



HAL
open science

Épidémiologie des candidoses profondes au Centre Hospitalier Universitaire de Rouen

Nicolas Caraës

► **To cite this version:**

Nicolas Caraës. Épidémiologie des candidoses profondes au Centre Hospitalier Universitaire de Rouen. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01323570

HAL Id: dumas-01323570

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01323570>

Submitted on 30 May 2016

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 DE ROUEN

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015/2016

N°

THESE

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 21 avril 2016

par

Nicolas Caraës

Né le 26/05/1992

à Pessac (33)

***Epidémiologie des candidoses profondes au Centre
Hospitalier Universitaire de Rouen***

Président du jury : Mr GARGALA Gilles, Maître de Conférences
Membres du jury : Mr FAVENNEC Loïc, Professeur
Mr VEBER Benoît, Professeur
Mr CAILLAUD Michel, Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse,

M. le Professeur Loïc FAVENNEC,

pour m'avoir proposé ce sujet durant mon stage hospitalier dans votre service de Parasitologie-Mycologie. Pour l'intérêt que vous m'avez apporté malgré votre emploi du temps très chargé, vos conseils, vos encouragements, votre confiance et votre aide qui ont permis l'élaboration de ce travail.

A mon président de jury,

M. Gilles GARGALA,

pour m'avoir soutenu et aidé lors de mes manques d'inspiration. Pour votre écoute, votre disponibilité, en m'accordant plusieurs heures afin de me conseiller et m'orienter dans ce travail et votre confiance.

A mon juge,

M. le Professeur Benoît VEBER,

pour avoir très aimablement accepté de vous joindre à ce jury de thèse.

A mon juge,

M. Michel CAILLAUD,

pour avoir aimablement accepté de participer à ce jury de thèse et pour m'avoir donné ma chance en 2^e année de Pharmacie dans votre officine (et celle de Mme Agnès CAILLAUD) jusqu'à maintenant, et en espérant pour longtemps. Soyez assuré de l'honneur que vous me faites par votre présence.

A mes parents, ma sœur Céline et mon frère Olivier,

merci pour votre confiance, votre présence, votre soutien, votre engagement, et merci d'avoir cru en moi lors de la Première Année Commune aux Etudes de Santé. Merci d'avoir révisé avec moi l'année du concours, de m'avoir fait les courses et le ménage pendant la PACES, de

m'avoir accompagné lors d'expéditions à la recherche de plantes (pour l'herbier) et de champignons plus récemment. Merci Papa d'avoir relu ce travail.

A Marie,

qui est depuis peu Docteur en Pharmacie. Merci d'être à mes côtés et d'avoir relu très attentivement ce travail. Merci pour la machine à café qui me fut très utile. Merci pour tout ce que tu m'apportes, avec tout mon amour.

A Mamie.

A ma famille là-haut dans le ciel.

A mes amis de la faculté et d'ailleurs,

la liste est longue, mais dans un premiers temps merci à ceux qui ont été à mes côtés durant 6 ans, Louis, Mathilde (ma binôme de Travaux Pratiques durant plusieurs années), Guillemette, Manon, Mona, Amandine, Dao, Aurélie (qui a partagé un de mes stages hospitaliers), Ravaine (pour tes cours toujours très propres), Fanny (liste non exhaustive), à ma promotion, aux amis de Marie... Merci à mes compagnons de PACES, qui maintenant sont en Médecine, notamment à Dorine (pour m'avoir donné les cours qui me manquaient en fin de PACES), Simon, Marie, Hélène, Hatem, Romain (avec qui j'ai bien rigolé en stage)...

Aux parents de Marie, Francis et Pascale, qui ont aimablement proposé d'imprimer ce manuscrit.

Aux équipes des pharmacies d'Aubevoye, de Gaillon et de Pacy-sur-Eure,
pour m'avoir accepté, formé, conseillé et fait confiance. C'est grâce à vous que je suis ici.

A ma chienne Chouquette,
toi qui es au paradis des chiens avec plein de balles partout.

A ma chatte Minouche,
toi qui es au paradis avec des pilous-pilous partout.

A ma chatte Hermine alias « Mimine »,
pour le pot de colle que tu es, et ton affection.

A Jezequille alias « Chachou ».

Aux dernières arrivées dans la famille, Louna et Lady.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoît VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

| |
|---------------------|
| I - MEDECINE |
|---------------------|

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|---|-----|--|
| Mr Frédéric ANSELME | HCN | Cardiologie |
| Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR | HCN | Chirurgie plastique |
| Mr Fabrice BAUER | HCN | Cardiologie |
| Mme Soumeya BEKRI | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Jacques BENICHOU | HCN | Bio statistiques et informatique médicale |
| Mr Jean-Paul BESSOU | HCN | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>) | HCN | Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité |
| Mr Olivier BOYER | UFR | Immunologie |
| Mr François CARON | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Philippe CHASSAGNE | HCN | Médecine interne (gériatrie) |
| Mr Vincent COMPERE | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mr Antoine CUVELIER | HB | Pneumologie |
| Mr Pierre CZERNICHOW | HCH | Epidémiologie, économie de la santé |
| Mr Jean-Nicolas DACHER | HCN | Radiologie et imagerie médicale |
| Mr Stéfan DARMONI | HCN | Informatique médicale et techniques de communication |
| Mr Pierre DECHELOTTE | HCN | Nutrition |
| Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>) | HCN | Oto-rhino-laryngologie |
| Mr Frédéric DI FIORE | CB | Cancérologie |
| Mr Fabien DOGUET | HCN | Chirurgie Cardio Vasculaire |

| | | |
|--|-----|--|
| Mr Jean DOUCET | SJ | Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie |
| Mr Bernard DUBRAY | CB | Radiothérapie |
| Mr Philippe DUCROTTE | HCN | Hépatogastro-entérologie |
| Mr Frank DUJARDIN | HCN | Chirurgie orthopédique - Traumatologie |
| Mr Fabrice DUPARC | HCN | Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mr Eric DURAND | HCN | Cardiologie |
| Mr Bertrand DUREUIL | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mme Hélène ELTCHANINOFF | HCN | Cardiologie |
| Mr Thierry FREBOURG | UFR | Génétique |
| Mr Pierre FREGER | HCN | Anatomie - Neurochirurgie |
| Mr Jean François GEHANNO | HCN | Médecine et santé au travail |
| Mr Emmanuel GERARDIN | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Priscille GERARDIN | HCN | Pédopsychiatrie |
| Mr Michel GODIN (<i>sumombre</i>) | HB | Néphrologie |
| M. Guillaume GOURCEROL | HCN | Physiologie |
| Mr Philippe GRISE (<i>sumombre</i>) | HCN | Urologie |
| Mr Dominique GUERROT | HCN | Néphrologie |
| Mr Olivier GULLIN | HCN | Psychiatrie Adultes |
| Mr Didier HANNEQUIN | HCN | Neurologie |
| Mr Fabrice JARDIN | CB | Hématologie |
| Mr Luc-Marie JOLY | HCN | Médecine d'urgence |
| Mr Pascal JOLY | HCN | Dermato - Vénérologie |
| Mme Annie LAQUERRIERE | HCN | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Mr Vincent LAUDENBACH | HCN | Anesthésie et réanimation chirurgicale |
| Mr Joël LECHEVALLIER | HCN | Chirurgie infantile |
| Mr Hervé LEFEBVRE | HB | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Mr Thierry LEQUERRE | HB | Rhumatologie |
| Mme Anne-Marie LEROI | HCN | Physiologie |
| Mr Hervé LEVESQUE | HB | Médecine interne |
| Mme Agnès LIARD-ZMUDA | HCN | Chirurgie Infantile |
| Mr Pierre Yves LITZLER | HCN | Chirurgie cardiaque |
| Mr Bertrand MACE | HCN | Histologie, embryologie, cytogénétique |
| M. David MALTETE | HCN | Neurologie |
| Mr Christophe MARGUET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Isabelle MARIE | HB | Médecine interne |
| Mr Jean-Paul MARIE | HCN | Oto-rhino-laryngologie |
| Mr Loïc MARPEAU | HCN | Gynécologie - Obstétrique |
| Mr Stéphane MARRET | HCN | Pédiatrie |

| | | |
|---|-----|---|
| Mme Véronique MERLE | HCN | Epidémiologie |
| Mr Pierre MICHEL | HCN | Hépatogastro-entérologie |
| Mr Jean-François MUIR | HB | Pneumologie |
| Mr Marc MURAINÉ | HCN | Ophthalmologie |
| Mr Philippe MUSETTE | HCN | Dermatologie - Vénérologie |
| Mr Christophe PEILLON | HCN | Chirurgie générale |
| Mr Christian PFISTER | HCN | Urologie |
| Mr Jean-Christophe PLANTIER | HCN | Bactériologie - Virologie |
| Mr Didier PLISSONNIER | HCN | Chirurgie vasculaire |
| Me Gaëtan PREVOST | HCN | Endocrinologie |
| Mr Bernard PROUST | HCN | Médecine légale |
| Mr Jean-Christophe RICHARD (détachement) | HCN | Réanimation médicale - Médecine d'urgence |
| Mr Vincent RICHARD | UFR | Pharmacologie |
| Mme Nathalie RIVES | HCN | Biologie du développement et de la reproduction |
| Mr Horace ROMAN | HCN | Gynécologie - Obstétrique |
| Mr Jean-Christophe SABOURIN | HCN | Anatomie - Pathologie |
| Mr Guillaume SAVOYE | HCN | Hépatogastrologie |
| Mme Céline SAVOYE-COLLET | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Pascale SCHNEIDER | HCN | Pédiatrie |
| Mr Michel SCOTTE | HCN | Chirurgie digestive |
| Mme Fabienne TAMION | HCN | Réanimation Médicale |
| Mr Luc THIBERVILLE | HCN | Pneumologie |
| Mr Christian THUILLEZ | HB | Pharmacologie |
| Mr Hervé TILLY | CB | Hématologie et transfusion |
| Mr Olivier TROST | HCN | Chirurgie Maxillo Faciale |
| Mr Jean-Jacques TUECH | HCN | Chirurgie digestive |
| Mr Jean-Pierre VANNIER | HCN | Pédiatrie génétique |
| Mr Benoît VEBER | HCN | Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale |
| Mr Pierre VERA | CB | Biophysique et traitement de l'image |
| Mr Eric VERIN | HB | Service Santé Réadaptation |
| Mr Eric VERSPYCK | HCN | Gynécologie obstétrique |
| Mr Olivier VITTECOQ | HB | Rhumatologie |
| Mr Jacques WEBER | HCN | Physiologie |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|---|-----|-------------------------------------|
| Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG | HCN | Bactériologie – Virologie |
| Mme Carole BRASSE LAGNEL | HCN | Biochimie |
| Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS | HCN | Chirurgie Vasculaire |
| Mr Gérard BUCHONNET | HCN | Hématologie |
| Mme Mireille CASTANET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Nathalie CHASTAN | HCN | Physiologie |
| Mme Sophie CLAEYSSENS | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Moïse COEFFIER | HCN | Nutrition |
| Mr Stéphanie DERREY | HCN | Neurochirurgie |
| Mr Manuel ETIENNE | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Serge JACQUOT | UFR | Immunologie |
| Mr Joël LADNER | HCN | Epidémiologie, économie de la santé |
| Mr Jean-Baptiste LATOUCHE | UFR | Biologie cellulaire |
| Mme Rachel MARION-LETELLIER | UFR | Physiologie |
| Mr Thomas MOUREZ | HCN | Virologie |
| Mme Muriel QUILLARD | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme Christine RONDANINO | UFR | Physiologie de la Reproduction |
| Mr Mathieu SALAUN | HCN | Pneumologie |
| Mme Pascale SAUGIER-VEBER | HCN | Génétique |
| Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN | HCN | Anatomie |

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

| | | |
|-----------------------------|-----|---------------|
| Mme Dominique LANIEZ | UFR | Anglais |
| Mr Thierry WABLE | UFR | Communication |

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

| | |
|---|----------------------|
| Mr Thierry BESSON | Chimie Thérapeutique |
| Mr Jean-Jacques BONNET | Pharmacologie |
| Mr Roland CAPRON (PU-PH) | Biophysique |
| Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite) | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH) | Parasitologie |
| Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite) | Toxicologie |
| Mr Michel GUERBET | Toxicologie |
| Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET | Physiologie |
| Mme Christelle MONTEIL | Toxicologie |
| Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH) | Microbiologie |
| Mme Elisabeth SEGUIN | Pharmacognosie |
| Mr Rémi VARIN (PU-PH) | Pharmacie clinique |
| Mr Jean-Marie VAUGEOIS | Pharmacologie |
| Mr Philippe VERITE | Chimie analytique |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|--|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie Générale et Minérale |
| Mr Jérémy BELLIEN | Pharmacologie |
| Mr Frédéric BOUNOURE | Pharmacie Galénique |
| Mr Abdeslam CHAGRAOUI | Physiologie |
| Mme Camille CHARBONNIER | Statistiques |
| Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB | Législation pharmaceutique et économie de la santé |
| Mme Elizabeth CHOSSON | Botanique |
| Mme Cécile CORBIERE | Biochimie |
| Mr Eric DITTMAR | Biophysique |
| Mme Nathalie DOURMAP | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUC | Pharmacologie |
| Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER | Pharmacologie |

| | |
|-----------------------------------|------------------------------|
| Mr Abdelhakim ELOMRI | Pharmacognosie |
| Mr François ESTOUR | Chimie Organique |
| Mr Gilles GARGALA (MCU-PH) | Parasitologie |
| Mme Najla GHARBI | Chimie analytique |
| Mme Marie-Laure GROULT | Botanique |
| Mr Hervé HUE | Biophysique et mathématiques |
| Mme Laetitia LE GOFF | Parasitologie - Immunologie |
| Mme Hong LU | Biologie |
| Mme Sabine MENAGER | Chimie organique |
| Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT | Chimie analytique |
| Mr Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mme Malika SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mme Christine THARASSE | Chimie thérapeutique |
| Mr Frédéric ZIEGLER | Biochimie |

PROFESSEURS ASSOCIES

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ | Pharmacie officinale |
| Mr Jean-François HOUIVET | Pharmacie officinale |

PROFESSEUR CERTIFIE

| | |
|----------------------------|---------|
| Mme Mathilde GUERIN | Anglais |
|----------------------------|---------|

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

| | |
|---------------------------|---------------|
| Mme Sandrine DAHOT | Bactériologie |
|---------------------------|---------------|

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

| | |
|-----------------------------------|------------------|
| Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE | Biochimie |
| Mme Hanane GASMI | Galénique |
| Mme Caroline LAUGEL | Chimie organique |
| Mr Romy RAZAKANDRAINIBE | Parasitologie |

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

| | |
|--|-------------------------------------|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie Générale et minérale |
| Mr Thierry BESSON | Chimie thérapeutique |
| Mr Roland CAPRON | Biophysique |
| Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB | Législation et économie de la santé |
| Mme Elisabeth CHOSSON | Botanique |
| Mr Jean-Jacques BONNET | Pharmacodynamie |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| Mr Loïc FAVENNEC | Parasitologie |
| Mr Michel GUERBET | Toxicologie |
| Mr François ESTOUR | Chimie organique |
| Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET | Physiologie Mme |
| Mme Martine PESTEL-CARON | Microbiologie |
| Mme Mme Elisabeth SEGUIN | Pharmacognosie |
| Mr Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mr Rémi VARIN | Pharmacie clinique |
| Mr Philippe VERITE | Chimie analytique |

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

| | |
|----------------------------------|------------------------|
| Mr Serguei FETISSOV (med) | Physiologie (ADEN) |
| Mr Paul MULDER (phar) | Sciences du Médicament |
| Mme Su RUAN (med) | Génie Informatique |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|--|
| Mr Sahil ADRIOUCH (med) | Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905) |
| Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) | Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079) |
| Mme Carine CLEREN (med) | Neurosciences (Néovasc) |
| Mme Pascaline GAILDRAT (med) | Génétique moléculaire humaine (UMR 1079) |
| Mr Nicolas GUEROUT (med) | Chirurgie Expérimentale |
| Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med) | Physiologie (Unité Inserm 1076) |
| Mr Frédéric PASQUET | Sciences du langage, orthophonie |
| Mme Isabelle TOURNIER (med) | Biochimie (UMR 1079) |

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|---------|
| REMERCIEMENTS | page 2 |
| LISTE DES PROFESSEURS | page 6 |
| TABLE DES MATIERES | page 15 |
| LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX | page 20 |
| LEXIQUE | page 26 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | page 36 |
| INTRODUCTION | page 38 |
| HISTORIQUE | page 40 |
| I. CARACTERISTIQUES GENERALES | page 42 |
| I.1. LES <i>FUNGI</i> | page 42 |
| I.2. ORGANISATION CELLULAIRE | page 43 |
| I.2.1. LA CELLULE DE LEVURE | page 43 |
| I.2.2. LA PAROI CELLULAIRE | page 44 |
| I.2.3. COMPOSITION BIOCHIMIQUE DE LA PAROI DE <i>CANDIDA</i> | page 46 |
| I.2.4. COMPOSITION LIPIDIQUE DE LA MEMBRANE PLASMIQUE | page 47 |
| I.2.5. ADHERENCE DES <i>CANDIDA</i> AUX CELLULES DE L'HOTE | page 49 |
| I.3. LES <i>CANDIDA</i> | page 52 |
| I.3.1. <i>CANDIDA ALBICANS</i> | page 53 |
| I.3.1.1. CULTURE | page 53 |
| I.3.1.2. HABITAT | page 54 |
| I.3.1.3. PATHOGENICITE | page 55 |
| I.3.2. <i>CANDIDA GLABRATA</i> | page 56 |
| I.3.2.1. CULTURE | page 56 |
| I.3.2.2. HABITAT | page 57 |
| I.3.2.3. PATHOGENICITE | page 58 |

| | |
|--|---------|
| I.3.3. <i>CANDIDA KRUSEI</i> | page 58 |
| I.3.3.1. CULTURE | page 58 |
| I.3.3.2. HABITAT | page 59 |
| I.3.3.3. PATHOGENICITE | page 59 |
| I.3.4. <i>CANDIDA PARAPSILOSIS</i> | page 60 |
| I.3.4.1. CULTURE | page 60 |
| I.3.4.2. HABITAT | page 61 |
| I.3.4.3. PATHOGENICITE | page 61 |
| I.3.5. <i>CANDIDA TROPICALIS</i> | page 62 |
| I.3.5.1. CULTURE | page 62 |
| I.3.5.2. HABITAT | page 63 |
| I.3.5.3. PATHOGENICITE | page 63 |
| I.3.6. ESPECES DE <i>CANDIDA</i> MOINS FREQUEMMENT ISOLEES CHEZ L'HOMME | page 64 |
| I.3.6.1. <i>CANDIDA DUBLINIENSIS</i> | page 64 |
| I.3.6.2. <i>CANDIDA GUILLIERMONDII</i> | page 64 |
| I.3.6.3. <i>CANDIDA INCONSPICUA</i> | page 65 |
| I.3.6.4. <i>CANDIDA KEFYR</i> | page 65 |
| I.3.6.5. <i>CANDIDA LIPOLYTICA</i> | page 66 |
| I.3.6.6. <i>CANDIDA LUSITANIAE</i> | page 66 |
| I.3.6.7. <i>CANDIDA METAPSILOSIS ET</i> <i>ORTHOPSILOSIS</i> | page 67 |
| I.3.6.8. <i>CANDIDA NORVEGENSIS</i> | page 67 |
| I.3.6.9. <i>CANDIDA PELLICULOSA</i> | page 67 |
| I.3.6.10. <i>CANDIDA PULCHERRIMA</i> | page 68 |
| I.3.6.11. <i>CANDIDA SAKE</i> | page 68 |
| I.3.6.12. <i>CANDIDA SPHAERICA</i> | page 68 |
| I.3.6.13. <i>CANDIDA UTILIS</i> | page 69 |
| I.4. PHYSIOPATHOLOGIE DES CANDIDOSES | page 69 |
| I.4.1. CANDIDOSES PROFONDES | page 70 |
| I.4.1.1. DEFINITIONS | page 70 |
| I.4.1.2. EPIDEMIOLOGIE | page 72 |
| I.4.1.3. MODES DE CONTAMINATION | page 72 |
| I.4.1.4. ASPECTS CLINIQUES | page 73 |
| I.5. DIAGNOSTICS BIOLOGIQUES DES LEVURES DU GENRE <i>CANDIDA</i> | page 78 |

| | |
|--|----------|
| I.5.1. DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE | page 78 |
| I.5.1.1. PRELEVEMENTS | page 78 |
| I.5.1.2. EXAMEN DIRECT | page 79 |
| I.5.1.3. CULTURE | page 81 |
| I.5.1.4. IDENTIFICATION DES <i>CANDIDA</i> | page 84 |
| I.5.1.4.1. IDENTIFICATION DES <i>C. ALBICANS</i> | page 84 |
| I.5.1.4.2. IDENTIFICATION DES ESPECES AUTRE QUE <i>C. ALBICANS</i> | page 88 |
| I.5.1.4.3. IDENTIFICATION DES ISOLATS A <i>CANDIDA</i> PAR BIOLOGIE MOLECULAIRE | page 91 |
| I.6. TRAITEMENTS DES INFECTIONS PROFONDES A <i>CANDIDA</i> | page 91 |
| I.6.1. MECANISMES D'ACTION DES ANTIFONGIQUES UTILISES DANS LES CANDIDOSES PROFONDES | page 92 |
| I.6.1.1. MOLECULES INHIBANT LA SYNTHESE DE L'ERGOSTEROL | page 93 |
| I.6.1.2. MOLECULES AGISSANT SUR LES COMPOSANTS DE LA PAROI CELLULAIRE FONGIQUE | page 94 |
| I.6.1.3. MOLECULES INTERRAGISSANT SUR LA SYNTHESE PROTEIQUE | page 95 |
| I.6.2. MOLECULES ANTIFONGIQUES UTILISEES DANS LES CANDIDOSES PROFONDES | page 95 |
| I.6.2.1. LES POLYENES | page 95 |
| I.6.2.1.1. L'AMPHOTERICINE B | page 96 |
| I.6.2.2. LES DERIVES AZOLES | page 98 |
| I.6.2.2.1. LE FLUCONAZOLE | page 102 |
| I.6.2.2.2. L'ITRACONAZOLE | page 103 |
| I.6.2.2.3. LE VORICONAZOLE | page 103 |
| I.6.2.2.4. LE POSACONAZOLE | page 104 |
| I.6.2.2.5. L'ISAVUCONAZOLE | page 104 |
| I.6.2.3. LES ECHINOCANDINES | page 104 |
| I.6.2.3.1. LA CASPOFUNGINE | page 105 |
| I.6.2.4. LA 5-FLUOROCYTOSINE | page 106 |
| I.6.3. DEMARCHES DIAGNOSTIQUES ET STRATEGIES THERAPEUTIQUES | page 107 |

| | |
|--|----------|
| I.6.4. RESISTANCES AUX ANTIFONGIQUES UTILISES DANS LES CANDIDOSES PROFONDES | page 108 |
| I.6.4.1. DETERMINATION DE LA CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE | page 109 |
| I.6.4.2. MECANISMES DE RESISTANCE DE <i>CANDIDA</i> AUX ANTIFONGIQUES UTILISES DANS LE TRAITEMENT DES CANDIDOSES PROFONDES | page 112 |
| I.6.4.2.1. L'AMPHOTERICINE B | page 112 |
| I.6.4.2.2. LA 5-FLUOROCYTOSINE | page 113 |
| I.6.4.2.3. LES AZOLES | page 113 |
| II. REPARTITION ET SENSIBILITE DES ESPECES DE <i>CANDIDA</i> ISOLEES DE PATIENTS AYANT FAIT UNE CANDIDOSE PROFONDE AU CHU DE ROUEN | page 115 |
| II.1. INTRODUCTION | page 115 |
| II.2. METHODOLOGIE | page 115 |
| II.2.1. ANALYSE DES DONNEES DEMOGRAPHIQUES | page 116 |
| II.2.2. ANALYSE DES DONNEES MYCOLOGIQUES | page 116 |
| II.2.3. IDENTIFICATION DES ISOLATS | page 117 |
| II.2.4. DETERMINATION DE LA SENSIBILITE <i>IN VITRO</i> AUX PRINCIPAUX ANTIFONGIQUES | page 117 |
| II.2.5. CLASSIFICATION DE LA RESISTANCE DES ISOLATS ISOLEES DE PRELEVEMENTS PROFONDS EN SENSIBLES OU RESISTANTS AUX PRINCIPAUX ANTIFONGIQUES | page 118 |
| II.2.6. METHODES STATISTIQUES | page 118 |
| II.3. RESULTATS | page 119 |
| II.3.1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES | page 119 |
| II.3.2. DONNEES MYCOLOGIQUES | page 125 |
| II.3.2.1. VARIETE DES ESPECES DE <i>CANDIDA</i> PAR ANNEE | page 125 |
| II.3.2.2. REPARTITION DES ESPECES DE <i>CANDIDA</i> PAR ANNEE DANS LES SERVICES D'HEPATO-GASTROENTEROLOGIE, DE REANIMATION CHIRURGICALE ET DE REANIMATION MEDICALE | page 130 |
| II.3.2.3. RESULTATS DE LA DETERMINATION <i>IN VITRO</i> DE LA CMI DE <i>CANDIDA</i> ISSUS DE PRELEVEMENTS PROFONDS AUX ANTIFONGIQUES | page 138 |
| II.3.2.4. DETERMINATION DE LA FREQUENCE DES RESISTANCES DES <i>CANDIDA</i> VIS-A-VIS D'UN ANTIFONGIQUE | page 149 |
| II.3.2.5. DETERMINATION DES <i>BREAKPOINTS</i> DE LA CASPOFUNGINE POUR <i>C. ALBICANS</i> , <i>C. GLABRATA</i> , <i>C. PARAPSILOSIS</i> ET <i>C. TROPICALIS</i> ET DU VORICONAZOLE | |

| | |
|--------------------------------------|----------|
| POUR <i>C. GLABRATA</i> | page 153 |
| II.3.3. DISCUSSION | page 163 |
| II.3.3.1. METHODOLOGIE DE L'ETUDE | page 163 |
| II.3.3.2. IDENTIFICATION DES LEVURES | page 164 |
| II.3.3.3. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES | page 164 |
| II.3.3.4. DONNEES MYCOLOGIQUES | page 165 |
| II.3.4. CONCLUSION | page 168 |
| III. ANNEXES | page 177 |

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Taxonomie du genre *Candida*

Figure 2 : Organisation cellulaire d'une cellule de levure

Figure 3 : Structure de la paroi de levures du genre *Candida*

Figure 4 : Biosynthèse de l'ergostérol chez *C. albicans*

Figure 5 : Formation d'un biofilm par *C. albicans*

Figure 6 : Aspect macroscopique de levures du genre *Candida*

Figure 7 : Aspect macroscopique de levures de *C. albicans*

Figure 8 : Aspect microscopique de levures de *C. albicans*

Figure 9 : Aspect macroscopique de levures de *C. glabrata* sur milieu Sabouraud (à gauche) et sur milieu CHROMagar® (à droite)

Figure 10 : Aspect microscopique de levures de *C. glabrata*

Figure 11 : Aspect macroscopique de levures de *C. krusei*

Figure 12 : Aspect microscopique de levures de *C. krusei*

Figure 13 : Aspect macroscopique de levures de *C. parapsilosis*

Figure 14 : Aspect microscopique de levures de *C. parapsilosis*

Figure 15 : Aspect macroscopique de levures de *C. tropicalis*

Figure 16 : Aspect microscopique de levure de *C. tropicalis*

Figure 17 : Processus de développement d'une candidose profonde

Figure 18 : Atteinte cutanée due à un *Candida*

Figure 19 : Endophtalmie à *Candida*

Figure 20 : Endocardite à végétation mitrale

Figure 21 : Spondylodiscite : lésions érosives des plateaux vertébraux

Figure 22 : Levures et filaments à Gram positif

Figure 23 : Milieu CHROMagar® avec *C. albicans* (colonies vertes), *C. krusei* (colonies roses) et *C. tropicalis* (colonies bleues)

Figure 24 : Tubes de germination de *C. albicans* suite à un test de blastèse

Figure 25 : Chlamydosporulation de *C. albicans* sur milieu RAT

Figure 26 : Test d'agglutination avec agglutination mettant en évidence *C. albicans* ou *C. dubliniensis*

Figure 27 : Galerie API® 32 C

Figure 28 : Galerie API® *Candida* permettant l'identification de *Candida*

Figure 29 : Identifications des espèces de *Candida*

Figure 30 : Cibles des antifongiques

Figure 31 : Antifongiques agissant sur la synthèse de l'ergostérol

Figure 32 : Structure chimique de l'amphotéricine B

Figure 33 : Structure chimique du kétoconazole

Figure 34 : Structure chimique du fluconazole

Figure 35 : Structure chimique de l'itraconazole

Figure 36 : Structure chimique du posaconazole

Figure 37 : Structure chimique du ravuconazole

Figure 38 : Structure chimique du voriconazole

Figure 39 : Structure chimique de l'isavuconazole

Figure 40 : Structure chimique de base des echinocandines

Figure 41 : Traitements des candidoses invasives après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce

Figure 42 : Traitements des candidoses invasives après isolement de la levure et identification de l'espèce

Figure 43 : Détermination des CMI en milieu liquide

Figure 44 : Détermination de la CMI par bandelette E-test® au fluconazole

Figure 45 : Répartition hommes/femmes dans les candidoses profondes au CHU de Rouen, tous services confondus, entre 2004 et 2014

Figure 46 : Nombre d'épisodes de candidoses profondes survenus au CHU de Rouen, tous services confondus, entre 2004 et 2014 (n=1754)

Figure 47 : Répartition des épisodes de candidoses profondes entre les services d'Hépatogastroentérologie, de Réanimation Chirurgicale et de Réanimation Médicale, de 2004 à 2014, au CHU de Rouen (n=1112)

Figure 48 : Nombre d'isolats retrouvés au cours d'un candidose profonde au CHU de Rouen, tous services confondus, entre 2004 et 2014 (n=1968)

Figure 49 : Répartition des différents isolats issus de candidoses profondes entre les services d'Hépatogastroentérologie, de Réanimation Chirurgicale et de Réanimation Médicale entre 2004 et 2014 (n=1250)

Figure 50 : Distribution des espèces de *Candida* isolées au CHU de Rouen, tous services confondus, de 2004 à 2014 (n=1968)

Figure 51 : Distribution des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2008 (n=186)

Figure 52 : Distribution des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2014 (n=168)

Figure 53 : Distribution des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2011 (n=238)

Figure 54 : Distribution des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2013 (n=235)

Figure 55 : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Rouen de 2004 à 2014 (n=637)

Figure 56 : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds dans le service de Réanimation Chirurgicale du CHU de Rouen de 2004 à 2014 (n=424)

Figure 57 : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds dans le service de Réanimation Médicale du CHU de Rouen de 2004 à 2014 (n=189)

Figure 58 : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Rouen en 2008 (n=57)

Figure 59 : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds dans le service de Réanimation Chirurgicale du CHU de Rouen en 2008 (n=43)

Figure 60 : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds dans le service de Réanimation Médicale du CHU de Rouen en 2008 (n=12)

Figure 61 : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Rouen en 2014 (n=61)

Figure 62 : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds dans le service de Réanimation Chirurgicale du CHU de Rouen en 2014 (n=35)

Figure 63 : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds dans le service de Réanimation Médicale du CHU de Rouen en 2014 (n=16)

Figure 64 : Répartition des CMI de la caspofungine pour *C. albicans* de 2006 à 2014, tous services confondus, au CHU de Rouen (n=333)

Figure 65 : Répartition des CMI de la caspofungine pour *C. glabrata* de 2006 à 2014, tous services confondus, au CHU de Rouen (n=94)

Figure 66 : Répartition des CMI de la caspofungine pour *C. parapsilosis* de 2006 à 2014, tous services confondus, au CHU de Rouen (n=47)

Figure 67 : Répartition des CMI de la caspofungine pour *C. tropicalis* de 2006 à 2014, tous services confondus, au CHU de Rouen (n=59)

Figure 68 : Répartition des CMI du voriconazole pour *C. glabrata* de 2006 à 2014, tous services confondus, au CHU de Rouen (n=94)

Tableau 1 : Identification des levures

Tableau 2 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine vis-à-vis de *C. albicans*

Tableau 3 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine vis-à-vis de *C. glabrata*

Tableau 4 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine vis-à-vis de *C. parapsilosis*

Tableau 5 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine vis-à-vis de *C. tropicalis*

Tableau 6 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Hépatogastroentérologie vis-à-vis de *C. albicans*

Tableau 7 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Hépatogastroentérologie vis-à-vis de *C. glabrata*

Tableau 8 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Hépatogastroentérologie vis-à-vis de *C. parapsilosis*

Tableau 9 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Hépatogastroentérologie vis-à-vis de *C. tropicalis*

Tableau 10 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Réanimation Chirurgicale vis-à-vis de *C. albicans*

Tableau 11 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Réanimation Chirurgicale pour *C. glabrata*

Tableau 12 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Réanimation Chirurgicale vis-à-vis de *C. parapsilosis*

Tableau 13 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Réanimation Chirurgicale vis-à-vis de *C. tropicalis*

Tableau 14 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Réanimation Médicale vis-à-vis de *C. albicans*

Tableau 15 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Réanimation Médicale vis-à-vis de *C. glabrata*

Tableau 16 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Réanimation Médicale vis-à-vis de *C. parapsilosis*

Tableau 17 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Réanimation Médicale vis-à-vis de *C. tropicalis*

Tableau 18 : Fréquence (%) des résistances des isolats de *Candida* issus de prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2006

Tableau 19 : Fréquence (%) des résistances des isolats de *Candida* issus de prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2007

Tableau 20 : Fréquence (%) des résistances des isolats de *Candida* issus de prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2008

Tableau 21 : Fréquence (%) des résistances des isolats de *Candida* issus de prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2012

Tableau 22 : Fréquence (%) des résistances des isolats de *Candida* issus de prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2013

Tableau 23 : Fréquence (%) des résistances des isolats de *Candida* issus de prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2014

Tableau 24 : Taux (%) de résistance de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* à la caspofungine et de *C. glabrata* au voriconazole au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2006

Tableau 25 : Taux (%) de résistance de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* à la caspofungine et de *C. glabrata* au voriconazole au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2007

Tableau 26 : Taux (%) de résistance de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* à la caspofungine et de *C. glabrata* au voriconazole au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2008

Tableau 27 : Taux (%) de résistance de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* à la caspofungine et de *C. glabrata* au voriconazole au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2009

Tableau 28 : Taux (%) de résistance de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* à la caspofungine et de *C. glabrata* au voriconazole en 2010

Tableau 29 : Taux (%) de résistance de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* à la caspofungine et de *C. glabrata* au voriconazole au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2011

Tableau 30 : Taux (%) de résistance de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* à la caspofungine et de *C. glabrata* au voriconazole au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2012

Tableau 31 : Taux (%) de résistance de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* à la caspofungine et de *C. glabrata* au voriconazole au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2013

Tableau 32 : Taux (%) de résistance de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* à la caspofungine et de *C. glabrata* au voriconazole au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2014

LEXIQUE

Absorbotrophe : se dit d'un champignon qui se nourrit par absorption, absorbant les nutriments à travers la paroi externe.

Absorption : ensemble des mécanismes de transport par lesquels une substance pénètre dans la cellule.

Acide aminé : acide organique dont la molécule porte aussi une fonction amine.

Acide désoxyribonucléique : molécule présente dans toutes les cellules vivantes et renfermant l'ensemble des informations nécessaires au développement et au fonctionnement d'un organisme ; molécule présente dans chaque cellule (noyau et mitochondries), où il contient la presque totalité de l'information génétique de l'individu.

Acide périodique de Schiff : réaction histochimique utilisée pour mettre en évidence *in situ* la présence de certaines substances glucidiques dans les cellules ou les tissus.

Acide ribonucléique : acide nucléique fait d'une chaîne de nucléotides dans laquelle le sucre est le ribose et les bases l'adénine, la cytosine, la guanine et l'uracile.

Actinomycète : bactérie formant des filaments ramifiés, à Gram positif, aérobie ou anaérobie.

Aérobie : se dit d'un organisme qui a besoin d'oxygène pour sa croissance ; se dit d'un milieu où la pression partielle de l'oxygène est voisine de celle de l'air ; se dit d'un processus se déroulant en présence d'oxygène.

Agar : ensemble de polysides hétérogènes extraits d'algues, ayant la propriété de former un gel en solution concentrée à basse température.

Amplification : méthode qui a pour but d'augmenter le nombre de copies d'un segment cible d'acides nucléiques de manière à permettre sa détection.

Anamorphe : forme asexuée ou imparfaite d'un champignon.

Antibiothérapie : utilisation thérapeutique des antibiotiques.

Anticorps monoclonal : catégorie d'anticorps qui ont la particularité d'avoir une structure et une fonction identique et qui sont produits par un clone de cellules lymphoïdes provenant toutes d'une seule cellule initiale et donc toutes identiques entre elles sur le plan génétique.

Antigène : agent qui, introduit dans un organisme par des voies autres que digestive, provoque la formation d'anticorps réagissant spécifiquement avec lui.

Asexué : sans sexe.

Balanite : inflammation, aiguë ou chronique, de la muqueuse du gland, souvent associée à une inflammation du prépuce.

Bile : suc digestif sécrété par les hépatocytes, liquide jaune doré, noircissant à l'air, visqueux, très amer.

Blastoconidie : spore fongique asexuée résultant du bourgeonnement de la cellule mère.

Bourgeonnement : mode de reproduction asexuée, habituel chez les levures, dont la cellule mère émet une boursofflure qui grossit et se détache en laissant une cicatrice sur la cellule mère ou qui y reste attachée.

Candidémie : présence dans le sang de champignons levuriformes du genre *Candida*.

Candidose oesophagienne : infection opportuniste la plus fréquente chez les malades atteints du syndrome d'immunodéficience acquise.

Candidose oropharyngée : candidose caractérisée par la présence au niveau de la bouche et du pharynx de pseudomembranes blanches adhérentes à une muqueuse inflammatoire et parfois ulcérée.

Caractères phénotypiques : élément de description du phénotype d'un être vivant, plus ou moins arbitrairement délimité par l'observateur.

Caryotype : aspect morphologique des chromosomes d'un individu établi par une analyse cytogénétique de leur forme et de leur nombre.

Cation : atome ou groupement d'atomes chargé positivement.

Chitine : forme le squelette cutané des Arthropodes (animal invertébré).

Chlamydozoïtes : grosses spores de *C. albicans*, à paroi épaisse, situées à l'extrémité des rameaux pseudomycéliens et qui constituent une forme de résistance.

Clairance : volume de plasma totalement épuré par minute d'une substance déterminée.

Commensal : organisme vivant au contact ou à l'intérieur d'un hôte, sans provoquer chez celui-ci d'effet nuisible ou utile.

Corticothérapie : traitement utilisant les dérivés de la cortisone.

Créatinémie : présence ou teneur de créatine dans le sang, exclusivement présente dans les hématies.

Cytochrome : chromoprotéine hémique cellulaire, jouant le rôle de transporteur d'électrons dans des complexes multienzymatiques d'oxydoréduction.

Cytoplasme : contenu cellulaire, séparé du milieu extérieur par la membrane cytoplasmique externe et du noyau par la membrane nucléaire.

Dermatophyte : champignon parasitant les zones kératinisées et les phanères, produisant des lésions cutanées superficielles.

Dimorphique : se dit d'un champignon (micromycète) dont la forme parasitaire diffère de la forme saprophyte.

Ecouvillon : tampon compact de coton ou d'alginate stérile fixé à l'extrémité d'une tige de bois, de matière plastique ou de métal, destiné à prélever la microflore d'un endroit donné en vue d'une analyse microbiologique.

Electrophorèse : déplacement orienté de molécules ou de particules chargées électriquement, placées en solution dans un champ électrique.

Embolie : se définit par la migration et arrêt dans le système vasculaire veineux ou artériel, d'un fragment solide ou gazeux (embole) constituant un obstacle temporaire ou permanent à la circulation veineuse.

Endocardite : maladie d'origine inflammatoire ou infectieuse de l'endocarde frappant avec prédilection les valves du cœur.

Endophtalmie : inflammation majeure du globe oculaire intéressant surtout les couches profondes (rétine et choroïde) ainsi que le vitré, mais respectant la tunique sclérale.

Enzyme : substance de nature protéinique, généralement macromoléculaire, douée d'une activité catalytique vis-à-vis de molécules, appelées substrats.

Ergostérol : stérol végétal isolé principalement des champignons et de l'ergot de seigle.

Ester : composé formé par la condensation d'un acide et d'un alcool avec élimination d'une molécule d'eau.

Eucaryote : organisme dont les chromosomes sont séparés du cytoplasme par une membrane nucléaire.

Folliculite candidosique : inflammation et infection du follicule pileux (cuir chevelu et autres zones pileuses).

Fongémie : septicémie d'origine fongique

Fongicide : qui inhibe la prolifération des champignons (micromycètes) en les détruisant.

Fongistatique : qui inhibe la prolifération des champignons (micromycètes) sans les détruire.

Glucane : molécule formée par le groupement de plusieurs molécules de glucose par des liaisons osidiques.

Glucide : composé organique contenant un ou plusieurs oses ou dérivés d'oses.

Glucose, galactose, maltose, saccharose, lactose, raffinose : sucre simple et sucres isomères et dérivés du glucose.

Glycolipide : lipide dont la structure comporte des glucides.

Glycoprotéine : protéine dont la structure comporte un ou plusieurs enchaînements glucidiques.

Glycosphingolipide : lipide contenant de la sphingosine ou une base apparentée telle que la sphinganine et comportant un ou plusieurs oses.

Glycosylation : fixation d'un radical osidique ou glycanique sur une molécule.

Glycosylphosphatidylinositol : composé glycolipidique présent dans les membranes cellulaires.

Gram : technique de coloration différentielle.

Hémoculture : prélèvement de sang que l'on ensemence dans des milieux de culture convenables en vue de déceler la présence de microorganismes pathogènes dans la circulation.

Hépatomégalie : augmentation du volume du foie.

Hétérotrophe : se dit d'un champignon qui utilise pour se nourrir les matières organiques constituant ou ayant constituées d'autres organismes.

Hexosaminidase : enzyme catalysant l'hydrolyse d'une liaison osidique dans laquelle est engagée la fonction réductrice d'une hexosamine (galactosamine, glucosamine...).

Homopolymère : polymère dont les chaînes ne renferment qu'une seule espèce de motif monomère.

Hormones stéroïdiennes : chacune des hormones ayant une structure dérivée des stérols.

Hyperleucocytose : nombre augmenté des leucocytes, dépassant 10 000 par μL de sang.

Hyphe : filament mycélien.

Immunodéprimé : se dit d'un sujet en état de dépression immunitaire acquise ou congénitale.

Immunité à médiation cellulaire : immunité spécifique, acquise ou passive, reposant sur l'intervention de lymphocytes T sensibilisés, transmissible par ces lymphocytes, intervenant dans les phénomènes d'hypersensibilité retardée, dans la résistance à de nombreuses infections fongiques, bactériennes et virales ainsi que dans les réaction aux cancers, dans le rejet des greffes, dans les auto-immunités et dans certains formes d'allergies.

Immunité à médiation humorale : immunité spécifique, acquise ou passive, dépendant de l'intervention d'anticorps produits par les lymphocytes B et les plasmocytes, transmissible par le sérum et intervenant dans les hypersensibilité de type I, II et III.

Immuno chromatographie : technique associant la chromatographie et l'utilisation d'anticorps monoclonaux pour former un complexe antigène-anticorps avec ceux présents sur les microsphères qui migrera sur la plaque de chromatographie.

Immuno enzymatique : technique de dosage de protéines utilisant la fixation par affinité spécifique d'anticorps sur lesquels ont été attachées des molécules d'enzymes susceptibles d'être révélées quantitativement par une réaction colorée.

Immunofluorescence : technique de laboratoire employée pour déterminer la présence et la localisation d'un antigène dans une préparation microscopique (coupe de tissu, frottis cellulaire...) ou d'un anticorps dans un sérum pathologique, à l'aide d'anticorps marqués avec un composé fluorescent puis examiné au microscope en lumière ultraviolette.

Immunohistochimie : méthode de détection d'antigènes tissulaires sur les tissus ou sur frottis cellulaires (immunocytochimie) à l'aide d'anticorps couplés à un fluorochrome ou à une enzyme.

Immunosérum : sérum sanguin d'un animal ou d'un humain sain, qui contient des anticorps développés contre une substance qui a été inoculée à faible dose.

Imprégnation argentique de Gomori-Grocott : application à la détection des champignons de la méthode de Gomori à l'argent méthénamine.

Incidence : en épidémiologie, nombre de cas nouveaux d'une maladie, de personnes atteintes ou de tout autre événement recensé, survenant dans une population, une région pendant un temps donné.

Inducteur enzymatique : ce sont des substances qui augmentent l'activité de très nombreux systèmes enzymatiques de l'organisme, dont le cytochrome P450.

Infection nosocomiale : infection contractée par un malade à l'occasion de soins reçus dans un établissement hospitalier ou en dehors de celui-ci.

Inhibiteur enzymatique : ce sont des substances qui diminuent l'activité de très nombreux systèmes enzymatiques de l'organisme, dont le cytochrome P450.

Inoculum : matériel contenant des microorganismes viables avec lequel onensemence un milieu de culture, un organisme vivant, un milieu inerte ; introduction d'un nombre défini de bactéries ou de virus dans un milieu de culture vivant ou inerte.

Intertrigo candidosique : dermatose inflammatoire des plis causés par des levures du genre *Candida*.

Laminine : glycoprotéine présente dans les lames basales des matrices extracellulaires, constituée d'au moins 3 sous unités liées par des ponts disulfures.

Leucopénie : diminution du nombre de leucocytes en valeur absolue.

Levure : champignon unicellulaire se reproduisant par bourgeonnement.

Lipide : substance non hydrosoluble dans la constitution de laquelle entre un acide gras sous forme d'ester ou d'amide.

Liquide céphalo-rachidien : liquide qui remplit l'espace arachnoïdien, les ventricules cérébraux et le canal central de la moelle spinale.

Liquide de lavage broncho-alvéolaire : liquide obtenu après lavage d'un territoire alvéolaire à l'aide de sérum physiologique puis recueil de ce liquide entre chaque lavage et analyse.

Macrolides : antibiotiques bactériostatiques inhibant la biosynthèse des protéines.

May-Grünwald-Giemsa : coloration cellulaire par un mélange d'éosine, de bleu de méthylène et d'alcool méthylique et un mélange d'éosine, d'azur méthylique et de glycérine.

Membrane nucléaire : membrane séparant le noyau du contenu cellulaire, du cytoplasme et du milieu extérieur.

Méningite : atteinte inflammatoire des méninges.

Milieu chromogène ou fluorogène : milieu contenant des substrats non colorés incorporés dans le milieu gélosé et absorbés par une espèce de champignon produisant une substance colorée (métabolite) caractéristique de cette espèce.

Milieu Sabouraud : milieu gélosé (glucose, peptone et agar) classique en mycologie, auquel on ajoute des antibiotiques ou antifongiques pour inhiber la croissance de l'espèce à tester.

Mitochondrie : organite intracytoplasmique responsable du métabolisme énergétique de la cellule.

Monomère : molécule de masse relativement basse susceptible de s'associer ou se condenser avec d'autres molécules identiques pour former des polymères ou des polycondensés.

Mucolytique : médicament capable de fluidifier les sécrétions bronchiques visqueuses par action directe sur les mucopolysaccharides du mucus, facilitant ainsi leur expectoration.

Muguet buccal : manifestation la plus commune des candidoses oropharyngées avec, sur une muqueuse érythémateuse, de petites plaques blanchâtres d'aspect « lait caillé » plus ou moins adhérentes.

Myalgie : douleur musculaire.

Mycélium : ensemble des hyphes constituant le thalle d'un champignon.

Mycète : champignon.

Nécrose : mortification de cellules ou de tissus privés de leurs apports nutritionnels et vitaux.

Néphrotoxicité : effet néfaste sur le parenchyme rénal de nombreux agents tels que les métaux lourds, dont le mercure et certains médicaments.

Nodule : grosseur anormale de forme généralement arrondie, qui se développe à la surface d'un tissu ou d'un organe.

Nosologie : étude de la définition, de la classification et des caractères distinctifs des maladies.

Nucléole : organite cellulaire des Eucaryotes contenant l'organisateur nucléolaire, les ARN précurseurs des ARN ribosomiques, et des protéines.

Obnubilation : trouble déficitaire de la vigilance dominé par un engourdissement psychique, une orientation temporo-spatiale défectueuse et une perception de la réalité à travers un nuage ou un écran.

Onyxis : terme désignant l'atteinte chronique d'un ongle résultant d'une inflammation du derme sous-unguéal.

Pétéchie : tâche cutanée purpurique punctiforme ne s'effaçant pas à la vitropression, correspondant à une extravasation intradermique localisée d'hématies.

Phagocytose : phénomène par lequel certaines cellules, polynucléaires et macrophages essentiellement, ont le pouvoir de capturer et détruire les particules étrangères en plusieurs étapes.

Phlébite : atteinte infectieuse ou inflammatoire de la paroi d'une veine.

Phospholipide : lipide contenant une molécule d'acide phosphorique liée par une liaison ester.

Photophobie : grande sensibilité à la lumière donnant une impression subjective pénible et même douloureuse.

Pigment chlorophyllien : principal pigment assimilateur des végétaux photosynthétiques.

Plasmalemme : membrane limitante externe d'une cellule animale.

Pluricellulaire : se dit des espèces vivantes qui, pendant la plus grande partie de leur cycle reproductif, sont formées de plusieurs cellules constituant des tissus différenciés et des organes distincts.

Pneumonie : inflammation aiguë du parenchyme pulmonaire d'origine infectieuse se manifestant sous la forme de foyers multiples ou d'un foyer unique.

Pneumopathie : inflammation, d'origine infectieuse ou non, atteignant le parenchyme pulmonaire dans la partie distale des voies aériennes comprenant les bronchioles respiratoires et les alvéoles.

Pôle hydrophile : pôle qui a une affinité pour l'eau.

Pôle hydrophobe : pôle qui n'a aucune affinité pour l'eau.

Polymerase Chain Reaction : technique d'amplification génique en chaîne par une polymérase ; méthode de multiplication *in vitro* des acides nucléiques ou de leurs fragments, faisant intervenir des cycles successifs d'appariements d'oligonucléotides spécifiques et d'élongation à l'aide d'une ADN-polymérase.

Polymère : se dit d'un corps dont la formule chimique est un multiple entier de celle d'un autre appelé monomère.

Polymérisation : opération consistant en la formation de polymères à partir de monomères.

Polysaccharide : macromolécule glucidique de masse moléculaire élevée, exclusivement constituée par des oses ou par des dérivés d'oses.

Potentiel hydrogène : unité exprimant l'acidité d'une solution aqueuse qui se mesure par le potentiel électrique en ions hydrogène.

Protéine : macromolécule polypeptidique.

Protiste : membre du règne des *Protista* qui regroupe les organismes unicellulaires : algues, champignons et protozoaires (protistes eucaryotes) et bactéries (protistes procaryotes).

Prurit : sensation subjective localisée au tégument, presque toujours définie par la réaction motrice qu'elle déclenche chez le sujet, c'est-à-dire le grattage.

Pseudomycélium : ensemble de levures très allongées, restant attachées les unes aux autres, et qui a donc l'allure d'un filament.

Purpura : tâche hémorragique de couleur rouge et ne s'effaçant pas à la vitropression due à la présence dans le derme de sang extravasé.

Pustule : lésion dermatologique élémentaire désignant une petite cavité remplie de pus.

Pyélonéphrite : inflammation des structures intrarénales, portant à la fois sur le parenchyme et la voie excrétrice.

Rash : éruption cutanée de courte durée.

Saprophyte : organisme vivant dans la nature, et normalement dépourvu de pouvoir pathogène.

Scotome : lacune, ou îlot de non perception, fixe du champ visuel.

Sensibilité : en statistique, fréquence de l'existence d'un signe chez les patients atteints d'une affection déterminée, c'est-à-dire la probabilité de la présence du signe permettant de reconnaître l'existence d'une maladie lors de la découverte du signe.

Septa : cloison séparant deux cavités.

Septation : développement d'une cloison à l'intérieur d'une cellule en division aboutissant à la formation de deux cellules filles.

Séquence nucléotidique : en biologie, suite orientée des constituants d'une macromolécule, ici suite d'ester phosphorique d'un nucléoside qui est constitutif des chaînes d'ADN et d'ARN.

Sérum : liquide clair, légèrement jaune-verdâtre, se séparant du caillot après coagulation du sang, se distinguant du plasma par le fait qu'il ne contient plus les facteurs, consommés par la coagulation, en particulier le fibrinogène.

Sidéen : se dit d'un patient infecté par le VIH au stade du SIDA.

Spécificité : indice informationnel apporté par l'absence d'un signe chez les sujets qui ne sont pas malades, c'est-à-dire la probabilité de l'absence d'un signe si la maladie n'existe pas.

Splénomégalie : augmentation du volume de la rate, appréciable par la palpation quand elle devient volumineuse.

Spondylodiscite : atteinte inflammatoire d'un disque intervertébral et des plateaux vertébraux adjacents.

Spore : élément de dissémination susceptible de se développer soit de façon asexuée, soit de façon sexuée.

Squelette microfibrillaire : petite fibre mesurant de 20 à 40 nm faisant parti de la fibre de collagène qui est une glycoprotéine du tissu conjonctif.

Stérol : alcool tétracyclique faisant partie des dérivés polyisopréniques, dont le noyau est dit « stérane ».

Taxonomie : terme largement utilisé pour désigner l'ensemble des règles de la classification des êtres vivants.

Thalle : ensemble de l'appareil végétatif et reproducteur d'un champignon.

Thrombopénie : diminution du nombre de plaquettes au-dessous de 150 000 par mm³ de sang circulant.

Triacylglycérol : ester du glycérol et de 3 restes d'acides gras.

Tube germinatif : structure courte et tubulaire, issue d'une conidie ou d'une spore et qui correspond à la formation initiale d'un hyphes.

Ulcération : perte de substance localisée, plus ou moins ancienne, en rapport avec un foyer inflammatoire sous-jacent, d'origine infectieuse, toxique ou vasculaire.

Unicellulaire : se dit des animaux ou des végétaux constitués durant tout, ou presque tout leur cycle reproductif par une seule cellule.

Urétrite : inflammation de l'urètre.

Vaccinostyle : plume métallique pointue à bords tranchants.

Vacuole : cavité dans le cytoplasme.

Vaginite : inflammation de la muqueuse vaginale.

Valve native : se dit d'une valve naturelle.

Végétation cardiaque : excroissance pathologique, plus ou moins importante, localisée au niveau du cœur, très souvent au cours d'endocardites infectieuses.

Voie parentérale : mode d'introduction de composés dans l'organisme par voie d'entrée vasculaire.

LISTE DES ABREVIATIONS

°C : degré Celsius

5-FC : 5-fluorocytosine

5-FU : 5-fluorouracile

α : alpha

β : béta

δ : delta

μm : micromètre

ADN : acide désoxyribonucléique

ARN : acide ribonucléique

C. albicans : *Candida albicans*

CHU : centre hospitalier universitaire

CMI : concentration minimale inhibitrice

GPI : glycosylphosphatidylinositol

h : heure

LBA : liquide de lavage broncho-alvéolaire

LCR : liquide céphalo-rachidien

MGG : May-Grünwald-Giemsa

min : minute

mL : millilitre

nm : nanomètre

PCB : pomme de terre, carotte, bile

pH : potentiel hydrogène

RAT : riz, agar et tween

SIDA : syndrome de l'immunodéficience acquise

UFC/mL : unité formant des colonies par millilitre

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

Les espèces du genre *Candida* sont des levures asexuées classées dans le groupe des *Fungi imperfectii*, parmi lesquelles la plupart sont dimorphiques, formant des cellules arrondies ou ovales avec un bourgeonnement typique, les blastoconidies, ou fabriquant des pseudohyphes [1].

