

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة محمد بوضياف - المسيلة

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE
& BIOCHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA
NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCES BIOLOGIQUES

OPTION : MICROBIOLOGIE APPLIQUE

**Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de Master Académique**

Par :

LAHMAR Chahrazad, HERIZI Omayma, ABDELKEBIR Boubaker

Thème :

Candidose buccale chez l'homme

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. GUETOUACHE MOURAD

Dr. ARIECH MOUNIRA

Dr. MEDJEKAL SAMIR

Rapporteur

Présidente

Examineur

Année universitaire : 2021 /2022

Remerciement

Au départ, nous remercions Dieu d'abord et avant tout pour

Son succès et son paiement pour terminer notre parcours

Académique en bonne santé, puis un merci spécial à notre

*Honorable promoteur **MOURAD GUETOUACHE** pour son*

Soutien et ses précieux conseils et surtout sa haute moralité et

Son dévouement à son travail honnêtement, ce fut notre

Honneur d'être un superviseur de notre travail et d'être parmi

Vos étudiants et de bénéficier de votre éducation les riches

Nous remercions également nos honorables professeurs avant

*Qu'ils ne soient membres du jury composé du **Dr. BENMIRI YAMINA***

*et **Dr. MOUNIRA ARIECH** qui ont accepté de revoir*

et noter ce travail. Nous espérons qu'il vous plaira et nous

Sommes au niveau et à votre meilleur

Nous remercions toutes les personnes qui ont contribué de

Près ou de loin à l'élaboration de ce projet de fin d'études.

Dédicace

*A mes très chers parents ma chère mère **NACIRA** Et mon chère père **AMHAMED** pour leurs efforts et leurs soutien matériel et moral et les aide à réaliser cette succès dont je suis fier, à ma grande mère **HADHOUM** Allah ait pitié de ça, A mes frères **SIHAM, KHADIDJA, AMANI, MESSOUD, SOUHAIB.***

*A Tous mes chères amies : **Ilhem, Amina, Chaima, Souhila, Radhia, Fatima.***

*Je remercier ma chère amie et sœur **HERIZI OMayma** pour sa sincérité et sa compréhension dans l'accomplissement de ce travail*

*À tous mes collègues : de la promotion microbiologie appliquée« **2020-2021** »*

Chahrazad

*A mon cher père **KHALIFA** et à ma chère mère **FAHIMA**, je vous dédie les fruits de mon Accomplissement pour votre amour et vos efforts pour me fournir le meilleur et votre soutien Et vos encouragements continus depuis le début de ma carrière académique, que ce soit un Soutien moral ou matériel*

*Je tiens à remercier mes frères, en particulier mon frère **ZAKI**, pour son soutien et sa Collaboration à mon égard et je vous souhaite également beaucoup de succès dans votre Carrière académique et professionnelle.*

*Merci à mon amie et sœur **CHOUCHOU (CHAHRAZAD IAHMAR)** avec qui il était facile et amusant de Travailler*

Omayma

Résumé

La candidose buccale est une infection fongique très fréquente chez l'homme, causée par la prolifération des levures commensales ubiquitaires appartenant au genre *Candida* dont *candida albicans*, qui est incriminé dans plus de 50% des cas. La transition d'un état commensale à un état opportuniste dépend d'un répertoire de facteurs de virulence de l'espèce elle-même et de certaines conditions favorisantes locales ou générales ce qui explique l'incidence élevée chez les personnes aux extrêmes âges ou au cours d'une atténuation de l'état de santé. Le diagnostic positif repose sur l'examen clinique habituellement facile et suffisant en pratique courant, puis sur l'examen mycologique qui permet l'identification de l'espèce incriminée et éventuellement leur sensibilité envers un antifongique donné, en particulier avec l'augmentation de phénomène de résistance de certaines souches. Le traitement comprend d'abord des mesures préventives pour but de réduire l'incidence et la gravité des infections, et principalement l'utilisation des antifongiques par voie locale la plus part du temps, ou générale en cas des formes sévères ou récidivantes, le traitement alternatif semble être un moyen prometteur de la prise en charge. Et actuellement des nouvelles stratégies thérapeutiques, concerne beaucoup plus les sujets ayant une immunodéficience, visent à identifier des composés bioactifs qui ciblent les mécanismes de pathogénicité en inhibant la transition de l'état commensal inoffensif à l'état opportuniste pathogène.

