau de Vichy x Brossage des dents et des gencives avec une brosse imprégnée de nystatine si nécessaire x Si prise de corticoïdes par voie orale (traitement de l'asthme, anti-inflammatoires), bien se rincer la bouche <p><u>Chez le nouveau-né:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> x Eviter l'utilisation de sucette x Rincer la sucette après chaque usage avec une solution d'eau bicarbonatée, laver les biberons et les tétines après chaque usage x Si allaitement, bien nettoyer les mamelons avec une compresse d'eau bicarbonatée avant et après chaque tétée pour éviter une recontamination x Bien se laver les mains avant et après s'être occupé de l'enfant x Il est possible de badigeonner l'intérieur des joues du nourrisson avec des compresses imprégnées d'eau bicarbonatée avant et après chaque tétée x Bien respecter l'application du traitement antifongique x Respecter la durée du traitement pour éviter les récurrences x Ne pas changer de type d'alimentation
<p>Erythème fessier à candida</p>	<p>Possibilité d'extension du muguet buccal dans tout le tractus digestif et possible atteinte de la peau avec développement d'un érythème fessier candidosique:</p> <ul style="list-style-type: none"> x Changer régulièrement le nourrisson, le rincer à l'eau et au savon, bien sécher en tamponnant avec une serviette propre et sèche, surtout entre les plis afin d'éviter la macération propice au développement des levures x Eviter les bains trop répétés x Si mise en évidence d'une infection fongique, mettre une émulsion fluide antifongique x Si persistance des signes, prévoir un traitement <i>per os</i>

Tableau 33. Manifestations cliniques des mycoses vaginales à *Candida* et conseils

Les mycoses vaginales à <i>Candida</i>		
Description	Infection opportuniste, non sexuellement transmissible	
Incidence	environ 75 % des femmes présenteront un ou plusieurs épisodes dans leur vie	
Signes cliniques	Observation d'un œdème de la vulve et d'une muqueuse vaginale inflammatoire recouverte de pseudomembranes blanches	
Signes associés	Intertrigos périanaux	
Symptômes	Rougeur de la vulve associée à des irritations, démangeaisons ou brûlures Pertes blanches, épaisses parfois abondantes Rapports sexuels douloureux	
Facteurs favorisants	<p><u>Facteurs généraux</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> x stress x périodes prémenstruelles x prise d'antibiotiques x diabète <p><u>Facteurs locaux</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> x port de vêtements trop serrés x sous vêtements en tissu synthétique x mauvaises habitudes d'hygiène intime (savon acide, douches vaginales) 	
Diagnostic	Examen gynécologique	
Traitements	Episode aigu isolé	Episode récidivant ou chronique
	<ul style="list-style-type: none"> ● ovule ou crème vaginale + topique vulvaire pendant 4 semaines ● toilette avec un savon alcalin ou rinçage à l'eau alcalinisée (amélioration du confort) ● doses répétées pendant 3 à 6 jours ● éviter les monodoses si épisode aigu: risque de majoration des signes cliniques après lyse fongique ● possibilité d'utilisation des antifongiques à usage gynécologique chez la femme enceinte 	<ul style="list-style-type: none"> ● Même traitement que pour l'épisode aigu ● monodose ou doses répétées pendant 3 à 6 jours ● traitement pendant la phase progestative (1 ovule 19-20 jour du cycle) ● changement du mode de contraception si nécessaire (stérilet : foyer de réensemencement)

Faut il traiter le partenaire?

Un homme qui ne présente pas de lésions n'est généralement pas atteint par la mycose et ne nécessite pas de traitement. En revanche, si l'homme présente une balanite (infection du gland), pouvant être compliqué d'urétrites, il doit être traité.

Chez l'homme, la candidose génitale est souvent liée à des irritations locales répétées ou chroniques faisant le lit de l'infection lors des rapports avec une partenaire infectée ou à l'existence d'un diabète.

Conseils à suivre en cas de mycose vaginale

HYGIENE

- Il convient d'utiliser une solution au pH alcalin (pH=8), s'utilisant en lavage externe et contenant un principe antiprurigineux. Rincer abondamment à l'eau.
- Éviter une toilette avec des savons acides, gels douche ou savon de Marseille.
- En cas de prurit, rincer à l'eau additionnée d'une cuillère à café de bicarbonate de sodium. Les pulvérisations locales d'eau thermale ont également un effet apaisant.
- Une toilette matin et soir suffit, sans décapage. Après la toilette, il est important de bien sécher avec une serviette de toilette propre et sèche, changée fréquemment et personnelle. Le séchage est fait en tamponnant la zone intime, en particulier au niveau des replis de la peau.
- Éviter les vêtements trop serrés et les sous vêtements en tissu synthétiques. Les sous-vêtements en coton peuvent être lavés à 60°C en machine. Changer de sous vêtements tous les jours.
- Si vous portez un protège-slip, le changer plusieurs fois par jour, surtout s'il possède une pellicule plastifiée.
- Proscrire les bains en piscine, sauna,...