Ce genre comprend plus de 200 espèces, mais seule une dizaine sont impliquées dans un processus pathologique chez l'Homme [2]. On retrouve principalement *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. kefyr* et *C. krusei* et dans une moindre mesure *C. lusitaniae*, *C. pulcherrima* et *C. dubliniensis* [3]. Plus rarement, sont isolées des espèces comme *C. inconspicua*, *C. metapsilosis*, *C. norvegensis*, *C. pelliculosa*, *C. sake* et *C. sphaerica*.

Les candidoses, infections fongiques dues au genre *Candida*, peuvent être invasives ou superficielles. Elles entraînent des atteintes cutanées et des muqueuses, voire viscérales profondes, pouvant avoir une lourde morbi-mortalité chez les patients immunodéprimés mais aussi chez ceux présentant des facteurs de risques tels qu'un âge avancé, une thérapeutique agressive, une chimiothérapie intensive... [3].

L'arsenal thérapeutique comprend des polyènes (amphotéricine B et nystatine), une pyrimidine (5-fluorocytosine), des dérivés azolés (kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole et plus récemment l'isavuconazole) et des échinocandines (caspofungine, nidulafungine et micafungine) [4]. Cependant, certaines espèces développent des mécanismes de résistance au traitement antifongique. La diversité des espèces de *Candida* impliquées, de la multiplication des conditions cliniques et notamment des facteurs d'immunodépression, stimule la recherche et le développement de nouvelles molécules antifongiques.

-
1. Voss A., Verweij P. Epidémiologie. Tendances actuelles des infections systémiques à *Candida*. In : Les candidoses systémiques, JIDIF. Paris, Optimed Editions, 2001.
 2. Barnett JA., Payne RW., Yarrow D. Yeasts – characteristics and identification. Cambridge University Press, New York, 1991.
 3. Chabasse D., Robert R., Marot A., Pihet M. *Candida* pathogènes. Paris, Lavoisier, Editions TEC et DOC, 2006.
 4. Dannaoui E. Principaux antifongiques systémiques : mécanismes d'action et de résistances, spectres, indications : DIU Stratégies thérapeutiques en maladies infectieuses. Paris, 31 mai 2007 : 2.

Après avoir présenté les différentes espèces de *Candida* pathogènes pour l'Homme, nous nous intéresserons, grâce à une étude rétrospective réalisée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rouen de 2004 à 2014, à l'épidémiologie et à la sensibilité aux antifongiques des espèces isolées à partir de prélèvements issus sites profonds.

HISTORIQUE

Les infections à *Candida* existent probablement depuis très longtemps, puisque l'on retrouve la trace d'écrits d'Hippocrate décrivant le muguet buccal au IV^{ème} siècle avant Jésus-Christ [3].

Cependant il faut attendre le début du XIX^{ème} siècle pour voir apparaître la mycologie médicale et plus précisément 1839 pour que Langenbeck décrive pour la première fois le champignon responsable du muguet chez l'Homme. Quelques années plus tard, ce champignon est nommé *Oidium albicans*, puis *Monilia albicans* à cause de son rôle dans les monilioses, puis *Candida albicans* en 1923 par Berkhout, pour différencier le pathogène humain des champignons du genre *Monilia* [3].

De plus, ce n'est qu'en 1969 que Wittaker décompose le monde vivant en un système à cinq règnes taxonomiques. On distingue le règne des Monomères (bactéries, mycobactéries, actinomycètes, et algues bleues et vertes), de celui des Protistes (protozoaires, mycétozoaires, algues brunes, rouges et vertes et oomycètes), des *Fungi* (levures, champignons à thalle filamenteux), des Plantes et celui des Animaux, alors qu'au XVIII^{ème} siècle le monde n'était divisé qu'en deux groupes, les Animaux et les Végétaux [3].

Le genre *Candida* regroupe des levures dont la plupart des caractères phénotypiques sont retrouvés chez les *Ascomycota*, dans le règne des *Fungi* [5].

5. Raoult D. Le dictionnaire des maladies infectieuses : définitions, épidémiologie, répartition géographiques, taxonomie. MASSON 1998.

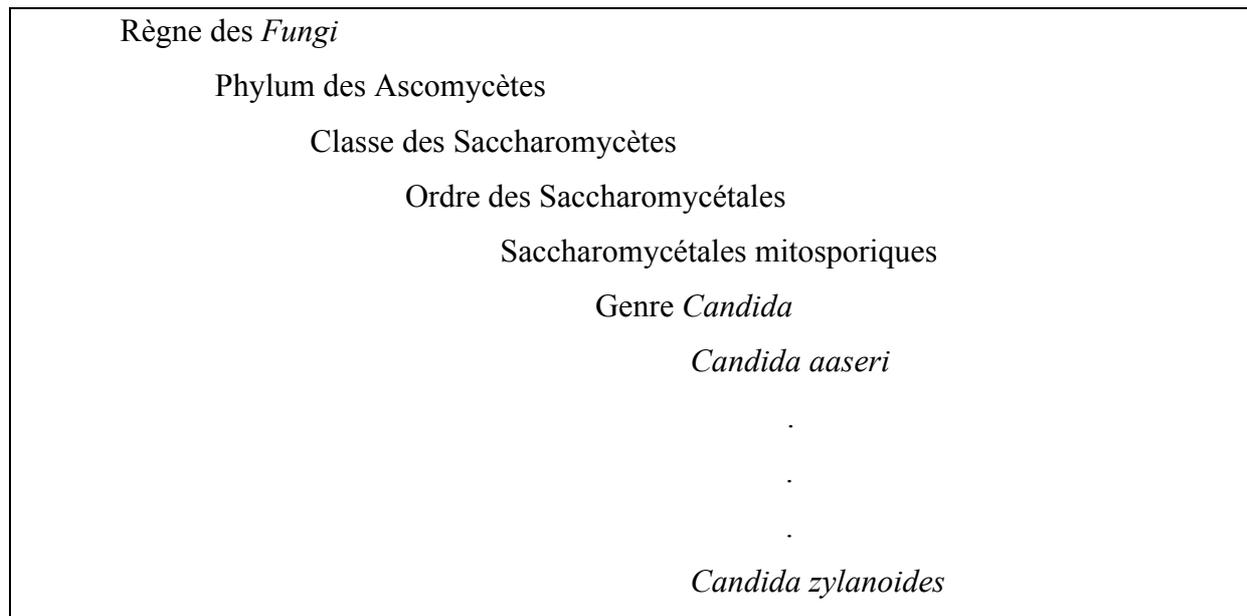


Figure 1 : Taxonomie du genre *Candida* [6]

6. *Candida* : classification. http://eol.org/pages/32103/hierarchy_entries/35957962/names, consulté le 20 février 2015.

I. CARACTERISTIQUES GENERALES

I.1. LES *FUNGI*

Les champignons, ou mycètes, sont des organismes eucaryotes, uni- ou pluricellulaires, dépourvus de chlorophylle (les distinguant des végétaux), et hétérotrophes vis-à-vis du carbone qu'ils doivent trouver dans leur environnement immédiat [3].

De plus, les mycètes sont absorbotrophes, se nourrissant par absorption et non par phagocytose. Etant dépourvus de pigments chlorophylliens, les champignons ne peuvent pas créer de carbone minéral dans leurs cellules, c'est pourquoi ils dépendent d'un organisme vivant déjà formé [3].

Leur reproduction est asexuée mais peut être sexuée par l'intermédiaire de spores. Leur paroi est constituée de chitine (comme les insectes), les protégeant des contraintes du milieu extérieur et la partie végétative est appelée mycélium. Les mycètes, étant des eucaryotes, possèdent un noyau avec une membrane nucléaire, des nucléoles et un plasmalemme constitué de glycoprotéines, phospholipides et d'ergostérol (cholestérol des végétaux). C'est cette particularité qui sera la cible principale des antifongiques [3].

A partir d'une spore, lorsque les conditions sont idéales (température, humidité), il se produit une germination donnant naissance le plus souvent à un petit filament blanchâtre, appelé hyphe. Celui-ci grandit, se scinde et se transforme en réseau nommé mycélium [7].

La pathogénicité d'un champignon peut être due à la toxicité produite par le mycélium, à l'origine d'intoxication alimentaire, ou bien peut être due à son parasitisme chez l'homme ou l'animal [8].

Les levures, elles, ont des mycéliums unicellulaires, ne possédant qu'un noyau et se reproduisant de façon asexuée par bourgeonnement ou de manière sexuées par formation de spores. Chaque bourgeon se séparant va former de nouvelles levures [9].

7. Baudry C., Brézellec H. Microbiologie-immunologie. Rueil-Malmaison, Editions Porphyre, 2006 : 34.

8. Chabasse D., Guiguen Cl., Contet - Audonneau N. Mycologie médicale. Elsevier/Masson, Août 1999 : 2.

9. Cavalla M. Les champignons microscopiques. www2.ac-lyon.fr/enseigne/biotech/traam/mycetes.ppsx, consulté le 20 février 2015.

I.2. ORGANISATION CELLULAIRE

I.2.1. LA CELLULE DE LEVURE

Les levures sont des organismes eucaryotes possédant un noyau, une membrane nucléaire entourant le noyau, un cytoplasme contenant plusieurs organites (vacuole, mitochondries...) et une paroi entourant la cellule principalement composée de chitine, de mannoprotéines et de bêta-(β)-glucanes [10].

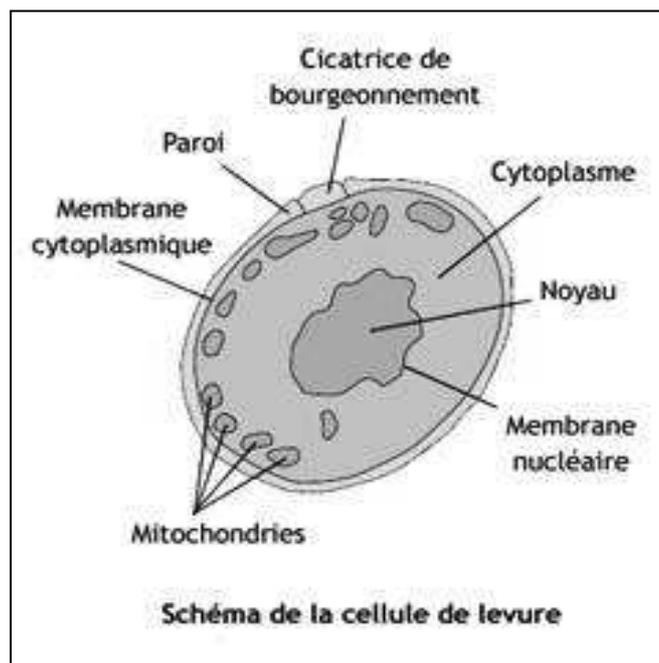


Figure 2 : Organisation cellulaire d'une cellule de levure [11]

10. Larcher C. Les levures. <http://christelle.larcher.free.fr/IMG/pdf/1-levures.pdf>, consulté le 22 juillet 2015.

11. Les exoplanètes, sommes nous seuls dans l'univers ? <http://tpe-exoplanete.e-monsite.com/pages/i-la-vie-sur-terre/i-la-vie-sur-terre.html>, consulté le 22 juillet 2015.

I.2.2. LA PAROI CELLULAIRE

La paroi cellulaire est indispensable à la survie des levures du genre *Candida* car elle assure leur forme, leur stabilité mécanique, et permet donc de conserver l'intégrité cellulaire. Celle-ci doit être d'une grande plasticité pour pouvoir s'étendre lors des multiplications, et réagir aux diverses agressions extérieures, physiques et chimiques, voire au stress. Elle joue aussi un rôle important lors de l'interaction avec les cellules de l'hôte [12].

Elle est composée de polysaccharides à hauteur de 80 à 90 %, principalement de mannoprotéines (polymères de mannoses liés à des protéines par des liaisons covalentes), de β -glucanes (polymères de glucoses) et de chitine (polymères de N-acétyl-glucosamines). Cela représente 15 à 30 % du poids sec de la levure [12].

Ainsi on peut décomposer sa composition comme telle : [12] [13]

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

Cependant la composition de la paroi varie selon le cycle de développement, il y aura alors plus de chitine et de β -glucanes sous la forme levure, afin d'être encore plus résistante.

La paroi de *Candida* comprend plusieurs couches qui varient selon le cycle cellulaire, plus particulièrement selon le stade morphologique, l'espèce et le milieu de culture. Ces modifications sont le reflet des variations de certains constituants vus précédemment [12].

La paroi peut se décomposer en général en 3 couches : [12]

- la couche externe qui est la couche se trouvant directement en contact avec les cellules de l'hôte, contenant majoritairement des protéines et des glycoprotéines mais également des *fimbriae*, qui sont des réseaux denses fibrilleux à projection radiale, jouant un

12. 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.

13. 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.

rôle majeur dans l'adhérence des levures aux cellules épithéliales de l'hôte, plus précisément aux glycosphingolipides [12] ;

- la zone centrale qui est riche en β -(1,3) et β -(1,6)-glucanes, liés par des liaisons covalentes à la chitine [12] ;

- la région interne qui est riche en mannoprotéines et contenant des invaginations membranaires permettant l'ancrage à la paroi [12].

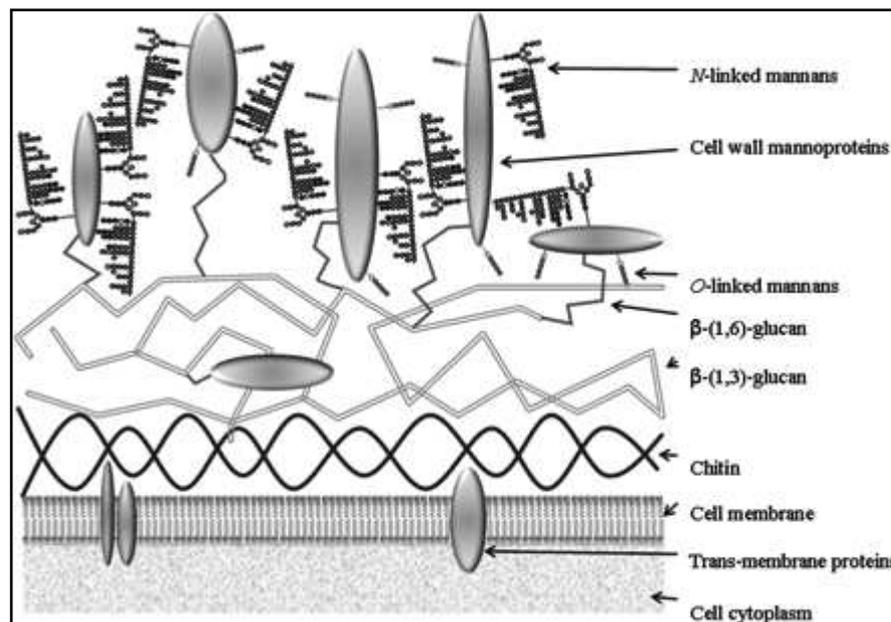


Figure 3 : Structure de la paroi de levures du genre *Candida* [14]

14. Grubb E. W. Sarah, Murdoch Craig, Sudbery E. Peter, Saville P. Stephen, Lopez-Ribot L. Jose, Thornhill H. Martin. *Candida albicans*-Endothelial Cell Interactions: a Key Step in the Pathogenesis of Systemic Candidiasis. <http://iai.asm.org/content/76/10/4370.full>, consulté le 23 juillet 2015.

I.2.3. COMPOSITION BIOCHIMIQUE DE LA PAROI DE *CANDIDA*

Dans la paroi, on retrouve les polysaccharides comprenant les β -glucanes, les mannanes, la chitine, les glycosylphosphatidylinositol (GPI) et les protéines pariétales.

Les β -glucanes sont les constituants majeurs de la paroi avec 47 à 60 % du poids sec de la paroi. Ce sont des homopolymères hautement ramifiés de glucopyranosides à liaisons β -(1,3) et β -(1,6). Il s'agit donc de polysaccharides entièrement constitués de D-glucose liés par des liaisons β . On distingue les liaisons suivantes, β -(1,3)-D-glucanes, β -(1,6)-D-glucanes ainsi que ces liaisons associées à la chitine. Lorsqu'ils sont associés à la chitine, leur principal rôle est de participer à la formation du squelette microfibrillaire pariétal [3].

Les mannanes représentent 15,2 à 22,9 % du poids sec de la paroi cellulaire, c'est-à-dire 40 % des polysaccharides pariétaux [13]. Ce sont des polymères de mannoses liés en alpha (α)-(1,6), α -(1,2), α -(1,3) et β -(1,2) et principalement situés à la surface cellulaire. Ils sont toujours associés par des liaisons covalentes par N-glycosylation et O-glycosylation avec des protéines formant les glycoprotéines ou avec des lipides formant des glycolipides. La N-glycosylation forme des chaînes latérales de résidus mannoses dont la composition (longueur, branchement, phosphorylation) détermine la spécificité antigénique et permet de distinguer différents sérotypes de *C. albicans*. La O-glycosylation semble avoir un rôle spécifique dans l'adhésion aux tissus [3].

La chitine ne représente que 0,6 à 9 % du poids sec de la paroi et est un homopolymère linéaire de molécules de N-acétyl-D-glucosamine liées en β -(1,4) [13]. Malgré sa faible proportion dans le poids sec de la paroi, elle est essentielle pour relier entre eux les glucanes et ainsi renforcer l'échafaudage microfibrillaire de la paroi. De plus, sa concentration varie selon le stade du processus de bourgeonnement de septation afin de renforcer la paroi au niveau des bourgeons cicatriciels et des septas nouvellement formés [3].

La paroi est aussi constituée d'acides sialiques (polymères d'acide N-acétylneuraminiques) retrouvés principalement chez les organismes eucaryotes supérieurs. Ils se situent en position terminale des complexes N-glycosylés et pourraient aussi constituer un système d'échappement aux cellules du système immunitaire de l'hôte [12].

Les protéines pariétales représentent 6 à 25 % du poids de la paroi [13]. Elles sont souvent associées à des glucides formant des glycoconjugués, le plus souvent des mannoprotéines. Elles sont liées aux β -(1,3)-glucanes par des liaisons covalentes, soit directement soit par l'intermédiaire d'un β -(1,6)-glucanes et d'un GPI [15]. Les protéines à ancrés 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 [15] [16].

I.2.4. COMPOSITION LIPIDIQUE DE LA MEMBRANE PLASMIQUE

La paroi de *C. albicans* ne contient que 1 à 7 % de lipides essentiellement concentrés dans la membrane plasmique. La membrane plasmique est constituée d'une bicouche lipidique formant une frontière entre la cellule et son environnement. Elle sert aussi d'ancrage à de nombreuses protéines présentant des fonctions variées (enzymes, transporteurs, récepteurs...). Elle présente des invaginations qui facilitent l'ancrage de la couche interne de la paroi. Les lipides neutres représentent 21,5 % des lipides totaux, avec comme principal composant le triacylglycérol (39,9 %), puis les stérols non estérifiés (28 %) et les stérols estérifiés (8,1 %) [3]. Chez les champignons, l'ergostérol remplace le cholestérol. C'est le stérol majoritaire de la membrane plasmique. Les stérols remplissent une grande variété de fonctions comme le maintien de l'intégrité et de la fluidité membranaire [17].

15. Albrecht A., Felk A., Pichova I., Neglik J., Schaller M., De Groot P., Maccallum D., Odds F., Schafer., 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.

16. 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.

17. 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.

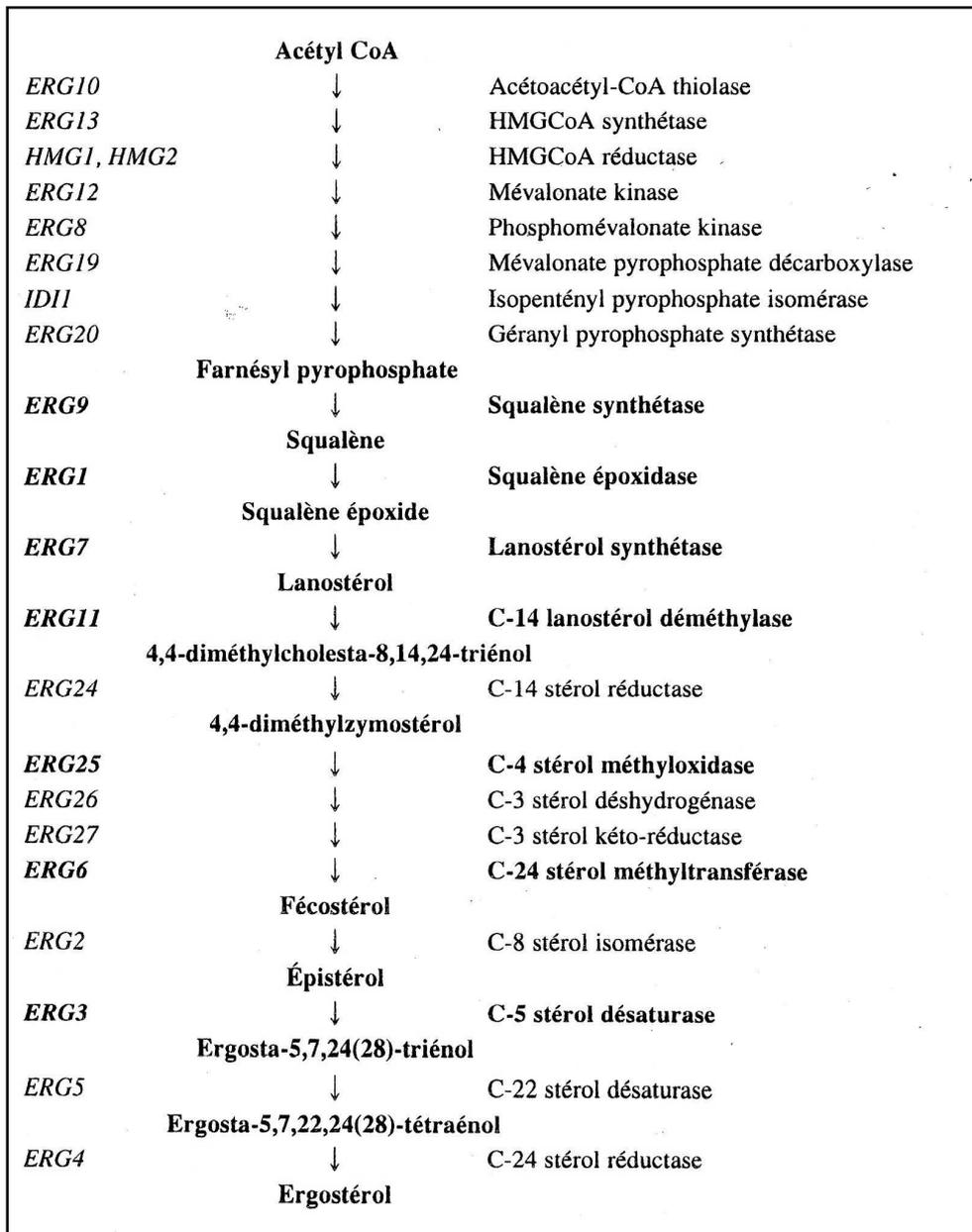


Figure 4 : Biosynthèse de l'ergostérol chez *C. albicans* [3]

I.2.5. ADHERENCE DES *CANDIDA* AUX CELLULES DE L'HOTE

Dans un premier temps, tout microorganisme doit adhérer à des constituants de l'hôte avant de faire partie de la flore commensale ou d'être un parasite. Cette étape est nécessaire avant toute colonisation, ainsi que pour la survie de la levure [18]. Ce phénomène d'adhérence est la première étape de pathogénicité lors de la dissémination. 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 Van Der Waals ou d'interactions hydrophobes [16].

Une adhésine, faisant partie d'une interaction spécifique, est un composant de la surface cellulaire d'un microorganisme qui lui permet d'adhérer aux cellules de l'hôte en se liant à des molécules présentes à leur surface. Les adhésines identifiées chez les champignons pathogènes sont principalement des protéines et des mannoprotéines.

Certaines espèces de *Candida* privilégient des localisations. Par exemple, *C. albicans* semble avoir une meilleure adhérence à l'épithélium de la cavité buccale que *C. tropicalis*. Par ailleurs, *C. albicans* et *C. glabrata* ont une forte affinité pour l'épithélium vaginale [19].

On retrouve des adhésines spécifiques multiples et diverses qui sont impliquées dans des interactions avec les levures. En effet, un certain nombre d'études semblent prouver que le fait de supprimer une seule adhésine n'entraîne qu'une faible diminution de l'adhérence de la cellule à la cellule hôte, montrant que pour adhérer, une cellule a besoin de plusieurs adhésines [16]. Ainsi, on a pu définir l'existence de plusieurs types d'adhésines.

Il existe les adhésines de type lectine. Celles-ci sont présentes à la surface de la paroi de la cellule fongique, se lient aux cellules épithéliales contenant de la N-acétyl-D-glucosamine et du fucose qui sont des glycoprotéines. La présence de ces deux molécules est donc indispensable à l'adhérence des cellules fongiques aux cellules de l'hôte [3] [16].

18. Calderone R.A. *Candida* and candidiasis ASM Press Washington 2002.

19. Cassone A., De Bernardis F., Santoni G. Anticandidal Immunity and Vaginitis : Novel Opportunities for Immune Intervention. *Inf Imm* 2007 ; 75 : 4675-4686.

On retrouve aussi les adhésines dites fibrillaires. Ce sont des appendices situés sur la couche externe de *C. albicans* mesurant de 100 nanomètres (nm) à 300 nm de long et 5 nm de large. Ces petits appendices jouent un rôle dans l'adhérence de *C. albicans* en se liant à un récepteur lipidique, plus précisément au glycosphingolipide lactosylcéramide au niveau des cellules épithéliales buccales [3] [16].

Il existe aussi des adhésines se liant au *C3b* et *C3d*. L'adhésine se liant au *C3b* est un analogue d'intégrine en raison de son homologie avec le récepteur Complement Receptor (CR) 3 présents à la surface des polynucléaires neutrophiles et des macrophages. Celle-ci serait impliquée dans l'inhibition de la phagocytose de la cellule pathogène par compétition avec le récepteur *C3b*. La seconde adhésine se liant au *C3d* est un analogue d'intégrine apparenté au CR2 qui serait impliquée dans l'adhérence aux matières plastiques mais aussi aux cellules de l'hôte [16].

La cellule fongique est aussi capable, par l'intermédiaire de 3 mannoprotéines, de fixer le fibrinogène qui est un élément indispensable dans le processus des réactions inflammatoires, de coagulation et de réparation des tissus. Ainsi, le fibrinogène se dispose autour de la cellule fongique l'empêchant d'être détecté par le système immunitaire de l'hôte. La fixation à la fibronectine trouvée à la surface de certaines cellules, aurait le même but. Ces mêmes mannoprotéines sont aussi impliquées dans la liaison de *C. albicans* à la laminine [3]. *C. albicans* possède une famille de dix gènes codant des protéinases, plus précisément pour des protéases aspartiques sécrétées nommées *Sap*. *Sap1*, *Sap2* et *Sap3* sont impliquées dans le processus d'adhérence et d'invasion des muqueuses, de la peau mais aussi dans les premières étapes de pénétration et d'induction de dommages tissulaires des membranes des cellules hôtes afin de faciliter l'adhérence et l'invasion.

A côté des interactions spécifiques, on retrouve des interactions non spécifiques. Ce type d'interaction nécessite des liaisons non covalentes ou faibles entre des cellules de *C. albicans* dont la surface est hydrophobe pour former des biofilms.

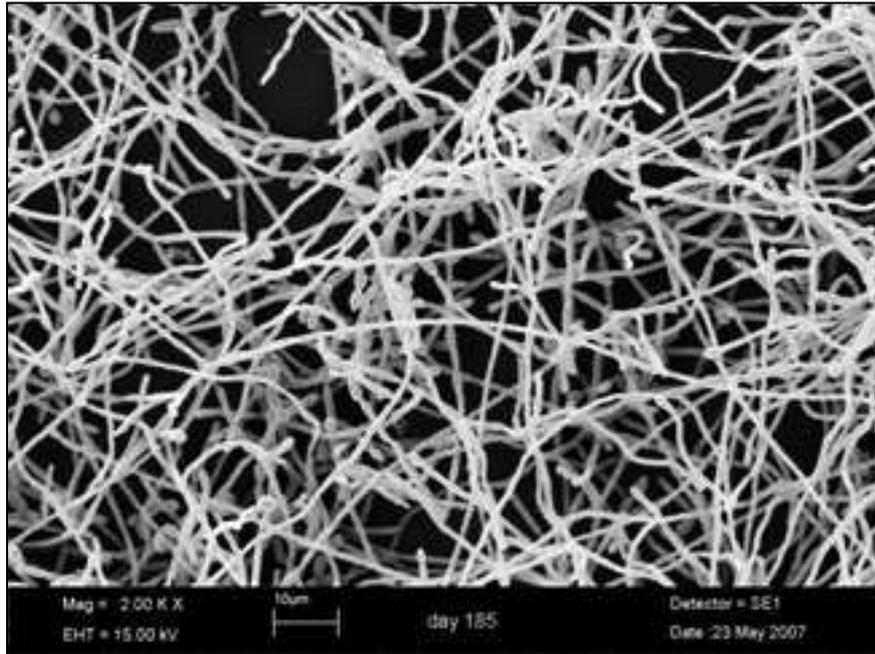


Figure 5 : Formation d'un biofilm par *C. albicans* [20]

Les biofilms sont définis comme une communauté de microorganismes qui se développent à l'aide d'une surface. *C. albicans* est capable de former des biofilms sur des surfaces telles que des implants médicaux (prothèses, cathéters). Ces biofilms permettent aux levures pathogènes de résister aux antifongiques et sont une source de réinfection [18] [21] [22].

20. Lermann U., Morschhauser J. Secreted apartic proteases are not required for invasion of reconstituted human epithelia by *Candida albicans*. *Microbiol* 2008 ; 154 : 3281-3295.

21. Infectious Diseases Division Encompasses Research, Patient Care. <http://medicine.unm.edu/academic-divisions/infectious-diseases>, consulté le 27 juillet 2015.

22. Chabasse D., Guigen CI., Contet-Audonneau N. *Mycologie médicale*. Masson, Paris, 1999.

I.3. LES *CANDIDA*

Les levures du genre *Candida* sont des micromycètes, c'est-à-dire des champignons microscopiques. Elles sont caractérisées par un thalle unicellulaire composé de blastoconidies et mesurent de 4 à 6 micromètres (μm) de long. Leur forme est ronde voire ovale, de couleur blanche, opaque, Gram positif et non encapsulé avec une petite protubérance à une extrémité [3].

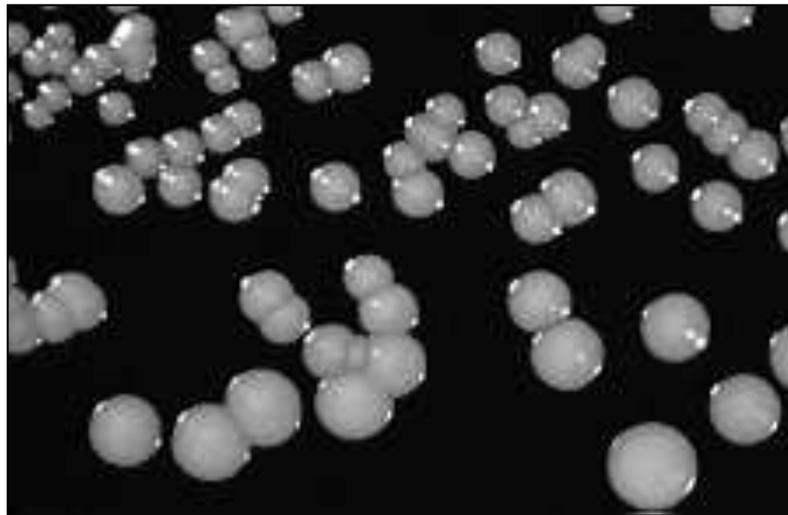


Figure 6 : Aspect macroscopique de levures du genre *Candida* [23]

En général, les levures se multiplient entre 20 et 40°C et meurent à des températures allant de 50 à 70°C. Cependant, elles se conservent à 0°C et croissent avec un potentiel hydrogène (pH) entre 3 et 8. Le doublement de la population est d'environ 1 heure (h) 30 minutes (min) [3].

Les espèces du genre *Candida* se reproduisent en grande majorité selon un processus asexué [3].

23. The University of Adelaide. *Candida*. http://mycology.adelaide.edu.au/Fungal_Descriptions/Yeasts/Candida/Candida_albicans.html, consulté le 26 février 2015.

Au sein du genre *Candida*, on peut distinguer les espèces suivantes :

I.3.1. CANDIDA ALBICANS

I.3.1.1. CULTURE

Lors de la culture de ce *Candida*, on observe des colonies blanches, crémeuses, lisses sur milieu Sabouraud. Certaines colonies sont plus rugueuses. Après quelques jours de culture, on observe des filaments qui s'enfoncent dans la gélose [24].

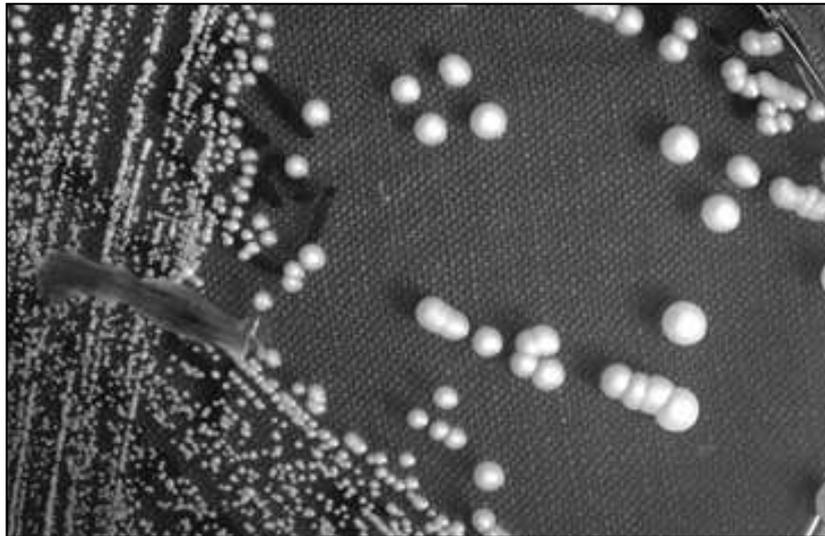


Figure 7 : Aspect macroscopique de levures de *C. albicans* [25]

24. Datry A., Sehrine S. Association de Biologie Praticienne : mycologie. Paris, 2010, <http://www.abiopratt.com/resultats/mycologie/MYCO103.pdf>, consulté le 26 février 2015.

25. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie. Candidoses. <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/6.html>, consulté le 26 février 2015.

Lors d'une observation au microscope, on aperçoit des colonies ovoïdes à bourgeonnement multilatéral mesurant de (3-6) x (6-10) μm . Après 8 à 15 jours, on note une présence de pseudofilamentations et de vraies filamentations [24].

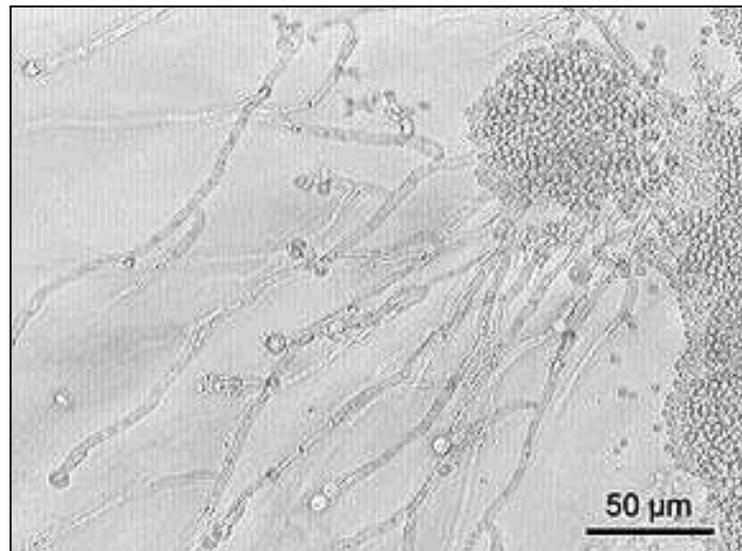


Figure 8 : Aspect microscopique de levures de *C. albicans* [26]

I.3.1.2. HABITAT

C. albicans vit à l'état saprophyte dans le tube digestif de l'Homme, des autres mammifères et des oiseaux. Sa découverte dans le milieu extérieur résulte d'une contamination par l'Homme ou l'animal. Il est présent dès les premiers mois de la vie, transmis par contact maternel [27].

Il devient pathogène sous l'influence de divers facteurs comme l'immunodépression due à une chimiothérapie intensive par exemple, l'âge avancé. Sa dissémination est

26. *Candida albicans*. https://fr.wikipedia.org/wiki/Candida_albicans, consulté le 21 août 2015.

27. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Vol 132, N° SUP10, Elsevier/Masson, octobre 2005 : 44-48. <http://www.em-premium.com/article/156040>, consulté le 26 février 2015.

généralement d'origine endogène et se fait à partir du tube digestif par contiguïté vers les voies génitales, respiratoires, la peau ou par voie hématogène vers tous les organes. Il a un tropisme particulier pour les reins et l'œil. La contamination peut également se faire par voie sexuelle [27].

I.3.1.3. PATHOGENICITE

Les manifestations cliniques de *C. albicans* sont : [1]

- digestives : muguet fréquent chez les nourrissons et les vieillards, candidoses oropharyngées et œsophagiennes chez les malades atteints du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA), candidoses gastro-intestinales ou coliques plus rares ;
- génitales : vaginites particulièrement fréquentes chez la femme enceinte ou sous contraception orale, urétrites ou balanites chez l'homme ;
- cutanées et unguéales : intertrigo interdigito-palmaire, intertrigo interfessier chez le nourrisson, folliculite chez les héroïnomanes, onyxis généralement accompagnés d'un périonyxis (ongles de la main) ;
- muco-cutanées chroniques : dans le cas d'un déficit de l'immunité cellulaire ;
- viscérales et septicémiques.

Des complications redoutables (comme des endocardites suite à des septicémies) sont fréquemment rencontrées chez les sujets à risque (immunodéprimés, transplantés, opérés du tube digestif ou du cœur). *C. albicans* est responsable d'un grand nombre de septicémies. Il peut diffuser à tous les viscères par voie hématogène ou par contiguïté. On décrit des candidoses oculaires, pulmonaires, ostéo-articulaires, urinaires, hépatiques, neuro-méningées, cardiaques (endocardites)... [28].

28. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie, 2014. <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/cours.pdf> consulté le 5 novembre 2015.

I.3.2. *CANDIDA GLABRATA*

I.3.2.1. CULTURE

Lors de la mise en culture de ce mycète, on obtient des colonies blanches, crémeuses, brillantes, planes et lisses sur milieu Sabouraud et de couleur mauve à mauve foncé sur CHROMagar® [29].



Figure 9 : Aspect macroscopique de levures de *C. glabrata* sur milieu Sabouraud (à gauche) et sur milieu CHROMagar® (à droite) [29]

Au microscope, on aperçoit des levures rondes à ovoïdes de très petite taille, mesurant (2-3) x (3-4) μm , multilatérales. De plus, elles ont un aspect évocateur de la tête de souris d'un personnage de dessin animé célèbre, lorsqu'il y a deux bourgeons [29].

29. Datry A., Fihman M-A. Association de Biologie Praticienne : mycologie. Paris, 3 décembre 2014. <http://www.abiopratt.com/resultats/mycologie/MYCO143.pdf>, consulté le 26 février 2015.

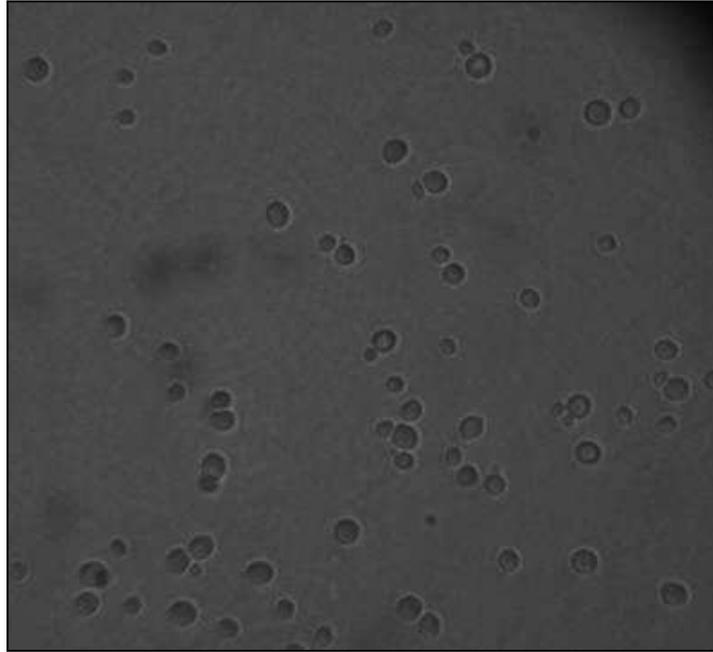


Figure 10 : Aspect microscopique de levures de *C. glabrata* [29]

I.3.2.2. HABITAT

Cette levure a pris une place très importante en pathologie humaine. Bien qu'elle ait pu être isolée occasionnellement dans le milieu extérieur, il semble bien que ce soit une levure saprophyte des voies génito-urinaires chez l'Homme. On ne l'isole habituellement pas des prélèvements cutanés [29].

I.3.2.3. PATHOGENICITE

Ce champignon est responsable principalement d'infections urinaires, voire de candidémies et de candidoses systémiques [1].

I.3.3. *CANDIDA KRUSEI*

I.3.3.1. CULTURE

Lors de la culture de *C. krusei*, on observe des colonies blanches, mates, planes, très sèches, parfois plissées sur milieu Sabouraud [25].

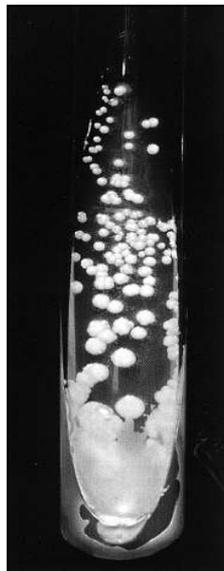


Figure 11 : Aspect macroscopique de levures de *C. krusei* [30]

Lorsque que *C. krusei* est observé au microscope, on peut voir des levures allongées, ovoïdes ou même cylindriques, mesurant (3-6) x (5-10) μm [31].

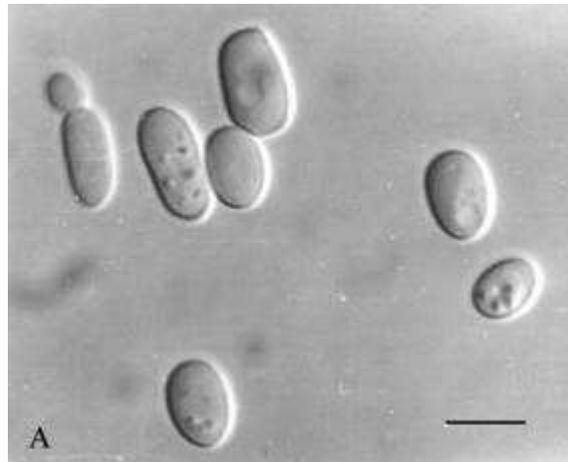


Figure 12 : Aspect microscopique de levures de *C. krusei* [32]

I.3.3.2. HABITAT

Ces levures n'ont pas été isolées dans la nature, mais dans divers aliments comme les produits laitiers ou la bière [25].

I.3.3.3. PATHOGENICITE

Cette espèce de *Candida* est responsable notamment de candidémies, d'endophtalmies [1].

31. *Candida krusei*. <http://coproweb.free.fr/mycoweb/fiches16.htm#candidakrusei>, consulté le 26 février 2015.

32. *Candida krusei*. <http://www.bcrc.firdi.org.tw/fungi/showImage.jsp?id=IM200802060042>, consulté le 2 novembre 2015.

I.3.4. *CANDIDA PARAPSILOSIS*

I.3.4.1. CULTURE

La culture de *C. parapsilosis* donne des colonies blanches à crème, crémeuses, parfois brillantes, lisses, planes sur milieu Sabouraud [33].

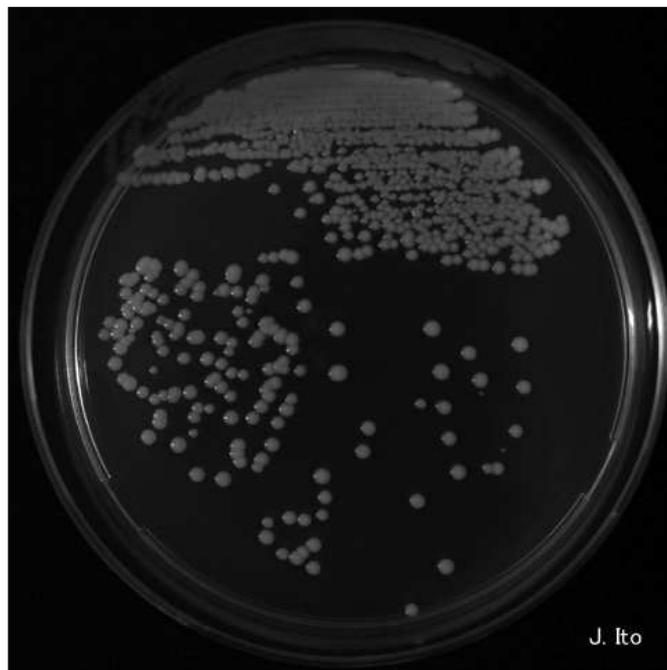


Figure 13 : Aspect macroscopique de levures de *C. parapsilosis* [34]

Au microscope on observe des levures ovoïdes, mesurant (3-4) x (4-8) μm [33].

33. *Candida parapsilosis*. <http://coproweb.free.fr/mycoweb/texte/155.html>, consulté le 26 février 2015.

34. Ito J. *Candida parapsilosis*, colonies. Chiba University Research Center for Pathogenic Fungi and Microbial Toxicoses. 1999. http://www.pf.chibau.ac.jp/gallery/fungi/c/Candida_parapsilosis_colony.html, consulté le 26 février 2015.



Figure 14 : Aspect microscopique de levures de *C. parapsilosis* [35]

I.3.4.2. HABITAT

C. parapsilosis est une espèce surtout retrouvée à l'état saprophyte au niveau de la peau chez l'Homme [36].

I.3.4.3. PATHOGENICITE

C. parapsilosis peut être responsable de mycoses cutanées et d'onxyxis (ongles des pieds). Il contamine très facilement les cathéters, peut adhérer à la matière plastique et, de là, infecter le sang. Il faut retirer ce matériel pour réussir à guérir le malade [1].

35. http://labmedx.ucsfmedicalcenter.org/labmanual/clinlab/micro_images/mycology/candida/, consulté le 26, février 2015.

36. Gloor A. Antifongogramme : Evaluation de la carte AST-ISO1 sur l'automate Vitek 2. ICHV, laboratoire de bactériologie, Sion, 2008-2009.

I.3.5. *CANDIDA TROPICALIS*

I.3.5.1. CULTURE

Les colonies de *C. tropicalis* sont blanches, crémeuses, lisses ou plissées sur milieu Sabouraud [37].

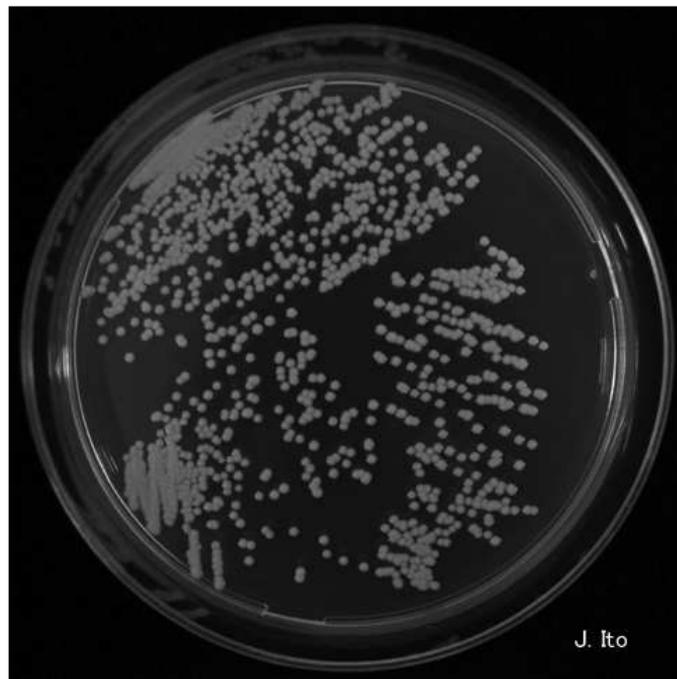


Figure 15 : Aspect macroscopique de levures de *C. tropicalis* [38]

Lors de l'observation de *C. tropicalis* au microscope, on observe des levures ovoïdes ou globuleuses de taille variable, mesurant (4,5-7) x (6-10) μm [32].

37. *Candida tropicalis*. <http://coproweb.free.fr/mycoweb/texte/159.html>, consulté le 26 février 2015.

38. Extrait du manuel de laboratoire du service de Parasitologie-Mycologie du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen.

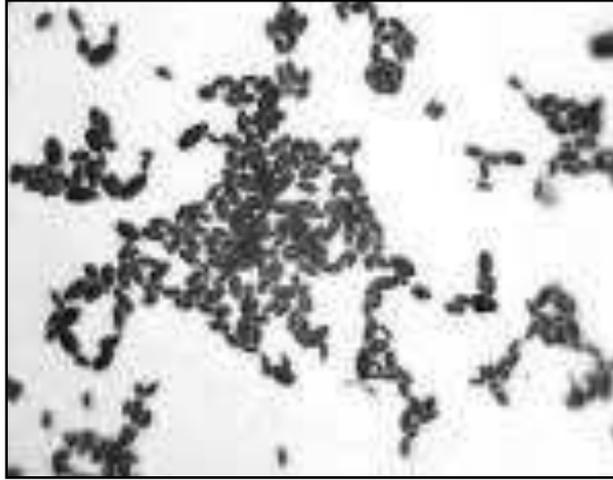


Figure 16 : Aspect microscopique de levures de *C. tropicalis* [39]

I.3.5.2. HABITAT

Chez l'Homme, on le retrouve surtout dans le tube digestif et les voies urinaires. *C. tropicalis* est une espèce que l'on trouve également dans la nature, plus précisément dans les céréales, l'eau et le sol [40].

I.3.5.3. PATHOGENICITE

C. tropicalis provoque surtout des candidémies et candidoses systémiques, particulièrement chez les patients leucémiques et les toxicomanes par voie intraveineuse [1].

39. *Candida tropicalis*. <http://yeast-infection-nomere.oblates.net>, consulté le 26 février 2015.

40. *Candida tropicalis*. <http://www.life-worldwide.org/fungal-diseases/candida-tropicalis1>, consulté le 21 août 2015.

I.3.6. ESPECES DE *CANDIDA* MOINS FREQUEMMENT ISOLEES CHEZ L'HOMME

I.3.6.1. *CANDIDA DUBLINIENSIS*

La majorité des isolats a été retrouvée dans la cavité orale des sujets infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), à l'origine d'épisodes récurrents de candidose oropharyngée. Il a été découvert récemment (1995) car il était auparavant souvent confondu avec *C. albicans* [1] [41] [42].

I.3.6.2. *CANDIDA GUILLIERMONDII*

Lors de la culture, on l'observe sous forme de colonies blanches, planes, lisses, brillantes, blanches à crèmes et au microscope on voit des levures ovoïdes, de petite taille, mesurant (2-3) x (3-4) μm [43].

C. guilliermondii est très répandu dans la nature, a été isolé de l'air, de l'eau de mer, de produits alimentaires. Il est aussi présent chez l'Homme et chez de nombreux animaux où sa localisation est surtout digestive [44].

Il peut provoquer des mycoses cutanées à type d'intertrigo interdigito-plantaire et des onyxis (pieds surtout). Il est aussi à l'origine de septicémies chez les immunodéprimés [36] et d'endocardites chez les toxicomanes par voie intra veineuse [1].

41. Pierquin A-L. Mycoses opportunistes et immunodépression. Université Poincaré, Nancy 1, 10 septembre 2010.

42. Sullivan DJ., Westerneng TJ., Haynes KA., Bennett DE., Coleman DC. *Candida dubliniensis* sp phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. Microbiology, 1995 ; 141 : 1507-21.

43. *Candida* spp. <http://coproweb.free.fr/mycoweb/>, consulté le 2 novembre 2015.

44. *Candida guilliermondii*. Dictionnaire médical de l'Académie de médecine. <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=Candida>, consulté le 2 novembre 2015.

I.3.6.3. *CANDIDA INCONSPICUA*

Cette levure donne rapidement, en 24 h, des colonies blanches crémeuses et au microscope on peut observer des petites levures ovalaires mesurant (2-4) x (3-7) μm [43].

C. inconspicua est une levure rarement isolée dans la nature, mais qui peut être retrouvée chez l'Homme dans la bouche, et les selles avec ou sans pathologie associée. On peut également l'isoler de la peau et des ongles [43].

Cependant, même s'il est retrouvé chez l'Homme, il est rarement impliqué en pathologie humaine. Il sera surtout responsable d'atteinte unguéale, cutanée et intestinale [43].

I.3.6.4. *CANDIDA KEFYR*

La culture de *C. kefyri* donne des colonies blanches, crémeuses et très brillantes et au microscope les levures sont ovales et petites, avec pour dimensions (2-3) x (3-4) μm [43].

On retrouve ce *Candida* dans les produits laitiers, chez les animaux, et chez l'Homme. C'est un saprophyte de la muqueuse respiratoire mais est rarement isolé de la peau [43].

Cette espèce est peu pathogène chez l'Homme mais peut provoquer des infections pulmonaires, des septicémies et des lésions superficielles de la peau [43].

I.3.6.5. *CANDIDA LIPOLYTICA*

Cette espèce de *Candida* donne, lors de sa culture, des colonies crémeuses, de pousse assez rapide et de couleur jaunâtre d'aspect gras se plissant avec le temps. Au microscope on observe des levures de forme ovale ou ronde [43].

Cette espèce est rarement impliquée en pathologie humaine mais peut donner des surinfections cutanées ou unguéales, voire des fongémies et des infections oculaires [43].

I.3.6.6. *CANDIDA LUSITANIAE*

En culture, on retrouve cette espèce sous forme de colonies crémeuses, blanches, lisses. Lors de l'observation au microscope, on aperçoit des levures ovoïdes mesurant (3-6) x (4-10) μm [45].

Cette levure fait partie de la flore normale de la peau, des voies génito-urinaires et de l'appareil respiratoire chez l'Homme. On la retrouve aussi dans le tube digestif de nombreux animaux à sang chaud comme les porcs, phacochères, oiseaux... [36]

Le tableau clinique se traduit le plus souvent par des infections viscérales profondes [36], notamment des candidémies et des infections disséminées telles que des pneumonies et des pyélonéphrites [1].

45. *Candida lusitaniae*. <http://coproweb.free.fr/mycoweb/fiches16.htm#candidalusitaniae>, consulté le 26 février 2015.

I.3.6.7. CANDIDA METAPSILOSIS ET ORTHOPSILOSIS

Ces deux espèces de *Candida* font partie du complexe d'espèces *parapsilosis*. En effet, celles-ci lui sont phénotypiquement identiques, et ont été différenciées récemment d'un point de vue génotypique.

I.3.6.8. CANDIDA NORVEGENSIS

C. norvegensis donne lors de sa culture, des colonies lisses, crémeuses, de couleur blanche à blanc-grisâtre. Au microscope, on observe des petites levures ovalaires mesurant (3,5-5) x (2-3,5) μm [43].

Ce *Candida* a été isolé pour la première fois en Norvège en 1954 de sécrétions pulmonaires [43].

Cette levure est peu responsable de pathologies humaines, mais est parfois à l'origine d'atteintes cutanées et de lésions des muqueuses [43] ainsi que de candidémies chez les transplantés rénaux [1].

I.3.6.9. CANDIDA PELLICULOSA

La culture de *C. pelliculosa* révèle des colonies crémeuses de couleur crème à jaunâtre. Lors de l'observation microscopique, on observe des levures rondes ou ovalaires ayant pour taille (2-6) x (2-4) μm [43].

La plupart du temps cette espèce est isolée sur des cathéters mis en place chez des patients immunodéprimés [43].

