

Candida et Candidoses

I. Définition :

Les candidoses sont des mycoses cosmopolites provoquées par le développement dans les tissus, de levures appartenant au genre *Candida*. Elles peuvent être :

- Superficielles (peau, muqueuses, ongles...), fréquentes et bénignes
- Profondes et graves se développant sur des terrains particuliers avec présence de facteurs favorisants (Infections opportunistes).

II. Epidémiologie :

➤ Agent pathogène :

Classification :

Selon la reproduction sexuée :

- Règne : Fungi (champignons)
- Division : Ascomycotina
- Classe : Ascomycètes
- Ordre : Saccharomycétales
- Famille: Saccharomycetaceae
- Genre : *Candida*

Selon la reproduction asexuée :

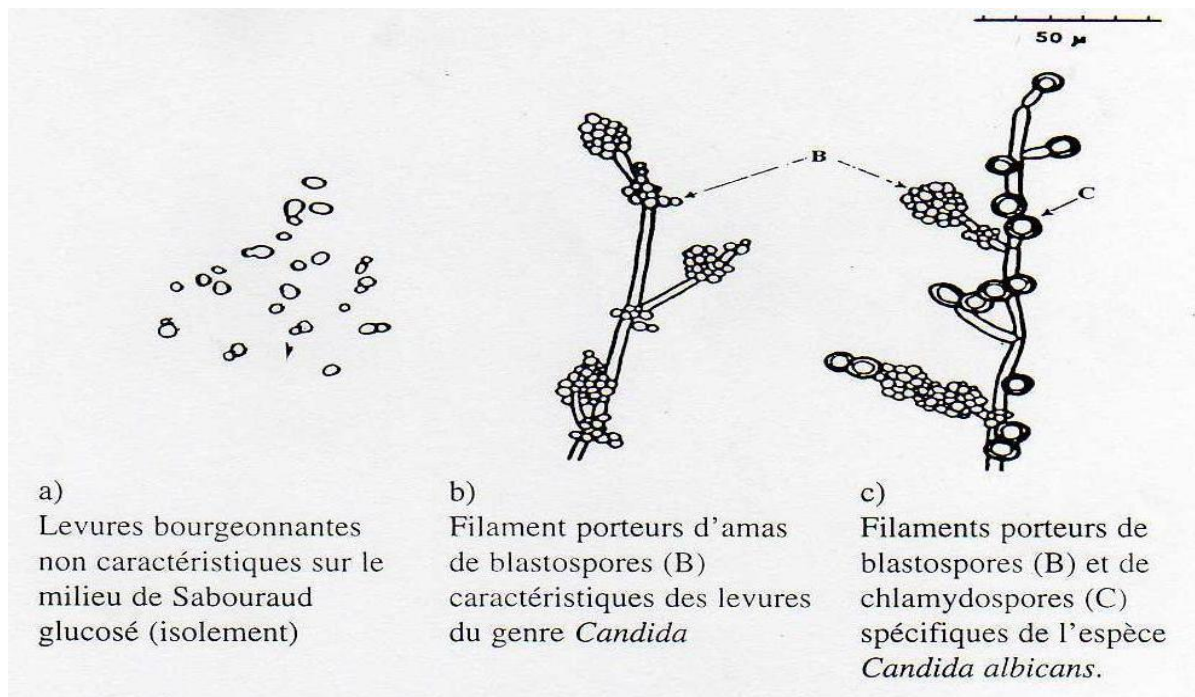
- Règne : Fungi
- Division: Deuteromycotina
- Classe: Blastomycètes
- Ordre: Cryptococcales
- Famille: Cryptococcaeae
- Genre: *Candida*

Plus d'une centaine d'espèces (196) a été décrite, chacune pouvant théoriquement être impliquée en pathologie humaine en cas de rupture de l'équilibre naturel entre Levure et défenses de l'organisme (pathogénicité par opportunisme).

L'espèce encore actuellement le plus souvent identifiée (70 à 80 %) est *Candida albicans*.

Morphologie :

Les levures du genre *Candida* sont des champignons unis - cellulaires (2-4 μ) se reproduisant toutes par bourgeonnements, elles sont non pigmentées et non capsulées. Produisant pour certaines espèces un vraie ou pseudomycélium_ portant des blastospores (*Candida albicans*).



Remarque :

Pseudo mycélium: fausse filamentation due au bourgeonnement de l'extrémité de cellule allongée. Les levures, assemblées bout à bout, simulent un filament mycélien.