Tableau 34. Produits d'hygiène intime disponibles en officine.

<i>Soins d'hygiène intime</i>			
<i>Toilette intime</i>	<u>PH 5,2-5,5</u>	<u>pH physiologique</u>	<u>PH 8</u>
	Derm'intim A-DERMA® (gel) FEMINA Lactacyd® émulsion FEMILYANE® flacon,lingettes (aloe vera) HYDRALIN Apaisa® adulte/enfant (nymphéa blanc)	ROGE CAVAILLES® -soin toilette intime extra doux -soin toilette intime protection active -soin toilette intime hydratant SAUGELLA® (sauge et thym) -pain dermo liquide -mousse MONAGYN® gel	FEMILYANE® fluide apaisant HYDRALIN classic® -savon -poudre (borax) ROGE CAVAILLES® mousse toilette intime apaisante SAFORELLE®(bardane) -soin lavant doux -mousse lavante extra douce -pain surgras MYLEUCA® sol lavante douce
<i>Utilisation quotidienne de la peau et des muqueuses sensibles, irritées. Rincer abondamment à l'eau claire et bien sécher en tamponnant avec une serviette propre et sèche.</i>			
<i>Soins et confort</i>	-SAFORELLE® crème -SAUGELLA ®gel, crème douceur		
<i>Application matin et soir après avoir bien nettoyé et séché la surface d'application. Masser jusqu'à pénétration complète</i>			

TRAITEMENT :

Lorsqu'il s'agit d'un traitement antimycosique sous forme d'ovule :

- Se laver soigneusement les mains avant et après administration du produit
- La capsule vaginale ou ovule sera administrée le soir au coucher, de préférence en position allongée. Elle doit être introduite profondément dans le vagin
- Toilette avec un savon de pH neutre ou alcalin
- Suppression des facteurs favorisants
- Pour traiter les extensions vulvaires ou périanales, il est recommandé d'associer aux capsules vaginales, un lait ou une crème antifongique d'application locale.
- Le traitement du partenaire se discutera en fonction de chaque cas
- Ne pas interrompre le traitement pendant les règles.
- Contre indication de préservatifs et des diaphragmes en latex, spermicides
- Le traitement ne doit pas être interrompu durant la période des règles et les tampons périodiques sont à proscrire.

-Les rapports sexuels doivent être évités pendant la période de traitement.

Lorsqu'il s'agit d'une crème ou d'une émulsion fluide:

- Se laver soigneusement les mains avant et après administration du produit
- Appliquer la crème ou l'émulsion fluide après une toilette soignée avec un savon pH alcalin et séchage par tamponnage de la zone à traiter avec une serviette de toilette propre et sèche.
- Après application, masser doucement et régulièrement.

Comment éviter les récurrences ?

- Respecter les mesures d'hygiène
- Utiliser quotidiennement un savon d'hygiène intime adapté peut limiter la multiplication des levures et l'apparition d'une mycose
- En cas d'antibiothérapie ou de traitement par corticoïdes, prendre simultanément des substances à base de levures.

Mycoses et grossesse :

Les mycoses génitales sont très fréquentes pendant la grossesse : une femme enceinte sur trois va présenter au moins un épisode de mycose pendant cette période.

L'hygiène tient une place importante dans l'élimination de certains facteurs de risque de récurrences.

x Le traitement au cours de la grossesse :

- A tout moment de la grossesse, la femme peut recevoir un traitement antimycosique (ovule, crèmes) à condition qu'il soit prescrit par son médecin.
- Il est recommandé d'utiliser une crème en complément d'ovule pour traiter la partie externe
- Les règles d'hygiène et l'utilisation d'un savon alcalin sont valables en cours de la grossesse, cela participe à la diminution rapide des symptômes et dans une certaine mesure de prévenir les récurrences. Le pH, proche de 8, permet un environnement moins favorable au développement des levures.

x A éviter

- Eviter la prise de médicaments sans avis du médecin ou du pharmacien
- Pas de douches vaginales
- Pas d'antiseptiques locaux sans avis médical
- Eviter de porter des protège-slips trop longtemps

x Questions diverses

- Il n'y a pas de risque sur le déroulement de la grossesse
- Il n'y a pas de risque pour l'enfant si une mycose survient au moment de l'accouchement, des mesures pour désinfecter les voies génitales de la mère sont entreprises à ce moment.
- Il n'y a pas de traitement préventif, mais l'utilisation quotidienne d'un soin d'hygiène intime adapté peut limiter la multiplication des levures et l'apparition d'une mycose.