Celui-ci est peu impliqué en pathologie, mais des septicémies et des endocardites secondaires à la pose d'un cathéter souillé ont été décrites [43].

I.3.6.10. *CANDIDA PULCHERRIMA*

C. pulcherrima est à l'origine de candidoses invasives chez le patient immunocompromis [1] [46] [47].

I.3.6.11. *CANDIDA SAKE*

A l'observation au microscope, *C. sake* est de forme ronde ou ovalaire et mesure (4-10,5) x (2-4,5) μm [43].

Cette espèce est très fréquente dans la nature et est même utilisée dans l'élaboration d'une boisson japonaise, le saké [43].

I.3.6.12. *CANDIDA SPHAERICA*

C. sphaerica est une espèce dite anamorphe de *Kluyveromyces lactis* et est retrouvée dans les produits laitiers.

46. Pospisil L. The Significance of *Candida pulcherrima* findings in human clinical specimens. *Mycoses*, 1989 ; 32 : 581-3.

47. Weber A., Kolb S. The repeated isolation of *Candida pulcherrima* (Lindner) Windisch from blood cultures of a patient on parenteral nutrition. *Über die mehrmalige Mykosen*, 1986 ; 29 : 127-31.

I.3.6.13. CANDIDA UTILIS

C. utilis a été isolé dans un cas de candidémie dont la porte d'entrée était un cathéter veineux [1].

I.4. PHYSIOPATHOLOGIE DES CANDIDOSES

Les *Candida* n'entraînent pas de pathologie chez l'Homme sain. Ils vivent à l'état saprophyte dans des cavités naturelles où se trouvent des éléments de défense permettant un équilibre pour empêcher la colonisation des levures. Ainsi chez l'hôte, les *Candida* ne sont pas qualitativement et/ou quantitativement assez importants pour provoquer une candidose. Il s'établit alors une stratégie entre l'Homme et la levure pour empêcher les attaques de celle-ci et la défense de l'hôte. Cependant, suite à la rupture de cet équilibre en faveur de ces levures, celles-ci vont devenir des pathogènes opportunistes, donnant une candidose superficielle ou profonde.

Plusieurs propriétés biologiques de *Candida* contribuent à sa capacité à envahir les tissus de ses hôtes. On retrouve des processus d'adhésion capables de s'adapter aux différents constituants rencontrés petit à petit lors de la dissémination. A cela s'ajoute des mécanismes de pénétration liés à une transition morphologique vers la forme filamenteuse adaptée à la perforation et à la sécrétion des enzymes lytiques. Enfin, les levures du genre *Candida* sont capables de résister aux systèmes effecteurs innés ou acquis de l'immunité à médiation cellulaire, humorale ou mixte, grâce à des mécanismes de résistance ou d'échappement.

I.4.1. CANDIDOSES PROFONDES

I.4.1.2. DEFINITIONS

Sur le plan nosologique, on définit une candidose profonde lorsqu'il y a au moins un organe profond touché et une candidose systémique quand il y a plusieurs sites profonds touchés ou lors d'une dissémination hématogène par le *Candida* [3].

La colonisation des muqueuses, associée à une rupture de la barrière mécanique et à une altération de l'immunité, va prélude au développement d'une candidose profonde [48].

Les candidoses profondes résultent de la colonisation du tube digestif par des levures du genre *Candida*, formant des biofilms sur les muqueuses et les dispositifs médicaux par exemple. Cette colonisation peut être due à des modifications de l'écologie causée par des interventions chirurgicales, des antibiotiques à large spectre ou bien par la pose de dispositifs médicaux (cathéters) [48].

Ces infections peuvent aussi être provoquées par des levures extérieures à l'organisme, apportées par exemple par des solutés injectés, des dispositifs médicaux, des sondes, des matériels implantables ou bien par les mains du personnel soignant [48] [49].

La dissémination de l'espèce colonisante par voie sanguine peut aussi provoquer des infections profondes à *Candida*.

48. Pittet D. Infection à levures et réanimation. <http://www.icarweb.fr/IMG/pdf/2-27.pdf>, consulté le 27 juillet 2015.

49. Espinasse F., Page B., Cottard-Boulle B. Risques infectieux associés aux dispositifs médicaux invasifs. <http://www.em-consulte.com/ecomplementfile/BIO/emm316.pdf>, consulté le 27 juillet 2015.

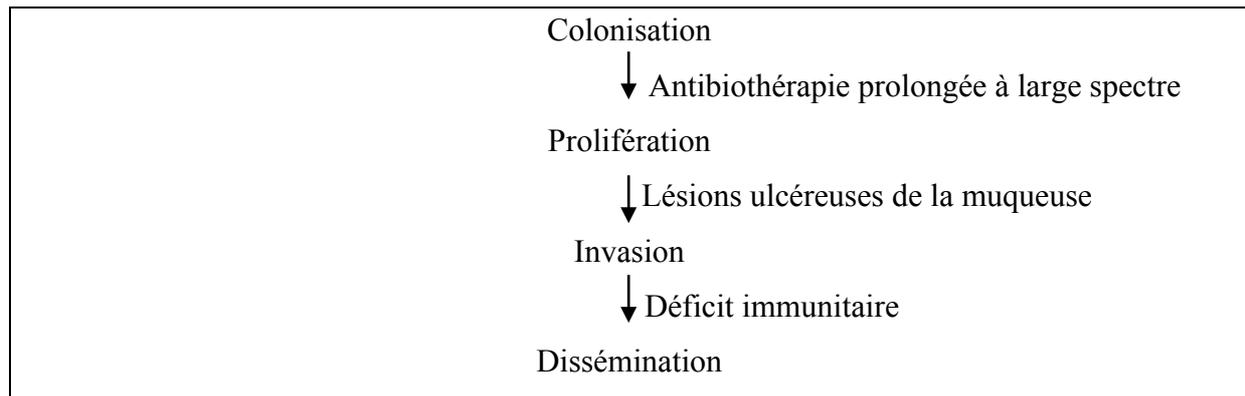


Figure 17 : Processus de développement d'une candidose profonde [3]

Les candidoses profondes, aussi appelées candidoses viscérales, sont le plus souvent des infections nosocomiales, et sont préoccupantes du fait de leur morbi-mortalité importante. Il s'agit le plus souvent d'une altération d'origine endogène ou exogène, comme nous l'avons vu, avec comme sites de dissémination les reins, le cœur, les poumons, le foie, les yeux, le système nerveux et la peau [3].

Leur prévalence a augmenté d'une manière régulière au cours des vingt dernières années et a même doublé entre 1980 et 1990 (ceci notamment à cause de l'utilisation de traitements immunosuppresseurs, de chimiothérapies extrêmement efficaces pour diminuer les réponses immunitaires et d'interventions chirurgicales lourdes...) [3].

On peut décomposer les candidoses profondes en 3 catégories : [3]

- les candidémies (hémoculture positive) ;
- les candidoses invasives, où une levure est isolée d'un site normalement stérile ;
- les candidoses systémiques voire même chroniques, où une levure est isolée d'au moins deux sites normalement stériles non contigus.

I.4.1.2. EPIDEMIOLOGIE

Les candidoses existent dans toutes les régions du Monde puisqu'elles sont en grande parties dues à la multiplication de levures appartenant à la flore saprophyte de l'individu, mais d'importantes variations subsistent selon les autres espèces et les régions. Puis, selon les facteurs favorisants, les levures se mettent à coloniser voire même disséminer vers d'autres tissus [1].

Cependant les candidoses ne se retrouvent pas en même proportion dans la population, ainsi *C. albicans* est l'espèce la plus fréquemment isolée. *C. glabrata* se situe en deuxième position surtout en Amérique du Nord et en Europe du Nord alors qu'en Amérique du Sud et en Europe du Sud c'est *C. parapsilosis* qui est retrouvé en première position devant *C. albicans* [1].

L'utilisation accrue des antifongiques à large spectre, le recours à des procédures invasives à but diagnostique et thérapeutique, sont à l'origine d'une évolution du profil de la population des patients, et ont provoqué d'importantes modifications épidémiologiques des agents pathogènes responsables d'infections nosocomiales, surtout d'origine fongique.

L'incidence des candidémies est de 5 à 10 cas pour 10 000 hospitalisations en 1990 et n'a cessé d'augmenter depuis. C'est le 4^{ème} agent pathogène le plus isolé des hémocultures représentant 10 à 15 % de toutes les infections sanguines nosocomiales dans les hôpitaux américains participant au NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance). En Europe, l'incidence varie entre 0,3 et 2 cas pour 1000 hospitalisations selon les pays [5].

I.4.1.3. MODES DE CONTAMINATION

Certains facteurs prédisposent à la survenue d'une candidose profonde comme une altération de la barrière cutanée (cathéter, ulcération, chirurgie digestive), la corticothérapie et l'antibiothérapie prolongée à large spectre.

Les candidoses invasives et systémiques font suite le plus souvent à une candidémie, où les levures vont disséminer vers un ou plusieurs organes. Ces organes sont bien évidemment stériles à l'état physiologique. Les levures colonisent préférentiellement la peau, les yeux, le cœur, le foie, les os, les méninges et les poumons [50] [51].

Il existe aussi une candidose de l'héroïnomanie, particulière car elle ne touche que ceux qui s'injectent les produits en intraveineux aboutissant à une infection sanguine par l'aiguille contaminée [50] [51].

On retrouve 2 modes d'entrée principaux :

- par voie endogène : à partir d'un foyer digestif, le plus souvent, la dissémination se fait par le système porte et touche le foie, la rate, et plus rarement le poumon ;
- par voie exogène : à partir d'un cathéter ou d'une prothèse, l'adhérence de la levure au cathéter provoque sa colonisation et par la suite, à partir d'un biofilm, la dissémination par voie hématogène pour atteindre le cœur, les reins, le foie et l'œil.

I.4.1.4. ASPECTS CLINIQUES

Dans les candidoses profondes, il existe plusieurs types d'infections.

On retrouve la candidémie qui se définit par l'isolement d'un *Candida* par au moins une hémoculture positive [52]. Le début du tableau clinique peut être brutal avec l'installation d'un syndrome septique sévère : fièvre, frissons, hypotension artérielle

50. Monger R., Roman E., Nombela C., Pla J. The MAP kinase signal transduction network in *Candida albicans*. Microbiol 2006 ; 152 : 905-912.

51. 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.

52. Trapes L. Candidose systémique : DESC Réanimation. Septembre 2009. http://www.medecine.unilim.fr/formini/descreaso/limoges_septembre_2009/candidose_invasive_.pdf, consulté le 29 juillet 2015.

prolongée malgré une antibiothérapie à large spectre, voire même une obnubilation [3] [5] [53].

Les candidoses dites profondes ou viscérales sont l'atteinte d'au moins un site profond, par exemple le péritoine.

Puis, on peut déclarer une candidose disséminée ou systémique où l'on retrouve souvent plusieurs atteintes, comme la peau, les os, le cœur, les yeux, les reins et les méninges. Les lésions cutanées sont fréquentes puisque près de 10 % des candidémies, surtout à *C. tropicalis*, aboutissent à un foyer secondaire cutané [3]. Les lésions sont d'aspect papulo-pustuleux avec un centre nécro-purpurique parfois très inflammatoire et associées à des myalgies dans un contexte fébrile [5].

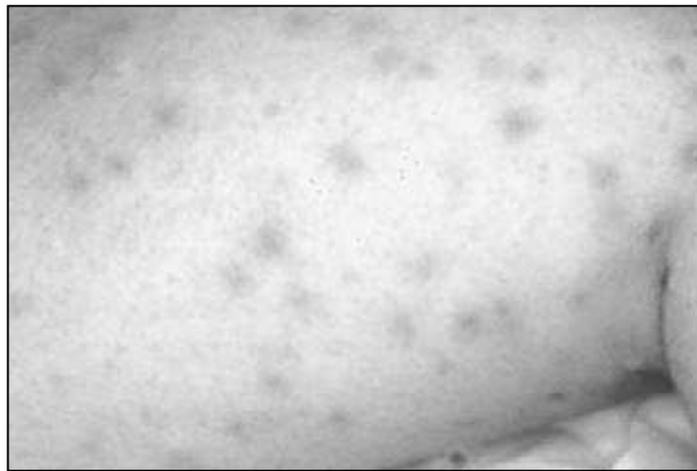


Figure 18 : Atteinte cutanée due à un *Candida* [54]

On distingue pour les localisations oculaires, les endophtalmies endogènes survenant au cours d'un épisode candidémique et les endophtalmies exogènes observées après des actes chirurgicaux [3]. Les symptômes rencontrés sont un œil rouge et très douloureux. Les endophtalmies endogènes concernent 10 à 40 % des candidémies. Dès lors qu'une septicémie à *Candida* est diagnostiquée, un fond d'œil devra être fait. Celui-ci pourra mettre en évidence un exsudat cotonneux blanchâtre dans le vitré, signe d'une atteinte oculaire, pouvant aboutir

53. Aubry P. Médecine Tropicale : Mycoses profondes 2015. http://medecinetropicale.free.fr/cours/mycose_profonde.pdf, consulté le 29 juillet 2015.

54. www.jim.fr, consulté le 29 juillet 2015.

à la perte fonctionnelle de l'œil [55]. D'autres symptômes moins spécifiques sont décrits comme la baisse de l'acuité visuelle, une photophobie, des scotomes... [3]

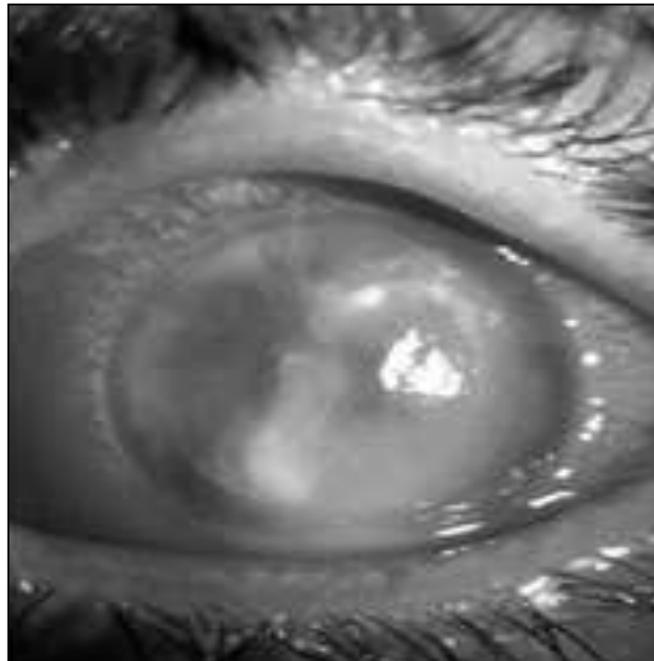


Figure 19 : Endophtalmie à *Candida* [54]

A partir de ces localisations, des atteintes secondaires d'organes peuvent avoir lieu lors de la dissémination hémato-gène.

Parmi celles-ci, on retrouve une atteinte cardiaque, l'endocardite. Cette atteinte par *Candida*, le plus souvent *C. parapsilosis*, est retrouvée dans 1 à 2 % des endocardites infectieuses de l'enfant et de l'adulte et survient préférentiellement sur des lésions déjà existantes sur une valve native ou greffée, ou bien à partir d'un cathéter veineux central, voire même chez les toxicomanes par voie intraveineuse [3]. Les endocardites fongiques surviennent plusieurs mois après l'épisode de candidémie et les symptômes sont peu différents d'un épisode d'endocardite infectieuse aiguë : fièvre modérée, sueurs nocturnes, souffle... Les symptômes périphériques sont rares : hyperleucocytose, nodules sous-cutanés

55. Lemaître-Labilloy C. Mycoses oculaires : Diplôme Universitaire d'imagerie rétinienne et traitements maculaires 2002. http://www.ophtalmo.net/creteil/SEMINAIRE_4/pdf/mycose.pdf, consulté le 29 juillet 2015.

douloureux, pâleur, pétéchies... On craint particulièrement les épisodes d'embolisation suite au détachement de végétations cardiaques [3] [5].

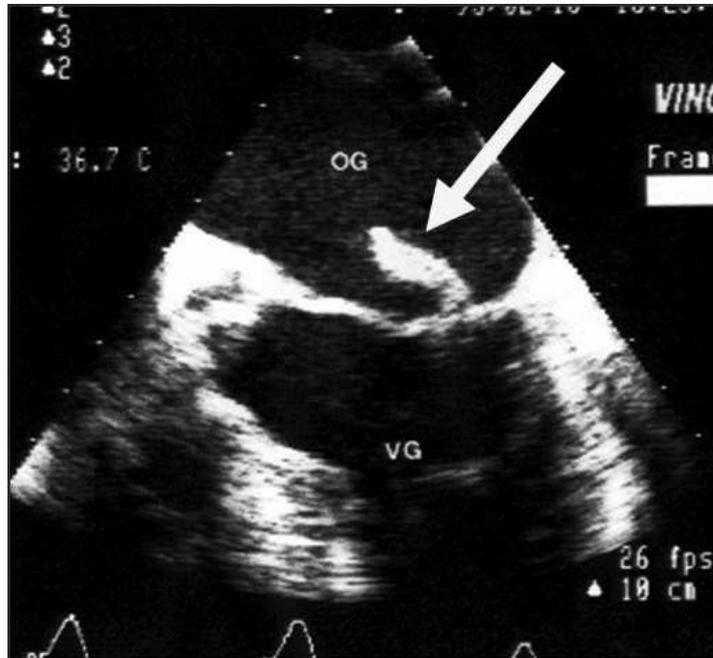


Figure 20 : Endocardite à végétation mitrale [56]

On peut retrouver aussi, plusieurs mois après l'épisode, une atteinte ostéo-articulaire. Dans 50 % des cas on retrouve *C. albicans*, avec une spondylodiscite dorso-lombaire, et des atteintes costales et sternales le plus souvent [3] [57]. Sur le plan radiologique, on retrouve une image lacunaire ainsi qu'un effondrement du plateau vertébral et sur le plan symptomatologique, des douleurs, des abcès des parties molles voire même un syndrome infectieux.

56. Habib G., Casalta J-P., Raoult D. Endocardite infectieuse. Faculté de Médecine de Marseille. Janvier 2006. <http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/Comite-etudes/ItemsENC/sitelocal/disciplines/ni.htm>, consulté le 29 juillet 2015.

57. Brion J-P. Infections fongiques ostéoarticulaires. Maladies infectieuses. Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble. Novembre 2008. http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/du-lyon/13_BRION_IOA_26_11_2008.pdf, consulté le 29 juillet 2015.

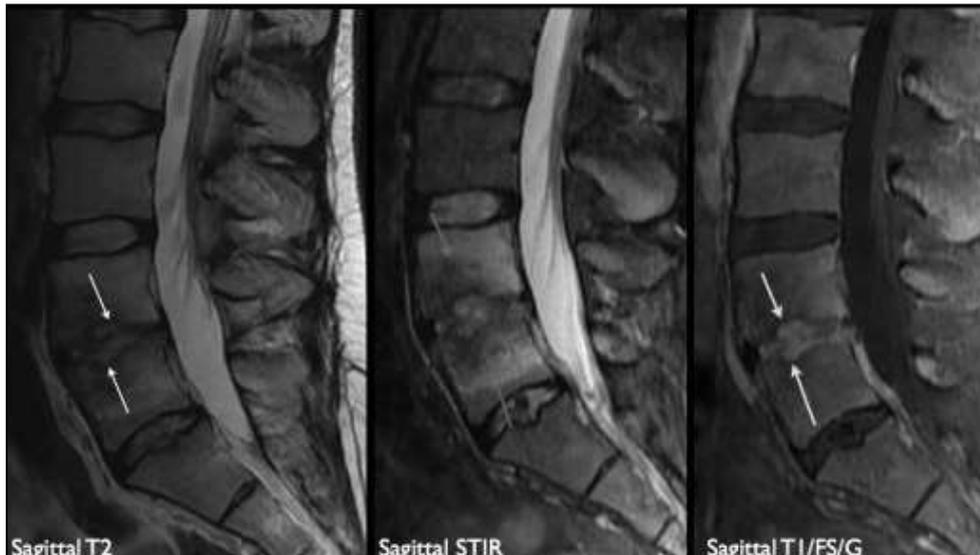


Figure 21 : Spondylodiscite : lésions érosives des plateaux vertébraux [58]

Une candidémie peut aussi disséminer au cerveau provoquant une atteinte neuroméningée. Cette localisation est rare et concerne surtout les nouveau-nés. La méningite est, soit isolée, soit associée à des abcès cérébraux macro ou microscopiques décelés au scanner [3].

Une colonisation bronchique est fréquente mais les pneumopathies candidosiques sont plus rares. Les symptômes sont peu spécifiques de même que les images radiologiques montrant que des infiltrats bilatéraux interstitiels ou alvéolaires [3].

Dans les candidoses systémiques, il existe des chroniques qui touchent le complexe hépatosplénique. Cette candidose hépatosplénique est très souvent muette, faisant suite à une antibiothérapie à large spectre ou bien à une chimiothérapie provoquant des ulcères digestifs. La symptomatologie est peu spécifique, retrouvant le plus souvent une hépatomégalie et/ou une splénomégalie parfois associée à des signes digestifs [3] [5].

I.5. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES LEVURES DU GENRE *CANDIDA*

Le diagnostic biologique repose sur l'examen direct, la culture et l'étude des réactions immunologiques de l'hôte. Celui-ci repose avant tout sur la mise en évidence de levures en prenant en compte l'état commensal de celles-ci et en confrontant ces résultats aux données cliniques.

I.5.1. DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE

I.5.1.1. PRELEVEMENTS

Un prélèvement est dit de qualité s'il est adapté à la demande, prélevé en quantité suffisante et recueilli dans un récipient stérile. Après prélèvement, celui-ci devra être immédiatement amené au laboratoire ou bien être conservé à + 4°C. Chaque prélèvement devra bien entendu être réalisé à distance d'un traitement antifongique local ou général [3].

Pour prélever sur des lésions cutanées sèches, on recueille le produit de grattage à l'aide d'un vaccinostyle, ou d'une curette de Broc, en périphérie de la lésion [59].

Lors du prélèvement sur des muqueuses, des orifices naturels ou bien des lésions suintantes, il faut utiliser deux écouvillons (un pour l'examen direct et l'autre pour la mise en culture) stériles humidifiés avec de l'eau distillée stérile avec lesquels on va écouvillonner les surfaces de façon appuyée [59].

59. Rispaïl P. Epidémiologie et diagnostic biologique des candidoses muqueuses et cutanéophanéariennes. Dermatologie. Octobre 2005. http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales/dermato/MIB_dermato_87_candidoses.pdf, consulté le 05 août 2015.

Pour le recueil d'urines, de selles ou d'expectorations, les prélèvements seront mis dans des pots stériles [3].

Le liquide céphalo-rachidien (LCR), le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) et les autres liquides prélevés devront être recueillis stérilement [3].

Quand il s'agit de sites profonds (comme les yeux, sinus, cerveau, cœur, reins...), il faut, à partir des biopsies, les réduire en petits morceaux et les recueillir dans un pot stérile. Une partie servira à l'examen direct et l'autre à la mise en culture [3].

Pour réaliser une hémoculture il suffit lors d'un pic fébrile de prélever au minimum 5 à 10 millilitres (mL) de sang sur des fioles à hémoculture [3].

I.5.1.2. EXAMEN DIRECT

L'examen direct est le premier examen réalisé dans un laboratoire afin d'orienter le diagnostic et la thérapeutique le plus rapidement possible.

Cet examen peut être réalisé à l'état frais dans du sérum physiologique stérile ; de l'eau distillée, ou en utilisant un colorant permettant de mieux visualiser les blastospores des levures (lugol à 2 %, bleu de toluidine, bleu au lactophénol, ou encore noir chlorazole). L'utilisation d'un éclaircissant additionné ou non d'un colorant (solution de potasse 10 à 30 %, ou de chloral-lactophénol), donne de meilleurs résultats sur les squames [3] [60] [61].

Lorsqu'il y a des prélèvements profonds (LBA, liquide articulaire, LCR...), ceux-ci sont étalés, apposés sur les lames mais aussi sur des spots de cyto-centrifugation. Les frottis obtenus sont fixés à la chaleur ou à l'alcool puis colorés par le May-Grünwald-Giemsa (MGG) ou traités par imprégnation argentique de Gomori-Grocott. L'obtention de levures bourgeonnantes, avec ou sans filaments, parmi les prélèvements obtenus à partir de sites stériles, permet de poser le diagnostic de champignons pathogènes [3].

60. Grillot R. Les mycoses humaines : démarche diagnostique. Elsevier, Paris, 1996.

61. Kayser F.H, Bottger E.C. Manuel de poche de microbiologie médicale. Médecine-sciences, Flammarion, 2008.

Cependant, il s'avère que l'examen anatomopathologique complète avantageusement l'examen direct et la culture dans les situations de candidoses profondes en utilisant des colorants comme l'acide périodique de Schiff ou bien l'imprégnation argentique de Gomori-Grocott. Le premier colorant permet de diagnostiquer des levures alors que le second lui, colore la paroi de tous les champignons. Il existe aussi une technique de coloration par un fluorochrome (Uvitex® ou Calcofluor®) mettant en évidence la chitine facilitant la réalisation et la visualisation des éléments fongiques au microscope à fluorescence. A cet examen peut être associée de l'immunohistochimie pour préciser la nature du champignon avec des techniques d'immunofluorescence ou immunoenzymatique par l'utilisation d'immunosérums polyclonaux ou d'anticorps monoclonaux [3].

L'examen direct permet une orientation rapide du diagnostic en mettant en évidence les éléments fongiques (blastospores, éléments mycéliens). Cependant la présence de blastospores n'est pas pathognomonique d'une candidose car un nombre important de *Candida* vit à l'état commensal. Il reste conseillé d'évaluer leur quantité afin de mettre en avant un déséquilibre de la flore à l'origine d'une possible colonisation de *Candida*. Les levures apparaissent sous forme arrondie ou ovalaire, de 4 µm à 8 µm de diamètre, éventuellement bourgeonnantes. La présence de filaments oriente vers les espèces capables d'en produire (*C. albicans*) et élimine ainsi *C. glabrata*, incapable de filamenter. Les levures sont également visibles sur des frottis colorés au MGG ou au Gram (les levures sont à Gram positif). Des éléments mycéliens sont particulièrement recherchés comme du pseudomycélium ou du mycélium vrai orientant vers une possible pathogénicité du champignon en cause [59].

Malgré tout, l'examen direct a une faible sensibilité et spécificité le rendant tout de même indispensable à tout diagnostic mais pas suffisant.

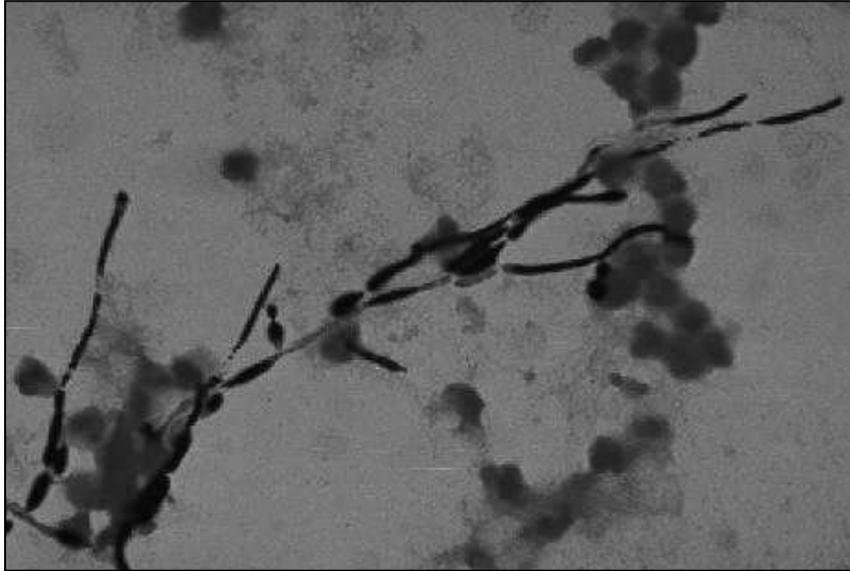


Figure 22 : Levures et filaments à Gram positif [62]

I.5.1.3. CULTURE

Les *Candida* sont peu exigeants sur le plan nutritionnel et croissent sur de nombreux milieux de culture. L'inhibition de la pousse des bactéries est nécessaire pour individualiser les levures. Les cultures sont donc réalisées sur milieu de Sabouraud, de préférence sur les boîtes de Pétri que sur les tubes pour faciliter l'isolement et la visualisation des colonies. Le milieu est additionné de chloramphénicol ou de gentamicine, qui sont tous deux des antibiotiques. Le milieu Sabouraud contient du glucose, de l'agar et des peptones [60] [61] [62].

Lors de l'ensemencement, l'inoculum est calibré, et si celui-ci est trop épais il faut rajouter un produit mucolytique pour les prélèvements respiratoires. Si l'échantillon provient d'une biopsie, l'ensemencement sera fait soit en frottant celle-ci sur une gélose, soit en la broyant dans du liquide physiologique afin de déposer quelques gouttes sur le milieu [3].

Les *Candida* poussent à 37°C en 48 h environ lors de l'étape d'incubation. La lecture se fait après 24 h d'incubation puis tous les jours durant 3 jours [61].

On différencie plusieurs milieux de culture de champignons pathogènes.

62. Midgley G. Atlas de poche de mycologie. Flammarion, 1998.

Les milieux standards permettent la croissance de tous les champignons pathogènes par la présence de sucres, de vitamines et d'acides aminés dans le milieu [61]. Cependant, afin d'inhiber la croissance de bactéries pouvant interférer avec la croissance du champignon et d'autant plus si l'échantillon provient d'un site non stérile, il peut y être ajouté un antibiotique tel le chloramphénicol ou bien la gentamycine. A cela peut s'ajouter un antifongique spécifique des champignons filamenteux, le cycloheximide, inhibant leur croissance. Cependant cette molécule empêche le développement de certaines espèces pathogènes de *Candida* [3].

Les milieux chromogènes ou fluorogènes permettent l'identification rapide de *C. albicans* principalement (Albicans ID®, CHROMagar®...) [3] [60] [63]. Ces milieux contiennent des substances chromogènes donnant aux colonies qui s'y développent une coloration typique de l'espèce avec une spécificité de plus de 99 % pour *C. albicans*. Cette coloration est fondée dans la plupart des cas sur la mise en évidence d'une activité enzymatique de type hexosaminidase (N-acétyl- β -D-galactosaminidase) [64].

63. 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.

64. Leberer E., Marcus 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 in the pathogenetic fungus *Candida albicans*. Mol Microbiol 2001 ; 42 : 673-687.

I.5.1.4. IDENTIFICATION DES *CANDIDA*

L'identification des différentes espèces de *Candida* ne peut avoir lieu que si les colonies sont bien individualisées. Leur caractérisation s'appuie sur la détermination de paramètres morphologiques, physiologiques et aussi immunologiques [3].

I.5.1.4.1. IDENTIFICATION DES *C. ALBICANS*

L'identification de l'espèce *albicans* est facilitée par la présence de caractéristiques qui lui sont propres. En effet, c'est une espèce capable de former des tubes germinatifs dans des conditions de culture très précises, en particulier en présence de sérum. D'autre part, elle peut former des spores de résistance, appelées chlamydospores, lorsque les conditions de culture ne sont pas favorables. Ces différentes formes sont mises en évidence par des tests [22] [60].

Le test de blastèse permet de mettre en évidence des "tubes de germinations". Pour cela, il faut réaliser une suspension de levures d'opacité à peine visible dans 1 mL de sérum frais, humain ou animal, ou dans 1 mL de milieu pour blastèse. Il faut ensuite agiter et incuber 3 h à 37°C (maximum 4 h). Et enfin observer à l'état frais entre lame et lamelle. On observe alors un germe tube sans constriction à la base, spécifique de l'espèce *albicans*. Cette formation se différencie du pseudomycélium éventuellement produit par d'autres espèces, comme *C. tropicalis*, mais peut aussi permettre la mise en évidence de *C. dubliniensis* [66].

66. 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.

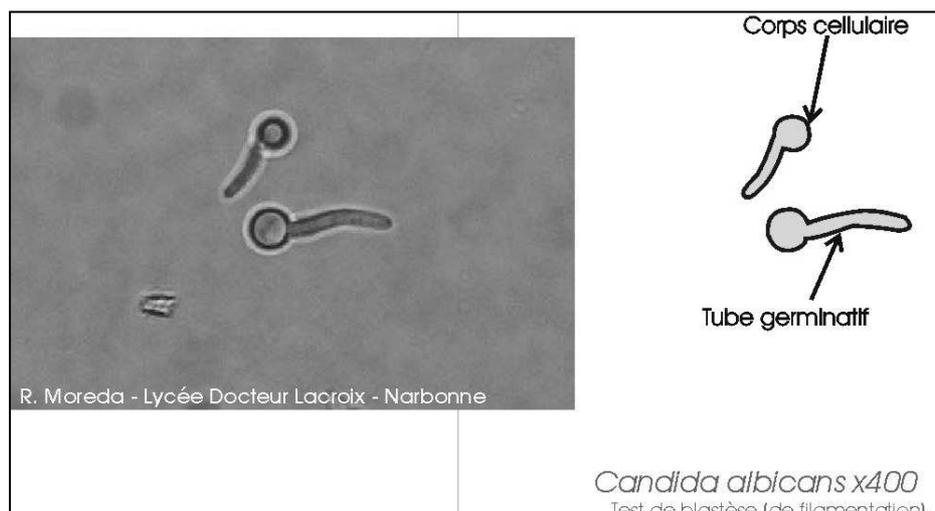


Figure 24 : Tubes de germination de *C. albicans* suite à un test de blastèse [67]

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 3 fois celle du diamètre de la levure. Il existe toutefois des levures qui sont de faux positifs. Il est indispensable d'associer cette méthode avec une autre méthode d'identification pour avoir un résultat interprétable [60].

Le test de chlamydo sporulation a pour but de faire apparaître des structures particulières comme les chlamydo spores. Ensemencé sur des milieux spéciaux riches en polysides, comme les milieux RAT (Riz, Agar, Tween) et PCB (Pomme de terre, Carotte, Bile), *C. albicans* est l'une des seules espèces du genre *Candida* à produire des chlamydo spores en 24 à 48 h, à température ambiante (ou à 27°C) [60]. L'apparition de pseudofilaments avec des chlamydo spores, représentées par de grosses spores rondes de 10 à 15 µm avec une paroi épaisse à double contour aux extrémités des pseudofilaments permet une identification d'espèce. *C. dubliniensis* produit lui aussi des chlamydo spores, mais en nombre plus important disposés par paires ou triplets [3] [60] [61].

67. Larcher C. Blastèse-chlamydo spores. Test de blastèse ou épreuve de filamentation en sérum et identification des levures. http://christelle.larcher.free.fr/IMG/pdf/3-blastese_chlamydo spores.pdf, consulté le 06 août 2015.

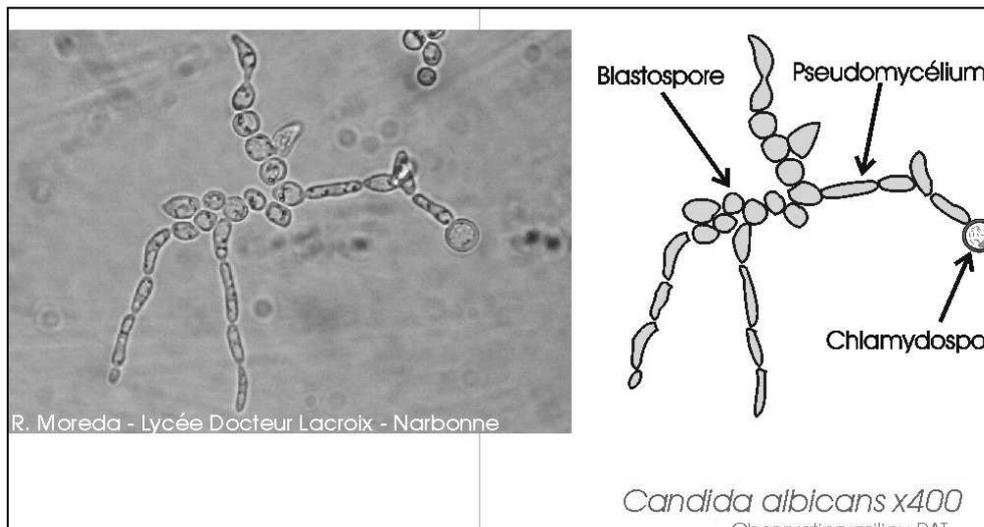


Figure 25 : Chlamydosporulation de *C. albicans* sur milieu RAT [67]

Le test d'identification rapide est un test qui utilise des particules de latex rouge recouvertes d'un anticorps monoclonal réagissant avec un antigène pariétal spécifique de l'espèce *C. albicans*. On obtient alors une réaction d'agglutination rouge sur fond vert. Ce test (Bichro-latex *albicans*®) est spécifique de *C. albicans*, mais permet aussi la détection de *C. dubliniensis* sans pouvoir discriminer une espèce par rapport à l'autre [60].

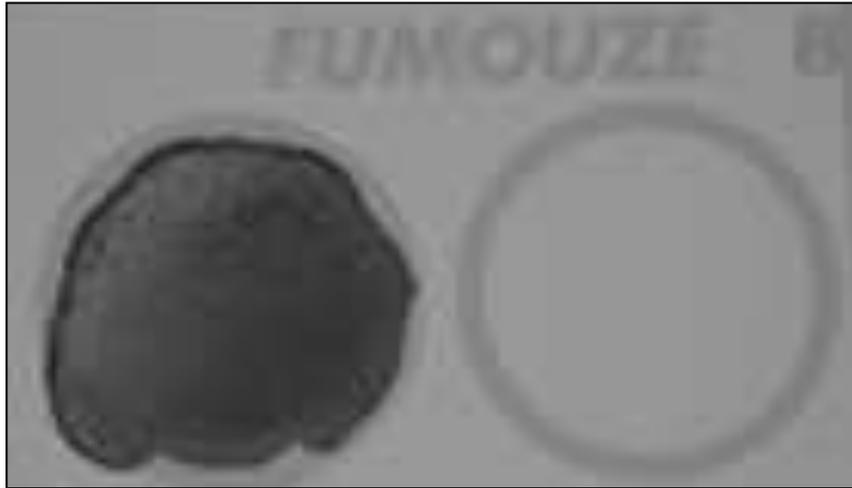


Figure 26 : Test d'agglutination avec agglutination mettant en évidence *C. albicans* ou *C. dubliniensis* [68]

Il existe aussi le test d'immunochromatographie sur membrane. C'est le seul test qui permet de distinguer *C. albicans* de *C. dubliniensis* à l'aide de deux anticorps monoclonaux, l'un étant spécifique de la phase filamenteuse de *C. albicans* et le second anticorps du binôme *C. albicans* et *C. dubliniensis* [3].

Le test métabolique est aussi un test permettant un diagnostic d'espèce. Ainsi, 3 tests sont actuellement commercialisés pour la détection de *C. albicans*, MUREX *C. albicans*® (Murex Diagnostics), *Albicans-Sure*® (Clinical Standards Laboratories) et BactiCard *Candida*® (Remel). Ces 3 tests se basent sur le fait que la double activité β -galactosaminidase et L-proline aminopeptidase n'est rencontrée que chez *C. albicans*. Les autres espèces peuvent présenter l'une ou l'autre de ces activités mais jamais les deux associées [3].

68. <http://www.microbiologie-medicale.fr/mycologie/identificationchampignons.htm>, consulté le 06 août 2015.

I.5.1.4.2. IDENTIFICATION DES ESPECES AUTRE QUE *C. ALBICANS*

Le diagnostic d'espèces de *Candida* autre que *C. albicans* fait appel à plusieurs techniques mais ne permettent pas de définir l'espèce.

L'un des tests consiste à utiliser la sensibilité connue des espèces *Candida* au cycloheximide. Celui-ci est un antibiotique secrété par une levure du nom de *Streptomyces griseus* empêchant le développement des moisissures sur les milieux de culture Sabouraud. Ainsi, après avoirensemencé la gélose Sabouraud et après une attente de 4 h, on aura mis en évidence des espèces de *Candida* [3] [60].

Le test de fermentation ou zymogramme consiste en l'étude de la fermentation des glucides. Il peut être réalisé sur milieu CTA (glucose, galactose, maltose, saccharose, lactose, raffinose) contenant des glucides, en microaérobie et après ensemencement, la fermentation produit un dégagement de CO₂ après une période d'incubation de 24 à 48 h, une acidification de la gélose par formation d'acides et un virage de l'indicateur pH par l'utilisation de glucides. Ce test a surtout un intérêt taxonomique [3] [60].

L'auxanogramme est un test d'assimilation des sucres et des substrats azotés en aérobiose. On utilise des "galeries" de cupules contenant des sucres déshydratés organisés par triplets. On y ajoute une suspension de levure et on incube à 30 ou à 37°C, dans une atmosphère humide, pendant 24 à 48 h. Quand la levure assimile le sucre, elle se multiplie et cela se traduit par un trouble ou un changement de couleur de la cupule. On donne un score à la cupule positive en fonction de sa position dans le triplet. On additionne les scores par triplets. On obtient un code qui correspond à une levure dans le catalogue fourni par le fabricant [3] [60].



Figure 27 : Galerie API® 32 C

Si 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,...) [21] [60].

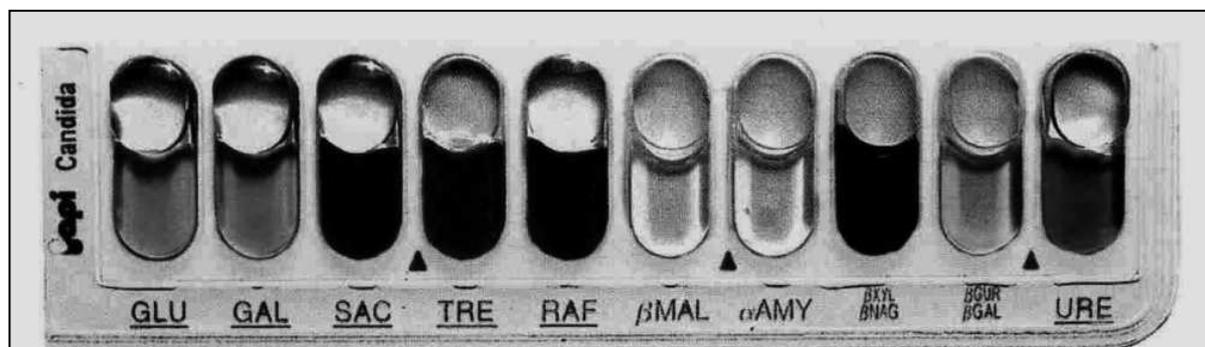


Figure 28 : Galerie API® *Candida* permettant l'identification de *Candida*

Tableau 1 : Identifications des levures [67]

TABLEAU D'IDENTIFICATION DE QUELQUES LEVURES

| Tests | Blastose | | | | Résistance à l'actidione | Réduction du tétrazolium | Auxanogramme | | | | | | | Zymogramme | | | | | |
|---------------------------------|----------|-----------------|-----------------|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------|-----------|----------|---------|---------|------------|-----------|------------|---------|-----------|------------|-----------|-----------|
| | Sérum | Chlamydo-spores | Pseudo-mycélium | Blasto-spores | | | Xylose | Galactose | Sorbitol | Lactose | Maltose | Saccharose | Trehalose | Raffinose | Glucose | Galactose | Saccharose | Trehalose | Raffinose |
| Milieux | Sérum | PCB | | | Sabouraud + actidione | Sabouraud + tétrazolium | Xylose | Galactose | Sorbitol | Lactose | Maltose | Saccharose | Trehalose | Raffinose | Glucose | Galactose | Saccharose | Trehalose | Raffinose |
| Temps d'incubation | 4 h | 24 - 48 h | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Température d'incubation | 37°C | 25 - 28°C | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Candida albicans</i> | + | + | + | + | + | Blanc-rose | + | + | + | - | + | V | V | - | + | + | + | + | - |
| <i>Candida dubliniensis</i> | + | + | + | + | ? | ? | - | + | + | - | + | V | - | - | ? | ? | ? | ? | ? |
| <i>Candida glabrata</i> | - | - | + | + | + | Blanc | - | - | - | - | - | + | - | + | + | - | - | + | - |
| <i>Candida guilliermondii</i> | - | - | + | + | + | Rouge | + | + | + | - | + | + | + | + | + | + | + | - | + |
| <i>Candida krusei</i> | - | - | + | + | - | Blanc | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - |
| <i>Candida parapsilosis</i> | - | - | + | + | - | Rose-rouge | + | + | + | - | + | + | + | - | + | + | + | - | - |
| <i>Candida tropicalis</i> | - | - | + | + | - | Rouge-violet | + | + | + | - | + | V | + | - | + | + | + | + | - |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | - | - | - | - | - | Rose | + | V | V | - | - | - | - | - | + | + | V | - | V |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | - | - | + | - | - | Rouge-violet | - | + | - | - | + | + | V | V | + | + | + | V | + |

NB : profil auxanogramme réalisé à partir du tableau d'identification Api 20 C Aux, profil zymogramme réalisé à partir du tableau d'identification Api Candida.

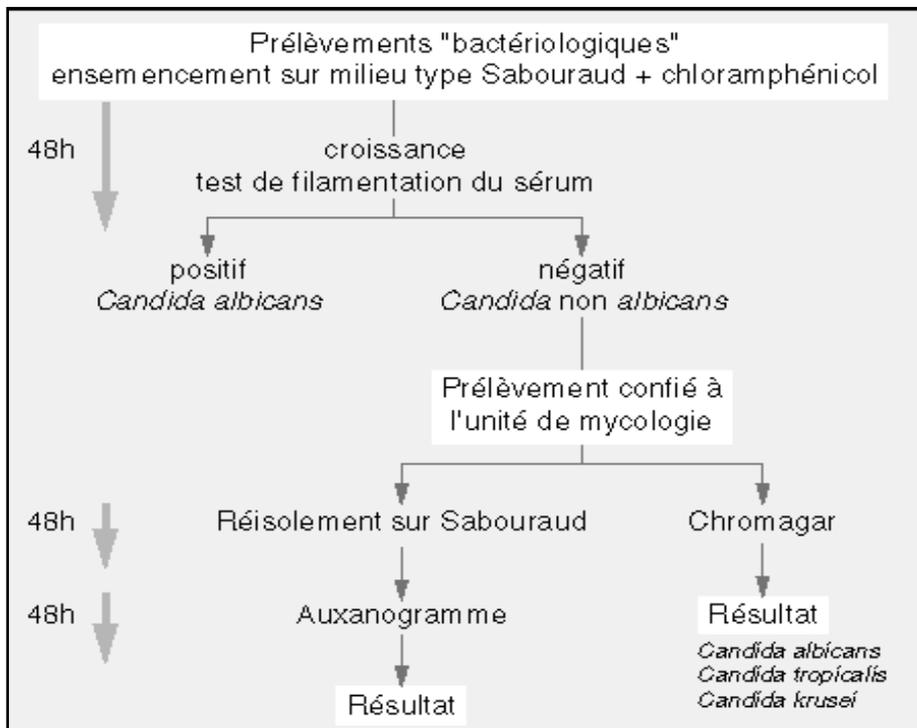


Figure 29 : Identifications des espèces de *Candida* [60]

I.5.1.4.3. IDENTIFICATIONS DES ISOLATS A *CANDIDA* PAR BIOLOGIE MOLECULAIRE

Les tests d'identification des levures pathogènes, ici à *Candida* vu au préalable, sont parfois insuffisants et comportent des limites comme la spécificité, la sensibilité mais aussi la rapidité [60]. Voilà pourquoi il a été mis en place des techniques de biologie moléculaire dans le but d'affirmer des diagnostics. Cependant, ces techniques sont très onéreuses mais sont aussi rapides et précises. Ces tests sont réservés aux laboratoires munis de l'équipement nécessaire et aux centres de références [3].

I.6. TRAITEMENTS DES INFECTIONS PROFONDES A *CANDIDA*

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 récives. La mise en place d'un traitement antifongique doit être réfléchi s'il y a un isolement de *Candida* dans un site normalement stérile, s'il y a une multi colonisation à *Candida* avec état septique, ou bien une candidémie. 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.

Les antifongiques utilisés sont : les polyènes (amphotéricine B), les triazolés (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole et isavuconazole) et les échinocandines (caspofungine et micafungine) pour les mycoses viscérales. Les candidoses superficielles sont traitées par des imidazolés topiques [4]

I.6.1. MECANISMES D'ACTION DES ANTIFONGIQUES UTILISES DANS LES CANDIDOSES PROFONDES

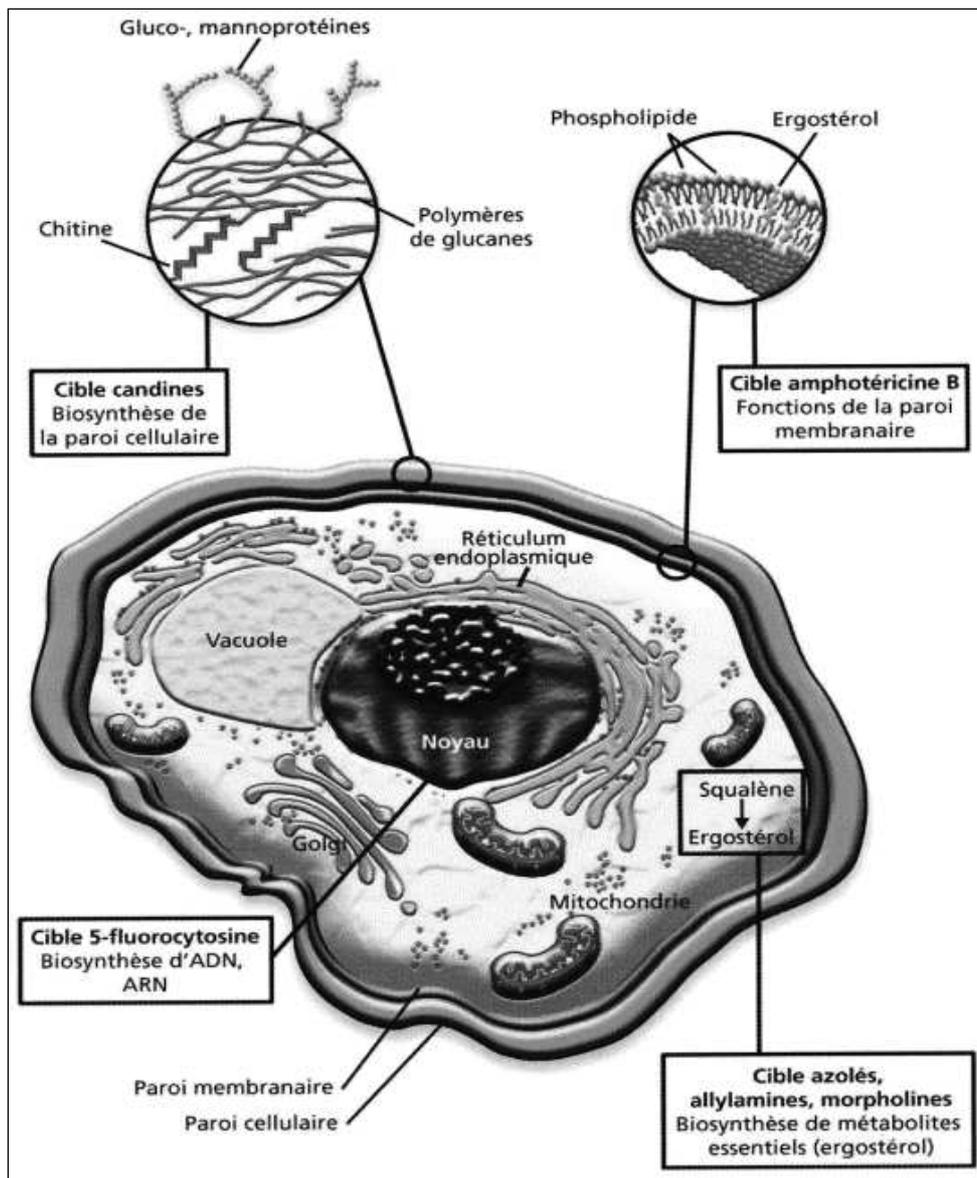


Figure 30 : Cibles des antifongiques [69]

69.

http://www.jle.com/fr/revues/abc/edocs/identification_des_principales_levures_dinteret_medical_apport_de_la_gelose_chromagar_tm_candida_50633/article.phtml?tab=images, consulté le 06 août 2015.

I.6.1.1. MOLECULES INHIBANT LA SYNTHÈSE DE L'ERGOSTÉROL

L'ergostérol, constituant essentiel et vital de la paroi de certains germes, notamment des champignons, est la cible privilégiée des médicaments antifongiques. La formation de ce stérol fait appel à de nombreuses enzymes, qui inhibées, conduiront à une déficience en ergostérol, néfaste pour la cellule fongique. Ainsi, l'inhibition d'une enzyme dans la formation de l'ergostérol conduit à une inhibition de celui-ci et à une accumulation de ses précurseurs en amont de l'inhibition, entraînant tous deux une altération de la membrane [13].

Les triazolés (et les imidazolés) inhibent la stérol 14- α -deméthylase, enzyme dépendante du cytochrome P450, qui est essentielle dans la synthèse d'ergostérol. En effet, une accumulation de 14-méthyl-stérol provoquera une altération de la membrane. Dans cette famille de médicaments antifongiques on retrouvera le kétoconazole (plus utilisé à cause de ses effets secondaires hépatiques dans le traitement de la candidose profonde), le fluconazole, l'itraconazole, le posaconazole, l'isavuconazole et le voriconazole [70].

La terbinafine (surtout utilisée dans les candidoses superficielles) 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 [70].

L'amphotéricine B de la famille des polyènes, interagissant avec l'ergostérol, entre autres, est présent dans la membrane pour former des pores, canaux perméables aux cations, qui seront à l'origine d'une fuite des constituants cellulaires et la mort de la cellule. Dans cette famille on retrouve aussi la nystatine ayant une action et des propriétés comparables à celle de l'amphotéricine B [71].

70. Troisième journée interdisciplinaire sur les infections fongiques : résistances, nouvelles modalités thérapeutiques. OPTIMED 2003 ; 11-23.

71. Accoceberry I., Noel T. Antifungals cellular targets and mechanisms of resistance. THERAPIE 2006 ; 61 : 195-199.

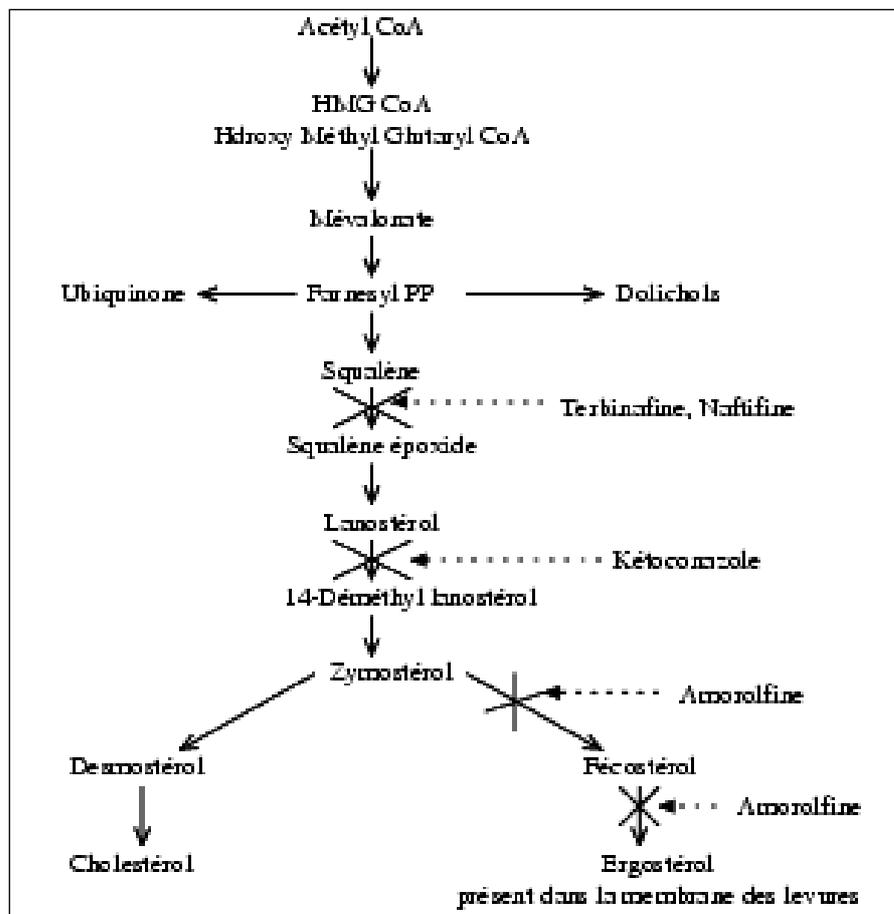


Figure 31 : Antifongiques agissant sur la synthèse de l'ergostérol [72]

I.6.1.2. MOLECULES AGISSANT 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).