Blastospores: spores asexuelles nées par bourgeonnement.

Chlamydospores : sont des spores globuleuses à paroi épaisse mesurant 10 à 15µ toujours terminales ou latérales.

Habitat :

Candida albicans et *Candida glabrata* sont des endosaprophytes naturels du tube digestif et des voies génito-urinaires, *C. tropicalis* est un saprophyte de la nature (sol, eau, céréales).

Certaines espèces ont une origine alimentaire (*C. kefir*, *C. krusei*), d'autres sont également présents dans le tractus uro-génital ou sur la peau (en particulier *C. parapsilosis* et *C. guilliermondii*).

Candida dubliniensis : longtemps confondu avec *C. albicans* et retrouvée (1995), au niveau de la cavité buccale de sujets séro (+) pour le VIH.

C. albicans ne se trouve pas sur la peau dans des conditions normales.

Facteurs favorisants : Responsables du passage de l'état saprophytique à l'état pathogène.

- Des facteurs physiologiques : âge (Nouveau-né, vieillard), grossesse.
- Des facteurs locaux : macération, humidité, traumatismes, transpiration, brûlures
- Contact avec un milieu riche en sucre (pâtisseries...)?
- Des altérations de l'organisme :- Endocrinopathies : diabète...
- Immunodépression : SIDA ; Affections intercurrentes : infection, cancer, ...

-Des facteurs iatrogènes : - Médicaments : antibiotiques, corticoïdes, immunosuppresseurs, Chirurgie digestive et cardiaque

- Transplantation d'organes

- Cathéters intraveineux, prothèses, ...

➤ **Clinique :**

1) Candidoses cutanées et unguéales:

Intertrigo à Candida : Son aspect clinique est évocateur ; il s'agit d'un érythème suintant, lisse, prurigineux, parfois douloureux, débutant au fond du pli habituellement crevassé et recouvert d'un enduit blanchâtre. On distingue :

L'intertrigo des grands plis : il concerne les plis inguinaux, axillaires, abdominaux, sous-mammaires, interfessiers, etc...

La lésion se localise longtemps au fond du pli puis, secondairement, s'étend de part et d'autre du pli, le diagnostic différentiel se posera avec les dermatophyties, les intertrigos candidosiques présentent en général des contours mal limités. Parfois, il existe une collerette plus ou moins squameuse, dont le bord interne est flottant et le bord externe est adhérent à la peau.

L'intertrigo des petits plis :

L'atteinte des mains est plus fréquente (intertrigo interdigito-palmaire), particulièrement chez certaines professions : cuisiniers, ménagères, coiffeuses, etc. dans ce cas la candidose intéresse surtout le 3^{ème} espace, parfois le 2^{ème} et le 4^{ème}, mais rarement le premier.

La lésion peut déborder au dos de la main, et surtout à la paume, où son contour demeure irrégulier, déchiqueté et souligné par une collerette.

Les intertrigos à Candida au niveau des pieds (intertrigo interdigito-plantaires) sont plus rares, favorisés par un climat chaud, le port de chaussures en caoutchouc ou en plastique. Ils sont surtout dus à des dermatophytes (pied d'athlète) et peuvent également s'étendre aux faces plantaires ou dorsales du pied.

Au niveau du dos du pied, l'extension reste en général limitée autour du pli interdigital, gardant un caractère plutôt irritatif, rougeâtre, vernissé.

Au contraire, la face plantaire prend le plus souvent un aspect macéré avec un épiderme épais, blanchâtre, criblé de vésicules.

Le périonyxis et l'onxyxis à Candida

Les onychomycoses à Candida sont fréquentes aux mains. Aux orteils les ongles sont plutôt envahis par les dermatophytes. Le Candida pénètre d'abord le bourrelet péri-unguéal, il provoque un périonyxis (ou paronychie). La lésion se présente comme une tuméfaction tendue, érythémateuse parfois douloureuse, autour de la zone matricielle, à la base de l'ongle. La pression de l'œdème fait sourdre une sérosité, voire du pus. L'évolution est chronique avec des poussées de paronychies alternant avec des périodes de rémissions.

L'onxyxis à Candida est secondaire au périonyxis. L'atteinte siège d'abord à la partie proximale, pour gagner ensuite les bords latéraux et distaux de l'ongle. La tablette unguéale envahie se colore en jaune verdâtre, marron, ou même noir. Parfois, l'évolution peut aboutir à une onycholyse totale.