Mots clés : Candidoses buccales, *Candida*, diagnostic, traitement.

Summary

Oral candidiasis is a very common fungal infection in humans, caused by the proliferation of a commensal yeast belonging to the genus *Candida* of which *candida albicans* is incriminate in more than 50% of cases. The transition from a commensal state to a opportunistic is heavily reliant on an impressive repertoire of virulence factors of the strain and certain local or general favorable conditions which explains the high incidence found in extreme ages or Those with immunodeficiency. Diagnosis is bases on the clinical examination practically sufficient, then on the mycological examination which allows an identification of the species involved as well as their possible sensitivity to antifungal with consideration of the increase, of resistance to drugs. Treatment first involves preventive measures in order to reduce the incidence and severity of infections, and mainly the use of local antifungals in most cases or systemic antifungals for severe or recurrent forms, alternative treatment seems to be a promising way in management. and currently anew therapeutic strategies, concern much more subjects with an immunodeficiency, aim to identify bioactive compounds that target pathogenicity mechanisms by preventing the transition from the harmless commensal state to the pathogenic opportunistic state.

Keywords: Oral candidiasis, *Candida*, diagnosis, treatment.

مرض القلاع او داء المبيضات او داء السفاد الفموي من أكثر أنواع العدوى الفطرية شيوعاً في البشر، وينتج عن تكاثر فطريات متعايشة تنتمي إلى جنس المبيضات، تترأسها المبيضات البيضاء في أكثر من 50٪ من الحالات المرضية، يعتمد الانتقال من حالة التعايش إلى الحالة الانتهازية على جملة من عوامل امراضيه خاصه بالنوع الفطري وبعض الظروف الصحية الملاحظة بارتفاع معدل الإصابة عند المسنين والرضع او ممن لديهم عوز مناعي. يعتمد التشخيص على الفحص السريري، ثم على الفحص الفطري الذي يسمح بتحديد نوع الفطر بالإضافة إلى استجابته المحتملة لمضاد فطري معين خاصه بعد انتشار ظاهرة المقاومة الدوائية. يشمل العلاج أولاً تدابير وقائية لتقليل حدوث العدوى وشدتها، وثانياً استخدام مضادات الفطريات الموضعية في غالب الحالات أو الكلية للأشكال الحادة أو المتكررة، ويلاحظ أن العلاج البديل خاصه بالأعشاب الطبيعية وسيلة واعدة للعلاج. وأخيراً تستهدف الاستراتيجيات العلاجية الجديدة إلى استكشاف مركبات بيولوجية تحد من الآليات المرضية وذلك بمنع تحول الفطر من الحالة التعايشية غير الضارة إلى الحالة الانتهازية الضارة خاصه لدي الذين يعانون من نقص في المناعة.