Tableau 35. Fiche récapitulative sur les mycoses des grands plis dues à *Candida*

Les candidoses cutanées des grands plis	
Incidence	22,8% des obèses sont atteints de mycoses cutanéomuqueuses
Signes cliniques:	Peau érythémateuse, d'aspect vernissé et suintant, fissurée au fond du pli, recouvert d'un enduit blanchâtre. on peut observer des lésions cutanées sèches et desquamatives. Quelques petites papulopustules sont disséminées sur la peau saine environnante; les contours des lésions sont irréguliers.
Localisations	plis inguinaux, axillaires, abdominaux, sous-mammaires, interfessiers
Symptômes	Dépôts blanchâtres et érythème rouge prurigineux
Facteurs favorisants	<ul style="list-style-type: none"> x Macération, humidité x Extension à la peau d'une candidose digestive x Altération du revêtement cutané x Diabète x Corticothérapie locale ou systémique, immunosuppresseurs x Obésité
Diagnostics différentiels	<ul style="list-style-type: none"> x Psoriasis x Dermite irritative x Eczéma x Dermatophytie
Diagnostic	Examen direct des lésions, microscopie des prélèvements et culture
Traitements	<p>Lavage des lésions avec un savon pH alcalin</p> <p><u>Choix de la forme galénique:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> x crème : plis non macérés, lésions sèches et desquamateuses x poudre : plis macérés sous mammaires, interdigitaux x émulsion fluide : peaux fragiles (visages, enfants) et muqueuses(vulvite, balanite) x solution ou lotion : zones cutanées étendues ou intertrigos des grands plis <p><u>Traitement par voie orale:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> x LAMILSIL® terbinafine: 1 comprimé/j à distance des repas x NIZORAL® kétoconazole: 1 comprimé/j au moment du repas

<p>Conseils et prévention</p>	<p><u>Conseils à l'officine:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> x Bien respecter les modalités d'application locale et poursuivre le traitement de manière régulière pendant la durée prescrite x Le lavage des lésions ne doit pas être fait avec un savon à pH acide x Bien sécher les lésions après la toilette avec un linge propre et sec x Appliquer la crème, l'émulsion ou la poudre sur des lésions propres et sèches sans froter <p><u>Prévention:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> x Éviter la fréquentation de lieux chauds et humides (sauna, bain bouillonnant,...) x Éviter la macération de la peau
<p>Erythème fessier à <i>Candida</i></p>	<p><u>Cas particulier de l'érythème fessier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> x Changer régulièrement le nourrisson, le rincer à l'eau et au savon , bien sécher en tamponnant avec une serviette propre et sèche, surtout entre les plis afin d'éviter la macération propice au développement des levures x Maintenir le plus possible l'enfant au sec x Éviter les bains trop répétés x Toilette uniquement avec de l'eau et un savon doux x Si mise en évidence d'une infection fongique, mettre une émulsion fluide antifongique x Si persistance des signes, prévoir un traitement per os

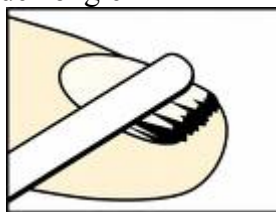
Tableau 36. Fiche conseil pour les onychomycoses à *Candida*.

Onychomycoses à <i>Candida</i>					
Description	Les ongles des doigts sont atteints préférentiellement				
Incidence	4,5 millions de personnes en France sont atteintes d'onychomycoses dues à <i>Candida</i>				
Signes cliniques	L'ongle est douloureux à la pression avec une atteinte d'origine proximale Le bord libre de l'ongle se décolle, rendant la surinfection fréquente <u>Atteinte récente</u> : poussière blanche lors du grattage <u>Atteinte avancée</u> : soulèvement de l'ongle, débris jaunâtres un peu gras				
Signes associés	Foyer buccal, anal, vaginal, digestif à rechercher				
Symptômes	L'atteinte de l'ongle est souvent précédée d'un péri-onyxis érythémateux et douloureux, contenant du pus riche en levures.				
Facteurs favorisants	<ul style="list-style-type: none"> × Recherche d'un foyer buccal, vaginal, anal ou digestif × Traumatismes locaux : manucurie, détergents, ... × Contacts répétés avec l'eau, le sucre (souvent pour des raisons professionnelles) × Blanchiment des mains au jus de citron × Modification de l'immunité : diabète, candidose muco-cutanée chronique, corticoïdes, agents immunosuppresseurs, ... 				
Diagnostic	Examen clinique, prélèvement d'ongles pour examen direct et culture				
Traitements	Quelque soit l'onychomycose, le traitement nécessite le meulage et l'application de produits antifongiques. <u>Traitement local seul si possible :</u>				
	Produits commerciaux	Crème	Poudre	Solution filmogène	Solution pour application locale
	AMYCOR®	X	X		X
	AMYCOR ONYCHOSET®				X
	MYCOSTER 8 %®			X	X
	PEVARYL®			X	
	PEVISONNE®	X	X		
	FONX®	X			
	LAMISIL®	X	X		X
	LOCERYL®	X	X		X
				X	