2) Candidoses des muqueuses :

Le muguet :

Il se caractérise par un enduit crémeux, blanchâtre, parfois pseudomembraneux, localisé sur la langue, les gencives, la face interne des joues, le voile du palais, la luette et le pharynx. Les signes fonctionnels sont une sécheresse, une sensation de goût métallique et de cuisson de la bouche avec dysphagie.

La candidose atrophique : La langue est érythémateuse, luisante et dépapillée, souvent douloureuse. D'allure chronique, cette forme est rencontrée chez le vieillard porteur de prothèse dentaire et chez les sujets infectés par le VIH.

La langue noire vilieuse (ou chevelue) : l'étiologie de cette affection est mal connue, la langue est de couleur noir ou marron avec une hypertrophie ou un allongement des papilles linguales, expliquant le caractère vilieux. La couleur noire serait due à une oxydation ou un caractère chromogène de certaines bactéries qui colonisent la cavité buccale. La surinfection par Candida albicans ou par d'autres levures (C.glabrata) est possible. La mauvaise hygiène buccale, le rôle du tabac, un traitement antibiotique ou l'abus des boissons alcooliques sont évoqués dans la survenue d'une langue vilieuse.

La perlèche : Les commissures labiales sont le siège d'une fissuration douloureuse, suintante, recouverte d'un enduit blanchâtre. La perlèche est généralement associée à des lésions internes de la cavité buccale d'origine candidosique.

La chéilite candidosique : elle intéresse le vermillon des lèvres et évolue souvent sous le mode subaigu ou chronique. Elle se caractérise par un œdème avec desquamation et doit être distinguée des autres chéilites inflammatoires.

La candidose pseudotumorale : observée chez les sujets ayant des lésions cancéreuses de l'oropharynx. Dans cette forme les lésions sont bourgeonnantes, végétantes, situées à la face interne des joues.

La candidose œsophagienne :

Elle se traduit par une dysphagie douloureuse avec pyrosis et sensation de brûlures au passage des aliments. L'œsophagite à Candida est un marqueur de l'infection à VIH, elle survient lorsque les CD4

sont inférieurs à 100/mm³. Elle peut être la première manifestation clinique du sida. Le diagnostic repose sur l'endoscopie, qui révèle des plaques membraneuses, blanc jaunâtres reposant sur une muqueuse très inflammatoire. Le diagnostic mycologique nécessite une biopsie.

Candidose gastro-intestinale :

Elle accompagne généralement une candidose bucco-œsophagienne et peut être indirectement révélée par une diarrhée. Elle intéresse tout l'intestin, de l'estomac au colon. Les lésions prennent l'aspect d'un muguet intestinal avec des ulcérations. Les selles sont abondantes, généralement liquidiennes et habituellement peu ou pas odorantes.

Candidose anale : Elle est souvent associée à un intertrigo des plis interfessier et génito-cruraux, elle se manifeste par un prurit, souvent féroce, avec sensation de brûlures anales au passage des selles.

Candidoses uro-génitales :

Vulvo-vaginite à Candida

La candidose vulvovaginale (CVV) est l'une des plus fréquentes infections gynécologiques de la femme en période d'activité génitale puisque au moins 75% en font au moins un épisode au cours de leur vie. Elle est le plus souvent due à *C. albicans* (80%) et à *C. glabrata* (20%). Les CVV sont hormonodépendantes et surviennent dans la 2^{ème} partie du cycle menstruel et pendant la grossesse (3^{ème} trimestre). Après la ménopause, la prévalence décroît. La prise d'antibiotiques à large spectre et le diabète mal contrôlé sont des facteurs favorisants.

Les signes cliniques sont peu spécifiques, les plus évocateurs sont des leucorrhées d'abondance variable, blanchâtres, grumeleuses en « lait caillé ». Le prurit et les brûlures vulvaires sont intenses et pratiquement constants. Une dysurie et une dyspareunie sont souvent signalées. L'examen clinique peut retrouver un érythème et un œdème de la vulve avec un enduit blanchâtre recouvrant la muqueuse. La diffusion de l'érythème à l'aîne et au pli interfessier est en faveur de l'étiologie candidosique.

Dans 90% des cas la CVV est d'évolution favorable, elle peut être compliquée, sévère et récidivante dans 10% des cas.