72. Les antifongiques inhibant la synthèse d'ergostérol. <http://www-fac-pharma.u-strasbg.fr/Officine>, consulté le 24 août 2015.

Les echinocandines sont une classe d'antifongiques faisant partie des polypeptides. Ils agissent en inhibant de façon non compétitive la β -1,3-glucane synthétase, impliquée dans la polymérisation et la synthèse des glucanes de la paroi des champignons. Cette diminution de glucanes entraîne une fragilisation de la paroi aboutissant à une instabilité osmotique et donc la mort cellulaire [3].

I.6.1.3. MOLECULES INTERAGISSANT SUR LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE

La 5-fluorocytosine est un dérivé fluoré de la pyrimidine. Son action s'exerce principalement sur la synthèse protéique du champignon par substitution du 5-fluorouracile par de l'uracile, mais aussi sur la biosynthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) fongique en inhibant la thymidilate synthétase [73].

I.6.2. MOLECULES ANTIFONGIQUES UTILISÉES DANS LES CANDIDOSES PROFONDES

I.6.2.1. LES POLYENES

Les polyènes sont une classe d'antifongiques obtenus de façon naturelle à partir d'extrait de culture d'actinomycètes du genre *Streptomyces*. Ils sont nommés ainsi car ils possèdent un nombre variable de doubles liaisons conjuguées CH=CH. Ils agissent sur la

73. Antifongiques agissant sur la membrane des champignons. <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Paroia3-5.php>, consulté le 24 août 2015.

synthèse de l'ergostérol de la membrane, la fragilisant et augmentant de ce fait la perméabilité [3]. L'amphotéricine B et la nystatine font partie de la classe des polyènes.

Les polyènes ont pour structure commune [3] :

- un cycle ester interne (ou un noyau lactone) ;
- un pôle hydrophile constitué de groupements hydroxyles ;
- un pôle hydrophobe constitué d'un nombre variable de doubles liaisons.

C'est une classe d'antifongique qui est fongistatique voir fongicide si les concentrations sont élevées.

I.6.2.1.1. L'AMPHOTERICINE B

L'amphotéricine B est dérivée de *Streptomyces nodosus* [74]. Sa structure est celle d'un macrolide polyénique, composée d'une chaîne lipophile comprenant 7 doubles liaisons conjuguées et d'un aminosucre, la mycosamine [75].

74. Dannaoui E. Principaux antifongiques systémiques : mécanismes d'action et de résistances, spectres, indications. <http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/DIU-paris/Module%207/DANNOUI-antifongiques.pdf>, consulté le 24 août 2015.

75. Monographie de produit : Fungizone, Bristol-Myers Squibb, 01 juin 2009 http://www.bmscanada.ca/static/products/fr/pm_pdf/Fungizone_FR_PM.pdf, consulté le 27 février 2015.

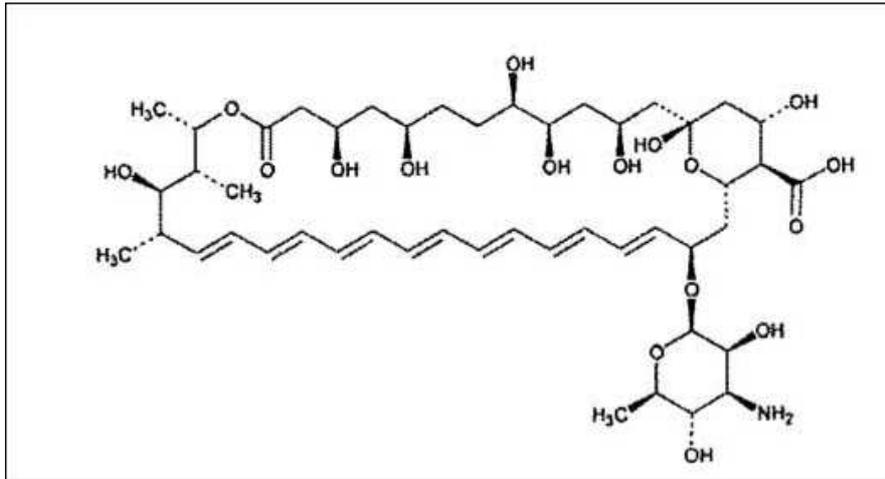


Figure 32 : Structure chimique de l'amphotéricine B [72]

Cette molécule est amphotère, de formule chimique $C_{47}H_{75}NO_{17}$ et est insoluble dans l'eau [75].

L'amphotéricine B peut-être fongistatique ou fongicide en fonction de la sensibilité de l'espèce fongique et de sa concentration [76]. Elle agit en formant des dimères peu solubles qui interagissent avec l'ergostérol de la membrane plasmique de la cellule fongique pour créer des canaux transmembranaires. Ainsi, cette interaction entraîne une fuite de potassium, de magnésium, de sucres et l'entrée de sodium provoquant alors la mort du champignon [77]. A cela s'ajoute la stimulation de la consommation d'oxygène et la diminution de la synthèse des composés azotés accélérant le processus de mort de la cellule fongique [3].

Cette molécule est très peu absorbée par voie orale, ce qui justifie l'utilisation de la voie parentérale pour le traitement des infections systémiques [78] [79]. Cependant, elle exerce une activité contre *Candida* tout le long du tractus digestif [77] [80].

Seul l'hypersensibilité à l'amphotéricine B est une contre-indication, et les effets indésirables ne concernent que l'utilisation de cette molécule par voie parentérale : on retrouve des réactions d'intolérance avec des manifestations allergiques provoquant l'arrêt du

76. Allain P. Les médicaments. CdM Editions, Novembre 2000.

77. Calop J., Limat S., Fernandez C. Pharmacie clinique et thérapeutique. 3e Edition ELSEVIER/MASSON 2008 ; 1094-1123.

78. Million L. Mécanismes d'action des antifongiques et résistances des levures. UE Physiopathologie des maladies transmissibles. Septembre 2012.

79. Van Bambeke F., Tulkens P. Pharmacologie et pharmacothérapie anti-infectieuse. Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire. Université catholique de Louvain. Bruxelles, 2007-2008. <http://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/Vanbambeke/syllabus-anti-infectieux/antiinf-antibiotiques-antifongiques-19-01-08.pdf>, consulté le 27 février 2015.

80. Dictionnaire VIDAL 2015. 91e EDITION.

traitement. A cela s'ajoute une néphrotoxicité non prévisible et non dose dépendante réversible et une hématotoxicité avec une anémie lors des traitements prolongés, voire même une leucopénie et une thrombocytopénie [77] [80].

Les interactions médicamenteuses avec cette molécule ne sont observées que lorsqu'elle est utilisée par voie injectable [77] [80].

Le spectre de l'amphotéricine B est très large sur les filamenteux et sur les levures (*Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Trichosporon*, *Cryptococcus*) [3].

La nystatine ne sera pas développée ici puisqu'elle n'est utilisée que dans le traitement des candidoses cutanéomuqueuses.

I.6.2.2. LES DERIVES AZOLES

Les dérivés azolés ont pour structure commune un pentacycle azoté N-substitué par un radical à chaîne de longueur variable. Parmi ceux-ci on peut distinguer deux classes selon le nombre d'atomes d'azote sur le pentacycle : les imidazolés (deux atomes d'azotes) et les triazolés (3 atomes d'azote) [70].

Chez les imidazolés on retrouve le bufonazole, le butoconazole, le clotrimazole, l'éconazole, le fenticonazole, l'isoconazole, le kétoconazole (retiré du marché pour hépatotoxicité), le miconazole, l'omoconazole, l'oxyconazole, le sertaconazole, le sulfoconazole et le tioconazole.

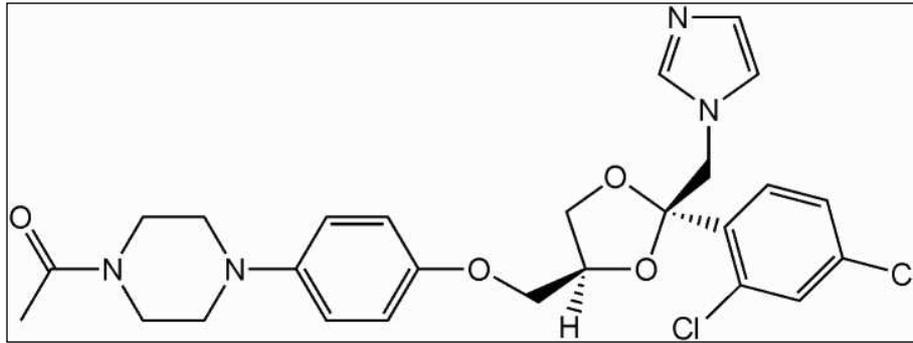


Figure 33 : Structure chimique du kétoconazole [81]

Chez les triazolés on a le fluconazole, l'itraconazole, le ravuconazole (pas encore commercialisé), le posaconazole, le voriconazole et l'isavuconazole (pas encore commercialisé en France).

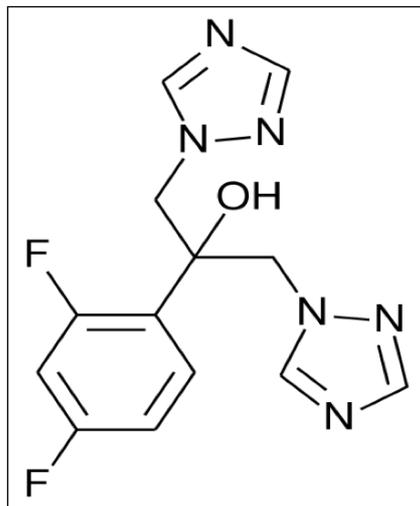


Figure 34 : Structure chimique du fluconazole [81]

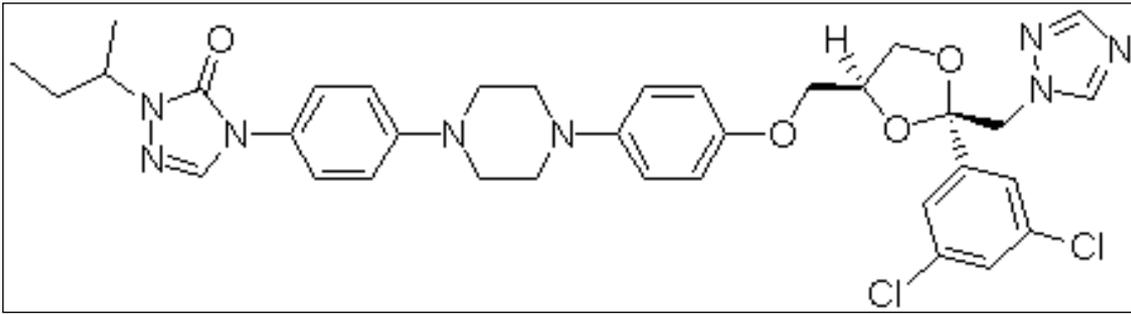


Figure 35 : Structure chimique de l'itraconazole [81]

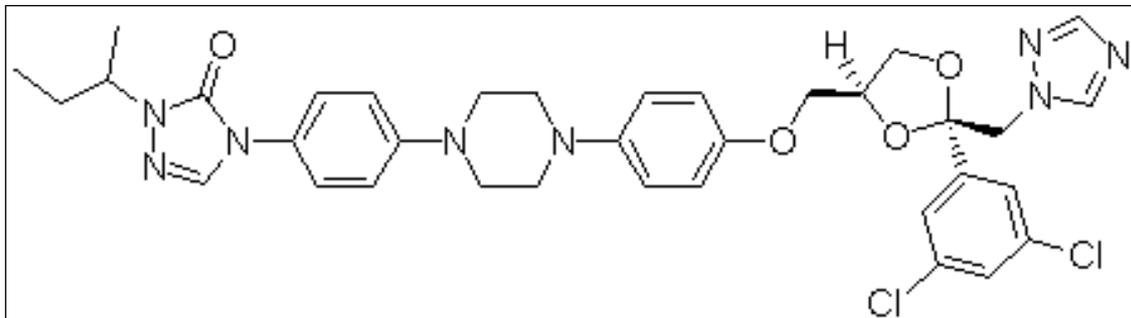


Figure 36 : Structure chimique du posaconazole [81]

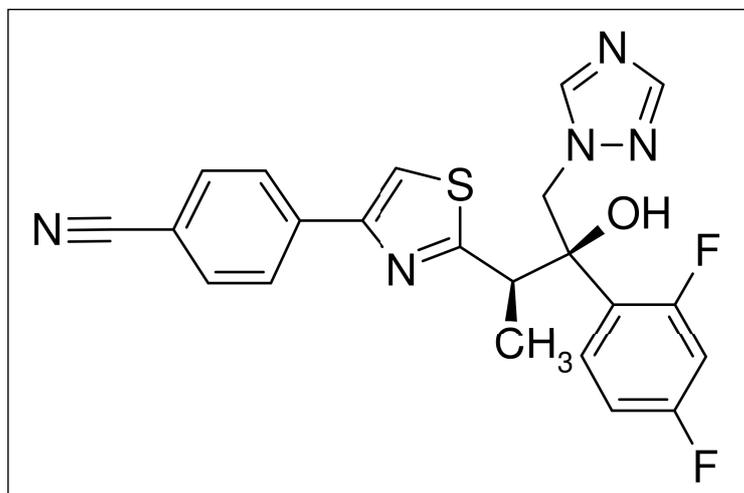


Figure 37 : Structure chimique du ravuconazole [81]

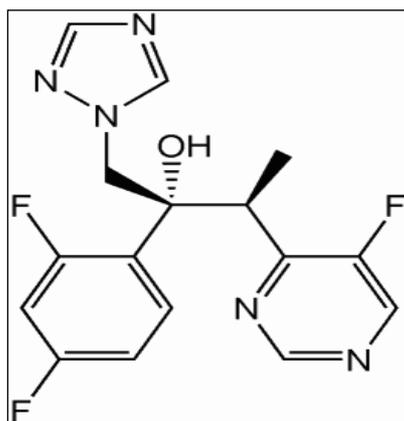


Figure 38 : Structure chimique du voriconazole [81]

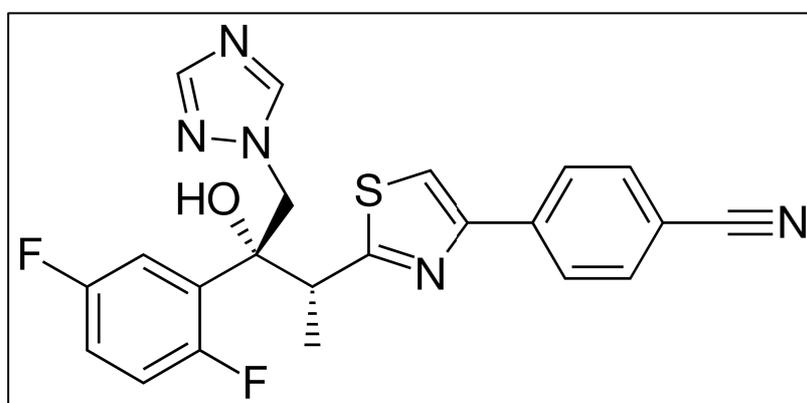


Figure 39 : Structure chimique de l'isavuconazole [81]

Les imidazolés et les triazolés ont le même mode d'action. Ils altèrent la synthèse de l'ergostérol de la membrane fongique en inhibant le C14- α -lanostérol déméthylase entraînant une diminution voire une suppression de la synthèse de l'ergostérol. Les azolés interviennent également au niveau des mitochondries en perturbant leur mécanisme oxydatif conduisant à l'asphyxie de la levure [3].

Il est rapporté de rares manifestations d'intolérance locale pour les formes topiques comme des érythèmes, des irritations, des prurits, des sensations de brûlures voire des allergies. De plus, l'inhibition du cytochrome P450 conduit à la diminution de la synthèse du cholestérol et des hormones stéroïdiennes. Les azolés sont donc responsables d'effets indésirables doses-dépendants [77] [80].

Le fait que ces molécules soient métabolisées par le cytochrome P450 empêche l'utilisation concomitante d'anticoagulants oraux, de sulfamides hypoglycémiants, de cisapride ou de pimozide. Ce sont des contre-indications absolues [77] [80].

Le spectre d'activité de cette classe thérapeutique est plus étroit que celui des polyènes. En effet, certaines levures comme *C. glabrata* et *C. krusei* ont une sensibilité diminuée ou nulle.

Les imidazolés ne sont actifs que sur *Candida* et *Aspergillus* alors que les triazolés eux, ont un spectre plus étendu en agissant sur *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Scedosporium*, *Cryptococcus* ainsi que les champignons dimorphiques et les dermatophytes.

I.6.2.2.1. LE FLUCONAZOLE

Le fluconazole a la particularité de posséder une très bonne biodisponibilité (90 %) que ce soit par voie orale ou par voie générale [3]. Cette molécule diffuse aussi bien dans le LCR, que dans l'œil, la peau, les ongles, la salive, les sécrétions bronchique, les urines, le liquide péritonéal et la prostate. Elle est éliminée par voie urinaire [77] [80]. Les doses sont à adapter en cas d'insuffisance rénale.

Les effets indésirables restent rares et se limitent à des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, diarrhées), des troubles hépatiques et hématologiques très rares, et à des réactions cutanées (prurit, éruption par exemple) [3] [77] [80].

Le fluconazole est contre-indiqué chez la femme enceinte [77] [80].

Les interactions médicamenteuses sont limitées et observées avec la phénytoïne, le tolbutamide, les anticoagulants oraux, les sulfamides hypoglycémiants, la rifampicine, la ciclosporine [77] [80].

Son spectre d'activité couvre tous les *Candida*, sauf *C. krusei* et *C. glabrata* où la sensibilité est dose-dépendante [3].

I.6.2.2.2. L' ITRACONAZOLE

L'absorption de l'itraconazole est variable selon les individus étant donné son hydrophobie. Cette caractéristique est son inconvénient majeur. Il se diffuse aussi bien dans les reins, que dans les os, le foie, les poumons, l'estomac, la rate et les muscles [3] [77] [80].

Cette molécule doit être administrée après un repas ou bien avec la consommation d'une boisson acide comme un soda. Son absorption dépend donc de l'acidité gastrique (l'absorption de l'itraconazole diminue avec la prise concomitante de médicaments diminuant l'acidité gastrique comme les inhibiteurs de la pompe à protons). Il est donc nécessaire de réaliser un dosage sérique [3].

Ce triazolé a un spectre d'activité plus étendu que le fluconazole, en agissant sur les *Aspergillus*, les dermatophytes, et les champignons dimorphiques [3].

Les principales interactions médicamenteuses sont décrites avec l'ebastine, le triamzolam, la ciclosporine, la digoxine, le tacrolimus et la quinidine. [77] [80].

L'itraconazole est contre-indiqué chez la femme enceinte [77] [80].

Les principaux effets indésirables sont les mêmes que le fluconazole [3].

I.6.2.2.3. LE VORICONAZOLE

Le voriconazole est un triazolé récent (mis sur le marché en 2002) qui est bien absorbé par voie orale, dont l'absorption n'est pas modifiée par les variations de pH gastrique mais amélioré lors d'un repas riche en graisses. Il possède une bonne diffusion tissulaire dans le foie, les reins, les poumons, l'œil et le cerveau et s'élimine par voie urinaire [77] [80].

La forme injectable existe malgré certains troubles visuels réversibles à l'arrêt du traitement [3].

On retrouve les mêmes effets indésirables et interactions médicamenteuses que les autres azolés [77] [80].

Cependant, cet azolé proche du fluconazole a un spectre d'action supérieur en couvrant les espèces de *Candida* résistantes, comme *C. glabrata* et *C. krusei* [3].

I.6.2.2.4. LE POSACONAZOLE

Le posaconazole est un triazolé récent (mis sur le marché en 2005), de structure chimique proche de l'itraconazole, ayant eu une autorisation de mise sur le marché dans l'indication aspergillose et fusariose mais pas dans celles des candidoses invasives [3].

Son spectre d'activité couvre les espèces de *Candida* couvertes par le fluconazole mais agit aussi sur *C. glabrata* et *C. krusei* [3].

I.6.2.2.5. L'ISAVUCONAZOLE

L'isavuconazole n'est pas encore commercialisé mais disponible dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation.

I.6.2.3. LES ECHINOCANDINES

Les échinocandines sont une classe récente d'antifongiques (avec la mise sur le marché en 2009 de la micafungine). Ce sont des métabolites lipopolypeptidiques obtenus par fermentations de champignons [3].

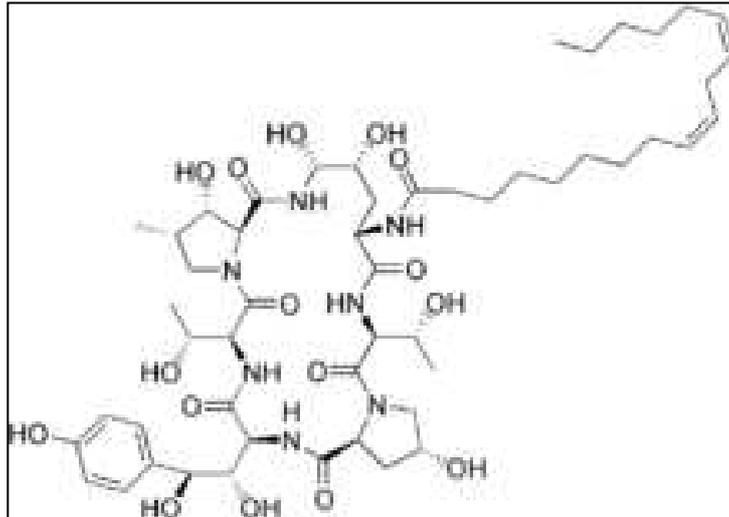


Figure 40 : Structure de base des échinocandines [81]

Ce sont des peptides cycliques de structure apparentée avec des noyaux hexapeptides cycliques identiques, mais avec des chaînes latérales différentes. Ces différences de chaînes latérales influencent certaines propriétés des médicaments, comme l'activité antifongique, la lipophilie, la solubilité et la toxicité [82].

C'est une classe d'antifongique qui est fongicide vis-à-vis de *Candida*.

I.6.2.3.1. LA CASPOFUNGINE

La caspofungine qui bloque la synthèse des glucanes par l'intermédiaire d'une protéine membranaire, a une action fongicide [3].

Son spectre d'activité couvre plusieurs espèces de *Candida* dont *C. glabrata*, *C. krusei*, et *C. lusitaniae* [3].

82. Talarmin J-P. Nouvelles échinocandines. Centre Hospitalier Universitaire de Nantes. 26 Mars 2010. <http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/gericco/candidemias-GERICCO2010.pdf>, consulté le 25 août 2015.

La tolérance de cette molécule semble excellente, cependant quelques effets indésirables sont rapportés comme de la fièvre, des nausées et vomissements, des manifestations allergiques (rash, prurit) et des épisodes de phlébite au point d'injection [3].

Les interactions médicamenteuses sont limitées à celles avec la ciclosporine et aussi à des molécules inductrices enzymatiques (rifampicine, dexaméthasone, carbamazépine...) [3].

I.6.2.4. LA 5-FLUOROCYTOSINE

Cette molécule fait partie de la petite famille des fluoropyrimidines, composée aussi de la 5-fluorouracile. Ces molécules sont des analogues structuraux d'un nucléotide entrant dans la composition de l'ADN, la cytosine. Sa petite taille et sa très grande hydrosolubilité lui permettent de diffuser très rapidement dans l'organisme, que ce soit dans les tissus ou le LCR. Cependant, la 5-FC n'est pas un antifongique proprement dit, c'est sa conversion en 5-FU par les cellules antifongiques, qui lui donne son pouvoir en remplaçant l'uracile dans l'acide ribonucléique (ARN) fongique. Ce remplacement entraîne aussi une altération de la biosynthèse de l'ADN fongique par l'inhibition de la thymidylate synthétase [3] [77] [80].

Sa demi-vie est courte, environ 4 à 6 h, justifiant 4 administrations quotidiennes. On peut l'utiliser par voie orale ou injectable [3].

Ses effets secondaires sont dans la plupart des cas mineurs (nausées, vomissements, diarrhées), hépatiques (élévation des enzymes hépatiques), mais peuvent être plus graves, et sont surtout hématologiques (leucopénie, thrombopénie). Son utilisation est déconseillée chez les patients en aplasie, et les doses doivent être adaptées à la clairance de la créatinémie en cas d'insuffisance rénale. Cette molécule doit toujours être utilisée en association avec un autre antifongique pour éviter l'apparition de résistances [3] [77] [80].

C'est une molécule fongistatique dont le spectre d'activité couvre tous les *Candida*.

I.6.3. DEMARCHES DIAGNOSTIQUES ET STRATEGIES THERAPEUTIQUES

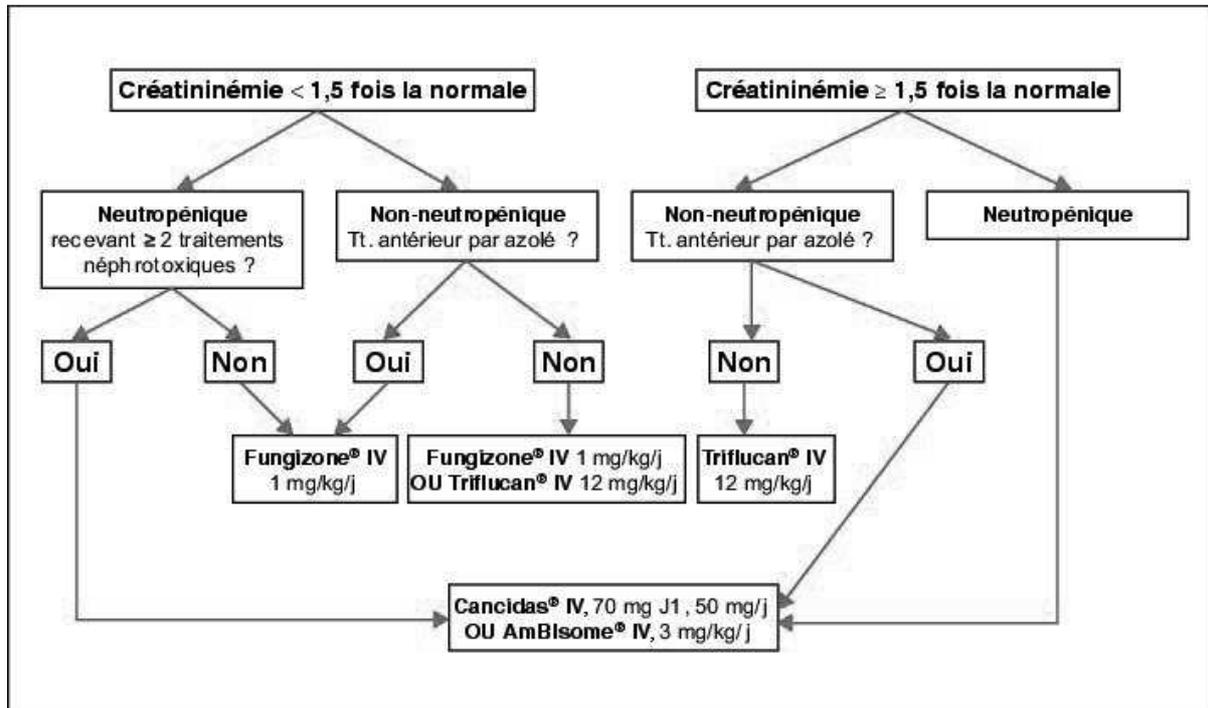


Figure 41 : Traitements des candidoses invasives après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce [83]

83. Hulin A., Deguillaume AM., Bretagne S., Bézie Y. Bon usage des antifongiques dans le traitement des candidoses et aspergilloses invasives. 2005. http://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/bon_usage_des_antifongiques_dans_le_traitement_des_candidoses_et_aspergilloses_invasives_266473/article.phtml?tab=images, consulté le 3 novembre 2015.

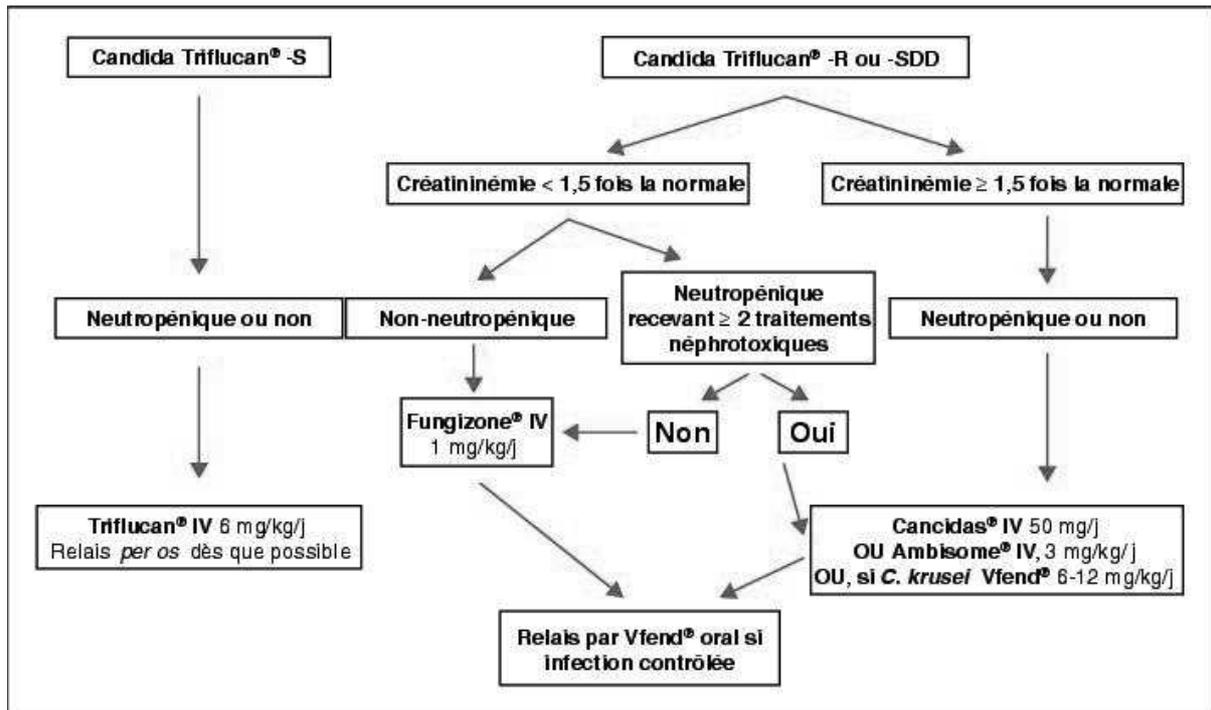


Figure 42 : Traitements des candidoses invasives après isolement de la levure et identification de l'espèce [83]

I.6.4. RESISTANCE AUX ANTIFONGIQUES UTILISES DANS LES CANDIDOSES PROFONDES

La résistance microbiologique peut-être définie par la diminution de la sensibilité *in vitro* à un antifongique, mesurée par des méthodes appropriées et standardisées.

I.6.4.1. DETERMINATION DE LA CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE

La concentration minimale inhibitrice est la plus petite concentration en antifongique nécessaire pour inhiber la croissance d'une levure. En fonction de la valeur brute de la CMI obtenue, l'isolat sera classé comme sensible, résistant ou intermédiaire. Ces valeurs brutes pouvant être influencées par le pH, l'inoculum, le milieu de culture, la durée d'incubation et la température. Pour déterminer la CMI d'un antifongique, il existe plusieurs techniques. La méthode classique se fait par dilution en milieu liquide [84] [85].

Les méthodes de référence sont celles établies par le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) aux Etats-Unis et l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) en Europe. Ces deux méthodes sont relativement similaires dans leur réalisation puisqu'elles reposent sur la microdilution en milieu liquide consistant à mettre en présence une suspension de levure calibrée avec des concentrations croissantes de l'antifongique à tester, mettant en regard à une cupule témoin d'un antifongique. Cependant, la teneur du glucose dans le milieu est de 0,2 % pour le CLSI mais de 2 % pour l'EUCAST. La température d'incubation se situe entre 35 et 37°C sans agitation, mais l'inoculum de suspension est 1000 fois plus important pour l'EUCAST que pour le CLSI. A ces différences s'ajoute une méthode de lecture qui est visuelle pour le CLSI et spectrophotométrique pour l'EUCAST. Malgré ces différences, ces deux méthodes donnent des résultats cohérents et corrélés entre eux [85].

84. Etest® for MIC Determination of Antifungal Agents : Reading Guide for Yeast, AB BIODISK, 2007-08.

85. Paugam A. Rôle du laboratoire dans l'utilisation des antifongiques. Laboratoire de Mycologie. Centre Hospitalier Universitaire de Cochin, Paris. <http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/DIU-paris/Module%207/PAUGAM-labo-antifongiques.pdf>, consulté le 5 octobre 2015.

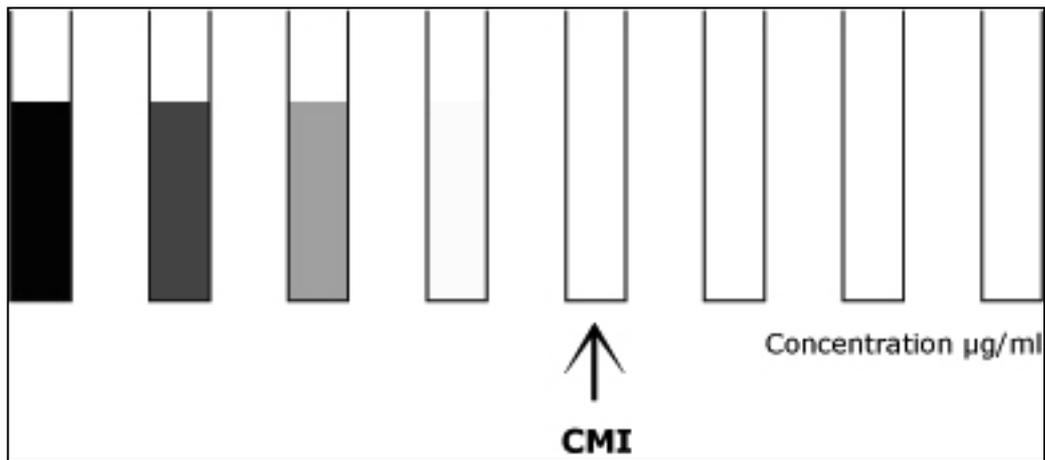


Figure 43 : Détermination des CMI en milieu liquide [84]

Une autre méthode très couramment utilisée est la détermination de la CMI par la méthode de diffusion des gradients de concentration ou bandelettes Etest®. Cette méthode utilise le principe de diffusion en milieu gélosé avec l'utilisation de bandelettes imprégnées d'un gradient d'antifongique. La gélose elle-même, est ensemencée de l'inoculum de la levure à tester. La bandelette est déposée sur la gélose durant 48 h puis la CMI est lue à l'intersection de l'ellipse d'inhibition et de la bandelette [85].

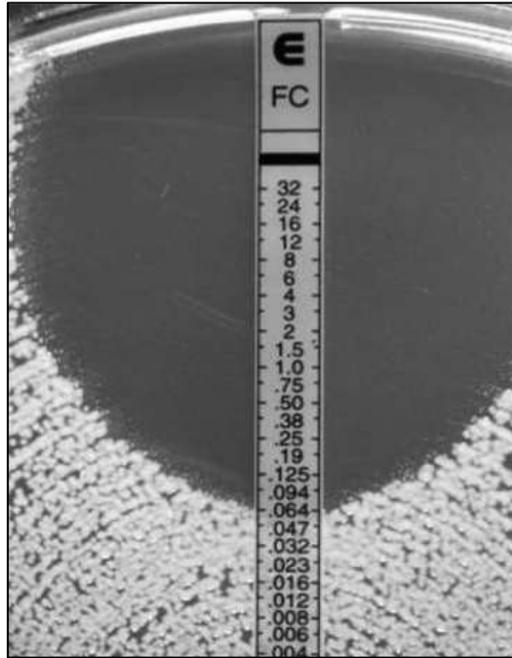


Figure 44 : Détermination de la CMI (0,064µg/mL) par bandelette Etest® au fluconazole
[84]

D'autres méthodes de détermination existent à côté des méthodes manuelles, la galerie ATB Fungus 2®, le système Sensititre® ou bien une méthode automatisée comme le système Vitek AST-YS® [85].

Un isolat est dit résistant si la CMI est anormalement élevée par rapport à la médiane des CMI de différents isolats de la même espèce et aux CMI observées pour d'autres espèces de *Candida* [3].

I.6.4.2. MECANISMES DE RESISTANCE DE *CANDIDA* AUX ANTIFONGIQUES UTILISES DANS LE TRAITEMENT DES CANDIDOSES PROFONDES

Les mécanismes cellulaires permettant la résistance de *Candida* spp. à différents antifongiques sont dus soit à un défaut de pénétration de l'antifongique dans la cellule, soit à l'altération de la cible de l'antifongique (excès de production, modification voire même disparition de la cible), soit à l'altération d'autres enzymes, soit encore à la sortie de l'antifongique de la cellule cible par un système d'efflux ou à l'inhibition de la transformation de l'antifongique en forme active.

I.6.4.2.1. L'AMPHOTERICINE B

Le mécanisme de résistance de *Candida* à cette molécule semble lié à une modification des stérols de la membrane, plus précisément à une altération de la biosynthèse de l'ergostérol, donc à l'absence d'ergostérol [3]. Cependant, le taux de résistance reste faible, pouvant s'expliquer par la complexité des interactions entre l'amphotéricine B et la membrane des cellules fongiques [72]. En effet, cette molécule n'a pas besoin d'agir au niveau intracellulaire pour exercer son activité lytique puisqu'elle s'intègre à la membrane plasmique par sa face externe et échappe ainsi à une éventuelle métabolisation par les enzymes intracellulaires et aux systèmes d'efflux [86].

86. Vandeputte P. Mécanismes moléculaires de la résistance aux antifongiques chez *C. glabrata*. Thèse, Université d'Angers. 31 octobre 2008.

I.6.4.2.2. LA 5-FLUOROCYTOSINE

La résistance à cet antifongique peut être intrinsèque, ou bien acquise, par sélection de mutants après exposition à l'antifongique [3] [86]. En raison de la complexité du mode d'action de la 5-FC, ces mécanismes peuvent être dus à une entrée réduite de cette molécule dans la cellule à cause d'un déficit ou d'une altération de l'enzyme cytosine-perméase, à une conversion insuffisante ou ralentie de la 5-FC en 5-FU ou encore à la perte du contrôle de régulation de la biosynthèse de la pyrimidine par un rétrocontrôle négatif [3].

I.6.4.2.3. LES AZOLES

Les azolés pour agir, doivent traverser la paroi et la membrane cellulaire afin d'avoir accès à leur cible qui est un cytochrome P450 impliqué dans la biosynthèse de l'ergostérol. Toute cette classe d'antifongique agit au niveau de la 14- α -déméthylase (codé par le gène *ERG11*) permettant la transformation du lanostérol en ergostérol à l'origine du maintien de l'intégrité cellulaire et sous la dépendance du cytochrome P450 [87].

A partir de ce mode d'action, on peut définir 3 différents mécanismes de résistance des levures aux antifongiques azolés : la diminution de la pénétration dans la cellule, la modification de la cible et l'altération dans la biosynthèse de l'ergostérol [3].

La modification de la perméabilité membranaire est due à une altération des transporteurs. En effet les azolés doivent pénétrer dans la cellule pour atteindre leur cible, la protéine *ERG11p*. Il existe des systèmes d'efflux pour évacuer ces antifongiques, cependant, chez certaines souches, ce phénomène est très développé. Le mécanisme en cause est une surexpression des gènes des transporteurs provoquant une baisse de concentration intracellulaire des azolés. Ces transports sont nommés *ABC* (ATP-Binding Cassette), codés par les gènes *CDR1* et *CDR2* (*Candida* Drug Resistance), et les transports *MFS* (Major

87. Sanglard D. Mécanismes d'actions et de résistances des azolés. In : Infections fongiques : résistances et nouvelles modalités thérapeutiques, JIDIF : Optimed Ed ; 2003 ; 38-42.

Facilitators Superfamily), codés par les gènes *MDR1* et *FLU1*. Dans le type *MFS*, c'est la surexpression du gène *CaMDR1* et de la protéine *Camdr1p* qui confèrent une résistance des *Candida* aux azolés en produisant un efflux très important. Les transporteurs *ABC* ne sont pas spécifiques des azolés pouvant tous les transporter mais aussi d'autres antifongiques et d'autres composés toxiques (méthotrexate et bénomyl). Le transporteur *MFS* lui, est spécifique du fluconazole [3] [70] [86].

La mutation du lanostérol provoque des altérations d'affinité empêchant les azolés d'inhiber la réaction catalysée par le cytochrome P450 et la 14- α -déméthylase. Le gène *ERG11*, codant pour la protéine *Erg11p*, subit donc des mutations, soit en étant modifié entraînant une diminution de l'affinité des azolés, soit en étant surexprimé, mais ce mécanisme aurait un impact plus réduit [3] [86].

L'altération de la biosynthèse de l'ergostérol est obtenue par des mutations génétiques qui suppriment l'effet des azolés. Ces mutations permettent ainsi d'éviter la formation de métabolites toxiques issus des stérols méthylés en position 14- α . Ces modifications touchent le gène *ERG3* codant pour une enzyme, delta (δ)-5-6-désaturase en un produit toxique, qui du coup n'est plus formé, permettant à *C. albicans* d'acquérir une résistance aux azolés [3] [86].

II. REPARTITION ET SENSIBILITE DES ESPECES DE *CANDIDA* ISOLEES DE PATIENTS AYANT FAIT UNE CANDIDOSE PROFONDE AU CHU DE ROUEN

II.1. INTRODUCTION

L'étude faisant l'objet de ce travail est une étude rétrospective monocentrique des candidoses profondes survenues au CHU de Rouen.

L'objectif principal de cette étude est d'établir l'épidémiologie locale des espèces du genre *Candida* isolées chez des patients atteints de candidose profonde en précisant les données démographiques et mycologiques.

L'objectif secondaire est de proposer, à partir des données rouennaises, des valeurs de *breakpoints* là où l'EUCAST n'en propose pas.

L'objectif tertiaire de cette étude est également de comparer les données obtenues dans notre centre hospitalier aux données nationales et internationales issues de la littérature.

II.2. METHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique prenant en compte l'ensemble des diagnostics de candidoses profondes diagnostiquées au CHU de Rouen entre le 27 décembre 2003 et le 28 décembre 2014.

Sont inclus tous les patients, quelque soit leur âge, hospitalisés au CHU de Rouen pendant la durée de l'étude. De plus, les isolats de *Candida* spp. issus de fioles d'hémocultures, de liquides d'ascite, de moelles osseuses ... ont été inclus. Enfin, n'ont pas été incluses dans l'étude toutes les espèces présentes dans les prélèvements n'appartenant pas au genre *Candida*, ni les prélèvements issus du liquide de conservation des cornées ou des

greffons, tout comme ceux issus de prélèvements superficielles (prélèvements cutanés, échantillons de selles, d'urines...)

II.2.1. ANALYSE DES DONNEES DEMOGRAPHIQUES

Concernant l'analyse des données démographiques, de la population concernée par ces épisodes de candidose profonde, quelques paramètres simples ont été recueillis, comme l'âge, le sexe, et les services d'hospitalisation au moment du diagnostic.

II.2.2. ANALYSE DES DONNEES MYCOLOGIQUES

Pour l'analyse des données mycologiques, toutes les espèces de *Candida* spp. issues des différents prélèvements profonds ont été considérées, qu'elles aient été isolées à partir d'hémocultures, de biopsies, de liquides, d'abcès, de prothèses, de membranes, de lavages broncho-alvéolaires, de moelles, de ganglions, d'organes (comme le rein), de cartilages, de fistules, de ponctions, de liquides céphalo-rachidiens et d'os. Un certain nombre de paramètres mycologiques ont été analysés dans le cadre de ce travail, comme le résultat des cultures mycologiques des différents prélèvements réalisés à partir de sites profonds, la date du diagnostic de l'infection, la ou les espèce(s) identifiée(s) et la sensibilité *in vitro* des différents isolats aux différentes classes d'antifongiques (azolés avec le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole, polyènes avec l'amphotéricine B, pyrimidines avec la 5-fluorocytosine, et échinocandines avec la caspofungine et la micafungine).

Les données mycologiques ont été collectées grâce à plusieurs sources d'informations :

- consultation de la base de données (Excel®) répertoriant tous les épisodes de candidoses profondes diagnostiquées dans les prélèvements au laboratoire de Parasitologie-Mycologie ;
- consultation des dossiers informatisés par le logiciel Molis®.

II.2.3. IDENTIFICATION DES ISOLATS

L'identification mycologique de chaque espèce a été réalisée au laboratoire de Parasitologie-Mycologie du CHU de Rouen avec les techniques d'identifications usuelles énoncées dans la partie I.5. Dans le cadre de cette étude, les espèces ont été analysées et déterminées à l'aide de galeries API® 32 C, à l'aide du test d'agglutination Bichro-Latex *albicans*® et par l'utilisation du milieu chromogène CAN 2®.

II.2.4. DETERMINATION DE LA SENSIBILITE *IN VITRO* AUX PRINCIPAUX ANTIFONGIQUES

La détermination de la sensibilité *in vitro* aux antifongiques, a été réalisé pour la plupart des prélèvements au moment du diagnostic. Les CMI n'ont été déterminées, que par un seul test en revanche, la lecture a été effectuée par plusieurs opérateurs (un technicien de laboratoire et 1 voire 2 biologistes pour les cas douteux).

II.2.5. CLASSIFICATION DE LA RESISTANCE DES ISOLATS ISOLES DE PRELEVEMENTS PROFONDS EN SENSIBLES OU RESISTANTS AUX PRINCIPAUX ANTIFONGIQUES

Une fois la CMI d'un antifongique vis-à-vis d'une espèce obtenue, il a été déterminé la fréquence des résistances en prenant pour référence les *breakpoints* fournis par l'EUCAST en 2014, c'est-à-dire la valeur pour laquelle on considère que l'espèce de *Candida* est sensible ou bien résistante pour un antifongique donné.

II.2.6. METHODES STATISTIQUES

Le logiciel Excel® a été utilisé afin d'étudier la distribution des espèces de *Candida* par année, globalement pour tous les services d'origine des patients puis spécifiquement pour 3 services, l'Hépto-Gastroentérologie, la Réanimation Chirurgicale et la Réanimation Médicale. La répartition des CMI de toutes les espèces a été recensée durant ces 10 ans et une fois ce travail de compilation des résultats effectué, il a été réalisé des statistiques descriptives avec Excel®. Ces 3 services ont été choisis car ils représentent les services d'origine de la majorité des patients atteints de candidose profonde et parce qu'ils sont repérés dans la littérature en tant que comparateurs. Les médianes des CMI, par année globalement pour tous les services confondus et pour chacun des 3 services cités précédemment, ont été calculées. Cependant la détermination statistique des médianes des CMI (variables continues) a pu mettre en évidence des résultats non applicables à la pratique au laboratoire puisque les valeurs ne sont pas retrouvées sur une bandelette d'Etest® (les concentrations étudiées étant des variables discontinues). Nous avons donc considéré comme médiane de la CMI, la concentration testée par la bandelette Etest® la plus proche de la valeur calculée pour cette médiane, en gardant à l'esprit, qu'en considérant les dilutions telles

qu'elles figurent sur la bandelette, qu'il faut au moins 2 dilutions d'écart par rapport à une valeur dite de *breakpoint* pour pouvoir parler de sensibilité ou de résistance. De plus, seules les années au cours desquelles le nombre d'isolats testés a été similaire ont été comparées entre elles. Enfin, le pourcentage d'isolats résistants aux différents antifongiques testés a été calculé.

II.3. RESULTATS

Entre le 27 décembre 2003 et le 28 décembre 2014, 1509 patients ont été inclus, correspondant à 1968 isolats. Sur ces 10 ans d'études, 10 isolats n'ont pas pu être identifiés et 17 isolats (correspondant à 17 patients) comportait chacun 2 espèces différentes de *Candida*.

II.3.1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES

Sur l'ensemble de l'étude, le *sex ratio* est très en faveur des patients du sexe masculin. Au total, il y avait sur ces 10 ans, 1,5 hommes pour 1 femme (911 hommes pour 598 femmes). Cependant on remarque que ce *sex ratio* varie selon les années.

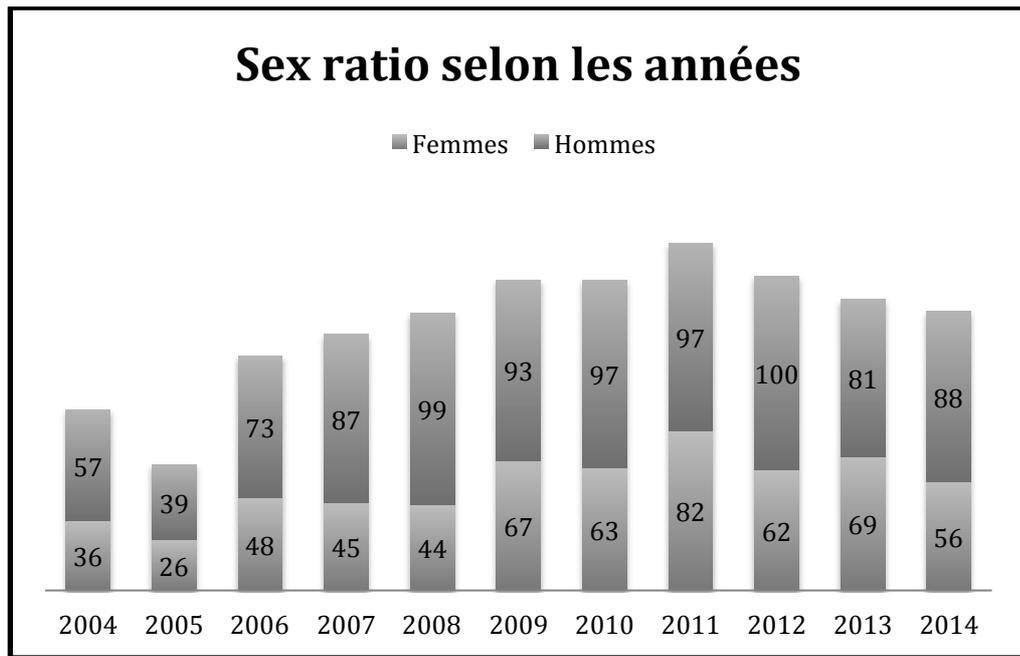


Figure 45 : Répartition hommes/femmes dans les candidoses profondes au CHU de Rouen, tous services confondus, entre 2004 et 2014

L'âge moyen des patients est de 65,3 ans, avec un âge minimum de 2 ans et un maximum de 103 ans. L'âge moyen est de 65,9 ans pour les hommes avec un écart-type 4,34 ans et 64,6 ans pour les femmes avec un écart-type de 3,93 ans. Cette pathologie toucherait plus préférentiellement l'homme d'âge mur.

L'évolution du nombre de candidoses profondes survenues chaque année de 2004 à 2014 est illustrée dans la Figure 46.

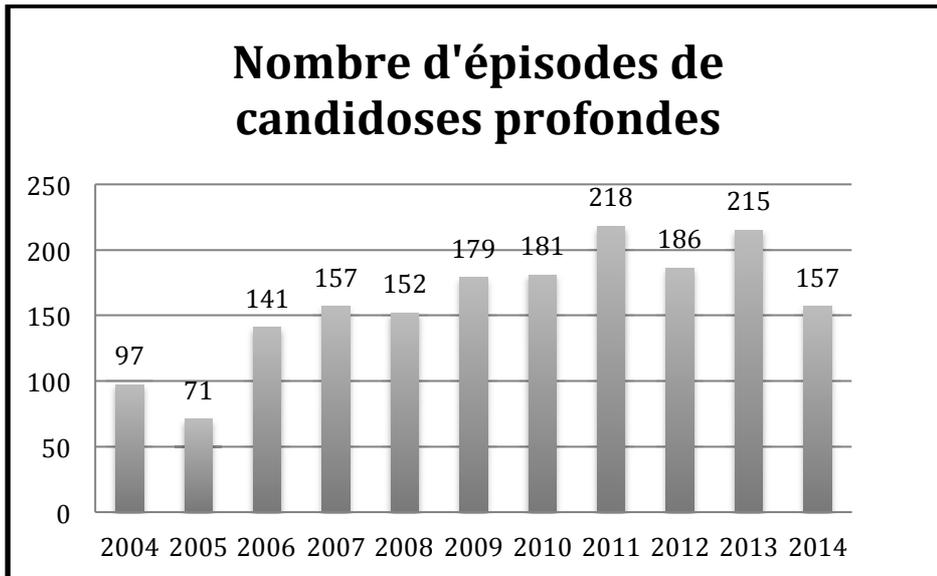


Figure 46 : Nombre d'épisodes de candidoses profondes survenus au CHU de Rouen, tous services confondus, entre 2004 et 2014 (n=1754)

On remarque sur la Figure 46 que le nombre de candidoses profondes n'a cessé d'augmenter à partir de 2006 et jusqu'en 2013, avec une diminution d'environ 25 % en 2014. Le nombre moyen de candidoses profondes diagnostiquées durant l'étude est de 159,5 épisodes par an avec un écart type de 44,9 épisodes.

Les patients pour lesquels a été diagnostiquée une candidose profonde sont retrouvés le plus souvent dans 3 services, le service d'Hépatogastroentérologie, le service de Réanimation Chirurgicale et celui de Réanimation Médicale.

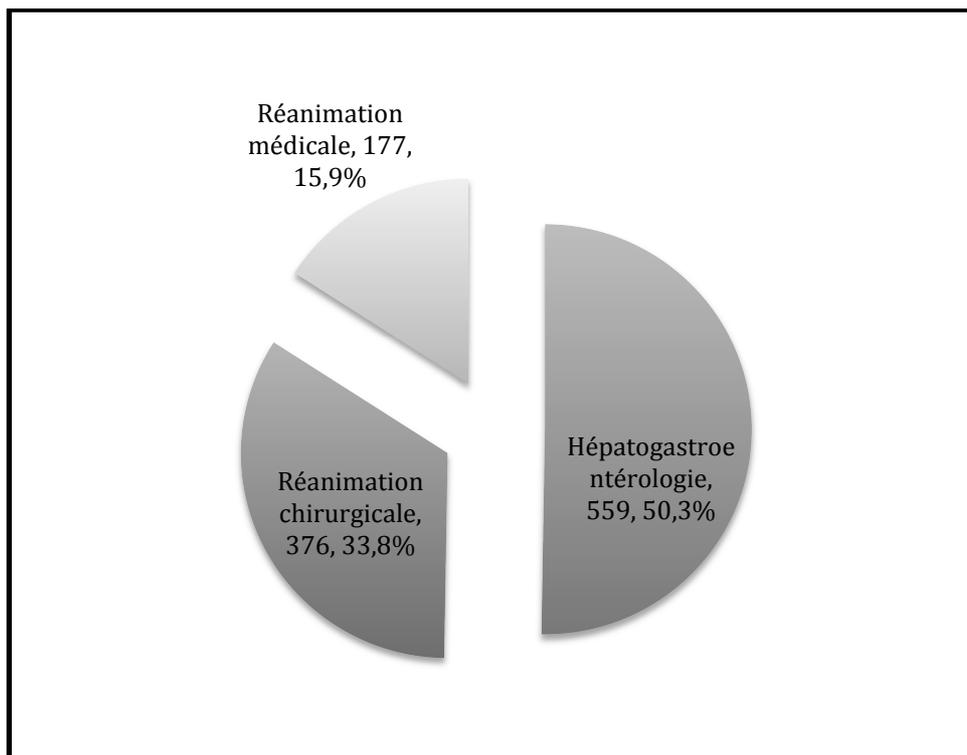


Figure 47 : Répartition des épisodes de candidoses profondes entre les services d'Hépatogastroentérologie, de Réanimation Chirurgicale et de Réanimation Médicale, de 2004 à 2014, au CHU de Rouen (n=1112)

La Figure 47 souligne la grande part qu'occupent les patients hospitalisés dans ces 3 services. Au total, sur la durée de l'étude, on note globalement 1754 cas de candidoses profondes et 1112 cas issus de ces 3 services, représentant 63,4 % des cas.