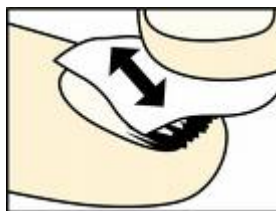
	<p><u>Traitement <i>per os</i>:</u></p> <p>En cas d'échec du traitement local après 3 mois ou si plusieurs ongles sont atteints (péri-onyxis important, contact avec l'eau inévitable,...)</p> <ul style="list-style-type: none"> x NIZORAL ® (kétoconazole) pendant 2 à 3 mois x LAMISIL ® (terbinafine) <i>per os</i> de 6 semaines à 6 mois
<p>Conseils et prévention</p>	<p><u>Prévention:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> x Éviter les chaussettes et chaussures dans lesquelles les pieds transpirent (matériaux synthétiques, chaussures étroites et mal ventilées). x Dès que possible, enlevez vos chaussures et aérez vos pieds x Bien sécher vos mains et vos pieds après les avoir lavés en pensant aux espaces interdigitaux et au pourtour des ongles x Soigner les ongles et leur poutour : si la peau est trop sèche, hydrater avec une crème x Mettre des sandales de bains dans des lieux publics (sauna, thalassothérapie...) x Éviter les microtraumatismes (ongles coupés trop court, ongles rongés ou incarnés) x Éviter le contact avec les produits favorisant les onychomycoses (eau, sucre, détergents,...) <p><u>Conseils à l'officine :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> x Bien respecter les modalités d'application, en particulier les modes d'emploi des solutions filmogènes x Poursuivre le traitement de manière régulière jusqu'à guérison complète x Ne pas réutiliser une lime à ongles souillée pour des ongles sains x Avant chaque nouvelle application de vernis, limer, si nécessaire les ongles atteints et, dans tous les cas, nettoyer avec du dissolvant le vernis résiduel x En cas de manipulation de solvants organiques (white spirit, diluants,...) il est nécessaire de porter des gants imperméables pour protéger la couche de vernis sur les ongles x En cas de grossesse ou d'allaitement demander conseil à votre médecin ou pharmacien <p>Mon ongle est malade :</p> <ul style="list-style-type: none"> - il s'est décollé sans raison évidente - il s'est épaissi - il s'effrite sur le bord - il est devenu jaune

Conseils d'utilisation d'une solution filmogène: (LOCERYL®, MYCOSTER®)

- x Avant la première utilisation, faire une toilette soignée des ongles, limer avec une lime la zone atteinte de l'ongle



- x Nettoyer la surface de l'ongle et la dégraisser au moyen d'une compresse imprégnée de dissolvant



- x Appliquer le vernis à l'aide de la spatule réutilisable sur toute la surface de l'ongle atteint (la spatule devra être nettoyée après chaque usage et entre l'application d'un ongle à un autre)
- x Ne pas essuyer la spatule sur le bord du flacon pour éviter toute contamination du vernis
- x Nettoyer la spatule à l'aide d'une compresse imprégnée de dissolvant
- x Une fois par semaine, enlever le vernis avec une compresse imprégnée de dissolvant

Conseils d'utilisation pour AMYCOR Onychoset®

- ✓ Appliquer une fois par jour la quantité nécessaire de pommade pour recouvrir l'ongle atteint et le maintenir sous pansement occlusif pendant 24 heures
- ✓ Une fois par jour, enlever le pansement occlusif et faire tremper l'ongle atteint dans de l'eau chaude
- ✓ Éliminer la partie molle à l'aide du grattoir
- ✓ Bien sécher l'ongle atteint
- ✓ Renouveler l'application de pommade et la pose du pansement occlusif jusqu'à élimination de l'ongle malade
- ✓ Poursuivre le traitement par Amycor® crème pendant 4 à 8 semaines suivant l'élimination de l'ongle

CONCLUSION

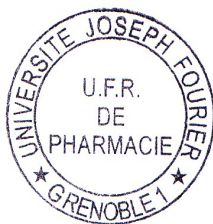
Les candidoses cutané-muqueuses sont des mycoses responsables d'une grande variété de maladies infectieuses de sévérité variable par agression de la peau, des phanères ou des muqueuses. Leur incidence est importante : elles engagent rarement le pronostic vital mais sont à surveiller avec une extrême vigilance chez le sujet immunodéprimé du fait du risque de dissémination dans l'organisme fragilisé. Les candidoses superficielles ou cutané-muqueuses font l'objet de demandes de conseil à l'officine par les douleurs et l'inconfort qu'elles provoquent. L'agent infectieux en cause est majoritairement l'espèce *Candida albicans*, aussi, la physiopathologie de cette levure opportuniste ainsi que les conditions qui président à l'expression de son pouvoir pathogène sont détaillés. L'émergence de nouvelles espèces de *Candida* sous la pression des traitements antifongiques associée et la résistance croissante aux antifongiques classiques tendent à accroître l'incidence des candidoses cutané-muqueuses et leurs récives. Aussi, des fiches conseils récapitulatives concernant des principales localisations des candidoses cutané-muqueuses sont rédigées à l'attention des professionnels de santé et des patients. Le pharmacien d'officine, souvent premier interlocuteur dans ce type de pathologies, et souvent sollicité par les patients se doit de dispenser les informations d'hygiène et de conseils thérapeutiques nécessaires et adaptés. Une bonne observance du traitement et le respect des règles d'hygiène permettent de maintenir ou de rétablir l'équilibre de la microflore et d'éviter les récives de ces candidoses.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 18 Mai 2009