La candidose vaginale ne doit plus être considérée comme une maladie sexuellement transmissible, le rôle d'un dysfonctionnement hormonal ou immunitaire a été plusieurs fois remarqué

Balanite et balano-posthite à Candida

Le début se fait dans le sillon balano-préputial par un érythème qui va intéresser le gland et le prépuce. Les lésions deviennent vésiculeuses ou pustuleuses et laissent place à des érosions qui se couvrent d'un enduit blanchâtre. L'éruption peut s'étendre au pénis, au scrotum, au périnée et aux plis inguinaux. Les formes sévères se compliquent d'œdème et d'urétrite. En cas de récurrence, un diabète doit être systématiquement recherché.

Candidose urinaire : Souvent limitée à une inflammation du méat, elle s'accompagne d'un écoulement et parfois de dysurie. Les cystites moins fréquentes peuvent se rencontrer chez le sujet diabétique ou le malade porteur d'une sonde à demeure. Plus rarement, des lésions au niveau du bassinnet peuvent se voir avec la formation de boules fongiques dans les cavités excrétrices.

Candidose cutanéomuqueuse chronique (granulome candidosique : CCMC)

La CCMC est une affection rare qui touche le plus souvent les jeunes enfants avec atteinte des muqueuses, des ongles et de la peau. Les lésions unguéales et cutanées peuvent prendre un aspect croûteux, hyperkératosique au niveau du cuir chevelu, au visage et aux extrémités des membres. Il existe souvent un trouble de l'immunité cellulaire préexistant.

3) Candidoses systémiques ou invasives :

Se situent au 4^{ème} rang des infections hospitalières (Cancérologie, hématologie clinique, chirurgie, transplantation, réanimation, grands brûlés). La porte peut être endogène (foyer digestif) ou exogène lors d'un acte médical avec traumatisme (chirurgie, pose de cathéter, prothèses, alimentation parentérale).

Elles désignent les septicémies à *Candida* à hémoculture positive, et les candidoses viscérales profondes, dont le point de départ est le plus souvent, une dissémination par voie hématogène. Elles surviennent surtout chez les sujets hospitalisés en unités de soins intensifs, des grands brûlés, de greffe d'organes.

L'origine du *Candida* peut être :

-Endogène à partir d'un foyer digestif, la dissémination se fait alors par le système porte.

- Exogène à partir d'un cathéter ou d'une prothèse synthétique introduite en intravasculaire, dans ce cas la levure adhère au cathéter, le colonise puis se dissémine par voie sanguine, les organes les plus touchés sont : l'œil, le cœur, le rein...

La candidémie définit une condition où *Candida* a été identifié par au moins une hémoculture positive (parfois asymptomatique) ; une candidose systémique (ou disséminée) correspond à une atteinte de plusieurs sites stériles non contigus (au moins 2 organes), impliquant une dissémination hémotogène, avec hémoculture positive ou négative. Une candidose profonde implique une atteinte d'un site stérile avec ou sans septicémie à *Candida*.

- **Septicémie à *Candida*** : Se présente comme une fièvre persistante ne répondant pas aux antibiotiques à large spectre, l'état général très altéré, peut se compliquer d'un choc septique avec des troubles cardio-vasculaire et des atteintes viscérales :
 - Localisation respiratoire: Les pneumonies et bronchopneumonie à *Candida*
 - Endocardite à *Candida* : Pronostic grave
 - Candidoses rénales : Elles sont plus fréquentes (Pyélonéphrite, Hydronéphrite)
 - Méningite à *Candida* : Rare et de diagnostic difficile → LCR → la levure est isolée dans le LCR.
 - Candidoses ostéoarticulaire
 - Candidoses hépatosplénique
 - Endophtalmie : l'aspect typique réalisé au fond de l'œil est celui de nodules rétinien blanchâtres ou jaunâtres et duveteux.
- **Candidoses cutanées des septicémies à *Candida*** : lésions maculo-papuleuses 0,5 à 1cm, monomorphe rose- rouge ou purpurique siégeant au niveau du tronc, abdomen et membres. Plus rarement les localisations disséminées peuvent être: cardiaques, pulmonaires, ostéoarticulaires ou neurologiques.

Candidose hépatosplénique (Candidose disséminée chronique) :

C'est une forme particulière de candidose systémique évoluant sur le mode chronique, elle s'observe chez les patients ayant une leucémie aigüe dont la maladie est en rémission après une chimiothérapie : fièvre rebelle aux antibiotiques, hépato et / ou splénomégalie, douleurs abdominales. L'IRM montre des nodules intra parenchymateux (images en lacunes), le diagnostic repose sur la biopsie, les hémocultures étant souvent négatives.