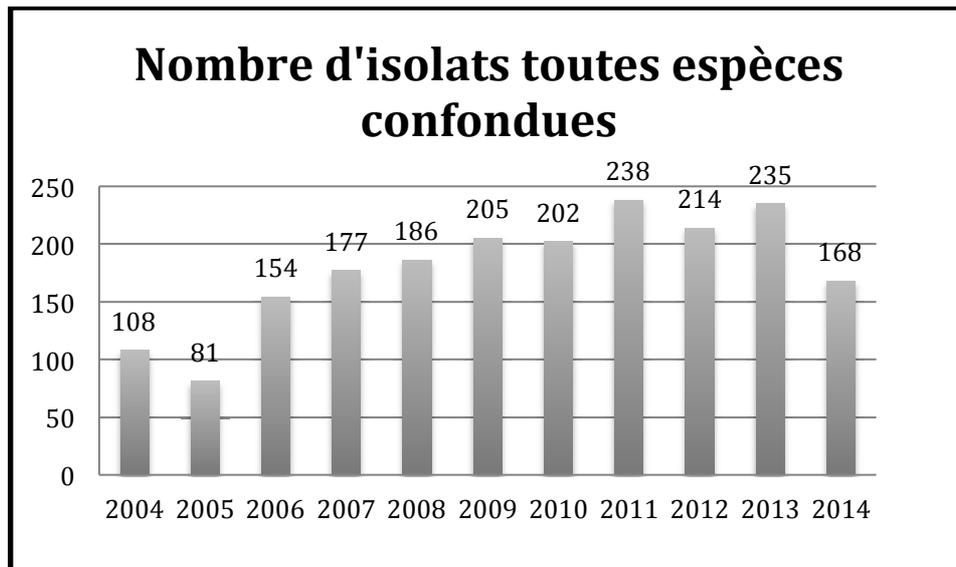


Figure 48 : Nombre d'isolats retrouvés au cours d'une candidose profonde au CHU de Rouen, tous services confondus, entre 2004 et 2014 (n=1968)

On constate que le nombre d'isolats est croissant de 2006 à 2011 puis semble se maintenir aux alentours de 220 pour diminuer en 2014. La moyenne des isolats retrouvés est de 178,9 par an de 2004 à 2014 avec un écart-type de 49,5 isolats.

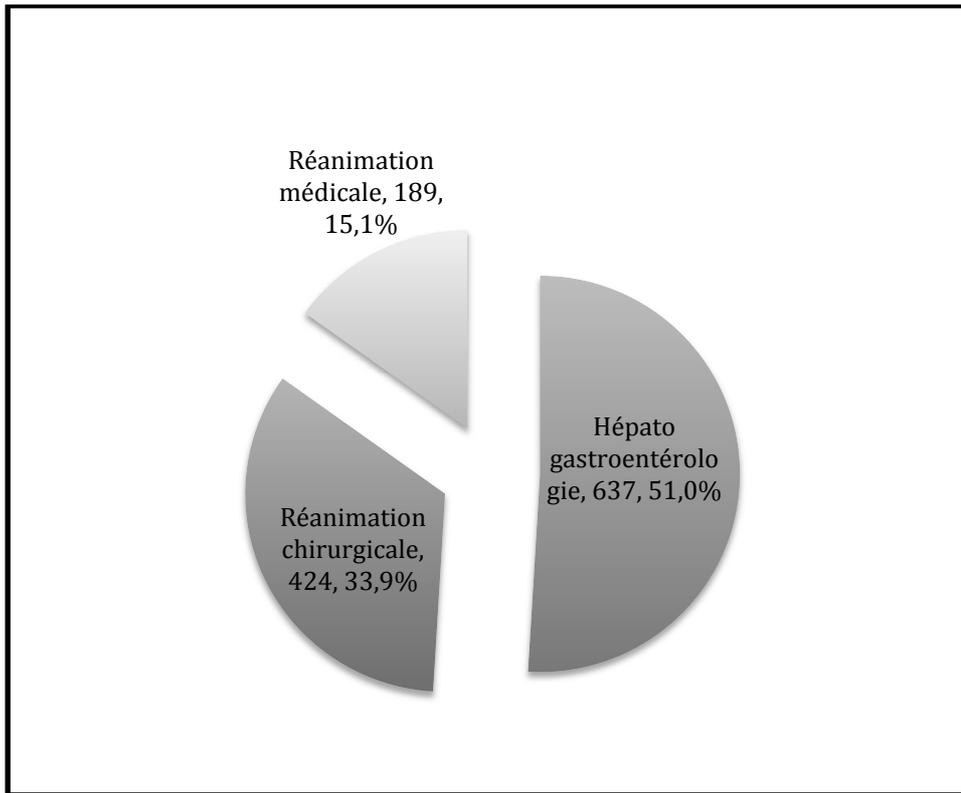


Figure 49 : Répartition des différents isolats issus de candidoses profondes entre les services d'Hépatogastroentérologie, de Réanimation Chirurgicale et de Réanimation Médicale entre 2004 et 2014 (n=1250)

A partir de cette Figure 49, on remarque que ces 3 services ont regroupé 1250 isolats de *Candida* sur les 1968, soit 63,5 % des *Candida* isolés entre 2004 et 2014. Sur ces 1250 *Candida* isolés d'un site profond, un peu plus de la moitié ont été isolés chez des patients hospitalisés dans le service d'Hépatogastroentérologie (637, soit 51 %), environ 1/3 ont été isolés chez des patients en Réanimation Chirurgicale (424, soit 33,9 %) et 15,1 % chez des patients de Réanimation Médicale.

II.3.2. DONNEES MYCOLOGIQUES

II.3.2.1. VARIETE DES ESPECES DE *CANDIDA* PAR ANNEE

Comme illustré dans la Figure 50, l'espèce majoritairement isolée durant cette étude, tous services et tous prélèvements profonds confondus, est *C. albicans* avec près de 1217 isolats, soit 61,9 % des isolats. Vient ensuite *C. glabrata* avec 13,5 %, *C. tropicalis* avec 7,7 % puis *C. parapsilosis* avec 7,1 %. D'autres espèces ont été retrouvées dans une moindre mesure, comme *C. sphaerica* retrouvé dans un seul prélèvement, tout comme *C. lipolytica*, *C. intermedia*, *C. pelliculosa*. Au total, 18 espèces différentes sont identifiées dans cette étude illustrant la grande diversité des espèces de *Candida* susceptibles d'être à l'origine de candidoses profondes.

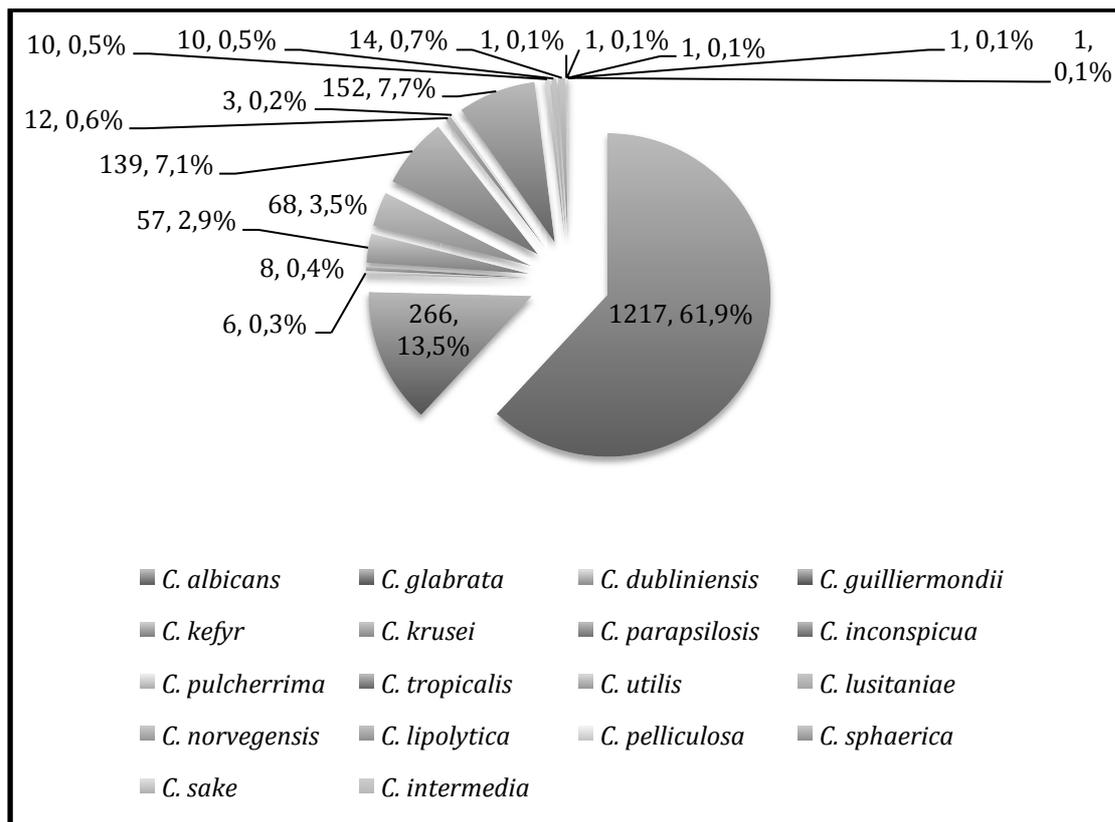


Figure 50 : Distribution des espèces de *Candida* isolées au CHU de Rouen, tous services confondus, de 2004 à 2014 (n=1968)

C. albicans, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* représentent donc près de 90 % des isolats issus d'un site profond au CHU de Rouen.

La distribution des espèces au cours du temps est présentée dans la Figure 51 pour 2008 et la Figure 52 pour 2014. On remarque que *C. albicans* reste l'espèce retrouvée majoritairement oscillant entre 50 et 80 % selon les années.

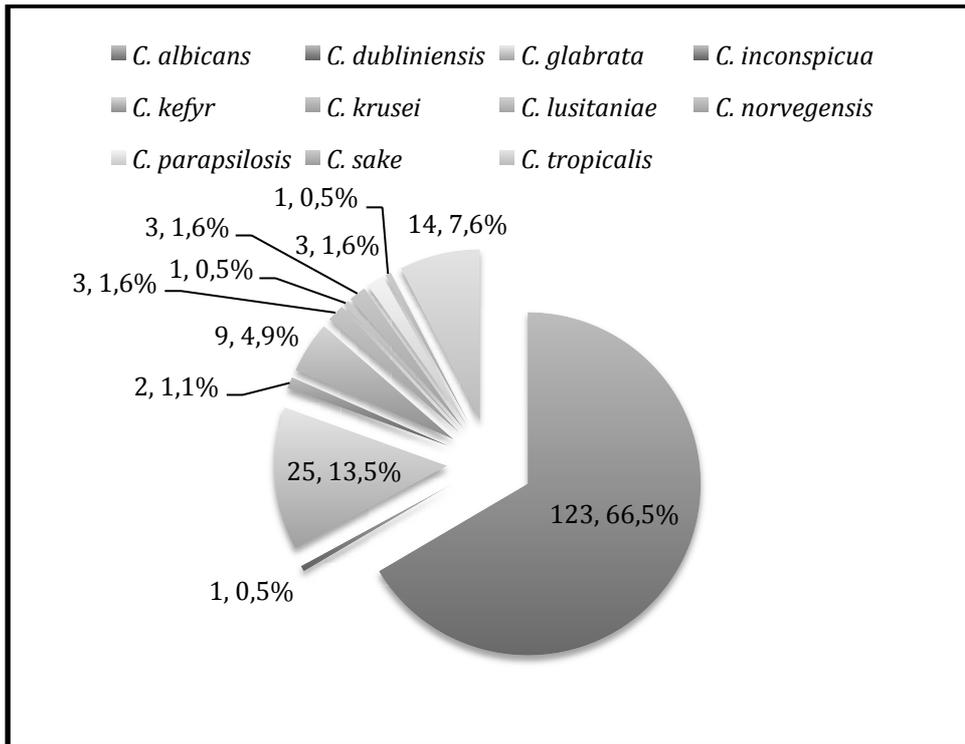


Figure 51 : Distribution des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2008 (n=186)

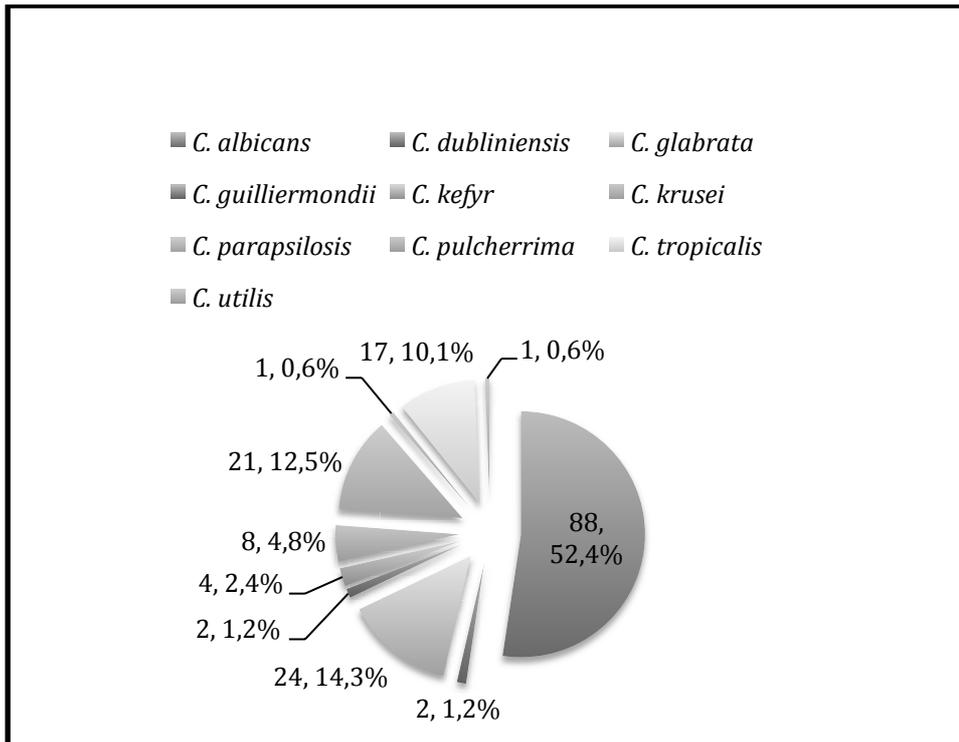


Figure 52 : Distribution des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2014 (n=168)

En comparant 2008 et 2014 on note des espèces comme *C. inconspicua*, *C. sake* et *C. norvegensis*, dites rares, en 2008 mais non retrouvées en 2014. On remarque une diminution des isolats appartenant à l'espèce *C. albicans* en 2014 (52,4 %) par rapport à 2008 (66,5 %) mais une augmentation très légère de *C. glabrata* en 2014 (14,3 %) par rapport à 2008 (13,5 %) tout comme *C. tropicalis* qui augmente en 2014 (10,1 %) par rapport à 2008 (7,6 %).

Comparons la distribution et l'évolution des *Candida* spp. entre 2011 et 2013.

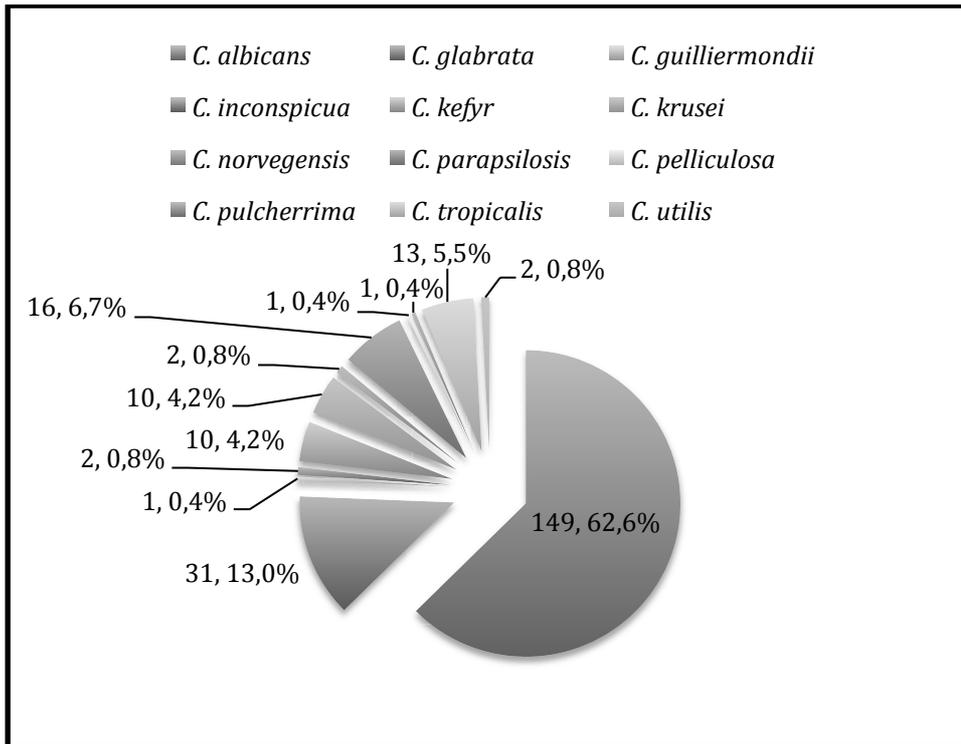


Figure 53 : Distribution des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2011 (n=238)

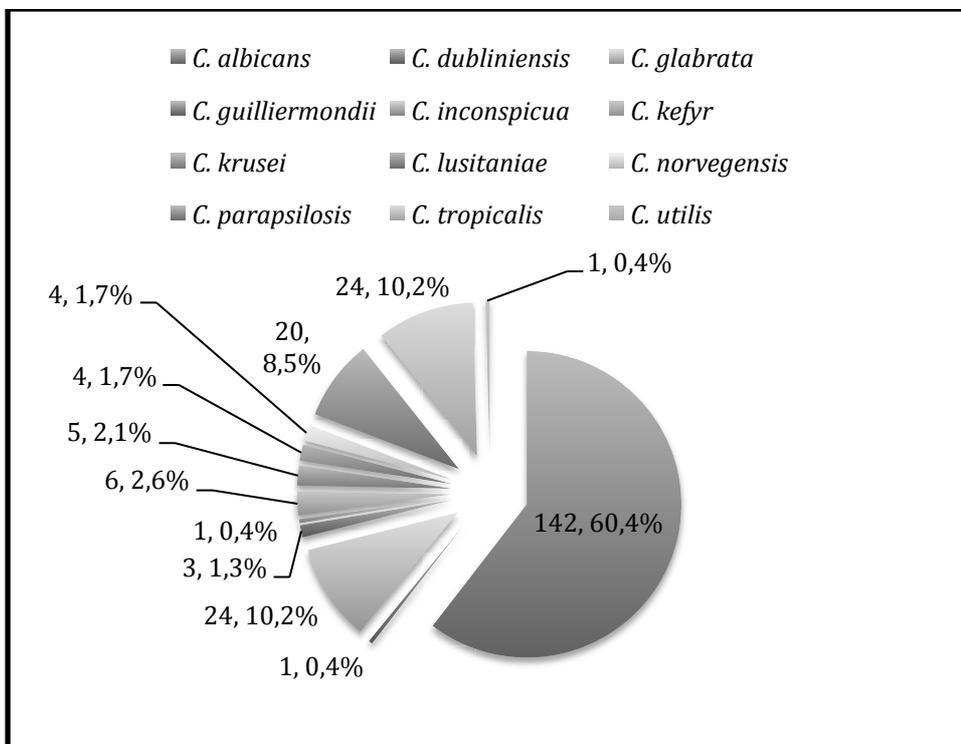


Figure 54 : Distribution des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2013 (n=235)

En 2013, le nombre d'isolats de *C. albicans* (60,4 %) retrouvés dans les prélèvements profonds ont diminué par rapport à 2011 (62,6 %) tout comme *C. glabrata* de 3 %. On note cependant une augmentation notable de *C. tropicalis* en 2013 (10,2 %) par rapport à 2011 (5,5 %) tout comme pour *C. parapsilosis*, avec une proportion de 8,5 % en 2013 alors qu'en 2011 elle n'est que de 6,7 %. Au contraire, *C. kefyr* et *C. krusei* diminuent tous les deux de 2 % pour atteindre respectivement 2,6 % et 2,1 %.

D'une manière générale, sur la durée de l'étude, la proportion de *C. albicans* issus d'un prélèvement profond diminue, représentant 63 % des isolats en 2004 alors qu'en 2014 cette espèce ne représente que 52,4 %. *C. glabrata* présente des variations assez nette, d'abord une augmentation de 2004 (13,9 %) à 2007 (21,5 %) puis une diminution pour se maintenir aux alentours de 11 % pour finir en 2014 à 14,3 %. Concernant *C. kefyr*, cette espèce ne cesse de progresser de 2004 (0,9 %) à 2009 (4,4 %) pour ensuite diminuer jusqu'en 2014 (2,4 %). L'espèce *C. krusei* connaît des variations chaque année, oscillant entre 1,5 et 5,5 %. *C. parapsilosis* diminue de 2004 (13 %) à 2006 (2,6 %) pour augmenter ensuite à 12,5 % en 2014. Concernant *C. tropicalis*, on note une augmentation, pour passer de 2004 à 3,7 % pour finir en 2014 à 10,1 %. Les illustrations représentant la distribution des *Candida* selon les années pourront être consulté en annexe.

II.3.2.2. REPARTITION DES ESPECES DE CANDIDA PAR ANNEE DANS LES SERVICES D'HEPATO-GASTROENTEROLOGIE, DE REANIMATION CHIRURGICALE ET DE REANIMATION MEDICALE

Les Figures 55, 56 et 57 illustrent la proportion des différentes espèces isolées chez des patients hospitalisés dans les services d'Hépatogastroentérologie, de Réanimation Chirurgicale et de Réanimation Médicale de 2004 à 2014.

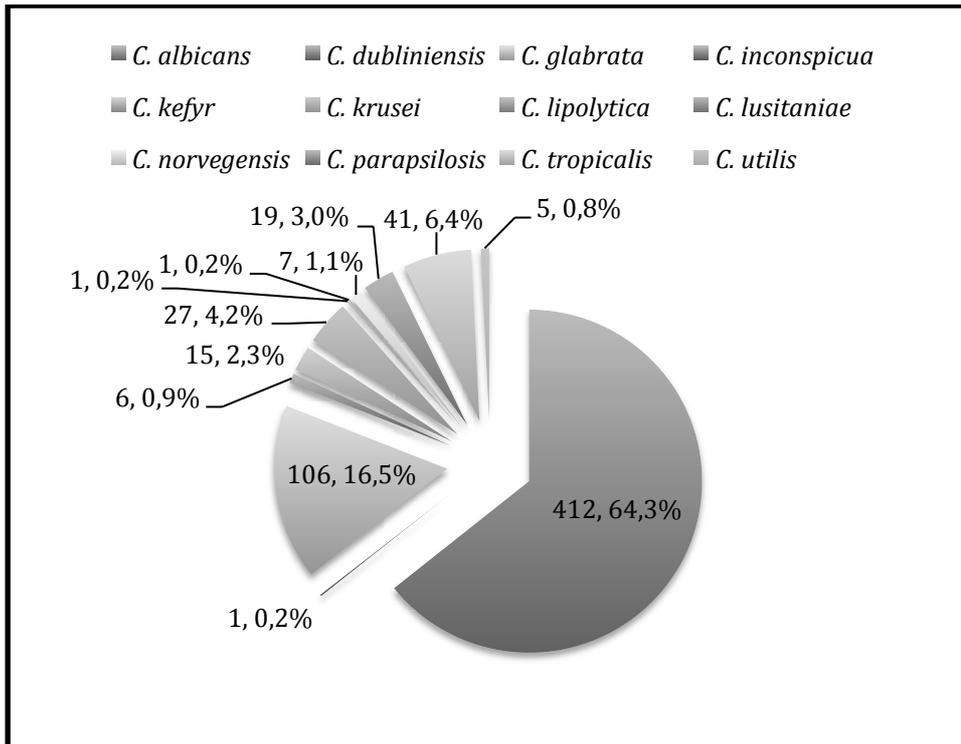


Figure 55 : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Rouen de 2004 à 2014 (n=637)

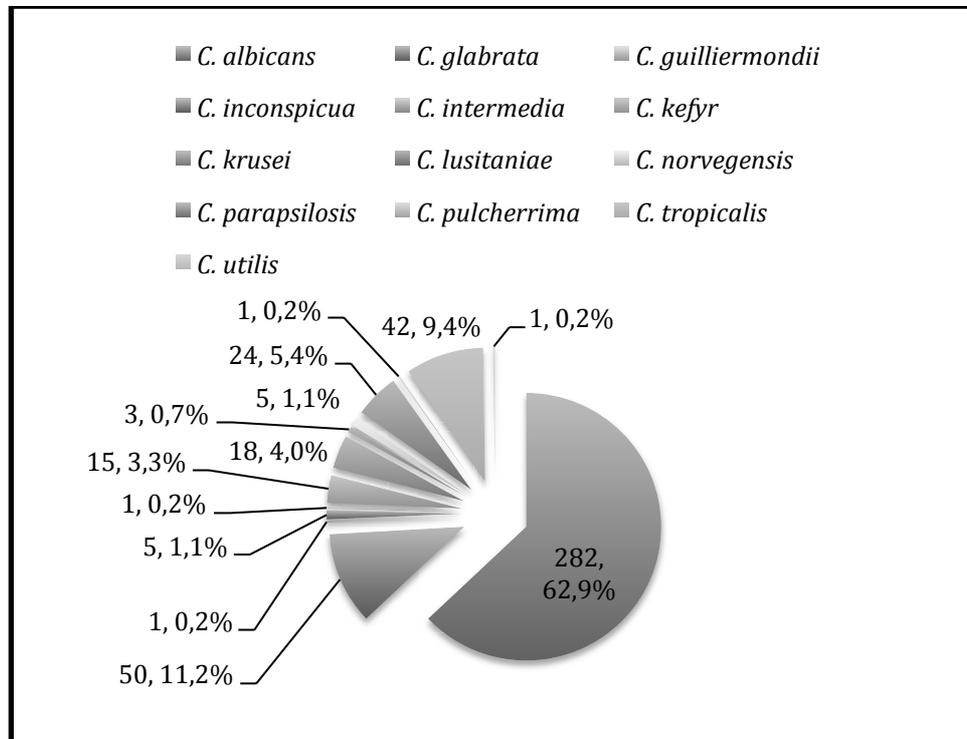


Figure 56 : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds dans le service de Réanimation Chirurgicale du CHU de Rouen de 2004 à 2014 (n=424)

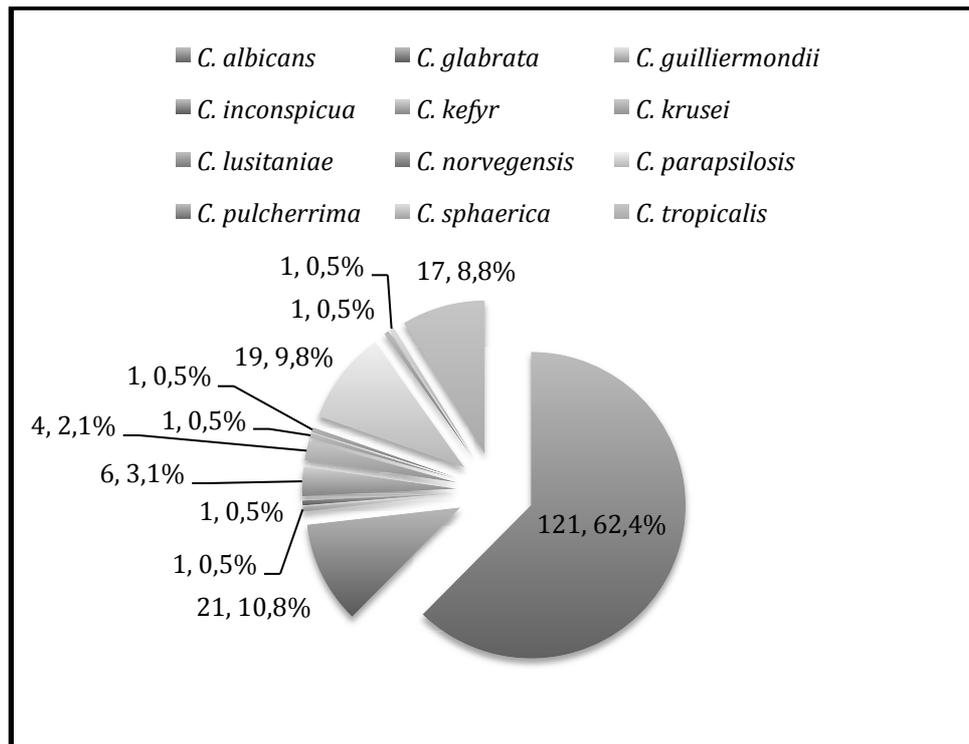


Figure 57 : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds dans le service de Réanimation Médicale du CHU de Rouen de 2004 à 2014 (n=189)

Dans ces 3 services, *C. albicans* est isolé de prélèvements profonds dans environ 63 % des cas et cela correspond aux proportions retrouvées sur l'ensemble des services au CHU de Rouen sur la durée de l'étude. Certaines espèces sont retrouvées dans certains services et pas d'autres parmi ces 3, ainsi *C. lipolytica* est seulement isolé en Hépatogastroentérologie, *C. intermedia* seulement en Réanimation Chirurgicale et *C. sphaerica* en Réanimation Médicale.

Les Figures 58, 59 et 60 représentent la distribution des espèces retrouvées en 2008 pour ces 3 services et les figures 61, 62 et 63 pour 2014.

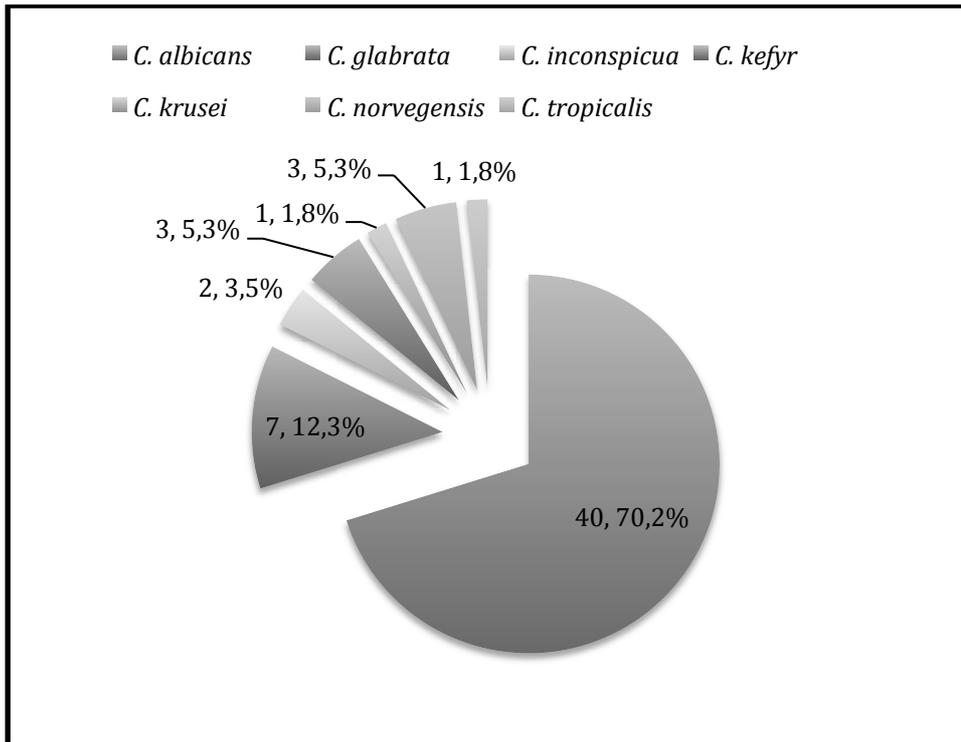


Figure 58 : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Rouen en 2008 (n=57)

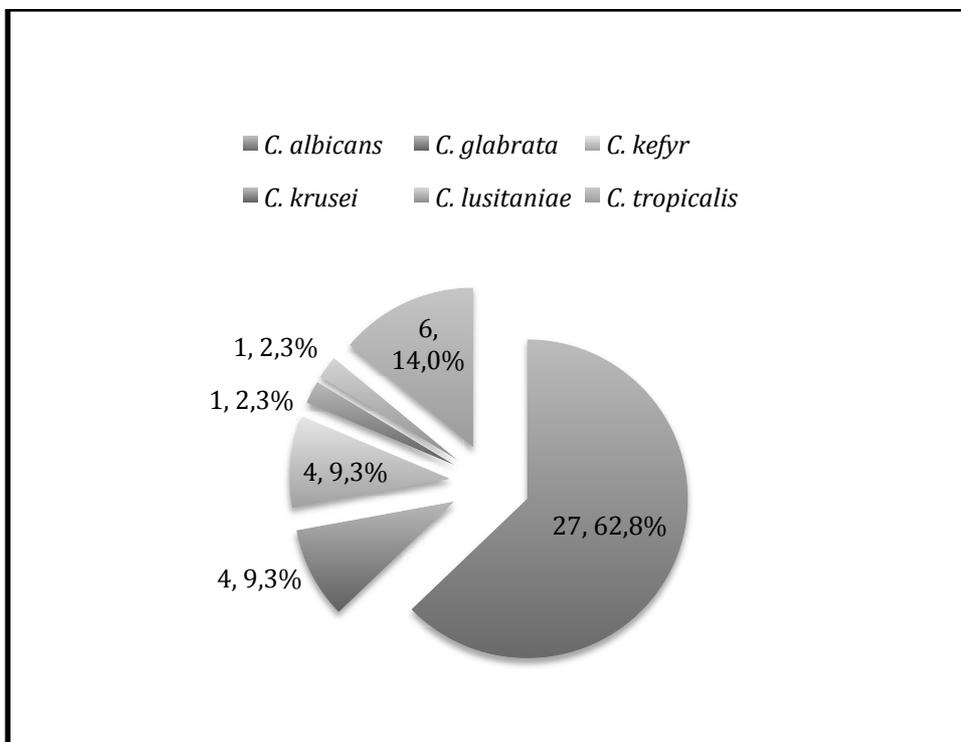


Figure 59 : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds dans le service de Réanimation Chirurgicale du CHU de Rouen en 2008 (n=43)

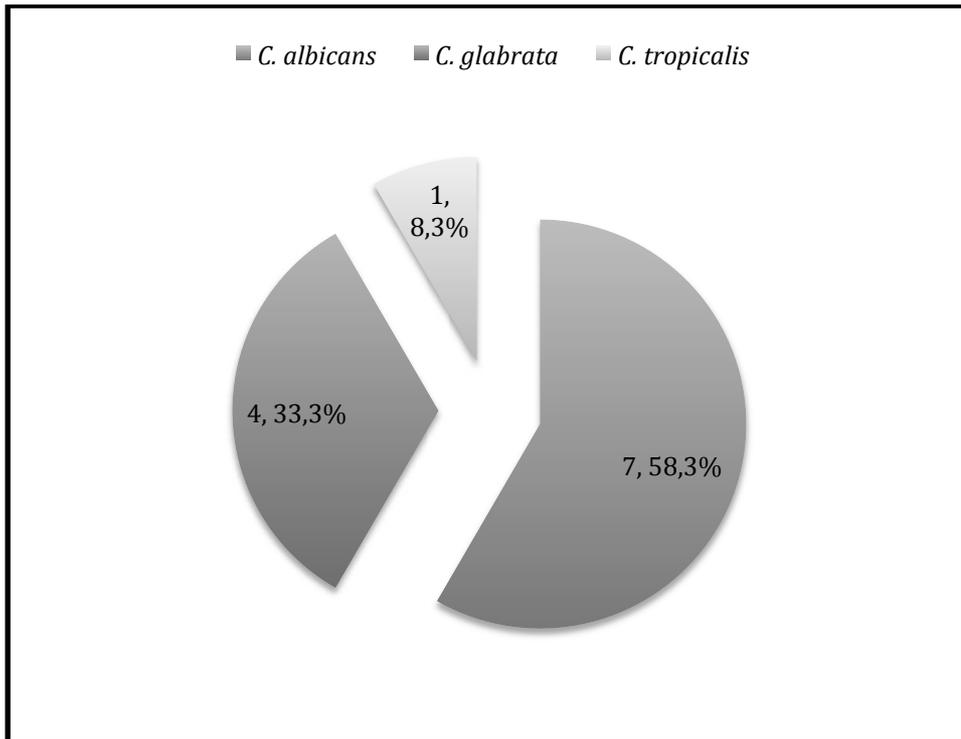


Figure 60 : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds dans le service de Réanimation Médicale du CHU de Rouen en 2008 (n=12)

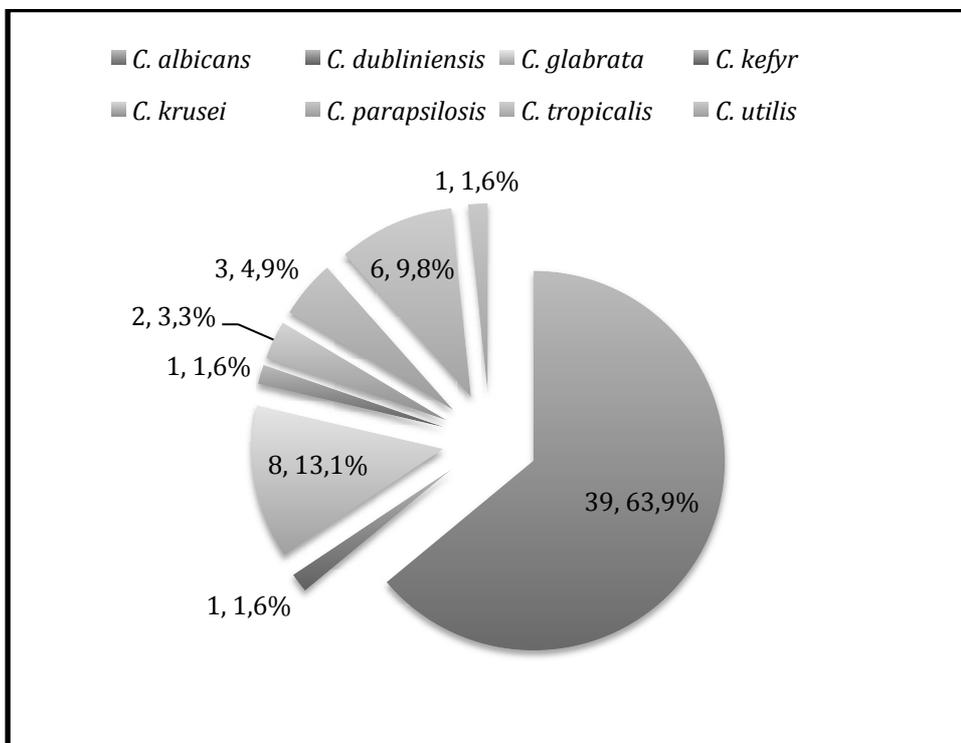


Figure 61 : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Rouen en 2014 (n=61)

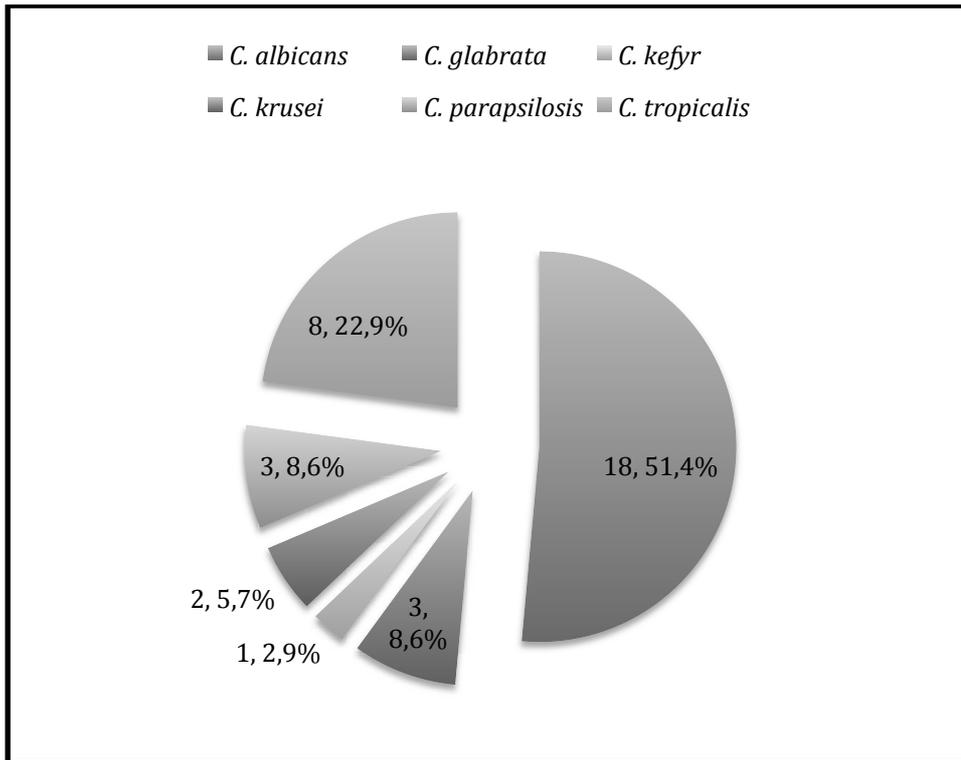


Figure 62 : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds dans le service de Réanimation Chirurgicale du CHU de Rouen en 2014 (n=35)

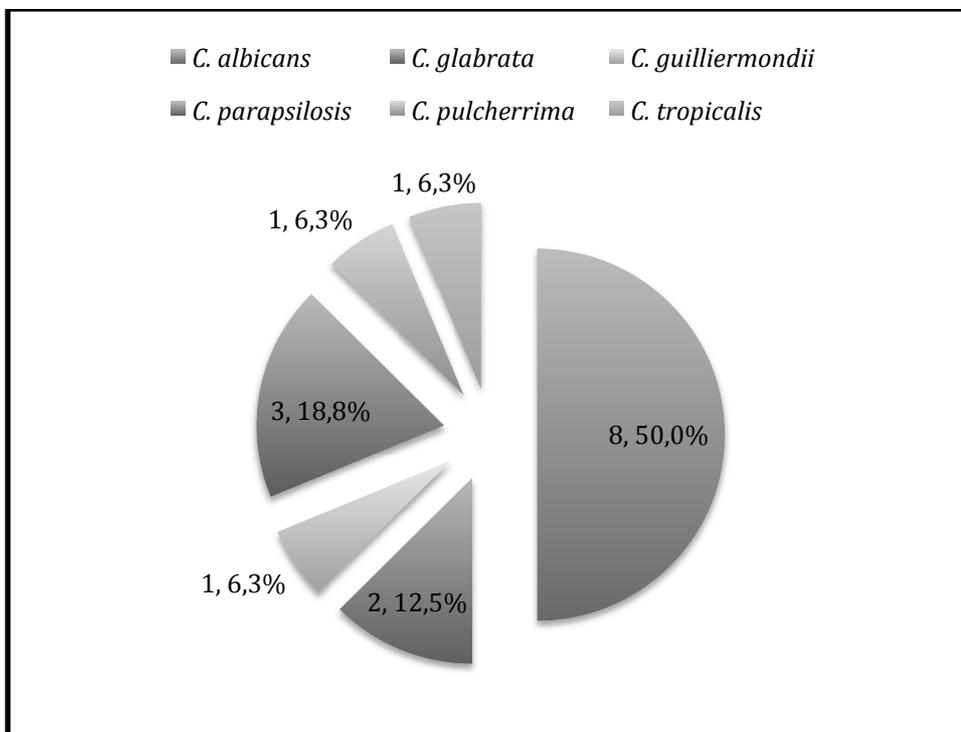


Figure 63 : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds dans le service de Réanimation Médicale du CHU de Rouen en 2014 (n=16)

Si l'on compare la distribution des espèces de *Candida* au sein d'un même service selon les années, on note que la répartition des isolats est similaire, avec 57 isolats en Hépatogastroentérologie en 2008 et 61 en 2014, 43 isolats en 2008 en Réanimation Chirurgicale et 35 en 2014 et 12 isolats en Réanimation Médicale en 2008 et 16 en 2014. La proportion de *C. albicans* est plus forte dans les prélèvements de 2008 par rapport à 2014 dans les 3 services avec 70,2 % en Hépatogastroentérologie, 62,8 % en Réanimation Chirurgicale et 58,3 % en Réanimation Médicale en 2008 et 63,9 % en Hépatogastroentérologie, 51,4 % en Réanimation Chirurgicale et 50 % en Réanimation Médicale en 2014. Pour *C. glabrata*, les valeurs sont très proches entre les 2 années en Hépatogastroentérologie et Réanimation Chirurgicale mais il y a une augmentation en 2008 en Réanimation Médicale (33,3 %) par rapport à 2014 (12,5 %). Concernant *C. kefyr*, cette espèce est plus souvent isolée en 2008 qu'en 2014 alors que *C. krusei* est sensiblement constante mais ces 2 espèces ne sont pas retrouvées pour ces 2 années en Réanimation Médicale. *C. parapsilosis* n'a pas été isolé dans les prélèvements profonds de 2008 mais a été retrouvé en Hépatogastroentérologie, Réanimation Chirurgicale et Réanimation Médicale en 2014. Pour *C. tropicalis*, on note une augmentation en 2014 par rapport à 2008, avec pour le service d'Hépatogastroentérologie en 2014, 9,84 % et en 2008, 1,75 %, en Réanimation Chirurgicale en 2014, 22,9 % et en 2008 14 %. De plus, entre ces 3 services on ne retrouve pas les mêmes espèces. En effet, concernant le service d'Hépatogastroentérologie, on a diagnostiqué *C. inconspicua* et *C. norvegensis* en 2008 mais pas en 2014. A l'inverse, on n'a pas retrouvé de *C. parapsilosis* ni de *C. utilis* en 2008. Pour la Réanimation Chirurgicale, on a isolé *C. parapsilosis* en 2014 mais pas en 2008 et au contraire, on a isolé *C. lusitaniae* en 2008 mais pas en 2014. Enfin, le service de Réanimation Médicale n'a retrouvé en 2008 que *C. albicans*, *C. glabrata* et *C. tropicalis* alors qu'en 2014 on a isolé en plus *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis* et *C. pulcherrima*. Les Figures présentées en annexe montrent la distribution des *Candida* par services et par années.

II.3.2.3. RESULTATS DE LA DETERMINATION *IN VITRO* DE LA CMI DE *CANDIDA* ISSUS DE PRELEVEMENTS PROFONDS AUX ANTIFONGIQUES

La détermination de la CMI vis-à-vis des antifongiques n'a pas été réalisée pour tous les isolats. Ainsi, la sensibilité de *C. albicans* aux différents antifongiques a été testée 1938 fois pendant la durée de l'étude, celle de *C. glabrata* 638 fois, celle *C. parapsilosis* 245 fois et celle de *C. tropicalis* 328 fois. Une fois les CMI déterminées, les médianes de celles-ci ont été calculées et sont présentées dans les Tableaux 2 à 5, sur toute la durée de l'étude.

Tableau 2 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine vis-à-vis de *C. albicans*

| Antifongiques/Années | <i>C. albicans</i> | | | | | | | | | | |
|----------------------|--------------------|-------|-------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
| Fluconazole | | 0,19 | 0,125 | 0,125 | 0,125 | 0,094 | 0,125 | 0,125 | 0,125 | 0,094 | 0,125 |
| Itraconazole | | | 0,345 | 0,4375 | 0,1095 | | | | | | |
| Voriconazole | | 0,012 | 0,006 | 0,006 | 0,007 | 0,006 | 0,003 | 0,004 | 0,006 | 0,004 | 0,006 |
| Posaconazole | | | 0,023 | 0,047 | 0,047 | 0,016 | | | | | |
| Amphotéricine B | | 0,19 | 0,25 | 0,125 | 0,19 | 0,125 | 0,19 | 0,25 | 0,125 | 0,094 | 0,19 |
| 5-fluorocytosine | | 0,064 | 0,023 | 0,047 | 0,047 | 0,0195 | | | | | |
| Caspofungine | | | 0,19 | 0,125 | 0,064 | 0,064 | 0,047 | 0,047 | 0,094 | 0,0555 | 0,047 |

Pour *C. albicans*, sur la durée de l'étude, on ne note pas de modification de la CMI du fluconazole tout comme celle du voriconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et du posaconazole. Cependant, concernant la CMI de la caspofungine, on constate une diminution, de 0,19 $\mu\text{g/ml}$ en 2006 à 0,047 $\mu\text{g/ml}$ en 2014. Pour l'itraconazole, malgré le peu de données disponibles, on peut voir une légère diminution de la médiane des CMI.

Tableau 3 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine vis-à-vis de

C. glabrata

| Antifongiques/Années | 2004 | 2005 | 2006 | <i>C. glabrata</i> | | | | | | | |
|----------------------|------|-------|--------|--------------------|-------|-------|------|--------|--------|-------|------|
| | | | | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
| Fluconazole | | 6 | 16 | 6 | 8 | 8 | 10 | 12 | 12 | 8 | 16 |
| Itraconazole | | | | ND | 0,19 | ND | | | | | |
| Voriconazole | | 0,094 | 0,1575 | 0,19 | 0,25 | 0,25 | 0,19 | 0,285 | 0,22 | 0,19 | 0,25 |
| Posaconazole | | | | 2,25 | 1,375 | | | | | | |
| Amphotéricine B | | 0,5 | 0,5 | 0,25 | 0,38 | 0,22 | 0,25 | 0,5 | 0,3125 | 0,25 | 0,44 |
| 5-fluorocytosine | | 0,012 | 0,007 | 0,012 | 0,012 | 0,012 | | | | | |
| Caspofungine | | | 0,38 | 0,25 | 0,19 | 0,125 | 0,19 | 0,1095 | 0,19 | 0,125 | 0,19 |
| ND=Non Déterminé | | | | | | | | | | | |

Concernant *C. glabrata*, il semble y avoir une augmentation des médianes des CMI de 2005 à 2014 montrant une augmentation de la proportion des isolats résistants au fluconazole au cours du temps. Le nombre de données est insuffisant pour commenter les résultats de l'itraconazole, et du posaconazole. Pour l'amphotéricine B et la 5-fluorocytosine, les médianes des CMI sont constantes. Pour le voriconazole, l'évolution des médianes des CMI est constante, mais avec en 2005 une médiane des CMI de 0,094 $\mu\text{g/ml}$ passant en 2007 à 0,19 $\mu\text{g/ml}$ pour rester constantes jusqu'en 2014. La médiane des CMI de la caspofungine diminue passant d'une médiane de 0,38 $\mu\text{g/ml}$ en 2006 à 0,125 $\mu\text{g/ml}$ en 2009 pour ensuite être constantes jusqu'en 2014.

Tableau 4 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine vis-à-vis de *C. parapsilosis*

| Antifongiques/Années | <i>C. parapsilosis</i> | | | | | | | | | | |
|----------------------|------------------------|------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
| Fluconazole | | ND | 0,1575 | 0,094 | 0,237 | 0,094 | 0,315 | 0,094 | 0,19 | 0,19 | 0,5 |
| Itraconazole | | | | | ND | | | | | | |
| Voriconazole | | ND | 0,006 | 0,125 | 0,0155 | 0,006 | 0,006 | 0,003 | 0,012 | 0,004 | 0,022 |
| Posaconazole | | | | 0,051 | 0,04 | 0,023 | | | | | |
| Amphotéricine B | | | 0,345 | 0,125 | 0,19 | 0,285 | 0,38 | 0,22 | ND | 0,125 | 0,38 |
| 5-fluorocytosine | | | ND | 0,008 | 0,008 | 0,008 | | | | | |
| Caspofungine | | | 0,565 | 0,565 | 0,315 | 1 | 0,38 | 0,38 | 0,38 | 0,38 | 0,38 |
| ND=Non Déterminé | | | | | | | | | | | |

Les médianes des CMI du fluconazole, de la caspofungine et de l'amphotéricine B sont constantes selon les années, avec par exemple une médiane des CMI de 0,1575 $\mu\text{g/ml}$ en 2006 (correspondant à la concentration 0,125 $\mu\text{g/ml}$ sur une bandelette Etest®) et de 0,094 $\mu\text{g/ml}$ en 2007. Les données disponibles concernant l'itraconazole sont insuffisantes. Les valeurs des médianes des CMI du voriconazole sont en légères augmentation avec en 2006 une médiane à 0,006 $\mu\text{g/ml}$ et à 0,022 $\mu\text{g/ml}$ en 2014 (lue sur la bandelette 0,023 $\mu\text{g/ml}$). Concernant le posaconazole, malgré le manque de données, on constate une diminution avec 0,051 $\mu\text{g/ml}$ (lue 0,047) en 2007 et 0,023 $\mu\text{g/ml}$. *C. parapsilosis* a été peu testé vis-à-vis de la 5-fluorocytosine mais de 2007 à 2009 les médianes sont constantes.

Tableau 5 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine vis-à-vis de

C. tropicalis

| Antifongiques/Années | <i>C. tropicalis</i> | | | | | | | | | | |
|----------------------|----------------------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|
| | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
| Fluconazole | | 0,75 | 1,5 | 0,5 | 0,5 | 0,625 | 0,38 | 0,75 | 1 | 0,44 | 0,75 |
| Itraconazole | | | | | | | | | | | |
| Voriconazole | | 0,0395 | 0,0945 | 0,0395 | 0,047 | 0,0395 | 0,0175 | 0,032 | 0,079 | 0,023 | 0,035 |
| Posaconazole | | | ND | | ND | | | | | | |
| Amphotéricine B | | 0,5 | 0,44 | 0,44 | 0,25 | 0,38 | 0,125 | 0,25 | ND | 0,125 | 0,38 |
| 5-fluorocytosine | | 0,064 | 32 | 0,032 | 22 | | | | | | |
| Caspofungine | | | 0,22 | 0,19 | 0,125 | 0,125 | 0,064 | 0,064 | 0,125 | 0,125 | 0,094 |
| ND=Non Déterminé | | | | | | | | | | | |

Les médianes des CMI sont constantes pour le fluconazole, l'amphotéricine B et pour le voriconazole, alors que *C. tropicalis* n'a pas été testé pour l'itraconazole et les données sont insuffisantes pour le posaconazole. L'évolution des médianes des CMI pour la 5-fluorocytosine est très variable selon les années avec une médiane de 0,064 $\mu\text{g/ml}$, de 32 $\mu\text{g/ml}$, de 0,032 $\mu\text{g/ml}$ et de 22 $\mu\text{g/ml}$ (lue 24 $\mu\text{g/ml}$), respectivement en 2005, 2006, 2007 et 2008. On observe pour la caspofungine une petite diminution des médianes avec en 2006 une médiane des CMI à 0,22 $\mu\text{g/ml}$ (lue 0,19 $\mu\text{g/ml}$) et à 0,094 $\mu\text{g/ml}$ en 2014.

Le calcul des médianes des CMI d'une espèce de *Candida* issue de prélèvements profonds en fonction d'un antifongique sur la durée de l'étude a aussi été faite dans les 3 services précédemment étudiés, les services d'Hépatogastroentérologie, de Réanimation Chirurgicale et de Réanimation Médicale. Les tableaux 6, 7, 8 et 9 représentent les médianes des CMI en Hépatogastroentérologie pour *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*.