LE DOYEN

Madame Renée GRILLOT



LE PRESIDENT DE THESE

Madame Claudine PINEL (H.D.R)

BIBLIOGRAPHIE

1. ACCOCEBERRY I., NOEL T. Antifungals cellular targets and mechanisms of resistance
Therapie 2006; 61:195-199.
2. ALBRECHT A., FELK A., PICOVA I., NEGLIK J., SCHALLER M., De GROOT P., MACCALLUM D., ODDS F., SCHAFFER., KLIS F., MONOD M., HUBE B.
Glycosylphosphatidylinositol-anchored Proteases of *Candida albicans* targets proteins necessary for both cellular processes and host pathogen interactions.
J Biol Chem 2006; 281: 688-694.
3. ANTIBIOGARDE, Guide d'antibiothérapie hospitalière. Coordinateur BRU Jean Pierre
Edition 2006; 142-145.
4. ARANCIBIA S., BELTRON C., AGUIRRE I., SILVA P., PERALTA A., MALINARICH F. HERMOSO M. Toll-like Receptors are Key Participants in Innate Immune Responses.
Biol Res 2007; 40: 97-112.
5. ASHMAN R., FARAH C. Oral candidiasis: Clinical Manifestations and Cellular Adaptive Host Response.
Fungal immunol 2005; 4: 59-83.
6. BALDO A., MATHY A., VERMOUT S., TABART J., LOSSON B., MIGNON B. Les mécanismes d'adhérence des champignons responsables des mycoses superficielles.
Ann Méd Vét 2007; 151: 192-199.
7. BECK-SAGUE C., JARVIS W. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in United States, 1980-1990. The National Nosocomial Infections Surveillance System.
J Infect Dis 1993; 167:1247-1251.
8. BENDEL C. Colonization and epithelial adhesion in the Pathogenesis of Neonatal Candidiasis.
Seminars in Perinatology 2003; 27 :357-564.
9. BENETT R., JOHNSON A. Completion of a parasexual cycle in *Candida albicans* by induced chromosome loss in tetraploid strains.
Embo J 2003; 22: 2505-2515.
10. BENETT R., JOHNSON A. Mating in *Candida albicans* and the search for a sexual cycle.
Annu Rev Microbiol 2005; 59: 233-255.
11. BRAUN B., VAN HET HOOG M., d'ENFERT C., MARTCHENKO M., DUNGAN J., *et al.*
A Human-curated annotation of the *Candida albicans* genome.
Plos genetics 2005; 1:36-57.
12. CALDERONE R.A. *Candida* and Candidiasis ASM Press Washington 2002.

13. CALOP J., LIMAT S., FERNANDEZ C. Pharmacie clinique et thérapeutique. 3e Edition ELSEVIER MASSON 2008;1094-1123.
14. CASSONE A., De BERNARDIS F., SANTONI G. Anticandidal Immunity and Vaginitis: Novel Opportunities for Immune Intervention. *Inf Imm* 2007; 75: 4675-4686.
15. CHABASSE D. Intérêt de la numération des levures dans les urines. Revue de la littérature et résultats préliminaires d'une enquête multicentrique réalisée dans 15 centres hospitaliers universitaires. *Ann Fr Anest Reanim* 2001; 20: 400-406.
16. CHABASSE D., GUIGEN Cl., CONTET-AUDONNEAU N. Mycologie médicale MASSON, Paris, 1999.
17. CHABASSE D., ROBERT R., MAROT A., PITHET M. Les *Candida* pathogènes. LAVOISIER Edition TEC et DOC Mars 2006.
18. CHANG A., NEOFYTOS D., HORN D. Candidemia in 21th century. *Future Microbiology* 2008; 3:463-472.
19. CHAPMAN Rachel L., MD. Prevention and treatment of *Candida* infections in Neonates. *Seminars in Perinatology* 2007; 31:39-46.
20. CHAUHAN N., LI D., SINGH P., CALDERONE R., KRIPPA M. The cell wall of *Candida spp* in *Candida* and Candidiasis. ASM Press Washington DC 2002; 159.
21. CHENG S., CLANCY C., CHECKLEY M., HANDFIELD M., HILLMAN J., PROGULSKE-FOX A., LEWIN A., FIDEL P., NGUYEN M. Identification of *Candida albicans* genes induced during thrush offers insight into pathogenesis. *Mol Microbiol* 2003; 48:1275-1288.
22. COLOMBO A., NUCCI M., PARK B., NOUER S., ARTHINGTON-SKAGGS B., DA MATTA D., WARNOCK D., MORGAN J. Epidemiology of Candidemia in Brazil: a Nationwide Sentinel Surveillance of Candidemia in Eleven Medical Centers. *Jour Clin Microbiol* 2006; 44: 2816-2823.
23. DARDE M., service de Parasitologie-Mycologie, CHU Dupuytren-LIMOGES
24. d'ENFERT C., HUBE B. *Candida*: comparative and functional genomics. Édition Horizon Scientific Press 2007.
25. DEKKER M. Pathogenic Fungi in Humans and Animals. Second édition HOWARD DEXTER H.2002.
26. DIAMOND RICHARD.D., MANDELL GERALD L. Atlas des maladies infectieuses: infections fongiques. Edition CURRENT MEDECINE Philadelphia, 2001; 118-133.