Autre candidoses :

Candidoses des héroïnomanes:

Fait suite à l'injection IV d'1 héroïne souillée par la levure du genre *Candida* : Fièvre, myalgie, éruption papuleuse ou papulo- nodulaire au niveau de la barbe, C. chevelu

Signe de disséminations : Rechercher les atteintes profondes (oculaires++)

Asthme à *Candida* ?

Autres : Eczéma, urticaire, rhinite, sinusite, kératite ...

➤ **Diagnostic biologique :**

Il repose sur l'examen direct, la culture et l'étude des réactions immunologiques de l'hôte.

Fiche de renseignement : indispensable

Contexte clinique : ———→ I. compétent: Mycoses superficielles (muguet, vaginite...)
————→ I. déprimés: Mycoses superficielles sont plus fréquentes mais également des Mycoses profondes

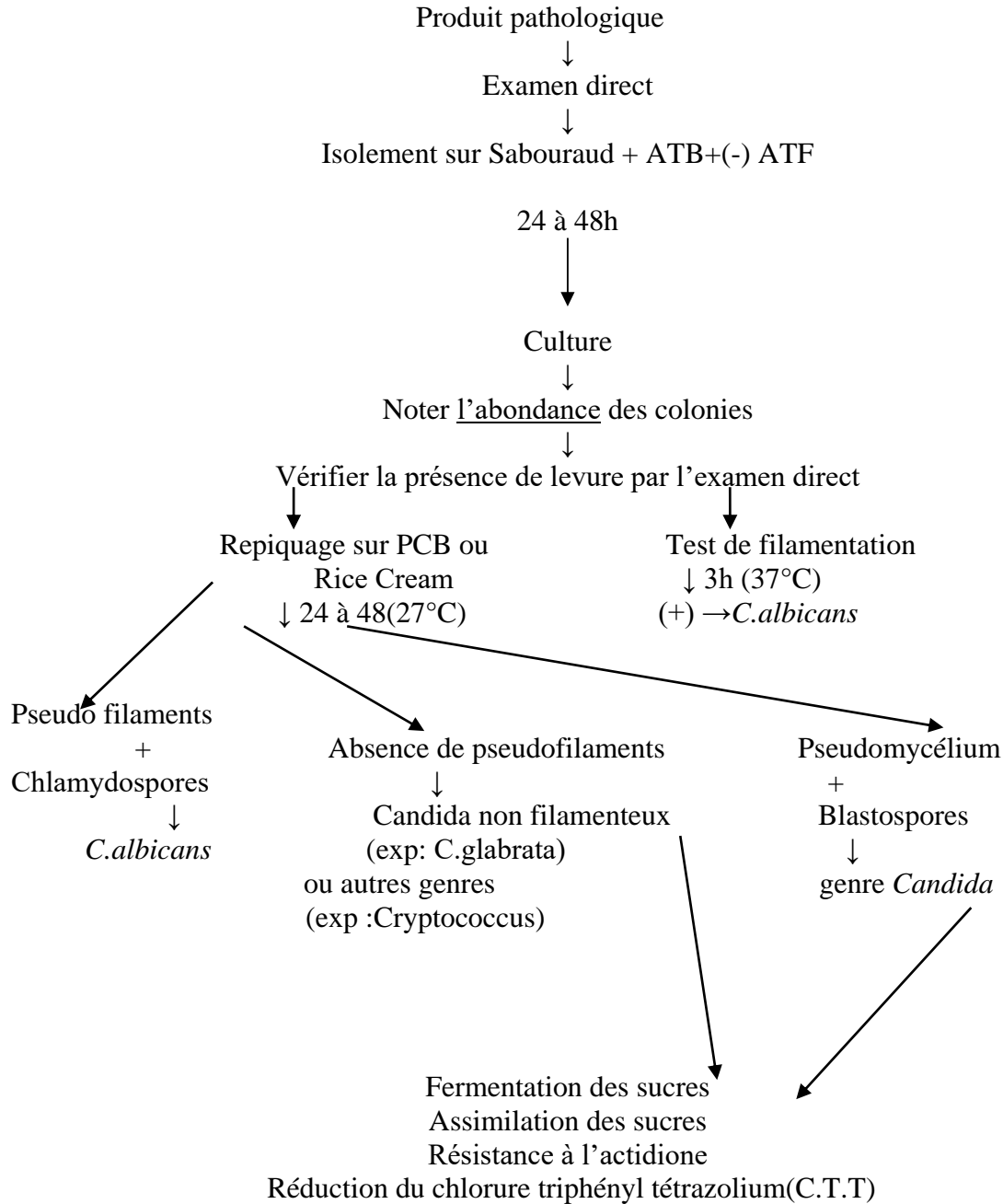
Contexte épidémiologique: Existence de facteurs favorisants