Tableau 6 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Hépatogastroentérologie vis-à-vis de *C. albicans*

| Antifongiques/Années | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|----------------------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|
| Fluconazole | 1 | 0,19 | 0,1095 | 2 | 0,125 | 0,094 | 0,125 | 0,19 | 0,125 | 0,19 | 0,1095 |
| Itraconazole | | | ND | | | | | | | | |
| Voriconazole | 0,0275 | 0,004 | 0,004 | 0,079 | 0,007 | 0,006 | 0,004 | 0,004 | 0,003 | 0,006 | 0,004 |
| Posaconazole | | | | 0,5 | 0,0555 | | | | | | |
| Amphotéricine B | | 0,1575 | 0,19 | 0,19 | 0,19 | 0,19 | 0,094 | 0,22 | 0,0945 | 0,1095 | 0,125 |
| 5-fluorocytosine | | 0,0245 | 0,023 | 0,012 | 0,047 | 16,008 | | | | | |
| Caspofungine | | | 0,125 | 0,25 | 0,064 | 0,064 | 0,0555 | 0,064 | 0,125 | 0,064 | 0,064 |
| ND=Non Déterminé | | | | | | | | | | | |

Si l'on compare l'évolution des médianes des CMI dans le service d'Hépatogastroentérologie, on remarque que les médianes des CMI du fluconazole sont très variables de 2004 à 2008, par exemple allant de 1 $\mu\text{g/ml}$ en 2004 à 0,19 $\mu\text{g/ml}$ en 2005 puis à 2 $\mu\text{g/ml}$ en 2007, mais que celles de 2008 à 2014 sont constantes. Cependant en regardant de 2004 à 2014 on note une diminution avec en 2014 une médiane de 0,1095 $\mu\text{g/ml}$ (lue 0,094 $\mu\text{g/ml}$). *C. albicans* n'a pas été testé pour l'itraconazole ici. Pour le voriconazole, les médianes sont constantes malgré 2 pics en 2004 et 2007 avec respectivement 0,0275 $\mu\text{g/ml}$ (lue 0,0230 $\mu\text{g/ml}$) et 0,079 $\mu\text{g/ml}$ (lue 0,064 $\mu\text{g/ml}$). Les données du posaconazole sont insuffisantes pour être interprétées. Les valeurs des médianes pour l'amphotéricine B sont constantes sur la durée de l'étude tout comme la caspofungine et la 5-fluorocytosine même si un pic à 16,008 $\mu\text{g/ml}$ (lue 16 $\mu\text{g/ml}$) est à noter.

Tableau 7 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Hépatogastroentérologie vis-à-vis de *C. glabrata*

| Antifongiques/Années | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|----------------------|------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|--------|------|--------|
| Fluconazole | 4 | 12 | 16 | 0,0945 | 12 | 8 | 6 | 8 | 8 | 16 | 48 |
| Itraconazole | | | | | ND | | | | | | |
| Voriconazole | 0,24 | 0,094 | 0,19 | 0,004 | 0,504 | 0,365 | 0,1095 | 0,19 | 0,19 | 0,38 | 0,5 |
| Posaconazole | | | | | 1,032 | | | | | | |
| Amphotéricine B | | 0,5 | 0,625 | 0,064 | 0,5 | 0,285 | 0,25 | 0,44 | 0,3125 | 0,38 | 0,625 |
| 5-fluorocytosine | | ND | 0,006 | 0,0395 | ND | | | | | | |
| Caspofungine | | | 0,38 | 0,1575 | 0,19 | 0,125 | 0,19 | 0,094 | 0,125 | 0,19 | 0,1185 |
| ND=Non Déterminé | | | | | | | | | | | |

L'évolution des médianes des CMI en Hépatogastroentérologie est marquée pour le fluconazole par une augmentation avec en 2004 une valeur de 4 $\mu\text{g/ml}$ et en 2014 de 48 $\mu\text{g/ml}$. Les CMI de l'itraconazole n'ont pas été testé et celles pour le posaconazole et la 5-fluorocytosine sont insuffisantes. Les données pour le voriconazole sont très variables dans le temps, passant de 0,19 $\mu\text{g/ml}$ en 2006 à 0,004 $\mu\text{g/ml}$ en 2007. Concernant l'amphotéricine B, les médianes sont constantes même si on peut noter une petite baisse en 2007 avec une valeur de 0,064 $\mu\text{g/ml}$. Pour la caspofungine, les médianes des CMI sont en légère baisse, avec en 2006 une médiane de 0,38 $\mu\text{g/ml}$ et en 2014 une médiane de 0,1185 $\mu\text{g/ml}$ (lue 0,125 $\mu\text{g/ml}$).

Tableau 8 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Hépatogastroentérologie vis-à-vis de *C. parapsilosis*

| Antifongiques/Années | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|--------|--------|-------|
| Fluconazole | 2 | ND | | ND | | ND | | | 0,258 | 0,222 | 1 |
| Itraconazole | | | | | | | | | | | |
| Voriconazole | 0,06 | ND | | ND | | ND | | | 0,0125 | 0,005 | 0,008 |
| Posaconazole | | | | | | ND | | | | | |
| Amphotéricine B | | | | ND | | ND | | | ND | 0,1485 | 0,69 |
| 5-fluorocytosine | | | | | | ND | | | | | |
| Caspofungine | | | | ND | | ND | | | 0,2525 | 0,345 | 0,25 |
| ND=Non Déterminé | | | | | | | | | | | |

C. parapsilosis est une espèce pour laquelle la détermination des CMI des antifongiques a été très peu testée en Hépatogastroentérologie voire pas du tout pour certaines années. Cependant, si on regarde les années 2012, 2013 et 2014, on peut noter que les médianes des CMI sont constantes pour la caspofungine et le voriconazole, en augmentation pour le fluconazole avec en 2012 une médiane de 0,258 $\mu\text{g/ml}$ et en 2014 valeur de 1 $\mu\text{g/ml}$, et ne peuvent être commentés pour l'itraconazole, le posaconazole, l'amphotéricine B et la 5-fluorocytosine.

Tableau 9 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Hépatogastroentérologie vis-à-vis de *C. tropicalis*

| Antifongiques/Années | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|----------------------|------|------|------|------|------|------|--------|-------|------|-------|--------|
| Fluconazole | | ND | ND | ND | ND | | 0,758 | 0,5 | | ND | 0,75 |
| Itraconazole | | | | ND | | | | | | | |
| Voriconazole | | ND | ND | ND | ND | | 0,033 | 0,032 | | 0,012 | 0,0315 |
| Posaconazole | | | | | ND | | | | | | |
| Amphotéricine B | | ND | ND | ND | ND | | 0,157 | 0,375 | | ND | 0,237 |
| 5-fluorocytosine | | | | ND | ND | | | | | | |
| Caspofungine | | | ND | | | | 0,0315 | 0,064 | | ND | 0,032 |
| ND=Non Déterminé | | | | | | | | | | | |

Tout comme *C. parapsilosis*, les isolats de *C. tropicalis* ont été peu testés en Hépatogastroentérologie. Avec le peu de données que l'on a sur la durée de l'étude on peut tout de même remarquer que la médiane des CMI du fluconazole est constante de 2010 à 2014 tout comme celles du voriconazole, de l'amphotéricine B et de la caspofungine. Cependant les données sont trop peu nombreuses pour pouvoir commenter les résultats pour l'itraconazole, le posaconazole, et la 5-fluorocytosine.

Nous avons réalisé la même chose pour le service de Réanimation Chirurgicale, les résultats sont présentés dans les tableaux 10, 11, 12, 13 et 14.

Tableau 10 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Réanimation Chirurgicale vis-à-vis de *C. albicans*

| Antifongiques/Années | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|----------------------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|-------|-------|--------|--------|-------|
| Fluconazole | 0,75 | 0,094 | 0,125 | 0,25 | 0,094 | 0,1095 | 0,094 | 0,094 | 0,1875 | 0,094 | 0,094 |
| Itraconazole | | | | | | | | | | | |
| Voriconazole | 0,045 | 0,0435 | 0,005 | 0,023 | 0,006 | 0,006 | 0,003 | 0,003 | 0,019 | 0,004 | 0,006 |
| Posaconazole | | | | ND | 0,142 | 0,014 | | | | | |
| Amphotéricine B | | 0,22 | 0,25 | 0,19 | 0,19 | 0,19 | 0,25 | 0,25 | ND | 0,0945 | 0,125 |
| 5-fluorocytosine | | | 0,0275 | 0,0395 | 0,023 | 0,0275 | | | | | |
| Caspofungine | | | 0,125 | 0,1095 | 0,047 | 0,0555 | 0,047 | 0,032 | 0,0795 | 0,047 | 0,032 |
| ND=Non Déterminé | | | | | | | | | | | |

A propos de la médiane des CMI du fluconazole vis-à-vis de *C. albicans*, on peut mettre en évidence une diminution de ces médianes, passant de 0,75 $\mu\text{g/ml}$ en 2004 à 0,094 $\mu\text{g/ml}$ en 2014, malgré un pic en 2007 avec 0,25 $\mu\text{g/ml}$. Tout comme le fluconazole, il y a une diminution de la médiane qui passe de 0,045 $\mu\text{g/ml}$ (lue 0,047 $\mu\text{g/ml}$) en 2004 à 0,006 $\mu\text{g/ml}$ en 2014 pour le voriconazole. Il n'y a pas de données pour l'itraconazole, voire trop peu pour le posaconazole pour pouvoir les interpréter. Concernant l'amphotéricine B, l'évolution dans le temps est constante, de même que pour la 5-fluorocytosine. Les valeurs

des médianes des CMI pour la caspofungine sont plus ou moins constantes, avec une légère diminution de 0,125 µg/ml en 2006 à 0,032 µg/ml en 2014.

Tableau 11 : Médiane des CMI (µg/ml) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Réanimation Chirurgicale vis-à-vis de *C. glabrata*

| Antifongiques/Années | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|----------------------|------|------|--------|--------|-------|------|-------|------|------|------|--------|
| Fluconazole | 4 | | 18 | 0,142 | 12 | ND | 5 | ND | 12 | | 16 |
| Itraconazole | | | | | | | | | | | |
| Voriconazole | 0,24 | | 0,1875 | 0,005 | 0,315 | ND | 0,064 | ND | ND | | 0,3125 |
| Posaconazole | | | | | | | | | | | |
| Amphotéricine B | | | 0,38 | 0,2525 | 0,285 | ND | 0,345 | ND | | | 0,285 |
| 5-fluorocytosine | | | 0,012 | | 0,012 | ND | | | | | |
| Caspofungine | | | 0,38 | 0,11 | 0,079 | ND | 0,125 | ND | 0,25 | | 0,315 |
| ND=Non Déterminé | | | | | | | | | | | |

L'évolution des médianes des CMI du fluconazole en Réanimation Chirurgicale sur la durée de l'étude nous montre que celles-ci augmentent, avec une valeur de 4 µg/ml en 2004 et une valeur de 16 µg/ml en 2014. Les déterminations des CMI de l'itraconazole et du posaconazole n'ont pas été effectuées et les valeurs de CMI de la 5-fluorocytosine ne sont pas interprétables. L'évolution de la sensibilité de *C. glabrata* au voriconazole est constante tout comme sa sensibilité à l'amphotéricine B. Pour la caspofungine, on note une diminution des valeurs des CMI de 2006 à 2008 puis une augmentation de 2008 à 2014 mais sans évolution significative sur les dix ans de l'étude.

Tableau 12 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Réanimation Chirurgicale vis-à-vis de *C. parapsilosis*

| Antifongiques/Années | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|------|------|
| Fluconazole | ND | | ND | ND | | | ND | 0,024 | 0,595 | | ND |
| Itraconazole | | | | | | | | | | | |
| Voriconazole | ND | | ND | ND | | | ND | 0,002 | 0,011 | | ND |
| Posaconazole | | | | | | | | | | | |
| Amphotéricine B | | | ND | ND | | | | ND | | | |
| 5-fluorocytosine | | | | | | | | | | | |
| Caspofungine | | | ND | ND | | | ND | 0,565 | 0,375 | | ND |
| ND=Non Déterminé | | | | | | | | | | | |

Les données sont insuffisantes pour commenter l'évolution des médianes des CMI pour *C. parapsilosis* en Réanimation Chirurgicale.

Tableau 13 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Réanimation Chirurgicale vis-à-vis de *C. tropicalis*

| Antifongiques/Années | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|----------------------|------|------|-------|-------|-------|--------|------|--------|--------|--------|--------|
| Fluconazole | | | 1,25 | 0,125 | 0,5 | 0,625 | ND | 0,4375 | 1 | 0,315 | 0,69 |
| Itraconazole | | | | ND | | | | | | | |
| Voriconazole | | | 0,282 | 0,016 | 0,047 | 0,055 | ND | 0,0265 | 0,094 | 0,0175 | 0,035 |
| Posaconazole | | | ND | ND | | | | | | | |
| Amphotéricine B | | | ND | 0,064 | 0,025 | 0,222 | ND | 0,47 | ND | 0,2135 | 0,565 |
| 5-fluorocytosine | | | | 0,064 | 0,047 | | | | | | |
| Caspofungine | | | 0,094 | 0,19 | 0,125 | 0,1575 | ND | 0,079 | 1,0625 | 0,1095 | 0,1095 |
| ND=Non Déterminé | | | | | | | | | | | |

Si l'on observe l'évolution des médianes de CMI des antifongiques vis-à-vis de *C. tropicalis* en Réanimation Chirurgicale, on note que ces médianes sont constantes pour le fluconazole, le voriconazole et la caspofungine malgré un pic en 2012 à 1,0625 $\mu\text{g/ml}$ (lue

1,0 µg/ml), non interprétable pour la 5-fluorocytosine, et non disponibles pour l'itraconazole et le posaconazole.

Et enfin, ces médianes sont aussi rapportées pour le service de Réanimation Médicale. Celles-ci sont présentées dans les tableaux 14, 15, 16 et 17.

Tableau 14 : Médiane des CMI (µg/ml) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Réanimation Médicale vis-à-vis de *C. albicans*

| Antifongiques/Années | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|----------------------|------|-------|--------|------|-------|--------|--------|-------|--------|-------|-------|
| Fluconazole | | 0,125 | 0,079 | | 0,086 | 0,094 | 0,047 | 0,125 | 0,1575 | 0,094 | 0,094 |
| Itraconazole | | | | | | | | | | | |
| Voriconazole | | 0,031 | 0,004 | | 0,005 | 0,004 | 0,002 | 0,004 | 0,008 | 0,003 | 0,003 |
| Posaconazole | | | | | | ND | | | | | |
| Amphotéricine B | | 0,19 | 0,25 | | 0,565 | 0,1095 | | 0,38 | | 0,19 | 0,22 |
| 5-fluorocytosine | | | | | 0,048 | 0,014 | ND | | | | |
| Caspofungine | | | 0,1575 | | 0,032 | 0,0555 | 0,0275 | 0,047 | 0,125 | 0,064 | 0,032 |
| ND=Non Déterminé | | | | | | | | | | | |

Concernant l'évolution de la sensibilité de *C. albicans* issus de prélèvements profonds du service de Réanimation Médicale, on constate qu'elle est constante vis-à-vis du fluconazole, du voriconazole de l'amphotéricine B avec des médianes des CMI constantes, non interprétable pour l'itraconazole, le posaconazole et la 5-fluorocytosine et avec des valeurs qui diminuent, de 0,1575 µg/ml en 2006 à 0,032 µg/ml en 2014 pour la caspofungine.

Tableau 15 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Réanimation Médicale vis-à-vis de *C. glabrata*

| Antifongiques/Années | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|----------------------|------|------|--------|------|-------|------|--------|------|------|------|------|
| Fluconazole | | | 6,75 | | 4,5 | | 24 | | | | ND |
| Itraconazole | | | | | | | | | | | |
| Voriconazole | | | 0,141 | | 0,47 | | 0,75 | | | | ND |
| Posaconazole | | | | | | | | | | | |
| Amphotéricine B | | | | | 0,285 | | | | | | ND |
| 5-fluorocytosine | | | 0,0145 | | 0,014 | | | | | | |
| Caspofungine | | | 0,127 | | 0,19 | | 0,1575 | | | | ND |
| ND=Non Déterminé | | | | | | | | | | | |

Les données obtenues pour *C. glabrata* en Réanimation Médicale sont peu interprétables, même si on peut tout de même souligner une très franche augmentation de la médiane des CMI concernant le fluconazole, avec en 2006 une valeur de 6,75 $\mu\text{g/ml}$ (lue 6 $\mu\text{g/ml}$) et en 2014 une valeur de 24 $\mu\text{g/ml}$, ainsi qu'avec le voriconazole avec en 2006 une médiane de 0,141 $\mu\text{g/ml}$ (lue 0,125 $\mu\text{g/ml}$) et en 2014 une valeur de 0,75 $\mu\text{g/ml}$. En 2006, 2008 et 2010 (pour la caspofungine), la 5-fluorocytosine et la caspofungine ont des CMI constantes.

Tableau 16 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Réanimation Médicale vis-à-vis de *C. parapsilosis*

| Antifongiques/Années | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|----------------------|------|------|------|--------|------|------|------|-------|------|------|------|
| Fluconazole | ND | | ND | 0,127 | | | ND | 0,094 | | ND | 0,75 |
| Itraconazole | | | | | | | | | | | |
| Voriconazole | ND | | ND | 0,01 | | | ND | 0,003 | | ND | 0,01 |
| Posaconazole | | | | | | | | | | | |
| Amphotéricine B | | | ND | 0,44 | | | | 0,25 | | ND | |
| 5-fluorocytosine | | | | 0,0785 | | | | | | | |
| Caspofungine | | | ND | 0,079 | | | ND | 0,25 | | ND | 0,25 |
| ND=Non Déterminé | | | | | | | | | | | |

L'évolution des médianes des CMI des différents antifongiques vis-à-vis de *C. parapsilosis* est peu interprétable pour la Réanimation Médicale.

Tableau 17 : Médiane des CMI ($\mu\text{g/ml}$) du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole, de l'amphotéricine B, de la 5-fluorocytosine et de la caspofungine en Réanimation Médicale vis-à-vis de *C. tropicalis*

| Antifongiques/Années | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|--------|------|--------|------|
| Fluconazole | | | ND | ND | | | ND | 1 | | 0,375 | ND |
| Itraconazole | | | | | | | | | | | |
| Voriconazole | | | ND | ND | | | ND | 0,063 | | 0,022 | ND |
| Posaconazole | | | | | | | | | | | |
| Amphotéricine B | | | ND | ND | | | | 0,4375 | | 0,0555 | |
| 5-fluorocytosine | | | ND | ND | | | | | | | |
| Caspofungine | | | | ND | | | ND | 0,063 | | 0,3125 | ND |
| ND=Non Déterminé | | | | | | | | | | | |

Les médianes des CMI de *C. tropicalis* ne sont pas interprétables pour la Réanimation Médicale.

II.3.2.4. DETERMINATION DE LA FREQUENCE DES RESISTANCES DES *CANDIDA* VIS-A-VIS D'UN ANTIFONGIQUE

Une fois les CMI des différents antifongiques obtenus pour les différentes espèces de *Candida*, il a pu être calculé la fréquence des résistances de celles-ci pour chaque antifongique et par an, de 2004 à 2014 en prenant comme références celles de l'EUCAST. Cependant l'EUCAST n'a pas déterminé l'ensemble des *breakpoints*, d'où une analyse non complète des données. En effet, parfois les résultats expérimentaux ne sont pas interprétables,

les preuves sont donc insuffisantes pour émettre un résultat, ou bien les tests n'ont pas été effectués pour certaines espèces de *Candida* vis-à-vis d'un antifongique ou encore l'organisme EUCAST n'a pas donné ses conclusions mais un autre organisme l'a fait, comme le CLSI.

Les tableaux 18 à 23 représentent la proportion d'isolats résistants aux différents antifongiques pour les différentes espèces de *Candida*.

Tableau 18 : Fréquence (%) des résistances des isolats de *Candida* issus de prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2006

| Espèces (n)/Antifongiques | Fluconazole | Itraconazole | Voriconazole | Posaconazole | Amphotéricine B | 5-Fluorocytosine | Caspofungine |
|---|-------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|------------------|--------------|
| <i>C. albicans</i> | 1,27 (79) | PI | 0 (61) | 0 (2) | 0 (63) | ND | Note1 |
| <i>C. glabrata</i> | 13,04 (23) | PI | PI | PI | 7,14 (14) | ND | Note1 |
| <i>C. parapsilosis</i> | 0 (4) | PI | 0 (4) | | 0 (2) | ND | Note1 |
| <i>C. tropicalis</i> | 12,5 (8) | PI | 50 (6) | | 33,33 (6) | ND | Note1 |
| ND=Non Déterminé | | | | | | | |
| Note1 : EUCAST non déterminé | | | | | | | |
| PI=Preuve Insuffisante pour déterminer le <i>breakpoint</i> | | | | | | | |

Tableau 19 : Fréquence (%) des résistances des isolats de *Candida* des prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2007

| Espèces (n)/Antifongiques | Fluconazole | Itraconazole | Voriconazole | Posaconazole | Amphotéricine B | 5-Fluorocytosine | Caspofungine |
|---|-------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|------------------|--------------|
| <i>C. albicans</i> | 1,82 (55) | PI | 0 (53) | 0 (4) | 0 (47) | ND | Note1 |
| <i>C. glabrata</i> | 12 (25) | PI | PI | PI | 16,67 (24) | ND | Note1 |
| <i>C. parapsilosis</i> | 20 (5) | PI | 20 (5) | 50 (2) | 0 (3) | ND | Note1 |
| <i>C. tropicalis</i> | 0 (10) | PI | 30 (10) | | 0 (10) | ND | Note1 |
| ND=Non Déterminé | | | | | | | |
| Note1 : EUCAST non déterminé | | | | | | | |
| PI=Preuve Insuffisante pour déterminer le <i>breakpoint</i> | | | | | | | |

Tableau 20 : Fréquence (%) des résistances des isolats de *Candida* des prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2008

| Espèces (n)/Antifongiques | Fluconazole | Itraconazole | Voriconazole | Posaconazole | Amphotéricine B | 5-Fluorocytosine | Caspofungine |
|---|-------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|------------------|--------------|
| <i>C. albicans</i> | 0 (55) | PI | 0 (49) | 41,18 (17) | 0 (47) | ND | Note1 |
| <i>C. glabrata</i> | 5 (20) | PI | PI | PI | 0 (20) | ND | Note1 |
| <i>C. parapsilosis</i> | 50 (2) | PI | 0 (2) | | 0 (2) | ND | Note1 |
| <i>C. tropicalis</i> | 0 (9) | PI | 0 (7) | 50 (n2) | 0 (9) | ND | Note1 |
| ND=Non Déterminé | | | | | | | |
| Note1 : EUCAST non déterminé | | | | | | | |
| PI=Preuve Insuffisante pour déterminer le <i>breakpoint</i> | | | | | | | |

Tableau 21 : Fréquence (%) des résistances des isolats de *Candida* des prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2012

| Espèces (n)/Antifongiques | Fluconazole | Itraconazole | Voriconazole | Posaconazole | Amphotéricine B | 5-Fluorocytosine | Caspofungine |
|---|-------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|------------------|--------------|
| <i>C. albicans</i> | 2,56 (39) | PI | 2,86 (35) | | 0 (9) | ND | Note1 |
| <i>C. glabrata</i> | 0 (10) | PI | PI | PI | 0 (2) | ND | Note1 |
| <i>C. parapsilosis</i> | 0 (7) | PI | 0 (7) | | 0 (1) | ND | Note1 |
| <i>C. tropicalis</i> | 12,5 (8) | PI | 12,5 (8) | | 0 (2) | ND | Note1 |
| ND=Non Déterminé | | | | | | | |
| Note1 : EUCAST non déterminé | | | | | | | |
| PI=Preuve Insuffisante pour déterminer le <i>breakpoint</i> | | | | | | | |

Tableau 22 : Fréquence (%) des résistances des isolats de *Candida* des prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2013

| Espèces (n)/Antifongiques | Fluconazole | Itraconazole | Voriconazole | Posaconazole | Amphotéricine B | 5-Fluorocytosine | Caspofungine |
|---|-------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|------------------|--------------|
| <i>C. albicans</i> | 3,57 (56) | PI | 5,36 (56) | | 0 (54) | ND | Note1 |
| <i>C. glabrata</i> | 7,69 (13) | PI | PI | PI | 0 (12) | ND | Note1 |
| <i>C. parapsilosis</i> | 0 (9) | PI | 0 (9) | | 0 (9) | ND | Note1 |
| <i>C. tropicalis</i> | 0 (12) | PI | 10 (10) | | 0 (10) | ND | Note1 |
| ND=Non Déterminé | | | | | | | |
| Note1 : EUCAST non déterminé | | | | | | | |
| PI=Preuve Insuffisante pour déterminer le <i>breakpoint</i> | | | | | | | |

Tableau 23 : Fréquence (%) des résistances des isolats de *Candida* des prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2014

| Espèces (n)/Antifongiques | Fluconazole | Itraconazole | Voriconazole | Posaconazole | Amphotéricine B | 5-Fluorocytosine | Caspofungine |
|---------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|------------------|--------------|
| <i>C. albicans</i> | 0 (42) | PI | 0 (41) | | 0 (30) | ND | Note1 |
| <i>C. glabrata</i> | 20 (15) | PI | PI | PI | 16,67 (12) | ND | Note1 |
| <i>C. parapsilosis</i> | 14,29 (14) | PI | 7,14 (14) | | 12,5 (8) | ND | Note1 |
| <i>C. tropicalis</i> | 20 (10) | PI | 20 (10) | | 20 (5) | ND | Note1 |

ND=Non Déterminé
 Note1 : EUCAST non déterminé
 PI=Preuve Insuffisante pour déterminer le *breakpoint*

Comparons les années où un nombre similaire d'isolats d'une même espèce ont été identifiés, ici 2006, 2007, 2008, 2012, 2013 et 2014. En ciblant *C. albicans*. Pour les années 2006, 2007, 2012 et 2013, on observe quelques isolats résistants au fluconazole, avec un taux de résistance compris entre 1,27 et 3,57 %. Cependant, ce n'est qu'en 2012 et 2013 qu'on retrouve quelques isolats résistants au voriconazole. La CMI du posaconazole a été peu étudiée, cependant, cela a été fait en 2006, 2007 et 2008 avec un taux de résistance de 41,18 % en 2008. Pour *C. albicans*, il n'a pas été trouvé d'isolats résistants à l'amphotéricine B durant ces 6 années, montrant que cette espèce est et reste sensible à cet antifongique.

Intéressons nous à la résistance de *C. glabrata*. Des isolats résistants à la fois au fluconazole et à l'amphotéricine proviennent des prélèvements profonds de 2006, 2007 et 2014. En 2008 et 2013, des isolats de *C. glabrata* ne sont que résistants au fluconazole alors qu'en 2012 ils ne l'étaient ni au fluconazole ni à l'amphotéricine B.

Les tableaux de données pour les années 2004, 2005, 2009, 2010, 2011 sont présentés en annexe.

II.3.2.5. DETERMINATION DES BREAKPOINTS DE LA CASPOFUNGINE POUR C. ALBICANS, C. GLABRATA, C. PARAPSILOSIS ET C. TROPICALIS ET DU VORICONAZOLE POUR C. GLABRATA

Les *breakpoints* sont des valeurs de CMI pour lesquelles on peut considérer qu'en dessous de celles-ci les isolats sont sensibles et qu'au dessus, elles sont résistantes. Cependant les référentiels que sont l'EUCAST et le CLSI sont incomplets, plus particulièrement en ce qui concerne les *breakpoints* de la caspofungine pour *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* et du voriconazole pour *C. glabrata*. Nous avons donc calculé, pour le CHU de Rouen, les *breakpoints* expérimentaux permettant de combler les informations publiées par l'EUCAST et le CLSI.

A l'aide des Figures 64 à 68, il a pu être établi des valeurs discriminant des isolats en sensibles et résistants.

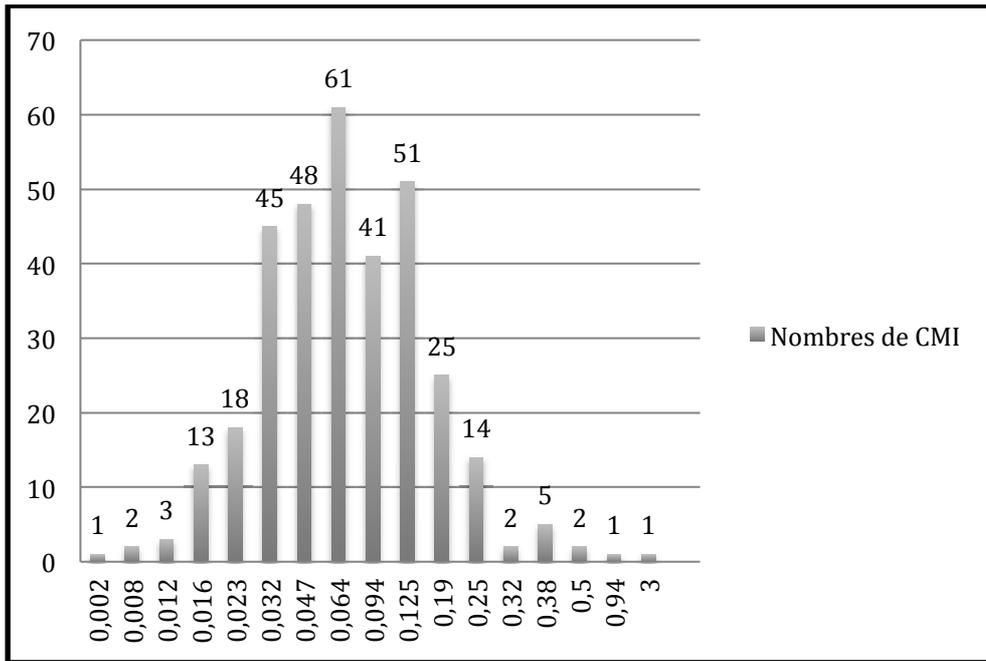


Figure 64 : Répartition des CMI de la caspofungine pour *C. albicans* de 2006 à 2014, tous services confondus, au CHU de Rouen (n=333)

La Figure 64 nous permet de proposer, qu'au CHU de Rouen, *C. albicans* est considéré comme sensible à la caspofungine si la CMI est inférieure ou égale à 0,25 µg/ml et résistant si celle-ci est strictement supérieure à 0,32 µg/ml.

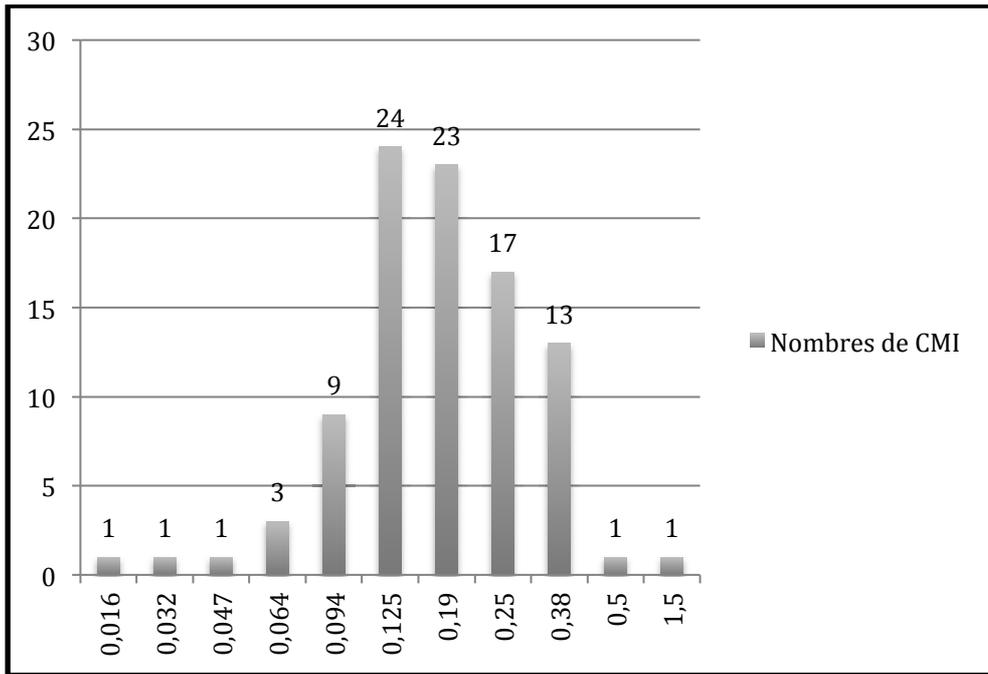


Figure 65 : Répartition des CMI de la caspofungine pour *C. glabrata* de 2006 à 2014, tous services confondus, au CHU de Rouen (n=94)

Concernant *C. glabrata*, on peut dire que cette espèce est sensible à la caspofungine si la CMI est inférieure ou égale à 0,38 µg/ml et résistante si la CMI est strictement supérieure à 0,5 µg/ml.

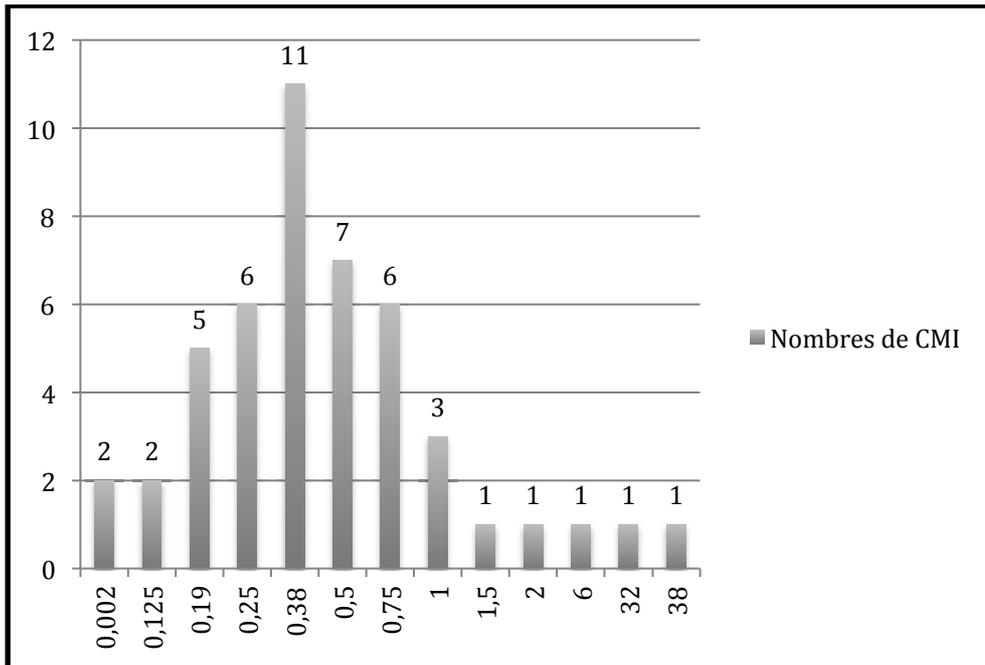


Figure 66 : Répartition des CMI de la caspofungine pour *C. parapsilosis* de 2006 à 2014, tous services confondus, au CHU de Rouen (n=47)

Pour *C. parapsilosis* vis-à-vis de la caspofungine, on considère que cette espèce est sensible si la CMI est inférieure ou égale à 1,5 µg/ml mais résistante à cet antifongique si la CMI est strictement supérieure à 2 µg/ml.

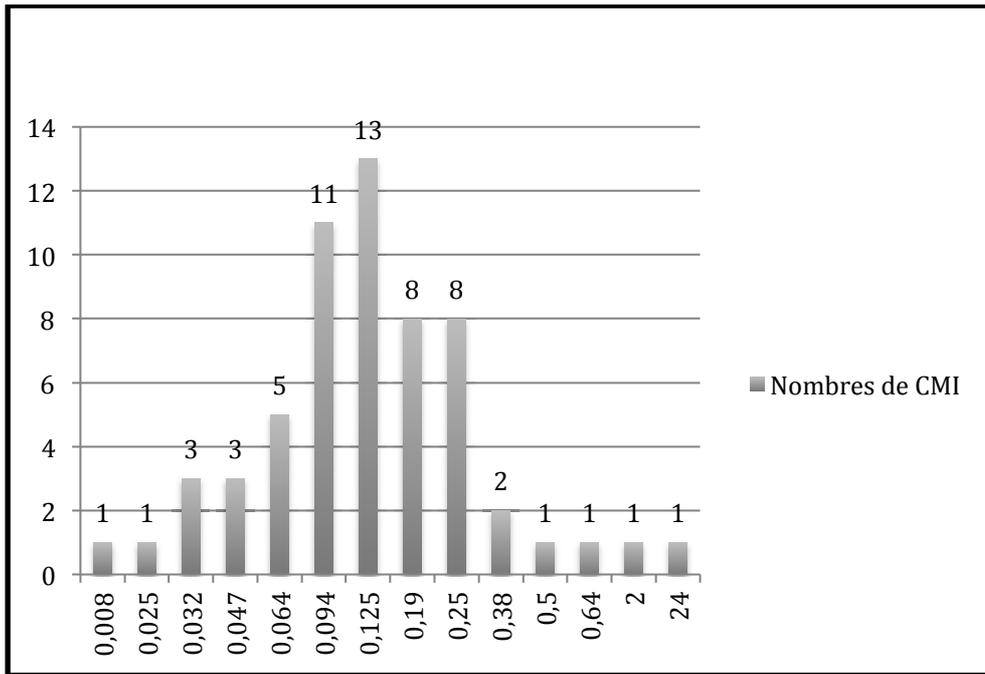


Figure 67 : Répartition des CMI de la caspofungine pour *C. tropicalis* de 2006 à 2014, tous services confondus, au CHU de Rouen (n=59)

A partir de cette répartition, on peut montrer que *C. tropicalis* est sensible à la caspofungine si la CMI est inférieure ou égale à 0,5 µg/ml mais résistant si la valeur est strictement supérieure à 0,64 µg/ml.

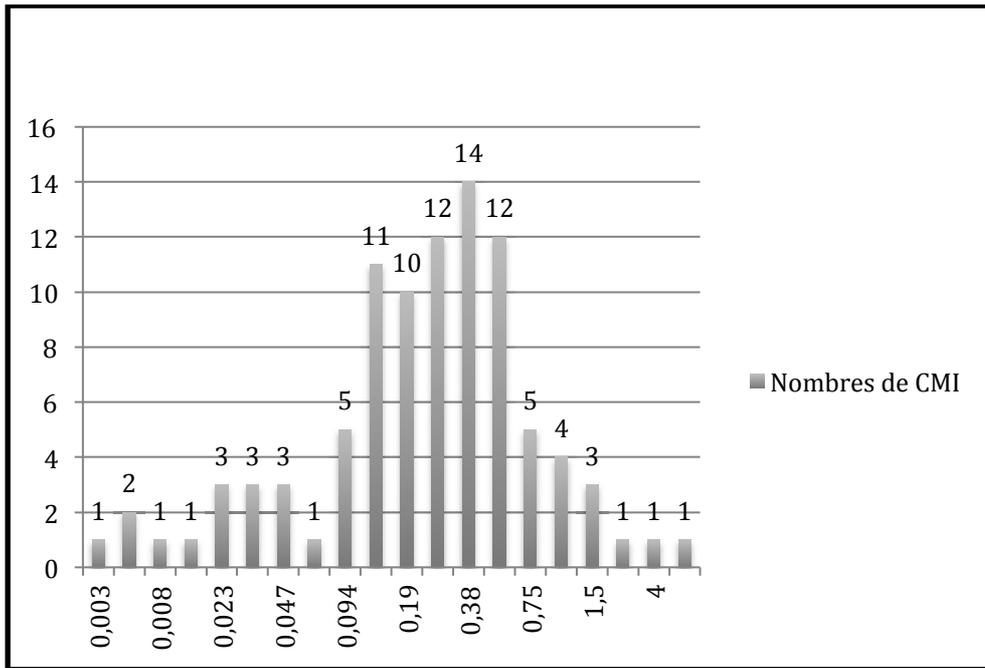


Figure 68 : Répartition des CMI du voriconazole pour *C. glabrata* de 2006 à 2014, tous services confondus, au CHU de Rouen (n=94)

Enfin, à l'aide de cette Figure on peut supposer que *C. glabrata* est sensible au voriconazole si la CMI est inférieure ou égale à 1 µg/ml et résistant si celle-ci est strictement supérieure à 1,5 µg/ml.

A l'aide de ces *breakpoints* épidémiologiques proposés pour le CHU de Rouen, il a pu être déterminé des taux de résistance pour *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* vis-à-vis de la caspofungine et de *C. glabrata* vis-à-vis du voriconazole. Les tableaux 24 à 32 montrent les résistances retrouvées vis-à-vis de ces deux antifongiques au CHU de Rouen grâce à nos *breakpoints* expérimentaux.

Tableau 24 : Taux (%) de résistance de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* à la caspofungine et de *C. glabrata* au voriconazole au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2006

| Espèces (n) / Antifongiques | Caspofungine Voriconazole | |
|------------------------------------|----------------------------------|---------------|
| <i>C. albicans</i> | 9,75 (41) | |
| <i>C. glabrata</i> | 0 (9) | 0 (11) |
| <i>C. parapsilosis</i> | 0 (3) | |
| <i>C. tropicalis</i> | 0 (4) | |

Tableau 25 : Taux (%) de résistance de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* à la caspofungine et de *C. glabrata* au voriconazole au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2007

| Espèces (n) / Antifongiques | Caspofungine Voriconazole | |
|------------------------------------|----------------------------------|---------------|
| <i>C. albicans</i> | 0 (43) | |
| <i>C. glabrata</i> | 6,25 (16) | 0 (14) |
| <i>C. parapsilosis</i> | 25 (4) | |
| <i>C. tropicalis</i> | 0 (10) | |

Tableau 26 : Taux (%) de résistance de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* à la caspofungine et de *C. glabrata* au voriconazole au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2008

| Espèces (n) / Antifongiques | Caspofungine Voriconazole | |
|------------------------------------|----------------------------------|---------------|
| <i>C. albicans</i> | 0 (45) | |
| <i>C. glabrata</i> | 0 (19) | 0 (16) |
| <i>C. parapsilosis</i> | 0 (1) | |
| <i>C. tropicalis</i> | 0 (8) | |

Tableau 27 : Taux (%) de résistance de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* à la caspofungine et de *C. glabrata* au voriconazole au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2009

| Espèces (n) / Antifongiques | Caspofungine Voriconazole | |
|------------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| <i>C. albicans</i> | 0 (36) | |
| <i>C. glabrata</i> | 0 (10) | 9,1 (11) |
| <i>C. parapsilosis</i> | 0 (5) | |
| <i>C. tropicalis</i> | 0 (5) | |

Tableau 28 : Taux (%) de résistance de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* à la caspofungine et de *C. glabrata* au voriconazole en 2010

| Espèces (n) / Antifongiques | Caspofungine Voriconazole | |
|------------------------------------|----------------------------------|------------------|
| <i>C. albicans</i> | 0 (44) | |
| <i>C. glabrata</i> | 0 (16) | 6,25 (16) |
| <i>C. parapsilosis</i> | 0 (7) | |
| <i>C. tropicalis</i> | 0 (5) | |

Tableau 29 : Taux (%) de résistance de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* à la caspofungine et de *C. glabrata* au voriconazole au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2011

| Espèces (n) / Antifongiques | Caspofungine Voriconazole | |
|------------------------------------|----------------------------------|---------------|
| <i>C. albicans</i> | 7,14 (56) | |
| <i>C. glabrata</i> | 0 (8) | 0 (11) |
| <i>C. parapsilosis</i> | 0 (6) | |
| <i>C. tropicalis</i> | 0 (6) | |

Tableau 30 : Taux (%) de résistance de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* à la caspofungine et de *C. glabrata* au voriconazole au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2012

| Espèces (n) / Antifongiques | Caspofungine Voriconazole | |
|------------------------------------|----------------------------------|--------------|
| <i>C. albicans</i> | 16,67 (36) | |
| <i>C. glabrata</i> | 16,67 (6) | 0 (9) |
| <i>C. parapsilosis</i> | 20 (5) | |
| <i>C. tropicalis</i> | 0 (5) | |

Tableau 31 : Taux (%) de résistance de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* à la caspofungine et de *C. glabrata* au voriconazole au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2013

| Espèces (n) / Antifongiques | Caspofungine Voriconazole | |
|------------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| <i>C. albicans</i> | 0 (55) | |
| <i>C. glabrata</i> | 0 (13) | 15,38 (13) |
| <i>C. parapsilosis</i> | 0 (9) | |
| <i>C. tropicalis</i> | 0 (12) | |

Tableau 32 : Taux (%) de résistance de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* à la caspofungine et de *C. glabrata* au voriconazole au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2014

| Espèces (n) / Antifongiques | Caspofungine Voriconazole | |
|------------------------------------|----------------------------------|---------------|
| <i>C. albicans</i> | 2,44 (41) | |
| <i>C. glabrata</i> | 0 (12) | 0 (15) |
| <i>C. parapsilosis</i> | 7,14 (14) | |
| <i>C. tropicalis</i> | 0 (9) | |

On remarque ainsi que des isolats de *C. albicans* sont résistants à la caspofungine en 2006 (9,75 % de résistances), en 2011 (7,14 %), avec un pic en 2012 (16,67 %) pour retomber à 2,44 % en 2014. Concernant *C. glabrata*, on note que des isolats étaient résistants à la caspofungine avec des taux de résistance de 6,25 % en 2007 et 16,67 % en 2012, une forte augmentation donc malgré des isolats sensibles de 2008 à 2011 et de 2013 à 2014. Pour la sensibilité au voriconazole, on constate des isolats résistants en 2009 (9,1 %), 2010 (6,25 %) avec un pic en 2013 à 15,38 %. On constate pour *C. parapsilosis* des taux de résistance à la caspofungine à 25 %, 20 % et 7,14 %, respectivement en 2007, 2012 et 2014. *C. tropicalis* se révèle sensible à la caspofungine de 2006 à 2014.

II.3.3. DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude épidémiologique rétrospective et monocentrique était de connaître l'écologie locale des levures du genre *Candida* dans des services accueillant des patients à haut risque de candidose profonde.

II.3.3.1. METHODOLOGIE DE L'ETUDE

La stratégie retenue dans cette étude épidémiologique a été de se limiter aux seuls isolats issus de prélèvements profonds et correspondant donc aux candidoses profondes. Il n'a donc été utilisé aucun isolat provenant de prélèvements superficiels. Cette étude a donc eu pour objectif d'évaluer sur 10 ans, l'épidémiologie fongique dans lequel évoluent les patients à risque de candidoses viscérales.

Le fait d'inclure dans cette étude tous types de prélèvements présentait l'avantage de collecter un grand nombre d'isolats. Les infections profondes à *Candida* sont peu fréquentes. Ainsi, sur la durée de l'étude, 10 ans, et sur l'ensemble du CHU de Rouen, nous avons pu répertorier 1968 isolats provenant de prélèvements d'origine profonde, ce qui est suffisant pour dégager des tendances épidémiologiques statistiquement significatives.

L'intérêt de cette étude est son caractère monocentrique. En effet, seuls les prélèvements traités au laboratoire de Parasitologie-Mycologie du CHU de Rouen et issus du CHU de Rouen ont été retenus dans cette étude. Cela permet d'avoir une vision centrée sur l'épidémiologie locale.

L'épidémiologie nord-américaine publiée dans des études n'est pas parfaitement identique à l'épidémiologie française ou même européenne, tant sur le plan de la distribution des espèces que sur la résistance aux antifongiques [88]. Depuis une quinzaine d'années, des études européennes commencent à être de plus en plus publiées [88] [90]. On y observe des disparités entre les différents pays plus ou moins marquées en fonction de l'espèce ou de

l'antifongique étudié [88]. De plus, certaines de ces études mettent en lumière des variations à plus petite échelle entre différentes villes et différents types d'hôpitaux [89]. En France, la plupart des études épidémiologiques sur les levures du genre *Candida* ont été réalisées sur un seul centre [90]. Notre étude présente l'avantage d'explorer l'épidémiologie locale mais est difficilement extrapolable aux autres centres hospitaliers en France, même voisins puisque l'épidémiologie des *Candida* est propre à chaque centre hospitalier. Par ailleurs, contrairement à notre étude, la plupart de ces études françaises n'avaient pas l'objectif d'aborder la sensibilité *in vitro* des levures isolées [91].

II.3.3.2. IDENTIFICATION DES LEVURES

L'ensemble des isolats de notre étude a été identifié selon une démarche d'identification phénotypique. Aucun isolat n'a été identifié par des techniques de biologie moléculaire.

II.3.3.3. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

On retrouve dans notre étude une nette prédominance des patients de sexe masculin avec 911 hommes pour 598 femmes, représentant donc 60,4 % de la totalité des patients. La principale explication serait que la population masculine soit la plus exposée aux différents

88. Tortorana A. M., Kibbler C., Peman J., Bernhardt H., Klingspor L., *et al.* Candidaemia in Europe : epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2006 ; 27 : 359-366.

89. Poikonen E., Lyytikainen O., Anttila V. J., Koivula I., Lumio J., *et al.* Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland. 2004-2007. *BMC Infect Dis.* 2010 ; 10 : 312.

90. Honderlick P., Gravisse J., Cahen P., Vignon D. Is there a change in ecology of *Candida* species incriminated in fungemia ? A 7 years study at Foch Hospital. *Pathol Biol (Paris).* 2007 ; 55 : 531-533.

facteurs de risque. Cette prédominance se retrouve également dans d'autres études traitant des candidémies [91].

Sur les 1509 patients inclus dans l'étude, le patient le plus jeune a 2 ans et le plus âgé a 103 ans. Cependant, la moyenne d'âge étant de 65,25 ans avec un écart-type de 0,90 ans, la population étudiée est surtout adulte.

Comme attendu et illustré précédemment, les services les plus touchés sont ceux d'Hépatogastroentérologie, de Réanimation Chirurgicale et de Réanimation Médicale, services accueillant les patients les plus à risque [92]. En effet, cette étude recense 1754 épisodes de candidoses profondes et ces 3 services totalisent au total 1112 épisodes, soit 63,4 %.

II.3.3.4. DONNEES MYCOLOGIQUES

La proportion de *C. albicans* retrouvée sur l'ensemble de ce travail est en accord avec les données de la littérature. En effet, *C. albicans* est l'espèce retrouvée dans plus de la moitié des prélèvements au CHU de Rouen (62 %) comme dans la majorité des études européennes et américaines sauf dans quelques études menées en Espagne [88] [93]. De plus, si l'on compare ces données avec des études françaises voire américaines publiées ces dernières années, on remarque que la distribution de *Candida* spp. autre que *C. albicans* ne dépasse pas 50 %.

Les principales espèces retrouvées ici sont *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* et enfin *C. parapsilosis*. Ces données sont en accord par rapport aux données de la littérature. Cependant on retrouve sur la cinquième et sixième place *C. krusei* puis *C. kefyr*, et *C. glabrata* occupe la deuxième, place toujours en accord avec la littérature [88] [94]. Ainsi, *C.*

91. Bassetti M., Taramasso L., Nicco E., Molinari M. P., Mussap M. *et al.* Epidemiology, species distribution antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. 2011, PLoS One 6.

92. Arendrup M. C. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care.* 2010 ; 16 : 445-452.

93. Bouza E., Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents.* 2008 ; 2 : 87-91.

94. Horn D. L., Neofytos D., Anaissie E. J., Fishman J. A. Steinbach W. J., *et al.* Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients : data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis ;* 48 : 115-118.

albicans, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, et *C. tropicalis* représentent plus de 90 % des isolats issus de prélèvements profonds. Mise à part *C. kefyr* et *C. krusei*, les 13 autres espèces représentent le plus souvent moins de 15 isolats sur les 10 ans de l'étude. De plus, la distribution des espèces varie selon les années avec par exemple en 2011, *C. parapsilosis* retrouvé devant *C. tropicalis* mais toujours derrière *C. albicans* et *C. glabrata*. Certains isolats ne sont pas retrouvés chaque année comme *C. sake* retrouvé exclusivement en 2008.

Dans les services d'Hépatogastroentérologie et de Réanimation Chirurgicale, sur la durée de l'étude, on retrouve bien *C. albicans* comme espèce la plus isolée, *C. glabrata*, *C. tropicalis* puis *C. parapsilosis*. Cependant, en Réanimation Médicale, *C. parapsilosis* est plus retrouvé que *C. tropicalis*. De plus, selon les services, on isole des isolats qui sont peu courants. Par exemple, *C. dubliniensis* est seulement retrouvé en Hépatogastroentérologie parmi ces 3 services.

La sensibilité aux antifongiques des isolats inclus dans notre étude a été étudiée par la technique Etest®. Il ne s'agit pas d'une technique de référence comme celle de l'EUCAST ou du CLSI, mais des études montrent que cette technique est bien corrélée à ces méthodes pour les différents antifongiques testés [95]. De plus, cette technique est facilement réalisable en routine dans les laboratoires et étant très utilisée au laboratoire du CHU de Rouen, le risque d'erreur était minime. Lors des doutes, un deuxième lecteur fut requis sur la lecture de la bande. A partir des CMI lues, les médianes ont été calculées afin de suivre l'évolution du profil de sensibilité des isolats vis-à-vis des différents antifongiques testés. Cependant, les valeurs des CMI étant discontinues, il a fallu prendre la dilution la plus proche correspondant à la valeur de la médiane ne pouvant être lue sur une bandelette d'Etest®. A savoir que la recherche d'une CMI lors de l'isolement d'une espèce de *Candida* n'était pas systématique.

Une fois les médianes obtenues pour chaque isolat de *Candida* en fonction des différents antifongiques, il a pu être possible de les comparer selon les années. Les médianes des CMI de *C. albicans* pour le fluconazole sont en accord avec la littérature avec une valeur de 0,125 µg/mL [96]. Concernant *C. glabrata*, on remarque une sensibilité diminuée au fluconazole tout comme au voriconazole par rapport à la littérature que ce soit dans les

95. Pfaller M. A., Castanheira M., Diekema D. J., Messer S. A., Moet G. J. *et al.* Comparison of European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and Etest methods with CLSI broth microdilution method for echinocandin susceptibility testing of *Candida* species. *J Clin Microbiol.* 2010 ; 48 : 1592-1599.

96. Espinel-ingroff A., Pfaller M. A., Bustamante B., Canton E., Fothergill A. *et al.* Multilaboratory Study of Epidemiological Cutoff Values for Detection of Resistance in Eight *Candida* Species to Fluconazole, Posaconazole and Voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 ; 58 : 2006-2012.

services d'Hépatogastroentérologie, de Réanimation Chirurgicale et de Réanimation Médicale [97].

Penchons nous sur la fréquence des résistances retrouvée chez des espèces issues de prélèvements profonds. Concernant *C. glabrata*, on note des isolats résistants au fluconazole en 2006 (13,04 %), en 2007 (12 %), en 2008 (5 %), en 2013 (7,69 %) et en 2014 (20 %). Grâce à l'exploitation de nos *breakpoints* épidémiologique expérimentaux, il a pu être recherché des isolats sensibles ou au contraire résistants à la caspofungine et au voriconazole. Ainsi, on retrouve des isolats résistants de *C. glabrata* au voriconazole en 2009 (9,1 %), 2010 (6,25 %) et 2013 (15,38 %). Il y a donc des années où des isolats étaient résistants aux antifongiques azolés. Comparons avec les taux de résistance relevés pour la caspofungine. On a isolé des isolats de cette espèce de *Candida* qui avaient des résistances à cet antifongique. En effet, en 2007 et 2012 sont retrouvés des isolats résistants avec en 2007, 6,25 % de résistances et en 2012, 16,67 %. On pouvait donc avoir des isolats résistants au fluconazole et à la caspofungine en 2007. Cela pourrait laisser supposer l'émergence d'une co-résistance à cette échinocandine et aux azolés [97].

On peut noter que tous les isolats de *C. tropicalis* sont sensibles à la caspofungine.

Prenons un isolat résistant à une échinocandine, ici la caspofungine et analysons son profil de sensibilité. Par exemple, en 2012 on retrouvait plusieurs isolats de *C. albicans* résistants à la caspofungine (16,67 %), et présentant aussi des isolats résistants au fluconazole (3,56 %) et au voriconazole (5,36 %), avec donc de multiples résistances.

C. albicans est considéré comme sensible, voyons ce qu'il en est dans cette étude. On remarque que mis à part en 2008 et 2014, on retrouvait des profils de résistances au fluconazole dans les prélèvements contaminés par ce *Candida*.