27. DIEKEMA D., MESSER S., BRUEGGEMANN A., ET AL. Epidemiology of Candidemia: 3-year results from emerging Infections and the epidemiology of Iowa Organisms Study. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1298-12302.
28. DIETRICH C., SCHANDAR M., NOLL M., JOHANNES F., BRUNNER H., GRAEVE T., RUPP S. In vitro reconstructed human epithelia reveal contributions of *Candida albicans* *EFG1* and *CPH1* to adhesion and invasion. *Microbiol* 2002; 148: 497-506.
29. DIMOPOULOS G, KARABINIS A, SAMONIS G, FALAGAS MF. Candidemia in immunocompromised and immunocompetent critically ill patients: a prospective comparative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 377-384.
30. EGGIMANN P., GARBINO J., PITTET D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non immunosuppressed patients. *The lancet, infect dis* 2003; 3: 685-702 .
31. EGGIMANN P., PITTET D. Candidiasis among non-neutropenic patients: from colonization to infection. *Ann Fr Anest Reanim* 2001; 20:382-388.
32. ELAHI S., PANG G., ASHMAN R., CLANCY R. Enhanced clearance of *Candida albicans* from the oral cavities of mice following oral administration of *Lactobacillus acidophilus*. *Clin Exp Immunol* 2005; 41: 29-36.
33. ESPINEL-INGROFF A. Mechanisms of resistance to antifungal agents: Yeasts and filamentous fungi. *Rev Iberoam Micol* 2008; 25: 101-106.
34. GARCIA H., GARCIA S., COPOLILLO E., CORA E., BARATA A., VAY C., DE TORRES R., TIRABOSCHI N., FAMIGLIETTI A. Prevalence of vaginal candidiasis in pregnant women. Identification of yeasts and susceptibility to antifungal agents. *Rev Argent Microbiol* 2006; 38: 9-12.
35. GRILLOT R. Les mycoses humaines: démarche diagnostique. ELSEVIER Paris 1996
36. GROLL AH., LEHRNBECHER T. Posaconazole for paediatrics patients: status of development and future perspectives. *Mycoses* 2008; 51: 5-11.
37. GUIBAL F., BARAN R., DUHARD E., FEUILHADE DE CHAUVIN M. Épidémiologie et prise en charge des onychomycoses en pratique dermatologique libérale en France. *Ann de Derm et Ver* 2008; 135: 561-566.
38. GUILLAUME V. Mycologie: fiches pratiques. DE BOECK UNIVERSTE 2006

39. HATAKLA K., AHOLA A., YLI-KNUUTTI H., RICHARDSON M., POUSSA T., MEURMAN J., KORPELA R. Probiotics Reduce the Prevalence of Oral *Candida* in the Elderly- a Randomized Controlled Trial.
J Dent Res 2007; 86:125-130.
40. KAYSER F.H, BOTTGER E.C. Manuel de poche de microbiologie médicale. MEDECINE-SCIENCES FLAMMARION 2008
41. LAVIGNE JP., SOTTO A. Les candiduries.
Prog Uro 2005; 15:213-216.
42. LE POPI 2007 9ème édition Maladies Infectieuses et Tropicales 2007; 291-296.
43. LE DICTONNAIRE VIDAL 2009. 85e EDITION.
44. LEBERER E., HARCUS D., DIGNARD D., JOHNSON L., USHINSKY S., THOMAS D., SCHROPPEL K. Ras links cellular morphogenesis to virulence by regulation of the MAP kinase and AMPc signalling pathways in the pathogenic fungus *Candida albicans*.
Mol Microbiol 2001; 42: 673-687.
45. LERMANN U., MORSCHHAUSER J. Secreted aspartic proteases are not required for invasion of reconstituted human epithelia by *Candida albicans*.
Microbiol 2008; 154: 3281-3295.
46. LETSCHER-BRU V. Comparison of chromID *Candida*, CHROMagar *Candida* and Candiselect 4 chromogenic media for the identification of *Candida* species and the isolation of filamentous fungi in 500 clinical samples.
Poster N°1 Congrès de la société française de Mycologie Médicale 10th May 2007
47. MASIA CM, GUTIERREZ RF. Antifungal drug resistance to azoles and polyenes.
The Lancet Infect Dis 2002; 2: 550-63.
48. MIDGLEY G. Atlas de poche de mycologie. FLAMMARION 1998
49. MILLER M., JOHNSON A. White-Opaque switching in *Candida albicans* is controlled by mating type locus homeodomain proteins and allows efficient mating.
Cell 2002; 110: 293-302.
50. MONGE R., ROMAN E., NOMBELA C., PLA J. The MAP kinase signal transduction network in *Candida albicans*.
Microbiol 2006; 152: 905-912.
51. MUJICA M.T, FINQUELIEVICH J.L , JEWTOCHOWICZ V., IOVANIITI C.A. Prevalence of *Candida albicans* and *Candida non-albicans* in clinical samples during 1999-2001.
Revista Argentina de Microbiologia 2004; 36: 107-112.
52. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report. Data summary from January 1992- June 2001.
Am J Infect control 2002; 29: 404-421.