Arguments para cliniques : Imagerie médicale

PN < 500 éléments / ml et Lymphocytes T (CD4 <100) chez les immunodéprimés.

Le diagnostic mycologique est basé sur la mise en évidence des *Candida* sur les différents prélèvements: Cutanés, unguéaux, buccaux, selles, urines, LCR, sang, aspirations bronchiques, biopsies d'organes, liquide de dialyse péritonéale...

Démarche diagnostic d'une levure



➤ Prélèvement :

Il doit se faire avant toute thérapeutique par grattage à la curette, bistouri ou vaccinostyle (peau et ongles...) ou à l'écouvillon pour les lésions suintantes des muqueuses ou les lésions ouvertes. En cas de Périonyxis : presser le bourrelet érythémateux, et prélever les sérosités à l'écouvillon. Les squames, débris d'ongles sont examinés dans la potasse à 30% + noir chlorazol. Les liquides pathologiques, lésions suintante peuvent être examinés à l'état frais dans une goutte d'eau physiologique ou sur frottis colorés au Gram ou MGG.

➤ Examen direct :

La présence et l'abondance des levures bourgeonnantes et filaments mycéliens à l'examen direct traduit généralement une signification pathologique. On observe des levures 2 à 4 µ avec ou sans FM. La présence de levures à l'ED ne dispense pas de poursuivre les recherches par isolement et identification des *Candida*.

➤ Culture et Isolement des *Candida* :

Culture à 25-30° sur gélose de Sabouraud + ATB et sur Sabouraud+ ATB+ ACTIDIONE permet l'isolement rapide en 24- 48h de colonies levuriformes blanches et crémeuses. L'actidione inhibe la croissance des moisissures saprophytes ; elle permet de différencier certaines espèces de levures exemple : *C.albicans*, *C.kefyr*... poussent en présence de l'actidione alors que *C.tropicalis* ne pousse pas en présence de cet antifongique.

➤ **Identification des *Candida*:**

Le genre *Candida* est caractérisé par la filamentation et la production de blastospores. On obtient cette morphologie dans les cultures âgées sur milieu de Sabouraud ou Après repiquage sur milieu PCB, Rice cream...

- **Identification de *Candida albicans* :**

Basée sur la production de "Chlamydo-spores" sur Rice cream ; PCB (pomme de terre- carotte- bile) La culture obtenue sur milieu de Sabouraud est repiquée sur milieu PCB ; Quelques stries dans le fond du tube, puis une strie longitudinale légèrement en profondeur (27 à 28°C).

Après 24 à 48h, Prélever un fragment de gélose dans les zones développées légèrement en profondeur dans le milieu, écraser entre lame et lamelle et observer au M.O.

Au microscope: Les Chlamydo-spores de *C.albicans* sont terminales ou latérales, rondes ou ovales, ≈ 6 à 12 µ de Ø à paroi épaisse, à double contour.

- Repiquage sur Rice cream

Ce milieu se présente en boîte de Pétri solide: On réalise une suspension de levures isolées (dans de l'eau distillée) dont on verse quelques gouttes à la surface et à l'aide d'un râteau on badigeonne la surface, Placer 2 à 3 lamelles, fermer la boîte et incubé 24 à 48 h à 27-28°C

On observe directement la boîte sous microscope au niveau des lamelles :

S'il y a formation de mycélium ou pseudomycélium + Chlamydo-spores → *C.albicans*

- Filamentation dans le sérum (test de Blastèse) :

C'est un bon procédé d'identification de *C.albicans* basée sur la rapide germination des levures et formation d'un filament (tube germinatif) dans du sérum animal ou humain à 37°C et en 4h (0,5 ml de sérum+quelques gouttes d'une suspension de levures).