97. Pfaller M. A., Rhomberg P. R., Messer S. A., Jones R. N., Castanheira M. isavuconazole, micafungin, and 8 comparator antifungal agents susceptibility profiles for common and uncommon opportunistic fungi collected in 2013 : temporal analysis of antifungal drug resistance using CLSI species-specific clinical breakpoints and proposed epidemiological cutoff values. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2015 ; 303-313.

II.3.4. CONCLUSION

Notre étude trouve son intérêt dans le fait qu'il n'existe que très peu de publications françaises concernant l'épidémiologie des candidoses profondes. Ce sont surtout les candidémies qui ont été étudiées. Le fait qu'il s'agisse ici d'une étude monocentrique en fait son point fort, car d'une région géographique à une autre, l'épidémiologie locale peut considérablement varier [98]. Ce travail a permis de poser les bases de l'écologie des infections fongiques profondes à *Candida*, qui sera poursuivi dans le temps afin de guetter l'émergence d'une baisse de la sensibilité des espèces en circulation au CHU de Rouen.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. Voss A., Verweij P. Epidémiologie. Tendances actuelles des infections systémiques à *Candida*. In : Les candidoses systémiques, JIDIF. Paris, Optimed Editions, 2001.
- [2]. Barnett JA., Payne RW., Yarrow D. Yeasts – characteristics and identification. Cambridge University Press, New York, 1991.
- [3]. Chabasse D., Robert R., Marot A., Pihet M. *Candida* pathogènes. Paris, Lavoisier, Editions TEC et DOC, 2006.
- [4]. Dannaoui E. Principaux antifongiques systémiques : mécanismes d'action et de résistances, spectres, indications : DIU Stratégies thérapeutiques en maladies infectieuses. Paris, 31 mai 2007 : 2.
- [5]. Raoult D. Le dictionnaire des maladies infectieuses : définitions, épidémiologie, répartition géographiques, taxonomie. MASSON 1998.
- [6]. *Candida* : classification. http://eol.org/pages/32103/hierarchy_entries/35957962/names, consulté le 20 février 2015.
- [7]. Baudry C., Brézellec H. Microbiologie-immunologie. Rueil-Malmaison, Editions Porphyre, 2006 : 34.
- [8]. Chabasse D., Guiguen Cl., Contet - Audonneau N. Mycologie médicale. Elsevier/Masson, Août 1999 : 2.
- [9]. Cavalla M. Les champignons microscopiques. www2.ac-lyon.fr/enseigne/biotech/traam/mycetes.ppsx, consulté le 20 février 2015.
- [10]. Larcher C. Les levures. <http://christelle.larcher.free.fr/IMG/pdf/1-levures.pdf>, consulté le 22 juillet 2015.
- [11]. Les exoplanètes, sommes nous seuls dans l'univers ? <http://tpe-exoplanete.e-monsite.com/pages/i-la-vie-sur-terre/i-la-vie-sur-terre.html>, consulté le 22 juillet 2015.
- [12]. 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.
- [13]. 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.
- [14]. Grubb E. W. Sarah, Murdoch Craig, Sudbery E. Peter, Saville P. Stephen, Lopez-Ribot

L. Jose, Thornhill H. Martin. *Candida albicans*-Endothelial Cell Interactions : a Key Step in the Pathogenesis of Systemic Candidiasis. <http://iai.asm.org/content/76/10/4370.full>, consulté le 23 juillet 2015.

[15]. Albrecht A., Felk A., Pichova I., Neglik J., Schaller M., De Groot P., Maccallum D., Odds F., Schafer., 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.

[16]. Baldo A., Mathy A., Vermout S., Tabart J., Losson B., Mignon B. Les mécanismes d'adhérence des champignons responsables des mycoses superficelles. *Ann Méd Vét* 2007 ; 151 : 192-199.

[17]. 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.

[18]. Calderone R.A. *Candida* and candidiasis ASM Press Washington 2002.

[19]. Cassone A., De Bernardis F., Santoni G. Anticandidal Immunity and Vaginitis : Novel Opportunities for Immune Intervention. *Inf Imm* 2007 ; 75 : 4675-4686.

[20]. Lermann U., Morschhauser J. Secreted apartic proteases are not required for invasion of reconstituted human epithelia by *Candida albicans*. *Microbiol* 2008 ; 154 : 3281-3295.

[21]. Infectious Diseases Division Encompasses Research, Patient Care. <http://medicine.unm.edu/academic-divisions/infectious-diseases>, consulté le 27 juillet 2015.

[22]. Chabasse D., Guigen CI., Contet-Audonneau N. *Mycologie médicale*. Masson, Paris, 1999.

[23]. The University of Adelaide. *Candida*. http://mycology.adelaide.edu.au/Fungal_Descriptions/Yeasts/Candida/Candida_albicans.html, consulté le 26 février 2015.

[24]. Datry A., Sehrine S. Association de Biologie Praticienne : mycologie. Paris, 2010, <http://www.abiopratt.com/resultats/mycologie/MYCO103.pdf>, consulté le 26 février 2015.

[25]. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie. Candidoses. <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/6.html>, consulté le 26 février 2015.

[26]. *Candida albicans*. https://fr.wikipedia.org/wiki/Candida_albicans, consulté le 21 août 2015.

[27]. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Vol 132, N° SUP10, Elsevier/Masson,

octobre 2005 : 44-48. <http://www.em-premium.com/article/156040>, consulté le 26 février 2015.

[28]. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie, 2014. <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/cours.pdf> consulté le 5 novembre 2015.

[29]. Datry A., Fihman M-A. Association de Biologie Praticienne : mycologie. Paris, 3 décembre 2014. <http://www.abioprat.com/resultats/mycologie/MYCO143.pdf>, consulté le 26 février 2015.

[30]. Extrait du manuel de laboratoire du service de Parasitologie au Centre Hospitalier Universitaire de Rouen.

[31]. *Candida krusei*. <http://coproweb.free.fr/mycoweb/fiches16.htm#candidakrusei>, consulté le 26 février 2015.

[32]. *Candida krusei*. <http://www.bcrc.firdi.org.tw/fungi/showImage.jsp?id=IM200802060042>, consulté le 2 novembre 2015.

[33]. *Candida parapsilosis*. <http://coproweb.free.fr/mycoweb/texte/155.html>, consulté le 26 février 2015.

[34]. Ito J. *Candida parapsilosis*, colonies. Chiba University Research Center for Pathogenic Fungi and Microbial Toxicoses. 1999. http://www.pf.chibau.ac.jp/gallery/fungi/c/Candida_parapsilosis_colony.html, consulté le 26 février 2015.

[35]. http://labmedx.ucsfmedicalcenter.org/labmanual/clinlab/micro_images/mycology/candida/, consulté le 26, février 2015.

[36]. Gloor A. Antifongigramme : Evaluation de la carte AST-ISO1 sur l'automate Vitek 2. ICHV, laboratoire de bactériologie, Sion, 2008-2009.

[37]. *Candida tropicalis*. <http://coproweb.free.fr/mycoweb/texte/159.html>, consulté le 26 février 2015.

[38]. Extrait du manuel de laboratoire du service de Parasitologie-Mycologie du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen.

[39]. *Candida tropicalis*. <http://yeast-infection-nomere.oblates.net>, consulté le 26 février 2015.

[40]. *Candida tropicalis*. <http://www.life-worldwide.org/fungal-diseases/candida-tropicalis1>,

consulté le 21 août 2015.

[41]. Pierquin A-L. Mycoses opportunistes et immunodépression. Université Poincaré, Nancy 1, 10 septembre 2010.

[42]. Sullivan DJ., Westerneng TJ., Haynes KA., Bennett DE., Coleman DC. *Candida dubliniensis* sp phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. *Microbiology*, 1995 ; 141 : 1507-21.

[43]. *Candida* spp. <http://coproweb.free.fr/mycoweb/>, consulté le 2 novembre 2015.

[44]. *Candida guilliermondii*. Dictionnaire médical de l'Académie de médecine. <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=Candida>, consulté le 2 novembre 2015.

[45]. *Candida lusitanae*. <http://coproweb.free.fr/mycoweb/fiches16.htm#candidalusitanae>, consulté le 26 février 2015.

[46]. Pospisil L. The Significance of *Candida pulcherrima* findings in human clinical specimens. *Mycoses*, 1989 ; 32 : 581-3.

[47]. Weber A., Kolb S. The repeated isolation of *Candida pulcherrima* (Lindner) Windisch from blood cultures of a patient on parenteral nutrition. *Über die mehrmalige Mykosen*, 1986 ; 29 : 127-31.

[48]. Pittet D. Infection à levures et réanimation. <http://www.icarweb.fr/IMG/pdf/2-27.pdf>, consulté le 27 juillet 2015.

[49]. Espinasse F., Page B., Cottard-Boulle B. Risques infectieux associés aux dispositifs médicaux invasifs. <http://www.em-consulte.com/ecomplementfile/BIO/emm316.pdf>, consulté le 27 juillet 2015.

[50]. Monger R., Roman E., Nombela C., Pla J. The MAP kinase signal transduction network in *Candida albicans*. *Microbiol* 2006 ; 152 : 905-912.

[51]. 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.

[52]. Trapes L. Candidose systémique : DESC Réanimation. Septembre 2009. http://www.medecine.unilim.fr/formini/descreaso/limoges_septembre_2009/candidose_invasive_.pdf, consulté le 29 juillet 2015.

[53]. Aubry P. Médecine Tropicale : Mycoses profondes 2015. http://medecinetropicale.free.fr/cours/mycose_profonde.pdf, consulté le 29 juillet 2015.

[54]. www.jim.fr, consulté le 29 juillet 2015.

[55]. Lemaître-Labilloy C. Mycoses oculaires : Diplôme Universitaire d'imagerie rétinienne et traitements maculaires 2002.

- http://www.ophtalmo.net/creteil/SEMINAIRE_4/pdf/mycose.pdf, consulté le 29 juillet 2015.
- [56]. Habib G., Casalta J-P., Raoult D. Endocardite infectieuse. Faculté de Médecine de Marseille. Janvier 2006. <http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/Comite-etudes/ItemsENC/sitelocal/disciplines/ni.htm>, consulté le 29 juillet 2015.
- [57]. Brion J-P. Infections fongiques ostéoarticulaires. Maladies infectieuses. Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble. Novembre 2008. http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/du-lyon/13_BRION_IOA_26_11_2008.pdf, consulté le 29 juillet 2015.
- [58]. Rachis, pathologies inflammatoires, spondylodiscite : IRM. <http://www.image-echographie.net/?r=15&ssr=133&a=796&langue>, consulté le 29 juillet 2015.
- [59]. Rispaïl P. Epidémiologie et diagnostic biologique des candidoses muqueuses et cutanéophanéennes. Dermatologie. Octobre 2005. http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales/dermato/MIB_dermato_87_candidoses.pdf, consulté le 05 août 2015.
- [60]. Grillot R. Les mycoses humaines : démarche diagnostique. Elsevier, Paris, 1996.
- [61]. Kayser F.H, Bottger E.C. Manuel de poche de microbiologie médicale. Médecine-science, Flammarion, 2008.
- [62]. Midgley G. Atlas de poche de mycologie. Flammarion, 1998.
- [63]. 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.
- [64]. Leberer E., Marcus 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 in the pathogenetic fungus *Candida albicans*. Mol Microbiol 2001 ; 42 : 673-687.
- [65]. Asanpharm. http://asanpharm.com/board/bbs/board.php?bo_table=Microbiology&wr_id=46&sca=Chrom+Agar, consulté le 06 août 2015.
- [66]. 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.

- [67]. Larcher C. Blastèse-chlamydozoaires. Test de blastèse ou épreuve de filamentation en sérum. http://christelle.larcher.free.fr/IMG/pdf/3-blastese_chlamydozoaires.pdf, consulté le 06 août 2015.
- [68]. <http://www.microbiologie-medicale.fr/mycologie/identificationchampignons.htm>, consulté le 06 août 2015.
- [69].
http://www.jle.com/fr/revues/abc/edocs/identification_des_principales_levures_dinteret_medical_apport_de_la_gelose_chromagar_tm_candida_50633/article.phtml?tab=images, consulté le 06 août 2015.
- [70]. Troisième journée interdisciplinaire sur les infections fongiques : résistances, nouvelles modalités thérapeutiques. OPTIMED 2003 ; 11-23.
- [71]. Accoceberry I., Noel T. Antifungals cellular targets and mechanisms of resistance. THERAPIE 2006 ; 61 : 195-199.
- [72]. Les antifongiques inhibant la synthèse d'ergostérol. <http://www-fac-pharma.u-strasbg.fr/Officine>, consulté le 24 août 2015.
- [73]. Antifongiques agissant sur la membrane des champignons. <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Paroia3-5.php>, consulté le 24 août 2015.
- [74]. Dannaoui E. Principaux antifongiques systémiques : mécanismes d'action et de résistances, spectres, indications. <http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/DIU-paris/Module%207/DANNOUI-antifongiques.pdf>, consulté le 24 août 2015.
- [75]. Monographie de produit : Fungizone, Bristol-Myers Squibb, 01 juin 2009 http://www.bmscanada.ca/static/products/fr/pm_pdf/Fungizone_FR_PM.pdf, consulté le 27 février 2015.
- [76]. Allain P. Les médicaments. CdM Editions, Novembre 2000.
- [77]. Calop J., Limat S., Fernandez C. Pharmacie clinique et thérapeutique. 3e Edition ELSEVIER/MASSON 2008 ; 1094-1123.
- [78]. Million L. Mécanismes d'action des antifongiques et résistances des levures. UE Physiopathologie des maladies transmissibles. Septembre 2012.
- [79]. Van Bambeke F., Tulkens P. Pharmacologie et pharmacothérapie anti-infectieuse. Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire. Université catholique de Louvain. Bruxelles, 2007-2008. <http://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/Vanbambeke/syllabus-anti-infectieux/antiinf-antibiotiques-antifongiques-19-01-08.pdf>, consulté le 27 février 2015.

- [80]. Dictionnaire VIDAL 2015. 91^e EDITION.
- [81]. Les antifongiques. <http://www.wikipedia.org/wiki>, consulté le 24 août 2015.
- [82]. Talarmin J-P. Nouvelles échinocandines. Centre Hospitalier Universitaire de Nantes. 26 Mars 2010. <http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/gericco/candidemies-GERICCO2010.pdf>, consulté le 25 août 2015.
- [83]. Hulin A., Deguillaume AM., Bretagne S., Bézie Y. Bon usage des antifongiques dans le traitement des candidoses et aspergilloses invasives. 2005. http://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/bon_usage_des_antifongiques_dans_le_traitement_des_candidoses_et_aspergilloses_invasives_266473/article.phtml?tab=images, consulté le 3 novembre 2015.
- [84]. Etest® for MIC Determination of Antifungal Agents : Reading Guide for Yeast, AB BIODISK, 2007-08.
- [85]. Paugam A. Rôle du laboratoire dans l'utilisation des antifongiques. Laboratoire de Mycologie. Centre Hospitalier Universitaire de Cochin, Paris. <http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/DIU-paris/Module%207/PAUGAM-labo-antifongiques.pdf>, consulté le 5 octobre 2015.
- [86]. Vandeputte P. Mécanismes moléculaires de la résistance aux antifongiques chez *C. glabrata*. Thèse, Université d'Angers. 31 octobre 2008.
- [87]. Sanglard D. Mécanismes d'actions et de résistances des azolés. In : Infections fongiques : résistances et nouvelles modalités thérapeutiques, JIDIF : Optimed Ed ; 2003 : 38-42.
- [88]. Tortorana A. M., Kibbler C., Peman J., Bernhardt H., Klingspor L., *et al.* Candidaemia in Europe : epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 ; 27 : 359-366.
- [89]. Poikonen E., Lyytikäinen O., Anttila V. J., Koivula I., Lumio J., *et al.* Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland. 2004-2007. *BMC Infect Dis*. 2010 ; 10 : 312.
- [90]. Honderlick P., Gravisse J., Cahen P., Vignon D. Is there a change in ecology of *Candida* species incriminated in fungemia ? A 7 years study at Foch Hospital. *Pathol Biol (Paris)*. 2007 ; 55 : 531-533.
- [91]. Riche H., Roux P., Des Champs C., Esnault Y., Andremont A. Candidemia in French Hospitals : incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect*. 2002, 8 : 405-412.

- [92]. Bassetti M., Taramasso L., Nicco E., Molinari M. P., Mussap M. *et al.* Epidemiology, species distribution antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. 2011, PLoS One 6.
- [93]. Arendrup M. C. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care.* 2010 ; 16 : 445-452.
- [94]. Bouza E., Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents.* 2008 ; 2 : 87-91.
- [95]. Horn D. L., Neofytos D., Anaissie E. J., Fishman J. A., Steinbach W. J., *et al.* Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients : data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* ; 48 : 115-118.
- [96]. Pfaller M. A., Castanheira M., Diekema D. J., Messer S. A., Moet G. J. *et al.* Comparison of European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and Etest methods with CLSI broth microdilution method for echinocandin susceptibility testing of *Candida* species. *J Clin Microbiol.* 2010 ; 48 : 1592-1599.
- [97]. Espinel-Ingroff A., Pfaller M. A., Bustamante B., Canton E., Fothergill A. *et al.* Multilaboratory Study of Epidemiological Cutoff Values for Detection of Resistance in Eight *Candida* Species to Fluconazole, Posaconazole and Voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 ; 58 : 2006-2012.
- [98]. Pfaller M. A., Rhomberg P. R., Messer S. A., Jones R. N., Castanheira M. Isavuconazole, micafungin, and 8 comparator antifungal agents susceptibility profiles for common and uncommon opportunistic fungi collected in 2013 : temporal analysis of antifungal drug resistance using CLSI species-specific clinical *breakpoints* and proposed epidemiological cutoff values. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2015 ; 303-313.

III. ANNEXES

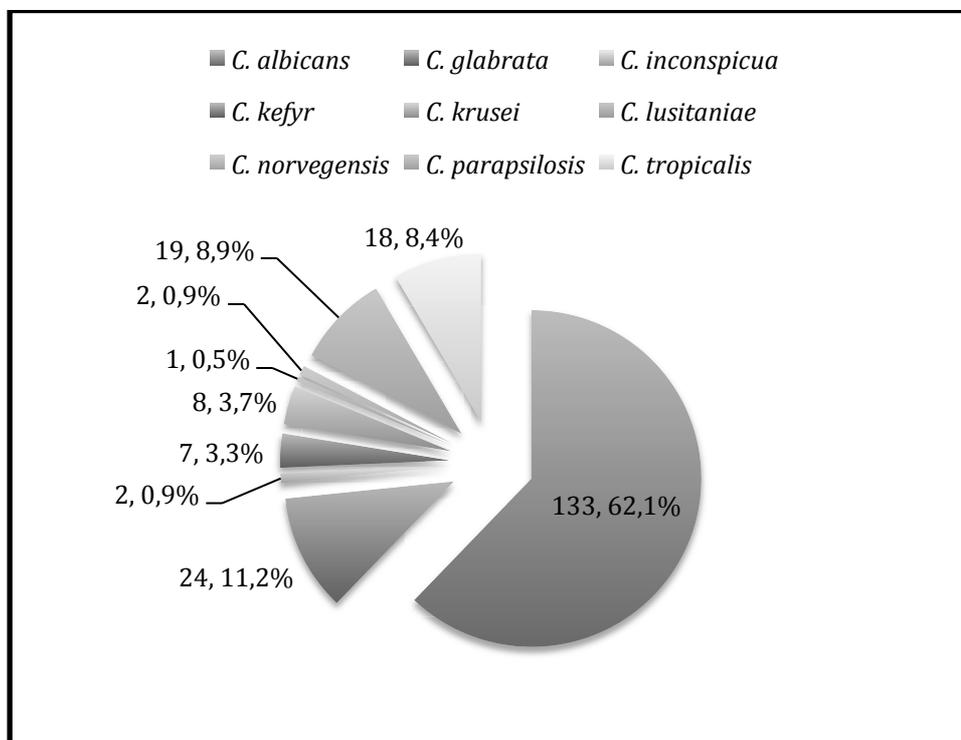


Figure : Distribution des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2012 (n=214)

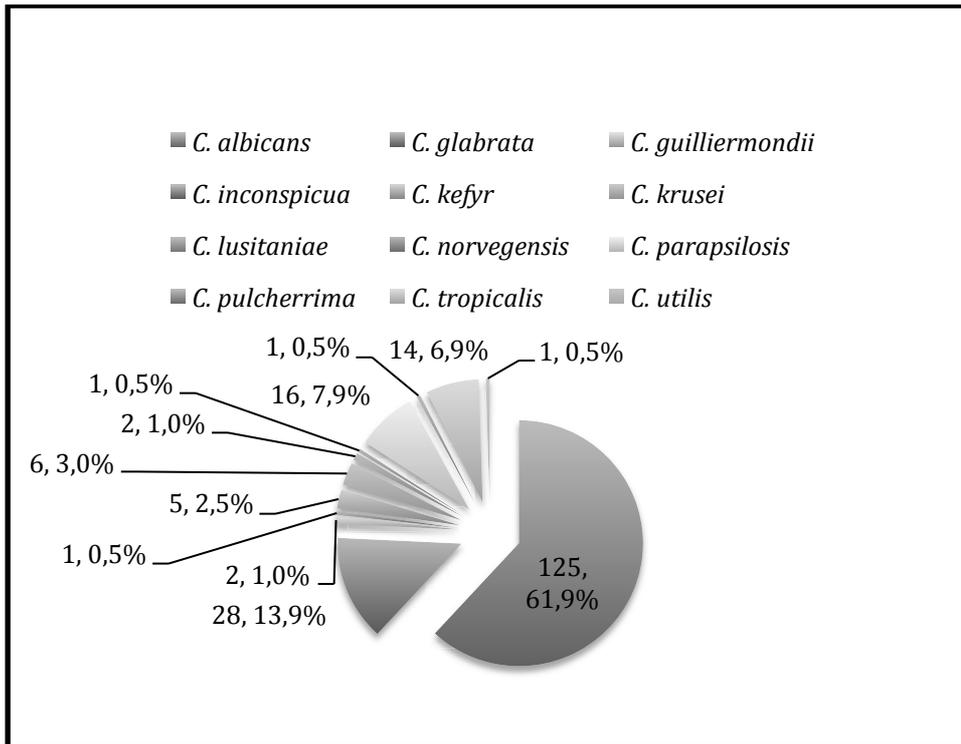


Figure : Distribution des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2010 (n=202)

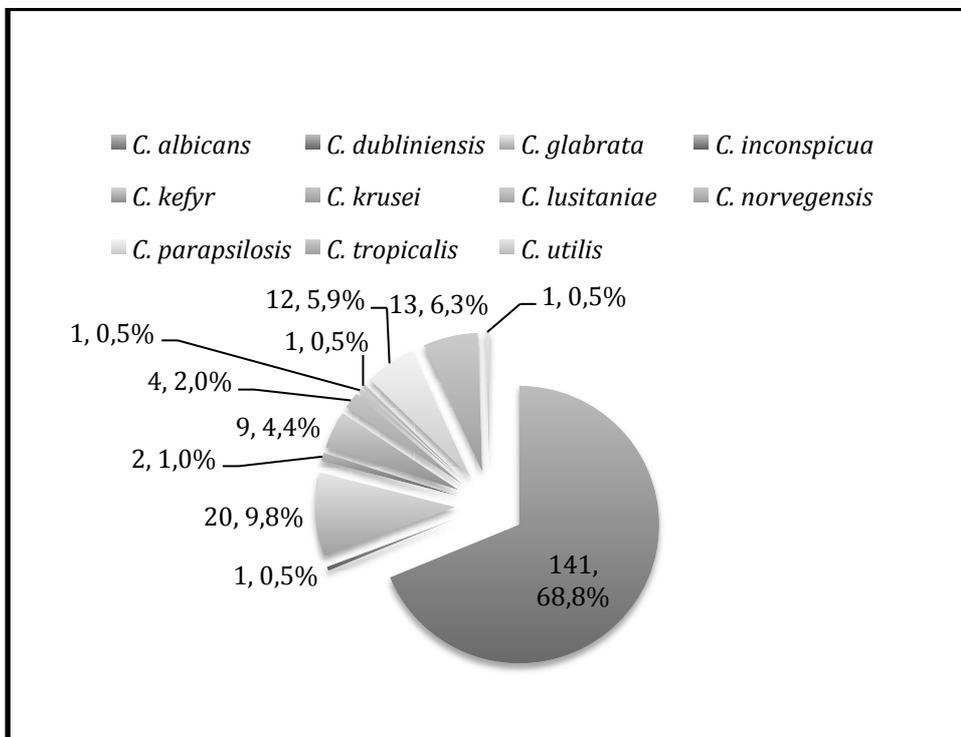


Figure : Distribution des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2009 (n=205)

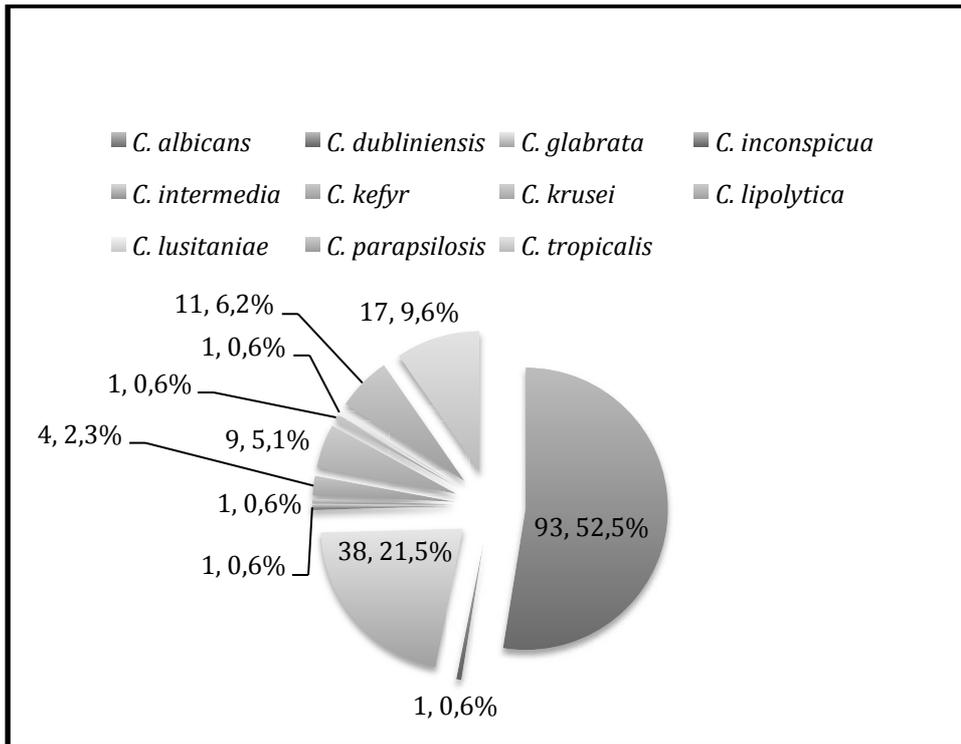


Figure : Distribution des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2007 (n=177)

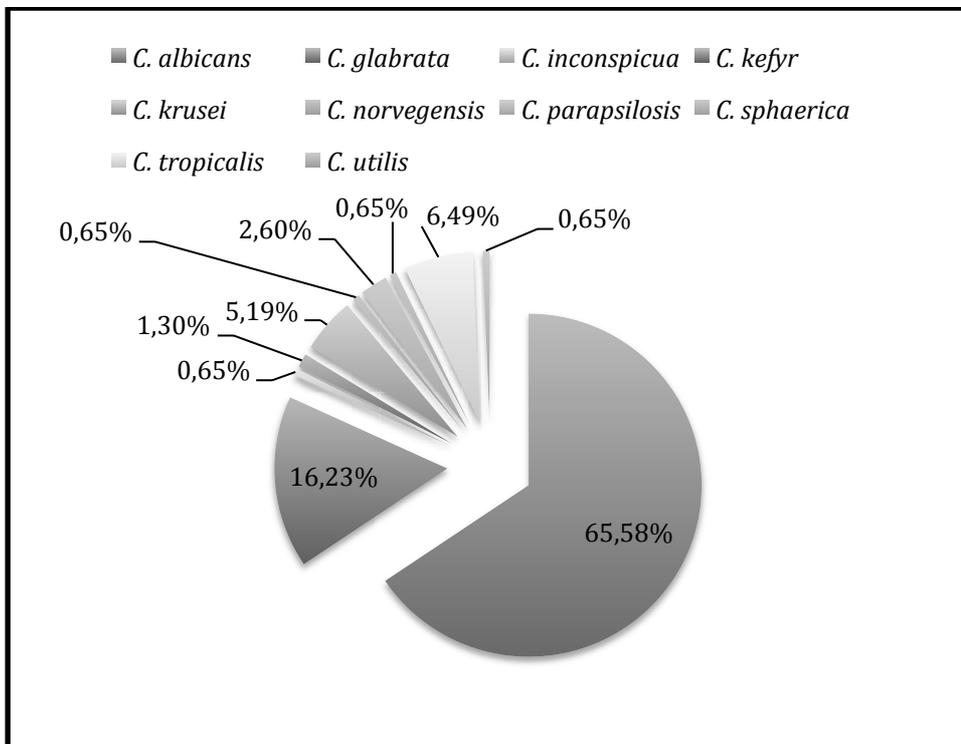


Figure : Distribution des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2006 (n=154)

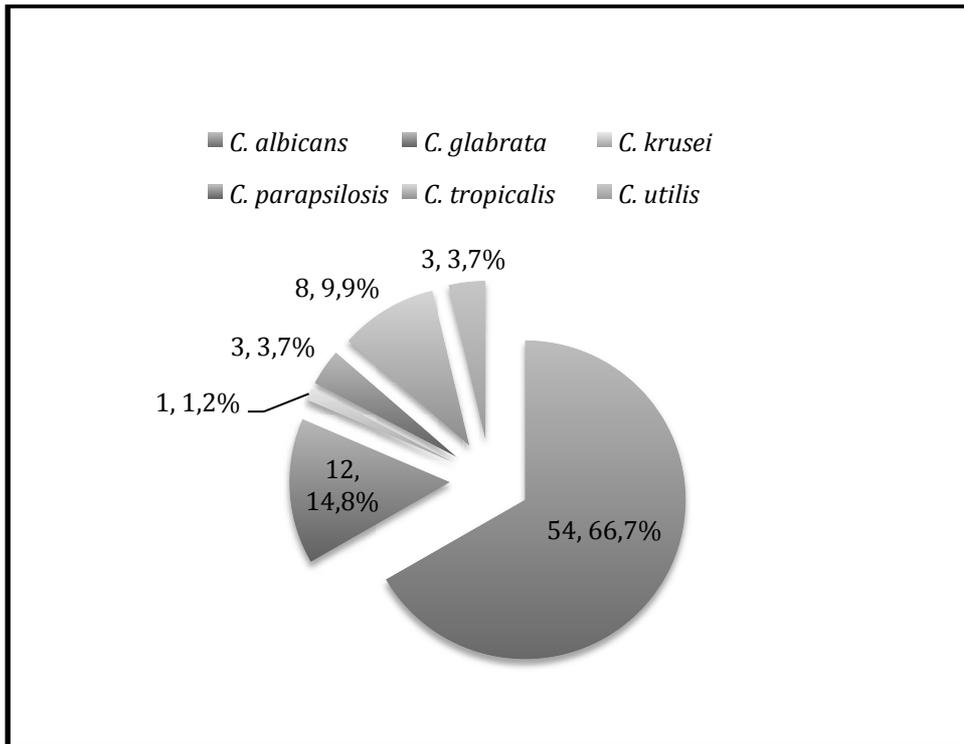


Figure : Distribution des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2005 (n=81)

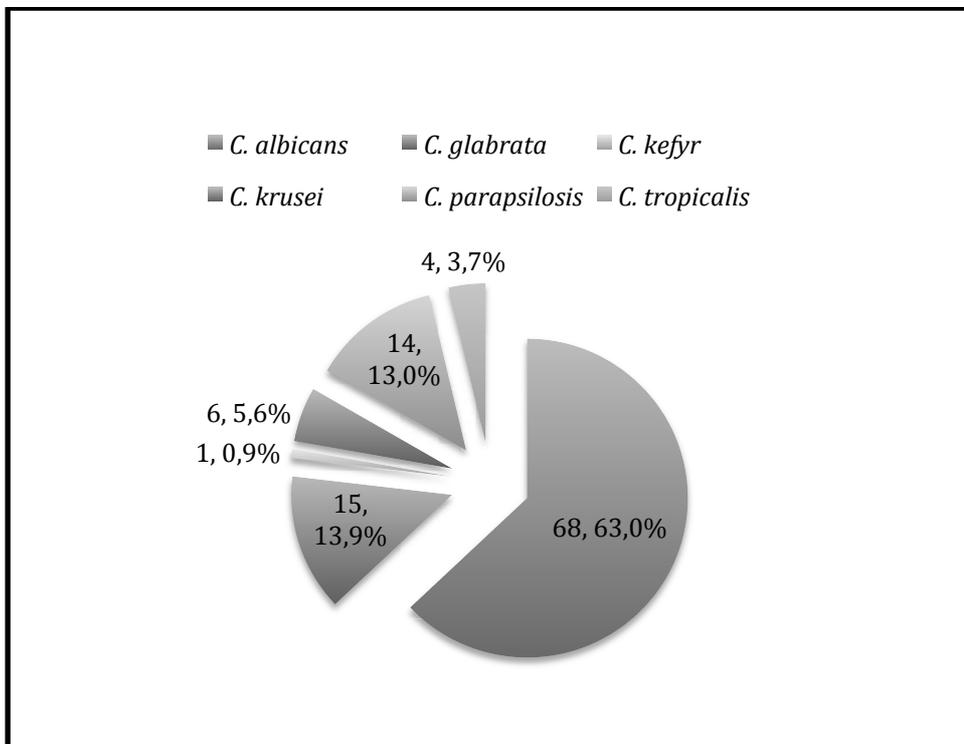


Figure : Distribution des espèces de *Candida* retrouvées dans les prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2004 (n=108)

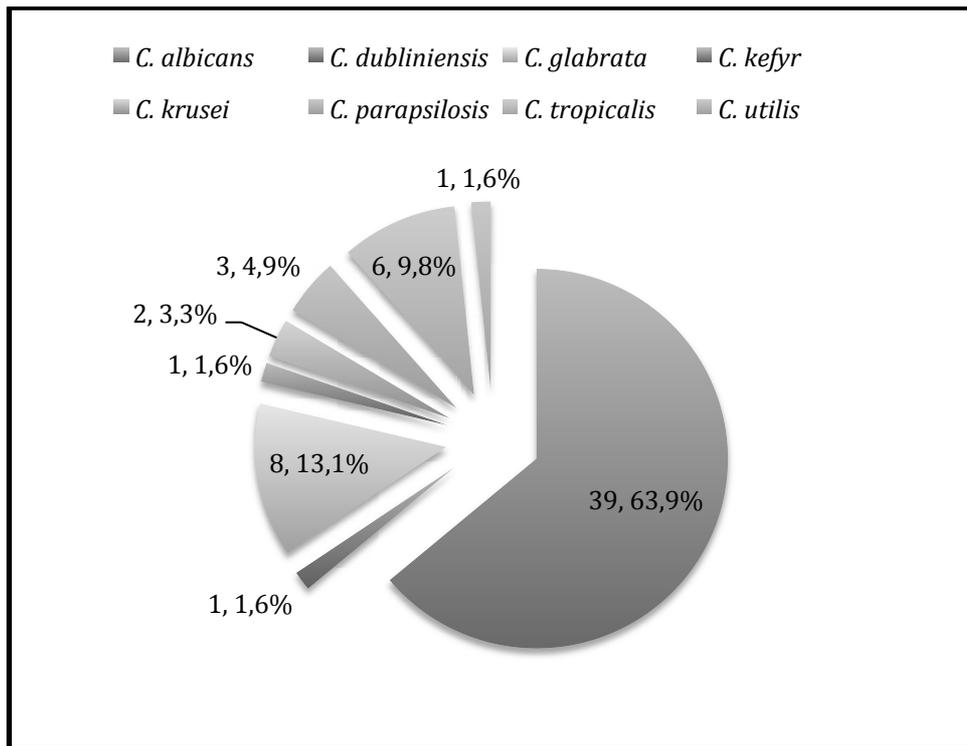


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Rouen en 2014 (n=61)

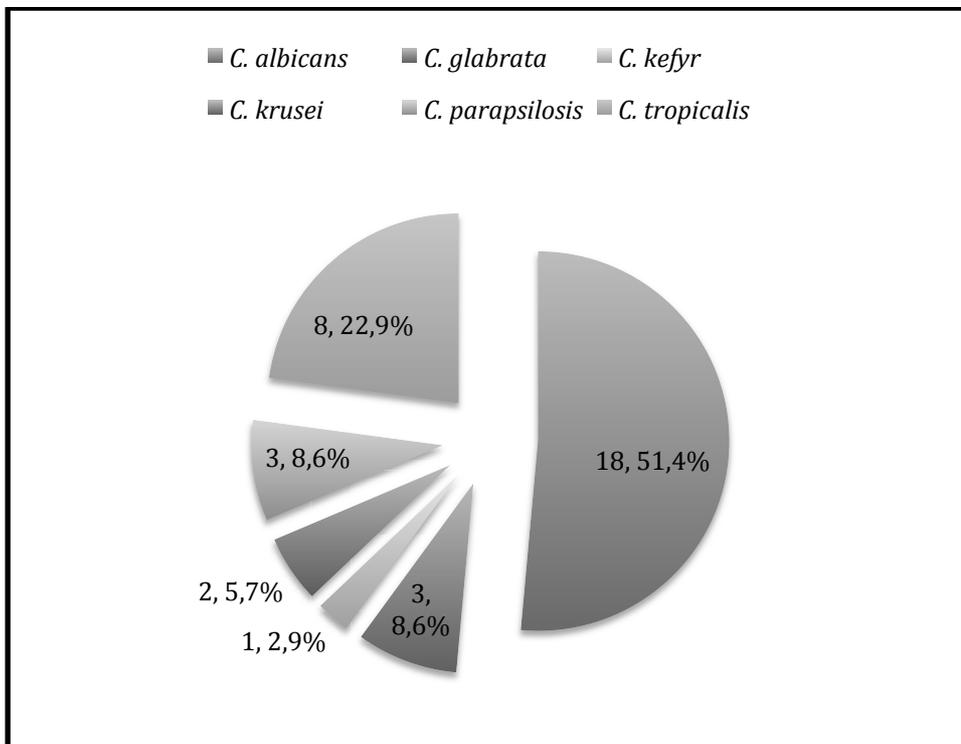


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service de Réanimation Chirurgicale du CHU de Rouen en 2014 (n=35)

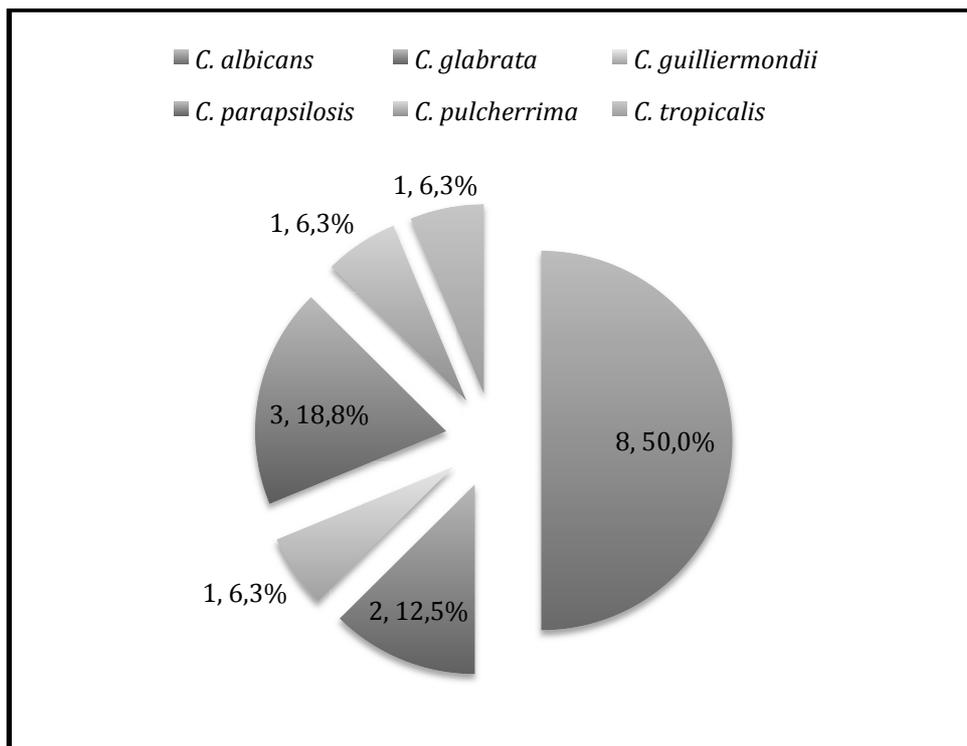


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service de Réanimation Médicale du CHU de Rouen en 2014 (n=16)

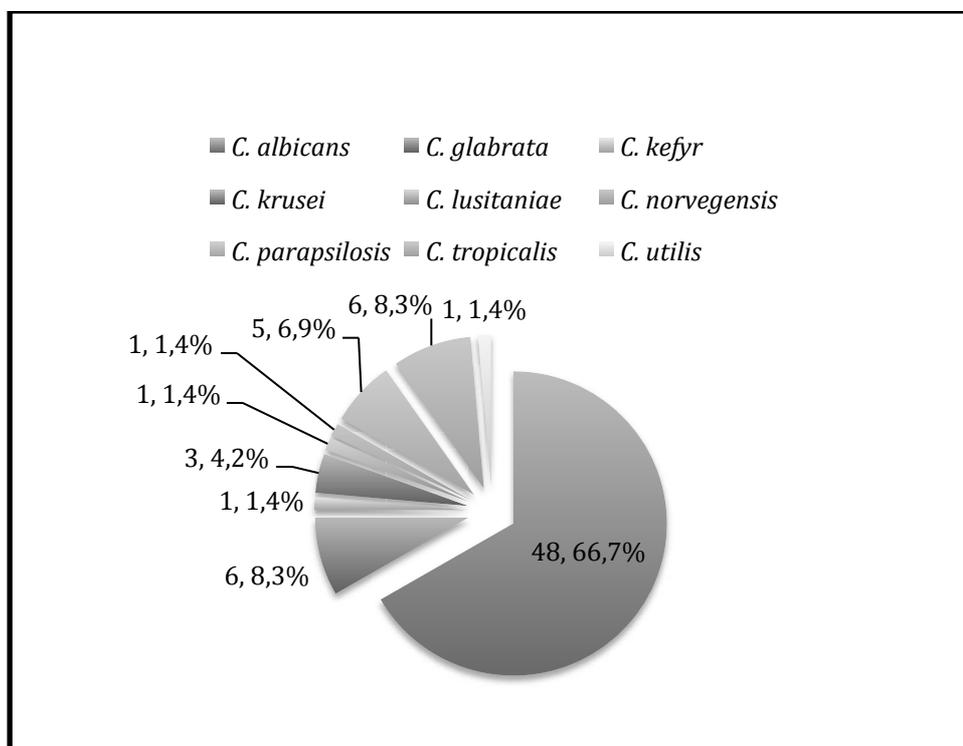


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Rouen en 2013 (n=72)

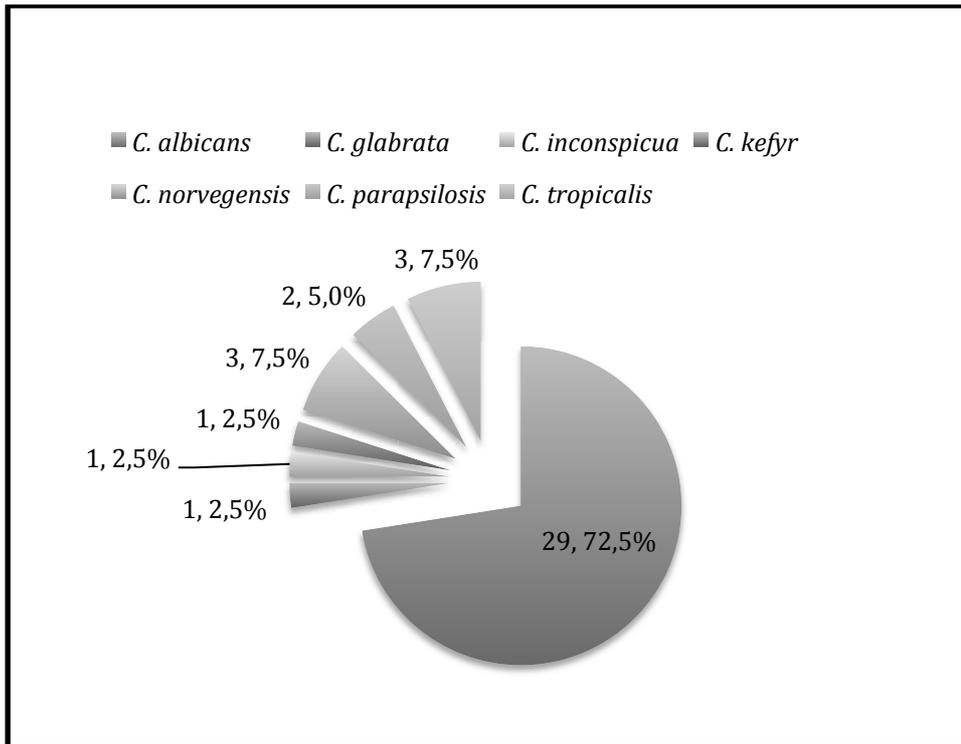


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service de Réanimation Chirurgicale du CHU de Rouen en 2013 (n=40)

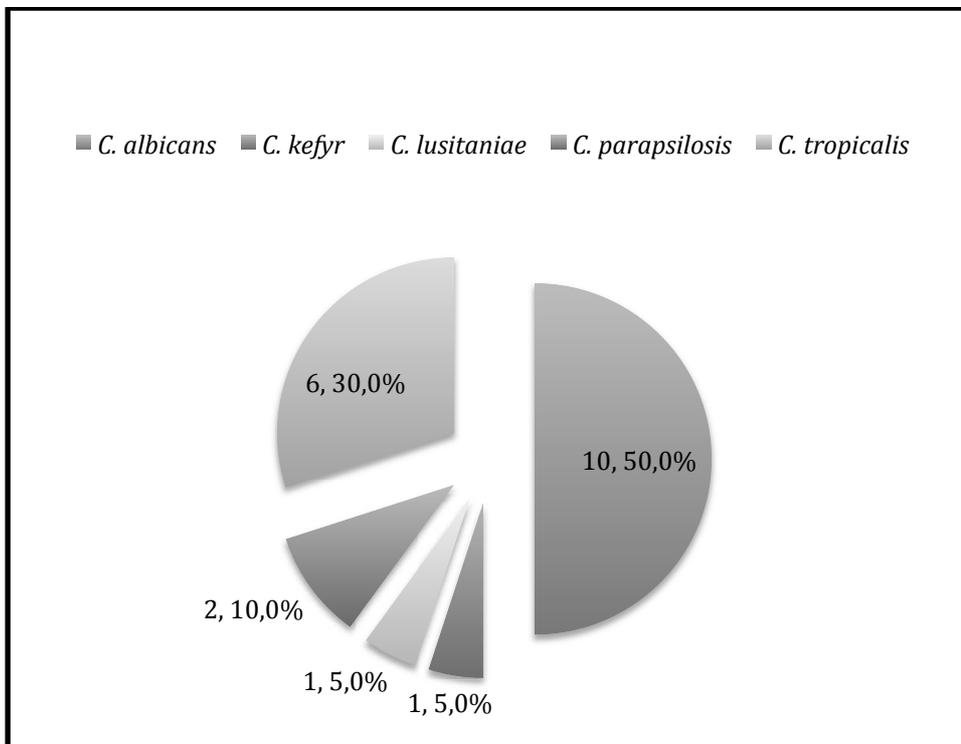


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service de Réanimation Médicale du CHU de Rouen en 2013 (n=20)

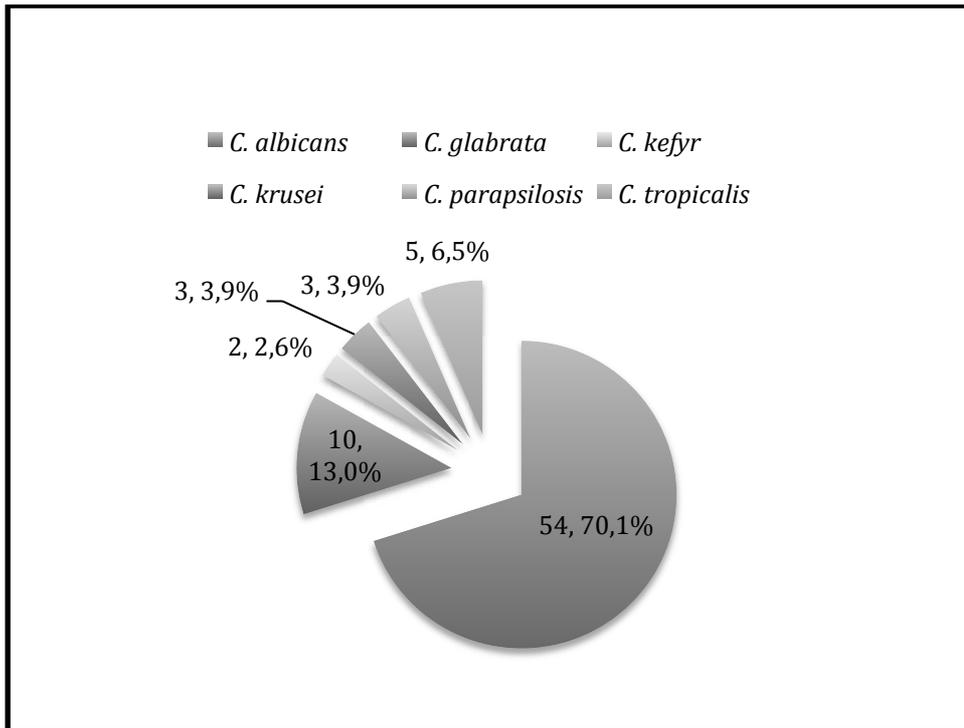


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Rouen en 2012 (n=77)

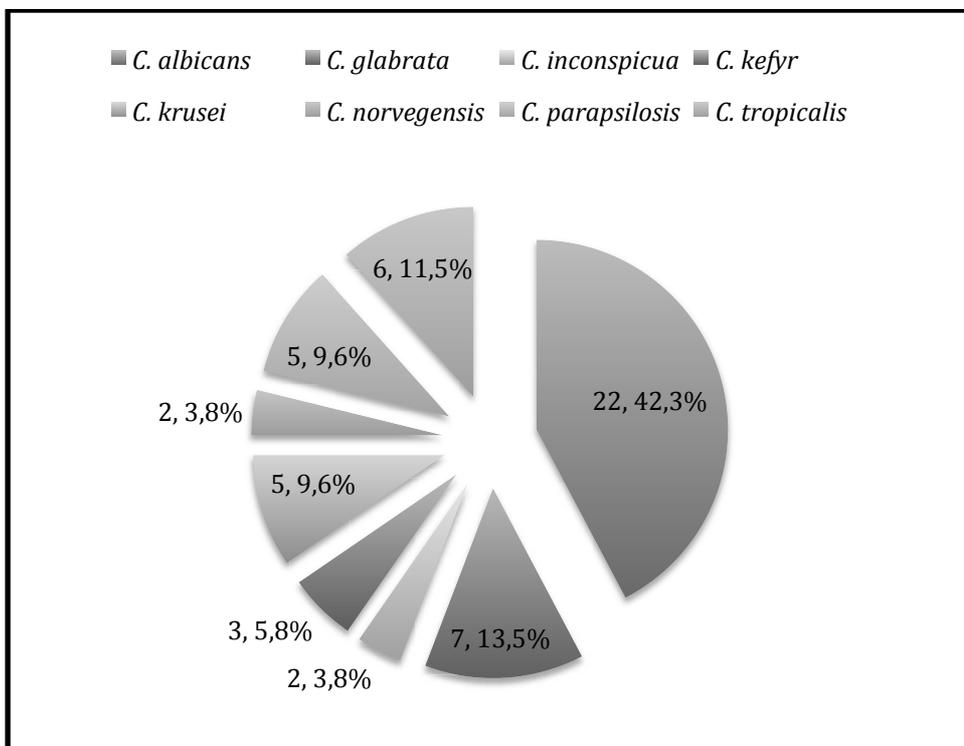


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service de Réanimation Chirurgicale du CHU de Rouen en 2012 (n=52)

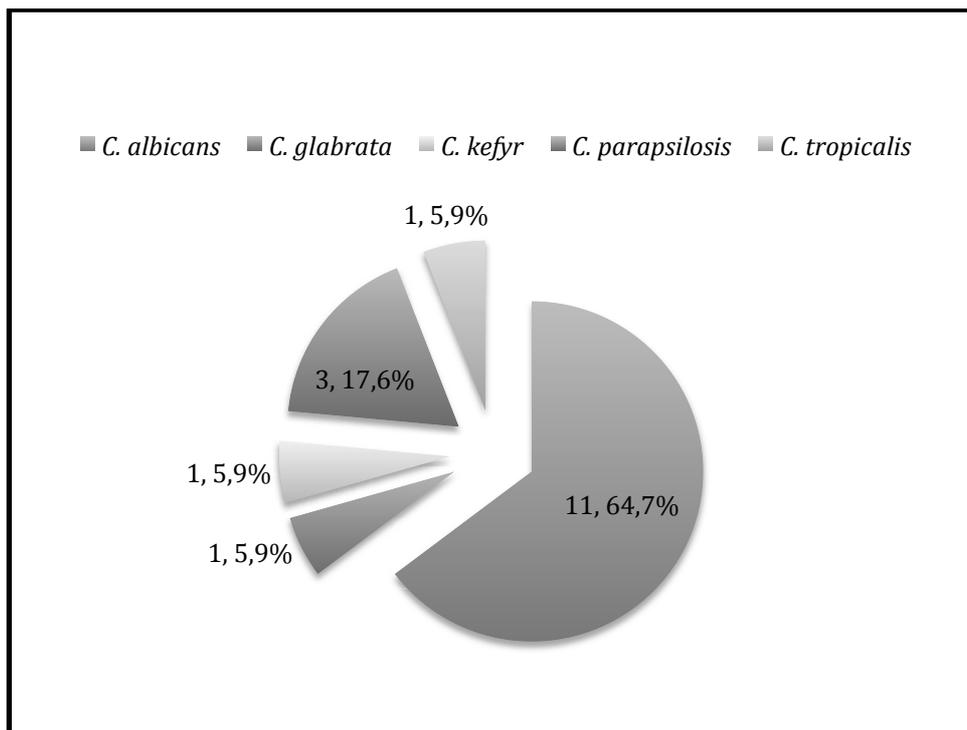


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service de Réanimation Médicale du CHU de Rouen en 2012 (n=17)

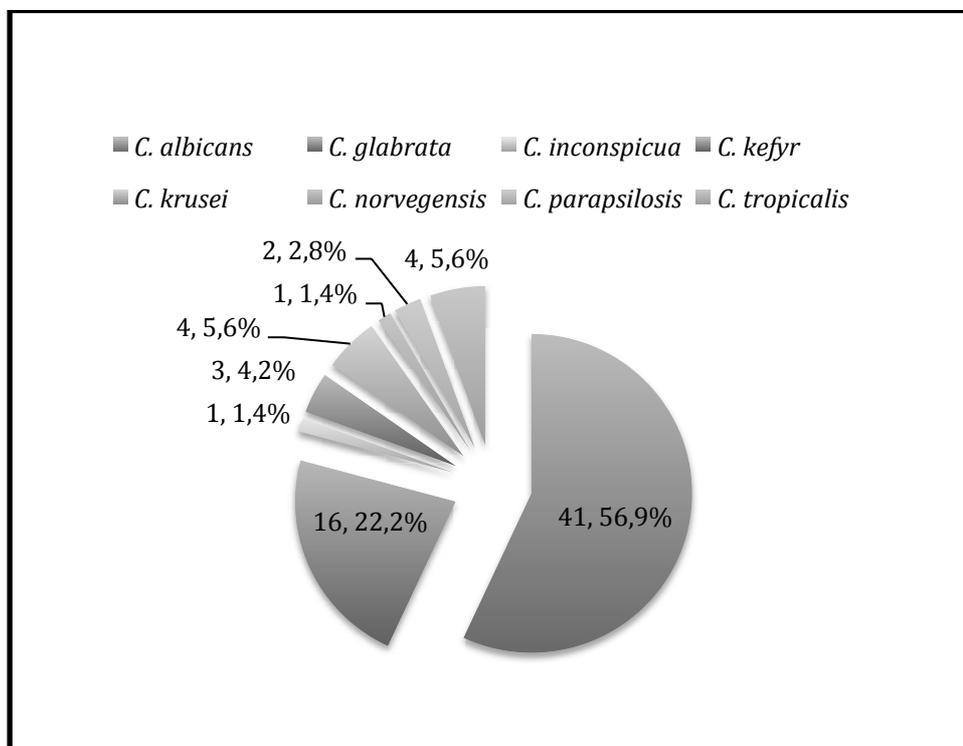


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Rouen en 2011 (n=72)