53. NETEA_MG., BROWN_GD., KULLBERG_BJ., GOW N. An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system.
Nat Rev Microbiol 2008; 6:67-78.
54. PRESCOTT L., HARLEY J., KLEIN D., BACQ-CALBERG M., DUSART J.
Microbiologie. DE BOECK Université 2007
55. Quatrième journée interdisciplinaire sur les infections fongiques: Infections fongiques: prévention et prophylaxie chez le patient immunodéprimé, zygomycoses, stratégies thérapeutiques chez le patient non neutropénique. OPTIMED 2004; 99-111.
56. RAOULT D. Le dictionnaire des maladies infectieuses: définitions, épidémiologie, répartition géographique, taxonomie. MASSON 1998
57. Recommandations et pratiques du VIDAL: 100 stratégies thérapeutiques référencées. Première édition 2005; 1: 753-763.
58. RICHET H, ANDREMONT A, ROUX P, DE CHAMP C, ESNALUT Y. Candidemia in french hospitals: incidence rates and characteristics.
Clin Microbiol Infect 2002; 8: 405-412.
59. ROGERS T. R. Antifungal drug resistance: limited data, dramatic impact ?
Int J Antimicrob Agent 2006; 27:7-11.
60. ROGERS P.D., VERMISTSKY JP., EDLIND T.D., HILLIARD G.M. Proteomic analysis of experimentally induced azole resistance in *Candida glabrata*.
J Antimicrobial Chemo 2006; 58:434-438.
61. ROWEN JUDITH L. Mucocutaneous Candidiasis.
Seminars in Perinatology 2003; 27: 406-413.
62. RUIZ-HERRERA J., ELORZA M. V., VALENTIN E., SENTANDREU R. Molecular organization of the cell wall of *Candida albicans* and its relation to pathogenicity.
FEMS Yeast Res. 2006; 6:14-29.
63. SANGLARD D., ISCHER F., PARKINSON T., FALCONER D., BILLE J. *Candida albicans* mutations in the ergosterol biosynthetic pathway and resistance to several antifungal agents.
Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:2404-12.
64. SANGLARD D, ODDS FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences.
The Lancet Infect Dis 2002; 2: 73-85.
65. SCHALLER M., BOELD U., OBERBAUER S., HAMM G., HUBE B., KORTING H. Polymorphonuclear leukocytes (PMNs) induce protective, Th1-type cytokine epithelial responses in an in vitro model of oral candidosis.
Microbiol 2004; 150: 2807-2813.

66. SENDID B., COTTEAU A., FRANCOIS N., D'HAVELOOSE A., STANDAERT A., CAMUS D., POULAIN D. Candidemia and antifungal therapy in a French University Hospital: rough trends over a decade and possible links.
BMC Infect Dis 2006; 6: 1-9.
67. SOBEL JD., WIENSENFELD HC., MARTENS M et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis.
N Engl J Med 2004; 351:876-83.
68. SOLL D., LOCKHART S., ZHAO R. Relationship between Switching and Mating in *Candida albicans*.
Eukaryotic Cell 2003; 2: 390-397.
69. SRINIVASAN S., WAGNER DK., SOHNIE PG. Immunology of Cutaneous Candidiasis.
Fungal Immunol 2005; 21: 421-442.
70. SUDBERY P., GOW N., BERMAN J. The distinct morphogenic states of *Candida albicans*.
Trends Microbiol rev 2004; 12:317-324.
71. SULLIVAN D., MORAN G., PINJON E., AL-MOSAID A., STOKES C., VAUGAN C., COLEMAN D. Comparison of the epidemiology, drug resistance mechanisms and virulence of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis*.
FEMS Yeast Res 2004; 4: 369-376.
72. TALBERT M., WILLOQUET G avec la collaboration de D. LABAYLE. Guide de pharmacologie. Edition LAMARRE 2003; 795-811.
73. TORTORANO AM., PEMAN J., BERNHARDT H., KLINGSPOR L., KIBBLER CC., FAURE O., BIRAGHI E., CANTON E., ZIMMERMANN K., SEATON S., GRILLOT R. Epidemiology of candidemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23:317-322.
74. TRICK et al and NNIS. Secular trend of hospital-Acquired candidemia among intensive care unit patient in United-States during 1989-1999.
Clin Infect Dis 2002, 35: 627-630.
75. Troisième journée interdisciplinaire sur les infections fongiques: résistances, nouvelles modalités thérapeutiques. OPTIMED 2003; 11-23.
76. VAZQUEZ JA, SOBEL JD. Mucosal candidiasis.
Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 793-820.
77. WILSON C. Recurrent vulvovaginitis candidiasis; an overview of traditional and alternative therapies
Adv Nurse Pract May 2005; 13: 24-29.