- **Identification des autres espèces de *Candida*:**

Si la levure isolée ne donne pas de Chlamydo-spores on utilise d'autres tests pour l'identification des autres espèces de *Candida*.

- Sensibilité à l'actidione: (milieu de Sabouraud + Actidione 0,5g%)

Permet de caractériser certaines espèces de *candida*

Exemple: *C. tropicalis* ne pousse pas sur ce milieu

- Réduction du chlorure triphényl tétrazolium (CTT):Milieu de Sabouraud tétrazolium.

Il est en réalité surtout utile pour différencier *C.albicans* de *C.tropicalis*, ces 2 levures ayant des caractères d'assimilation très proches

Cette différenciation repose sur la réduction du chlorure 2-3-5 triphényl tétrazolium prenant une teinte rouge ± intense suivant les espèces de *Candida*

Exemple : *C.albicans* → blanc crémeux

C.tropicalis → rouge violet

- Auxanogramme du carbone: assimilation des sucres

-Milieu YNB fondu au bain marie

-Suspension de la levure à étudier dans 2ml d'eau distillée stérile

-Dans une grande boîte de pétri verser la suspension puis le milieu YNB

-Mélanger le tout ; Laisser solidifier

-Déposer les disques de sucre à la surface de la gélose

-Incuber 24 à 48h à 27°C

-L'assimilation du sucre se traduit par la croissance de la levure autour du disque correspond

- Zymogramme: fermentation des sucres

-Utiliser une batterie de tubes de milieu gélose molle pour fermentation

- Ajouter ds chaque tube 1ml de sucre à étudier
- Laisser solidifier
- Prélever une pointe de pipette de la levure et ensemencer chaque tube par piqure centrale jusqu'au fond du tube
- Incuber 24 à 48h à 37°C
- Formation de bulles de gaz à l'intérieur de la gélose + virage au rouge de l'indicateur de PH.

- Auxacolor : Auxanogramme colorimétrique

Pour l'identification des principales levures d'intérêt médical : repose sur l'assimilation des sucres ; la croissance des levures est visualisée par le virage d'un indicateur de PH (bromocrésol pourpre)

Il existe sur le marché de très nombreux types de galeries proposant des clés d'identification :

- Autres tests : recherche de l'uréase, Assimilation du nitrate de potassium
- Cas particulier des Hémoculture : Les hémocultures manquent de sensibilité.
 - Incubation à 37°C pendant 24 à 48 h (garder les flacons d'hémoculture au moins 15 j. pour les espèces à pousse lente)

On dispose de Milieux pour hémocultures bactériennes Castaneda, Sabouraud liquide....

➤ **Réactions sérologiques:**

1/ Recherche d'Ac circulants : IFI, HEMGP, ELISA, I.diffusion, Eléctrosynérèse , IEP ...

- Pour le diag (+) des candidoses profondes, il faut exiger au moins 3arcs de précipitations.
- L'ascension du Taux des Anticorps qui se traduit par l'augmentation du nombre d'arcs (IEP) permet d'apporter une réponse sur le caractère invasif ou non du champignon

2/ Recherche d'Ag circulants : peut avoir un intérêt chez l'immunodéprimé ;

Les réactions sérologiques sont parfois difficilement interprétables ou faussement (-). Ces antigènes circulants sont recherchés dans le Sang, LCR, Urines, LBA

➤ **Examen Anapath :**

Consiste à rechercher les *Candida* dans les tissus (biopsies, pièces d'exérèse chirurgicale) → Coloration: PAS, Gomori-Grocott

➤ **L'inoculation à l'animal :** Le lapin est l'animal de choix, le plus sensible

Les souches sont inoculés par voie IV → provoque la mort de l'animal en 3 à 7 j

- Autres animaux : souris, rat

➤ **Imagerie médicale :** Rx, Scanner, IRM

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

Le plus souvent non spécifique (atteinte pulmonaire)

➤ **Biologie moléculaire :**

L'utilisation de sondes moléculaires et la technique de la PCR rendent possible la détection des *Candida* dans les échantillons cliniques.

Le coût important actuel de ces techniques ne permet par leur usage en routine

➤ **Traitement :**

- repose sur les polyènes (Amphotéricine B = Fungizone®) et les triazolés (fluconazole, itraconazole) pour les mycoses systémiques. Les candidoses superficielles sont traitées par des imidazolés topique

➤ **Prophylaxie:**

- améliorer l'état général et éliminer les facteurs de risque (ou les diminuer).

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

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

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