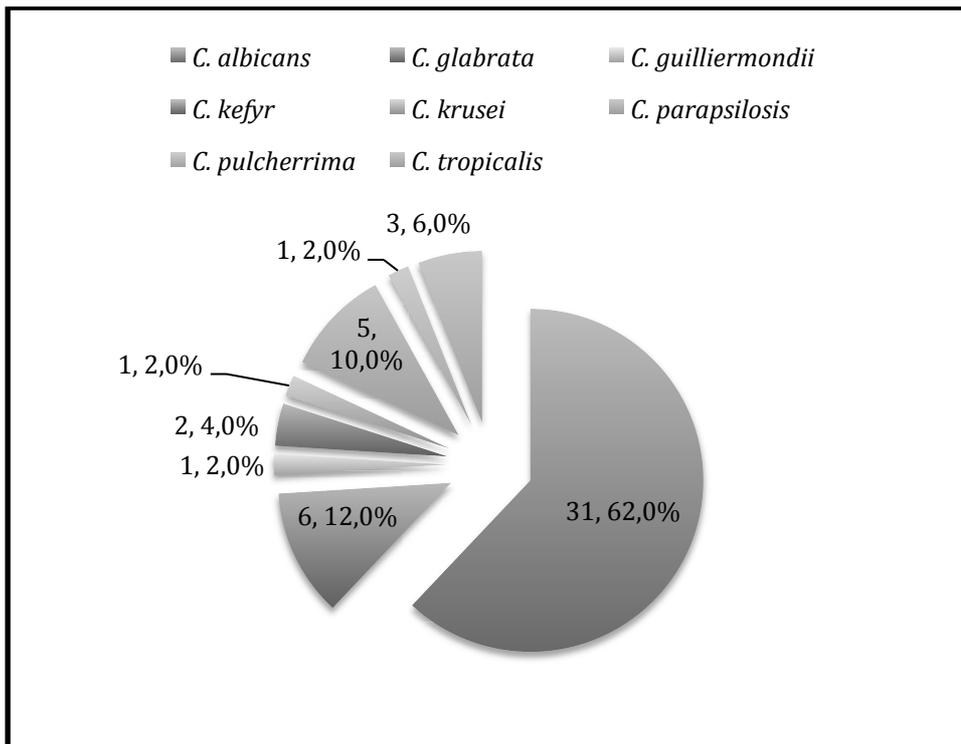


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans service de Réanimation Chirurgicale du CHU de Rouen en 2011 (n=50)

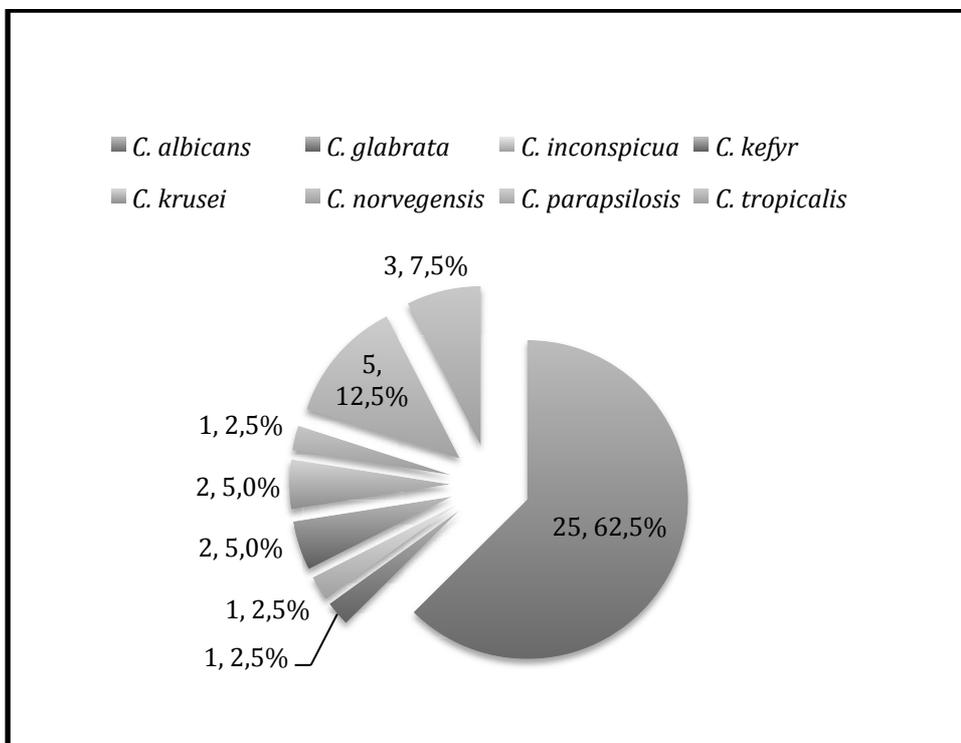


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service de Réanimation Médicale du CHU de Rouen en 2011 (n=40)

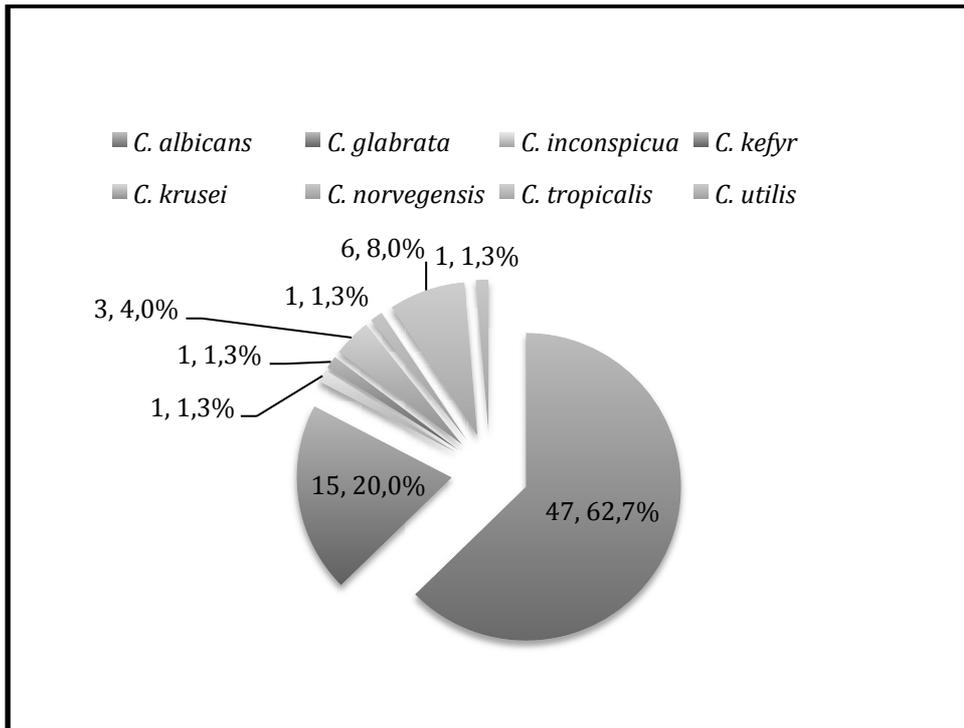


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Rouen en 2010 (n=74)

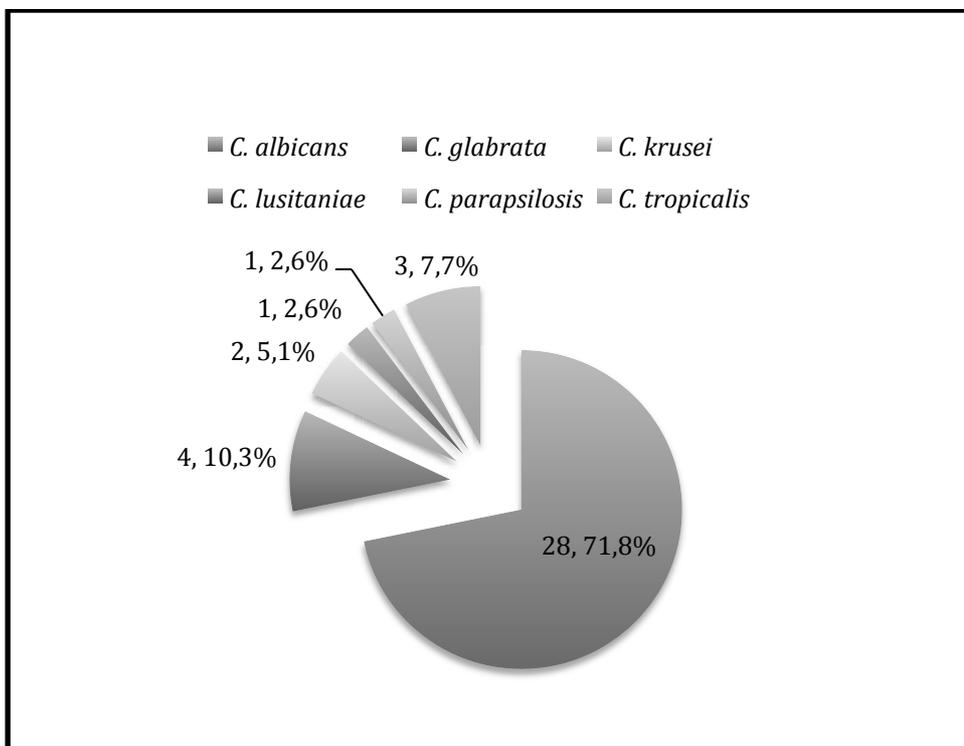


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service de Réanimation Chirurgicale du CHU de Rouen en 2010 (n=39)

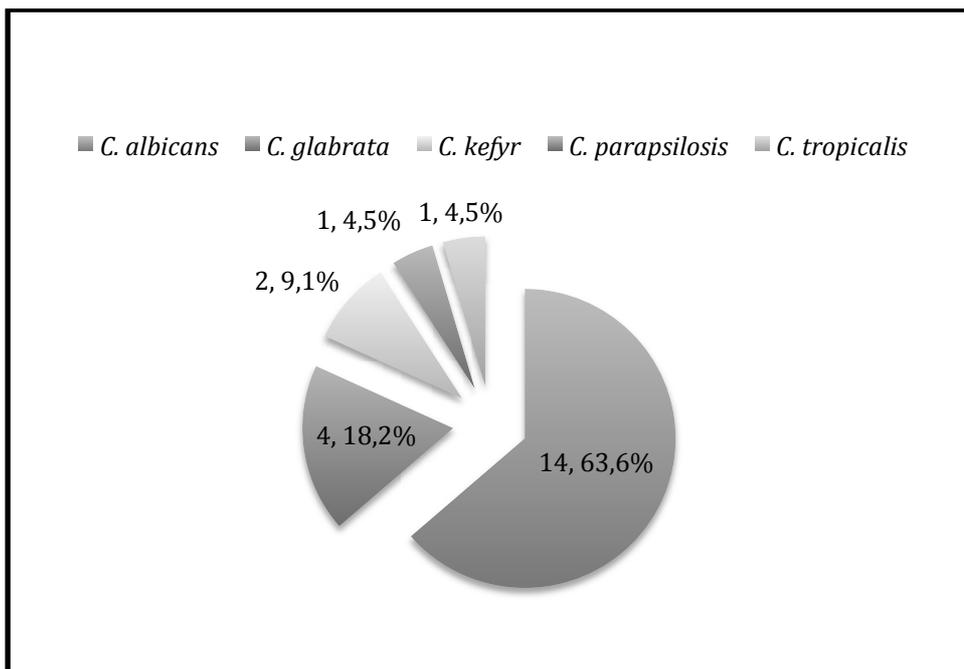


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service de Réanimation Médicale du CHU de Rouen en 2010 (n=22)

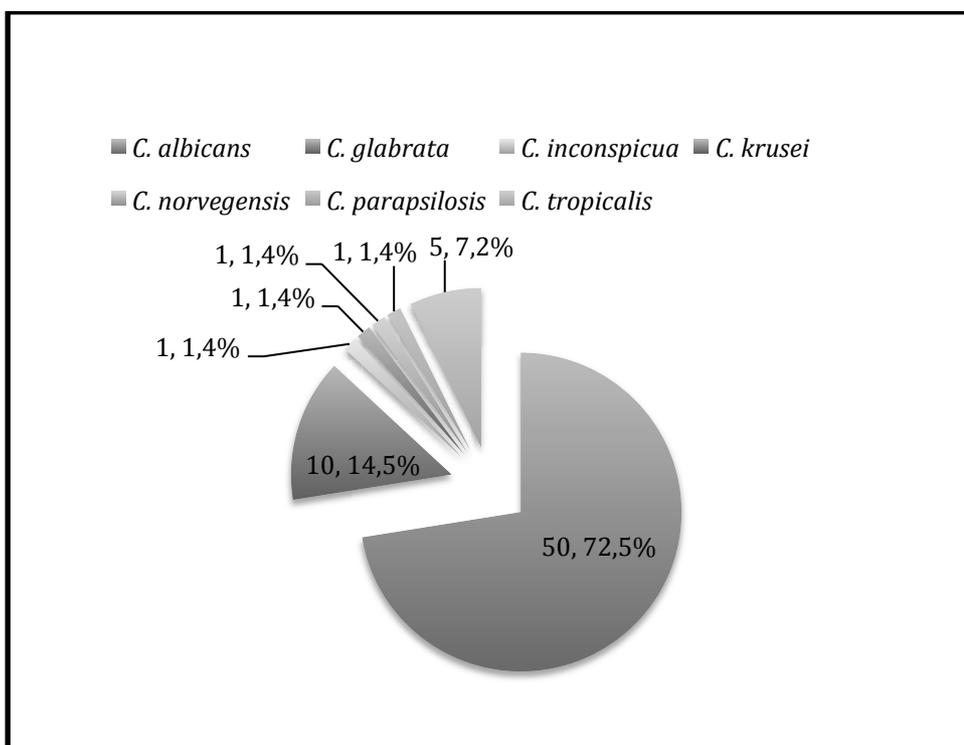


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Rouen en 2009 (n=69)

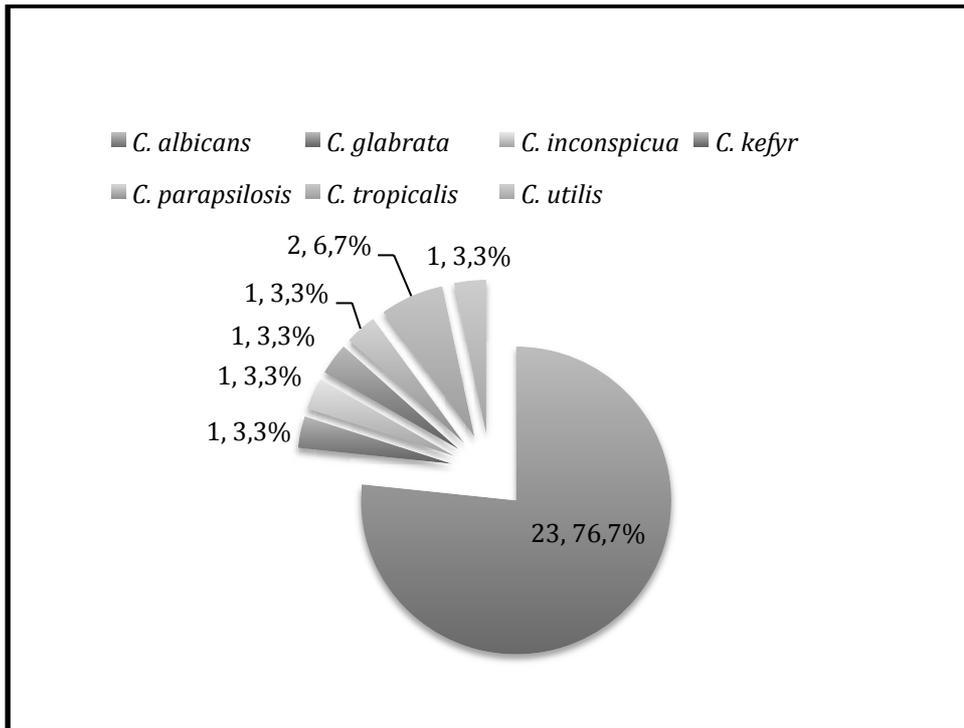


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service de Réanimation Chirurgicale du CHU de Rouen en 2009 (n=30)

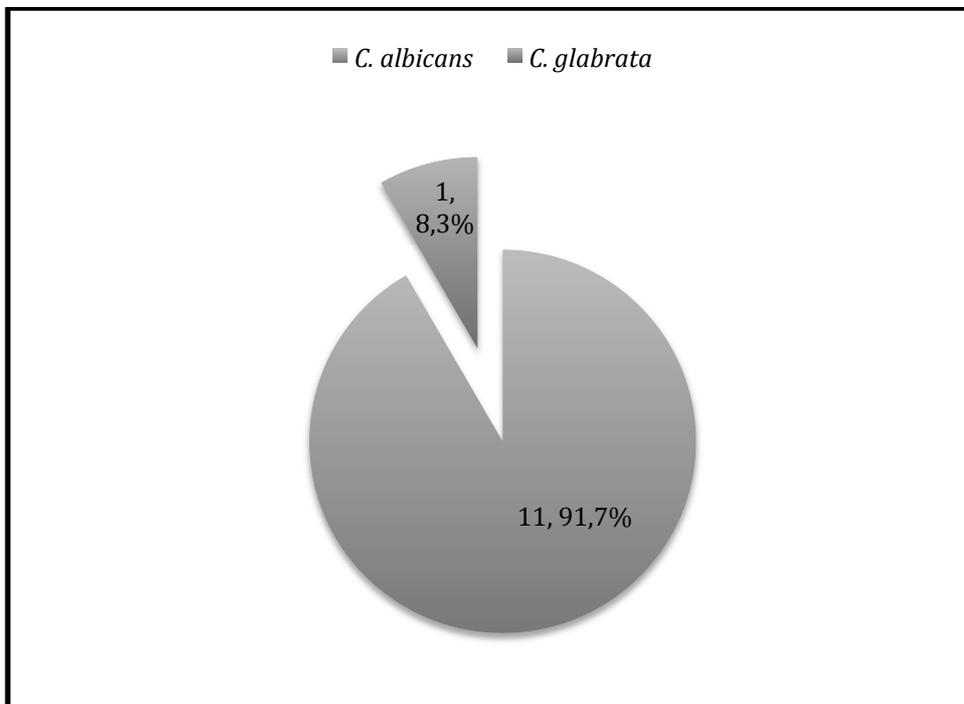


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service de Réanimation Médicale du CHU de Rouen en 2009 (n=12)

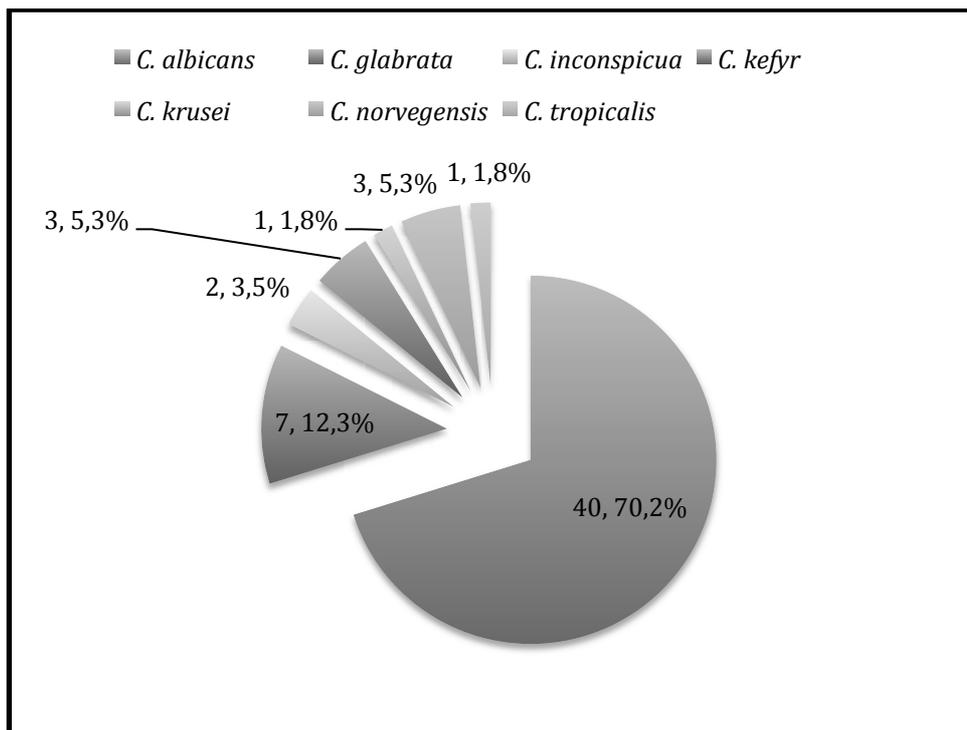


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Rouen en 2008 (n=57)

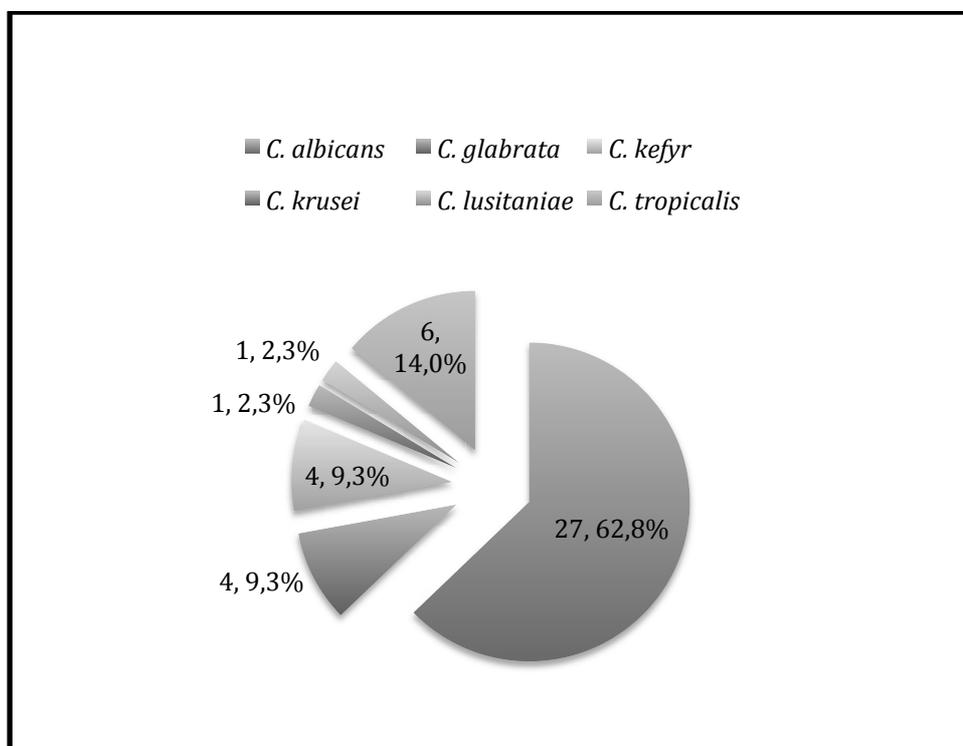


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service de Réanimation Chirurgicale du CHU de Rouen en 2008 (n=43)

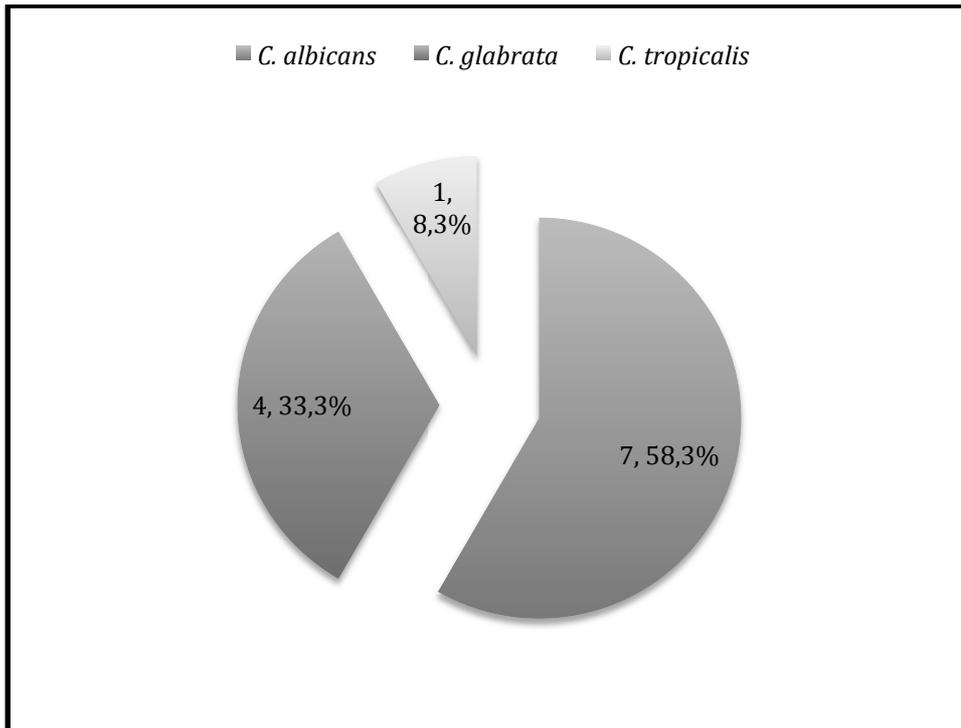


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service de Réanimation Médicale du CHU de Rouen en 2008 (n=12)

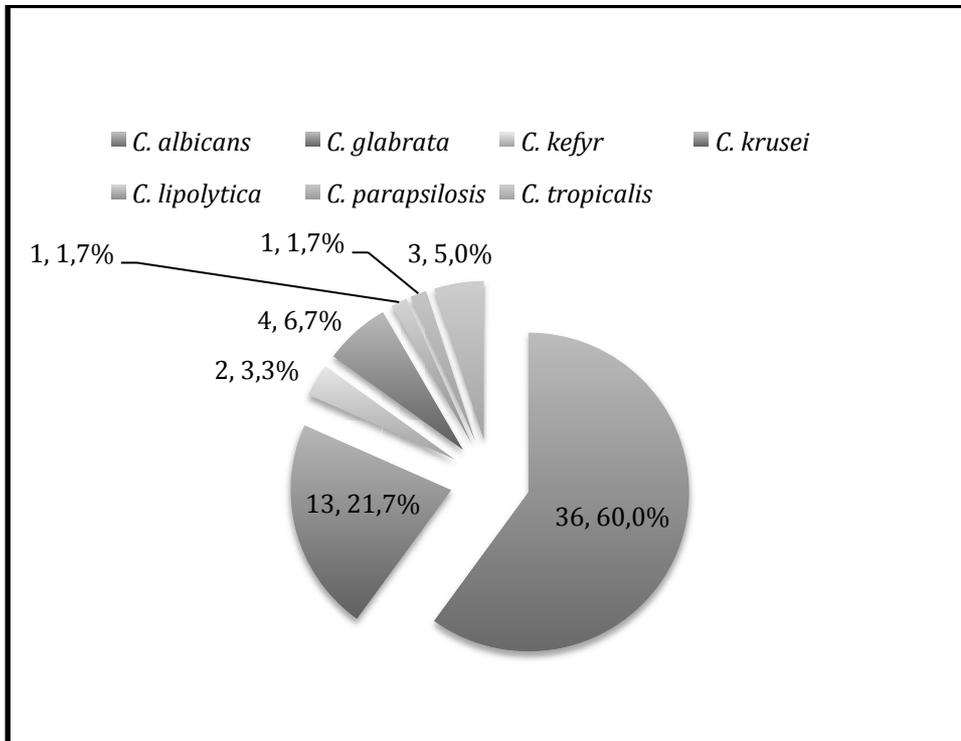


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Rouen en 2007 (n=60)

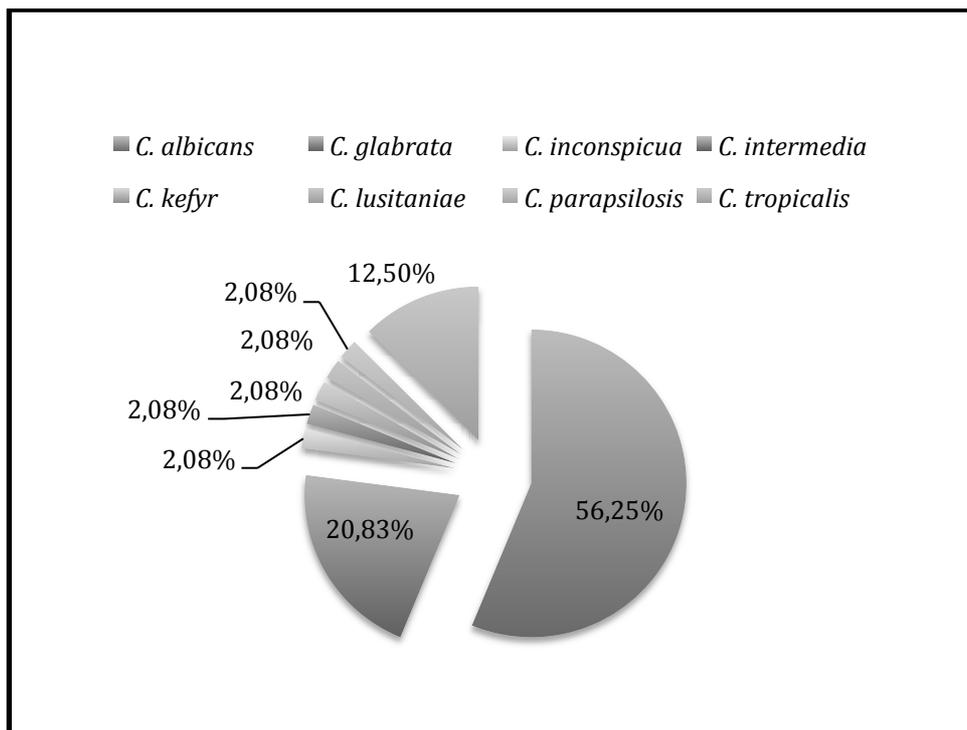


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service de Réanimation Chirurgicale du CHU de Rouen en 2007 (n=48)

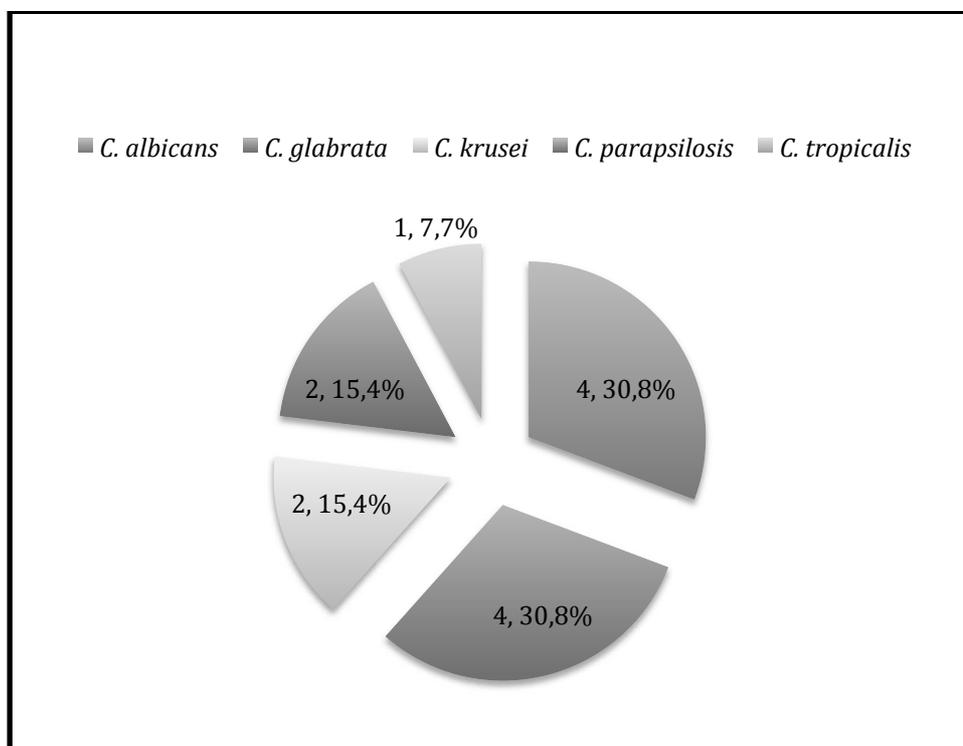


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service de Réanimation Médicale du CHU de Rouen en 2007 (n=13)

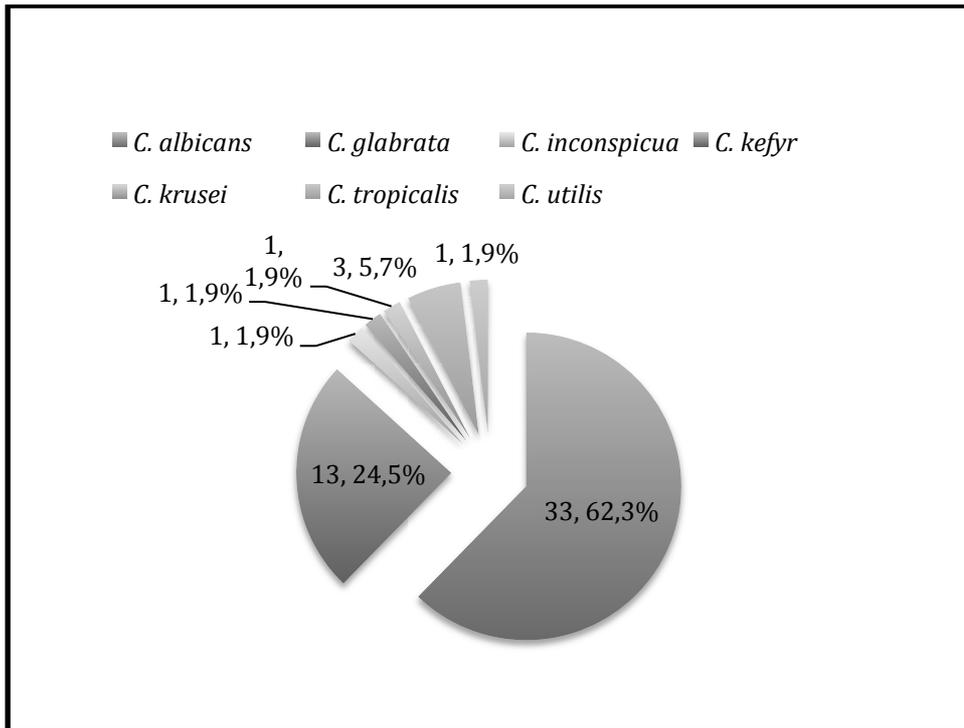


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Rouen en 2006 (n=53)

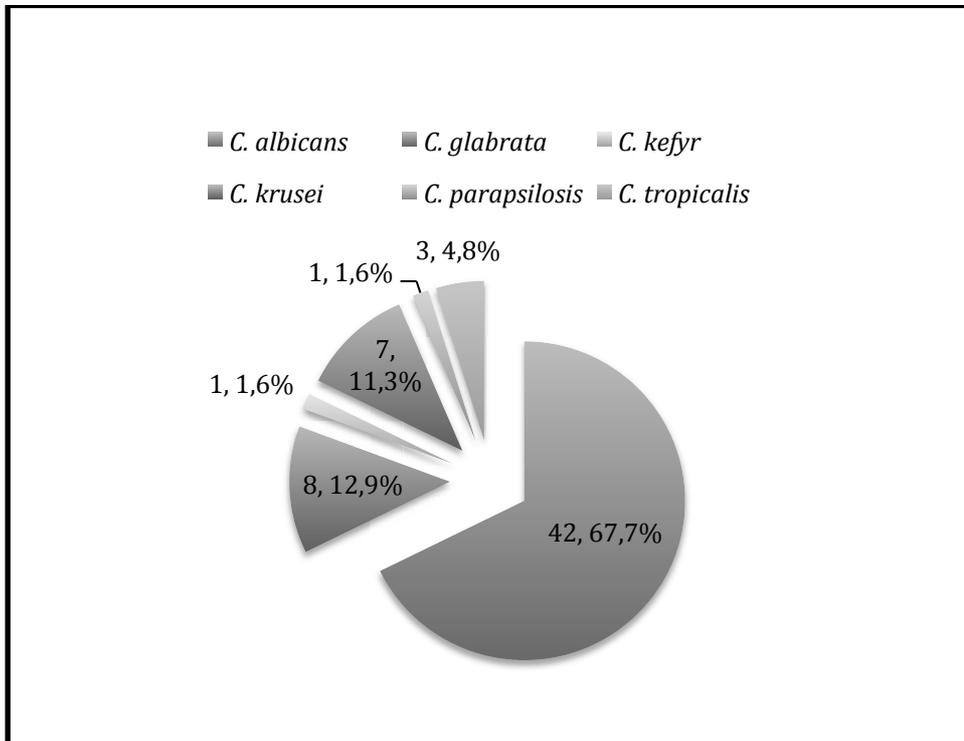


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service de Réanimation Chirurgicale du CHU de Rouen en 2006 (n=62)

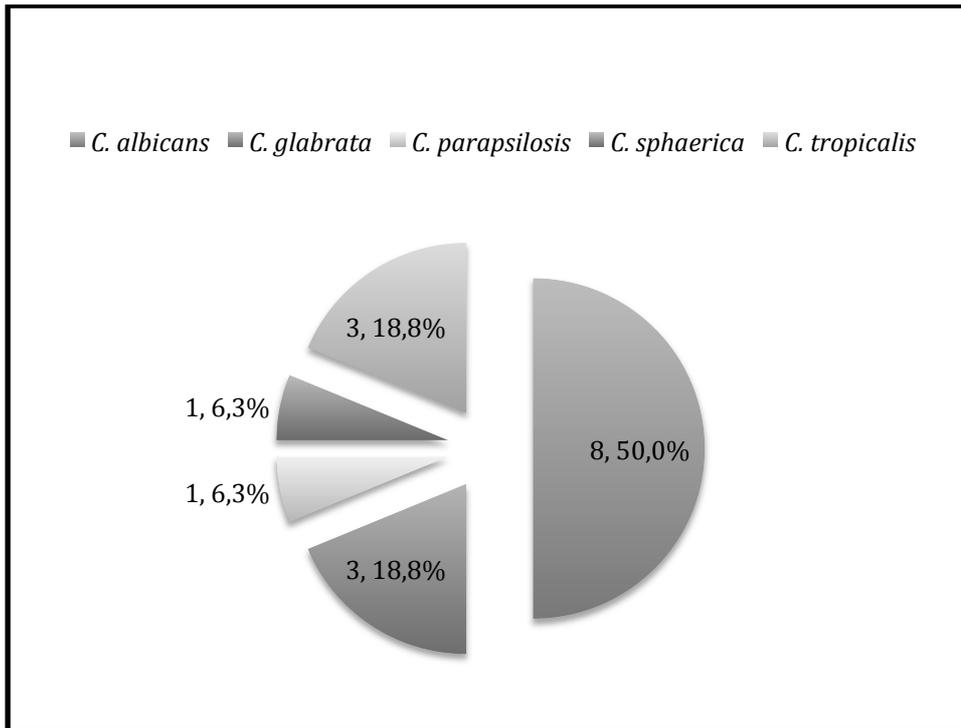


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service de Réanimation Médicale du CHU de Rouen en 2006 (n =16)

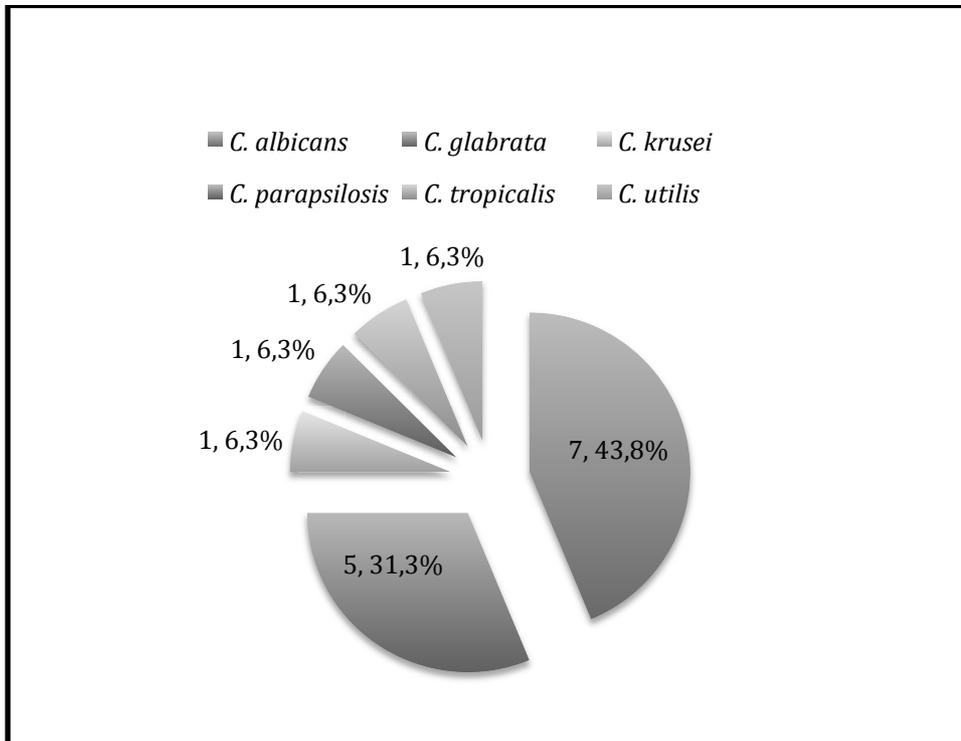


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Rouen en 2005 (n=16)

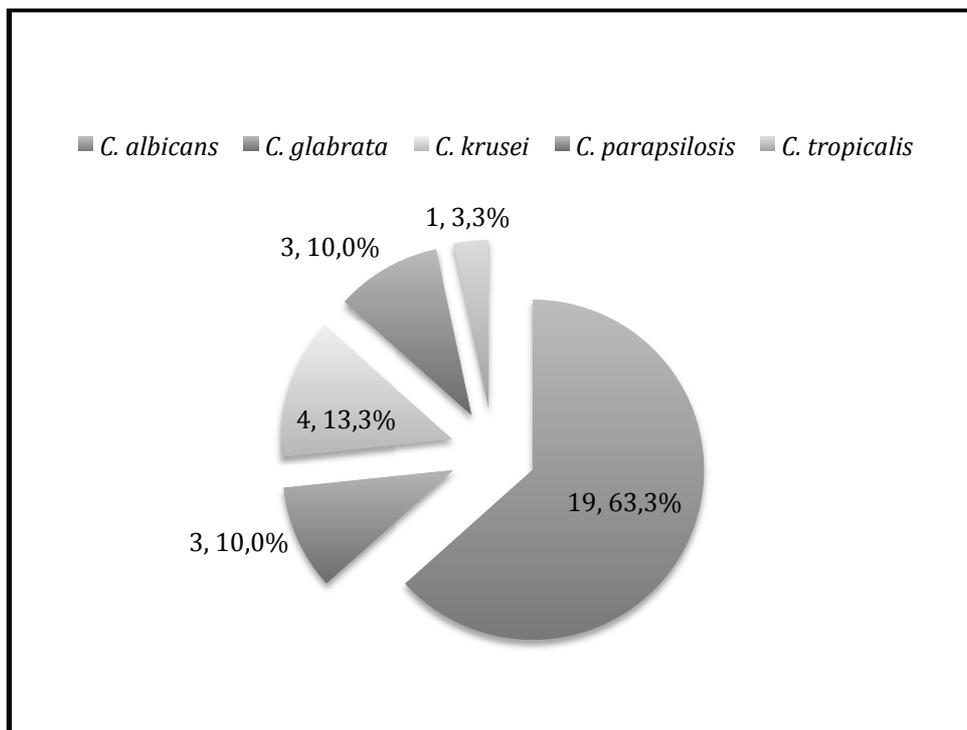


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Rouen en 2004 (n=30)

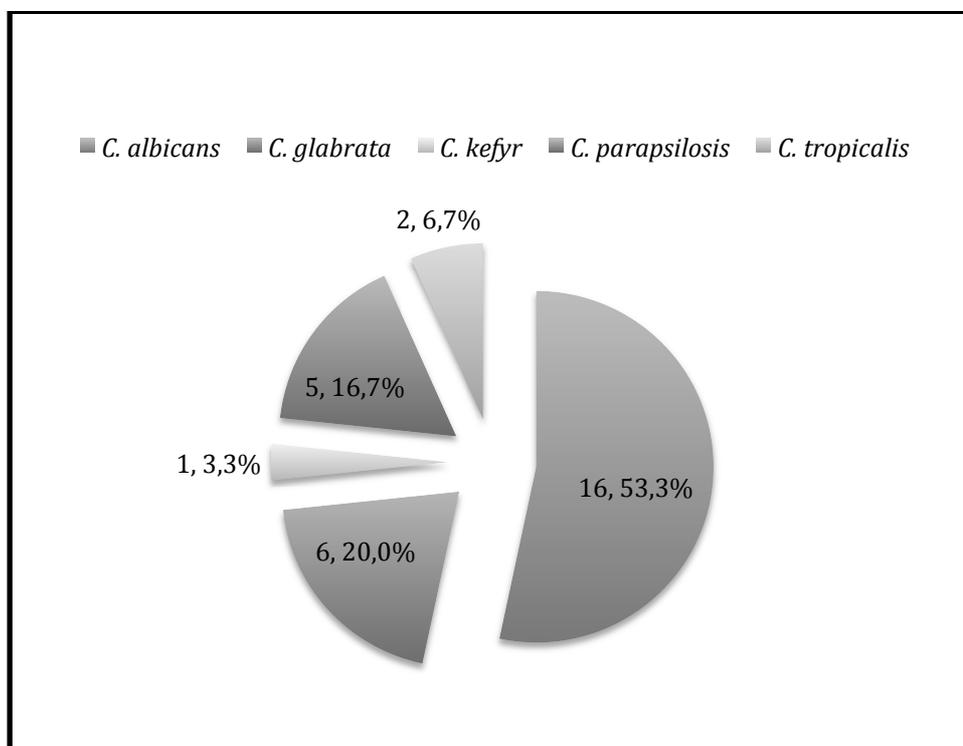


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service de Réanimation Chirurgicale du CHU de Rouen en 2004 (n=30)

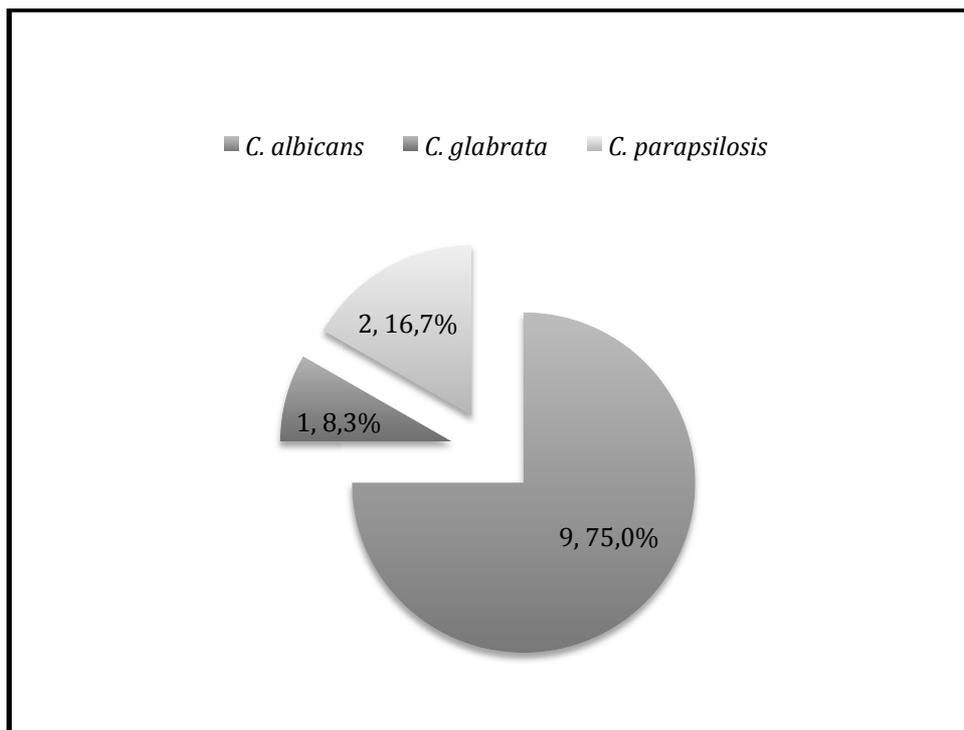


Figure : Répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans des prélèvements profonds dans le service de Réanimation Médicale du CHU de Rouen en 2004 (n=12)

Tableau : Fréquence (%) des résistances des isolats de *Candida* issus de prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2011

| Espèces (n)/Antifongiques | Fluconazole | Itraconazole | Voriconazole | Posaconazole | Amphotéricine B | 5-Fluorocytosine | Caspofungine |
|---------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|------------------|--------------|
| <i>C. albicans</i> | 0 (64) | PI | 3,45 (58) | | 0 (35) | ND | Note1 |
| <i>C. glabrata</i> | 0 (12) | PI | PI | PI | 0 (9) | ND | Note1 |
| <i>C. parapsilosis</i> | 0 (7) | PI | 0 (6) | | 0 (4) | ND | Note1 |
| <i>C. tropicalis</i> | 0 (9) | PI | 0 (9) | | 0 (7) | ND | Note1 |

ND=Non Déterminé
 Note1 : EUCAST non déterminé
 PI=Preuve Insuffisante pour déterminer le *breakpoint*

Tableau : Fréquence (%) des résistances des isolats de *Candida* issus de prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2010

| Espèces (n)/Antifongiques | Fluconazole | Itraconazole | Voriconazole | Posaconazole | Amphotéricine B | 5-Fluorocytosine | Caspofungine |
|---------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|------------------|--------------|
| <i>C. albicans</i> | 0 (49) | PI | 0 (47) | | 3,85 (26) | ND | Note1 |
| <i>C. glabrata</i> | 0 (18) | PI | PI | PI | 0 (10) | ND | Note1 |
| <i>C. parapsilosis</i> | 0 (8) | PI | 0 (7) | | 0 (4) | ND | Note1 |
| <i>C. tropicalis</i> | 0 (6) | PI | 0 (6) | | 0 (3) | ND | Note1 |

ND=Non Déterminé
 Note1 : EUCAST non déterminé
 PI=Preuve Insuffisante pour déterminer le *breakpoint*

Tableau : Fréquence (%) des résistances des isolats de *Candida* issus de prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2009

| Espèces (n)/Antifongiques | Fluconazole | Itraconazole | Voriconazole | Posaconazole | Amphotéricine B | 5-Fluorocytosine | Caspofungine |
|---------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|------------------|--------------|
| <i>C. albicans</i> | 0 (40) | PI | 0 (38) | | 0 (26) | ND | Note1 |
| <i>C. glabrata</i> | 0 (11) | PI | PI | PI | 12,5 (8) | ND | Note1 |
| <i>C. parapsilosis</i> | 0 (5) | PI | 0 (5) | 0 (3) | 0 (4) | ND | Note1 |
| <i>C. tropicalis</i> | 0 (6) | PI | 0 (6) | | 0 (5) | ND | Note1 |

ND=Non Déterminé
 Note1 : EUCAST non déterminé
 PI=Preuve Insuffisante pour déterminer le *breakpoint*

Tableau : Fréquence (%) des résistances des isolats de *Candida* issus de prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2005

| Espèces (n)/Antifongiques | Fluconazole | Itraconazole | Voriconazole | Posaconazole | Amphotéricine B | 5-Fluorocytosine | Caspofungine |
|---------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|------------------|--------------|
| <i>C. albicans</i> | 0 (25) | PI | 9,52 (21) | | 3,85 (26) | ND | Note1 |
| <i>C. glabrata</i> | 0 (7) | PI | PI | PI | 0 (3) | ND | Note1 |
| <i>C. parapsilosis</i> | | PI | | | | ND | Note1 |
| <i>C. tropicalis</i> | 0 (8) | PI | 0 (3) | | 0 (6) | ND | Note1 |

ND=Non Déterminé
 Note1 : EUCAST non déterminé
 PI=Preuve Insuffisante pour déterminer le *breakpoint*

Tableau : Fréquence (%) des résistances des isolats de *Candida* issus de prélèvements profonds au CHU de Rouen, tous services confondus, en 2004

| Espèces (n)/Antifongiques | Fluconazole | Itraconazole | Voriconazole | Posaconazole | Amphotéricine B | 5-Fluorocytosine | Caspofungine |
|---------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|------------------|--------------|
| <i>C. albicans</i> | 0 (21) | PI | 6,25 (16) | | | ND | Note1 |
| <i>C. glabrata</i> | 0 (10) | PI | PI | PI | | ND | Note1 |
| <i>C. parapsilosis</i> | 0 (7) | PI | 0 (7) | | | ND | Note1 |
| <i>C. tropicalis</i> | | PI | | | | ND | Note1 |

ND=Non Déterminé
 Note1 : EUCAST non déterminé
 PI=Preuve Insuffisante pour déterminer le *breakpoint*

SERMENT DE GALIEN

Je jure 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.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



CARAES Nicolas

Epidémiologies des candidoses profondes au Centre Hospitalier Universitaire de Rouen

Th. D. Pharm., Rouen, 2016, 200 p.

RESUME

Les levures du genre *Candida* peuvent provoquer des infections superficielles touchant les muqueuses et la peau, ainsi que des infections profondes touchant les viscères, se limitant à un organe ou disséminant à travers l'organisme. Parmi les 200 espèces de *Candida* connues, une vingtaine seulement est responsable d'infections humaines.

La pathogénicité des candidoses profondes relèvent de deux mécanismes dont un est endogène et l'autre exogène. Une candidose profonde peut être provoquée par des levures extérieures à l'organisme, apportées par exemple par des solutés injectables, des dispositifs médicaux ou implantables ou encore par les mains du personnel soignant. Elle peut aussi être consécutive au passage vers le sang et les organes profonds de levures ayant colonisé des sites digestifs et/ou génito-urinaires. Cette atteinte est favorisée par la fragilisation des muqueuses après les chimiothérapies, les traitements antibiotiques prolongés, les corticothérapies, les chirurgies digestives lourdes, les neutropénies ...

Il a été réalisé une étude portant sur l'épidémiologie des candidoses profondes au Centre Hospitalier Universitaire de Rouen regroupant, sur 10 ans, dans un premier temps l'ensemble des services, puis dans un second temps le service d'Hépatogastroentérologie, de Réanimation Chirurgicale et de Réanimation Médicale. Le but étant d'établir le profil épidémiologique, démographique et mycologique des *Candida* spp. responsables de ces infections. Ensuite, les résultats de cette étude ont permis d'analyser l'évolution des résistances sur la durée de l'étude à l'aide des Concentrations Minimales Inhibitrices obtenues lors du diagnostic. A l'aide de ces concentrations, il a été possible de proposer des *breakpoints* épidémiologiques là où l'EUCAST n'en proposait pas. Enfin, ces résultats nous ont permis de comparer cet hôpital aux résultats issus de la littérature.

MOTS CLES : Epidémiologie-*Candida*-Candidoses profondes-*Breakpoints*

JURY

Président : Mr GARGALA Gilles, Maître de Conférences

Membres : Mr FAVENNEC Loïc, Professeur

Mr VEBER Benoît, Professeur

Mr CAILLAUD Michel, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 21 avril 2016