78. ZAOUTIS T.E, ARGON J., J. CHU, J.A. BERLIN, T.J. WALSH, C. FEUDTNER. The epidemiology and Attributable Outcomes of Candidemia in Adults an Children Hospitalized in the United States: a Propensity Analysis.
Clin Infect Dis 2005; 41:1232-1239.
79. ZHAO X., OH S., CHENG G., GREEN C., NUESSEN J., YEATER K., LENG R., BROWN A., HOYER L. *ALS3* and *ALS8* represent a single locus that encodes a *Candida albicans* adhesin: functional comparisons between *Als3p* and *Als1p*.
Microbiol 2004; 150: 2415-2428.
80. ZHAO X., OH S., YEATER K., HOYER L. Analysis of *Candida albicans Als2p* and *Als4p* adhesins suggests the potential for compensatory function within the Als family.
Microbiol 2005; 151: 1619-1630.

SITES INTERNETS

81. <http://www.biomérieux.com> consulté en Novembre 2008
82. <http://www.bio-rad.com> consulté en Février 2009
83. <http://www.candidagenome.org> consulté en Février 2009
84. www.chu-rouen.fr/ssf/pathol/candidose consulté en Octobre 2008
85. <http://www.doctorfungus.org> consulté en Décembre 2008
86. <http://explore yeast.com> consulté en Décembre 2008
87. <http://www.Esculape.com> mycoses-candidose vulvo-vaginale consulté en Octobre et Novembre 2008
88. <http://www.google.fr>
89. <http://www.google scholar>
90. <http://www.hardydiagnostics.com> consulté en Février 2009
91. <http://int-microbio.com> consulté en Février
92. http://www.ispb.univlyon1.fr/mycologie/Site_lab0_myco/Enseignement/uv_pathologies.../mycologie_medicale.htm consulté en Novembre et Décembre 2008
93. <http://www.mic.sgmjournals.org/.../issue12> consulté en Avril 2009
94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy> consulté en Novembre 2008

96. <http://www.overcomingcandida.com> consulté en janvier 2009
97. <http://www.Pasteur.fr> consulté en Décembre 2008 et Mars 2009
98. <http://www.univadis.fr> (VIDALpro) consulté en Février et Mars 2009
99. <http://www.wikipedia.org/wiki/Amorolfine> consulté en Mars 2009
100. http://www.wikipedia.org/wiki/Amphtericine_B consulté en Mars 2009
101. <http://www.wikipedia.org/wiki/ciclopirox> consulté en Mars 2009
102. <http://www.wikipedia.org/wiki/econazole> consulté en Mars 2009
103. <http://www.wikipedia.org/wiki/Fluconazole> consulté en Mars 2009
104. <http://www.wikipedia.org/wiki/Itraconazole> consulté en Mars 2009
105. <http://www.wikipedia.org/wiki/Miconazole> consulté en Mars 2009
106. <http://www.wikipedia.org/wiki/nystatine> consulté en Mars 2009
107. <http://www.wikipedia.org/wiki/Posaconazole> consulté en Mars 2009
108. <http://www.wikipedia.org/wiki/Terbinafine> consulté en Mars 2009
109. <http://www.wikipedia.org/wiki/Voriconazole> consulté en Mars 2009



Serment des Apothicaire



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.

NOM: Florence CHAMBARD

TITRE: Les candidoses cutané-muqueuses: physiopathologie et conseils à l'officine.

RESUME

Les candidoses cutané-muqueuses, issues de la prolifération des levures du genre *Candida*, doivent être connues des professionnels de santé en raison des mycoses qu'elles peuvent engendrer, en particulier chez les sujets fragilisés.

En effet, les levures du genre *Candida* comptent parmi les dix micro-organismes pathogènes les plus fréquemment isolés en mycologie humaine. Les difficultés d'interprétation résident dans le fait que leurs habitats naturels sont principalement les muqueuses et la peau de l'homme. Le passage de l'état commensal à l'état pathogène dépend de la virulence de l'agent causal, mais surtout des conditions favorisant la multiplication anormalement importante de ces agents potentiellement infectieux.

Ce travail s'appuie sur la physiopathologie de *Candida albicans*, espèce majoritairement en cause dans les candidoses cutané-muqueuses. Les aspects cliniques, le diagnostic, les traitements mais aussi l'émergence de nouvelles espèces et la recrudescence des résistances aux traitements des candidoses cutané-muqueuses sont aussi explicités.

Des fiches pratiques concernant les localisations les plus fréquentes des candidoses cutané-muqueuses ont été rédigées à l'intention des professionnels de santé et des patients permettant de cibler les conseils d'hygiène et les traitements les plus appropriés.

MOTS CLES:

- ✓ Candidoses cutanéomuqueuses, physiopathologie, diagnostic
- ✓ *Candida albicans*
- ✓ Traitements
- ✓ Conseils à l'officine