الكلمات المفتاحية: داء القلاع، المبيضات، التشخيص، العلاج

Sommaire

Remerciement

Dédicace

Résumé

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste d'abréviation

Introduction.....1

Chapitre I : Généralités sur la candidose buccale et agent pathogène

1. Définition de la candidose buccale :.....2

2. Intérêt.....2

3. Historique.....2

4. Rappel anatomophysiologique de la cavité buccale3

4.1. Anatomie3

4.1.1. Définition et situation.....3

4.1.2. Limite3

4.1.3. Divisions topographiques:.....4

4.1.4. Contenu:4

4.2. Physiologie de la cavité buccale.....5

4.2.1. Fonctions vitales.....5

4.2.2. Fonction de relations, de perception et de communication.....5

5. Mycologie du candida spp5

5.1. Définition :5

5.2. Taxonomie.....6

5.2.1. Macrotaxonomie:6

5.2.2. Microtaxonomie (espèces et sous espèces) :6

5.3. Caractéristiques morphologiques :.....7

5.3.1.	<u>Les blastospore ou blastoconidie :</u>	8
5.3.2.	<u>Le pseudomycélium ou pseudohyphe :</u>	8
5.3.3.	<u>Le mycélium ou hyphe :</u>	8
5.3.4.	<u>Chlamydospore ou chlamydoconidie:</u>	8
5.4.	<u>Autres caractéristiques</u>	9
5.4.1.	<u>Caractéristiques physiologiques</u>	9
5.4.2.	<u>Caractéristiques génotypiques</u>	10
5.4.3.	<u>Caractéristiques sérologiques</u>	10
5.5.	<u>Structure et ultrastructure des candida :</u>	10
5.5.1.	<u>La paroi :</u>	11
5.5.2.	<u>La membrane plasmique :</u>	16
5.5.3.	<u>Le cytoplasme et les organites :</u>	16
5.6.	<u>Habitat et condition de croissance :</u>	16
5.6.1.	<u>Milieu de vie:</u>	16
5.6.2.	<u>Ph</u>	16
5.6.3.	<u>Température</u>	17
5.6.4.	<u>Nutrition</u>	17
5.7.	<u>Reproduction :</u>	17
5.7.1.	<u>Reproduction asexuée</u>	17
5.7.2.	<u>Reproduction sexuee</u>	17

Chapitre II : mycologie (pathogène et pathogénie)

1.	<u>Pouvoir pathogène et mécanisme de pathogénicité :</u>	18
1.1.	<u>L'adhésion :</u>	18
1.1.1.	<u>Variabilité phénotypique (switching) ou dimorphisme :</u>	19
1.1.2.	<u>Sécrétion d'enzymes lytiques :</u>	20
1.1.3.	<u>La formation du biofilm :</u>	21
2.	<u>Données épidémiologiques</u>	21
2.1.	<u>Prévalence du candida</u>	21
2.2.	<u>Prévalence de la candidose</u>	22

<u>2.3.</u>	<u>Source et mode d'infestation :</u>	23
2.3.1.	<u>Contamination endogène :</u>	23
2.3.2.	<u>Contamination exogène :</u>	23
<u>3.</u>	<u>Physiopathologie</u>	23
<u>3.1.</u>	<u>Mécanismes de défense anti-candida</u>	24
3.1.1.	<u>Immunité non spécifique (innée).</u>	24
3.1.2.	<u>Immunité spécifique (adaptative / acquise).</u>	25
<u>3.2.</u>	<u>Facteurs favorisant les candidoses buccales</u>	25
3.2.1.	<u>Facteurs généraux :</u>	25
3.2.2.	<u>Facteurs locaux :</u>	26
<u>4.</u>	<u>Formes cliniques des candidoses buccales</u>	26
<u>4.1.</u>	<u>Candidose buccale aiguë :</u>	27
4.1.1.	<u>Candidose pseudomembraneuse ou « muguet » :</u>	27
4.1.2.	<u>Candidose érythémateuse :</u>	27
<u>4.2.</u>	<u>Les candidoses chroniques :</u>	28
4.2.1.	<u>Candidose hyperplasique chronique :</u>	28
4.2.2.	<u>La perlèche ou chéilite angulaire :</u>	28
4.2.3.	<u>La glossite losangique médiane:</u>	29
4.2.4.	<u>La langue noire villosité:</u>	29
4.2.5.	<u>Stomatite dentaire associée à candida ou candidose prothétique :</u>	30
4.3.	<u>Allergie à candida</u>	30

Chapitre III : les études clinique et effet des antifongiques

<u>1.</u>	<u>Diagnostic de candidose buccale</u>	31
<u>1.2.</u>	<u>Diagnostic mycologique</u>	31
1.2.1.	<u>Technique d'isolement</u>	31
1.2.2.	<u>Diagnostic de laboratoire</u>	32
1.2.2.1.	<u>Examen microscopiques</u>	32
1.2.2.2.	<u>La culture :</u>	33
1.2.2.3.	<u>Identification</u>	34

1.2.2.4.	<u>Interprétation des résultats :</u>	37
2.	<u>Traitement antifongique de la candidose buccale</u>	39
2.1.	<u>Traitement médical</u>	39
2.1.1.	<u>Les médicaments topiques a action uniquement locale, sans aucun effet systémique (les polyènes)</u>	39
2.1.2.	<u>- les médicaments a action locale et systémique (les dérivés azolés) :</u>	39
2.2.	<u>Traitement traditionnel :</u>	40
2.3.	<u>Mécanisme d'action des antifongiques</u>	41
2.4.	<u>Phénomènes de résistance naturelle et acquise :</u>	42
2.4.1.	<u>Résistance aux analogues de pyrimidine</u>	43
2.4.2.	<u>Résistance aux azoles</u>	43
2.4.3.	<u>Résistance aux echinocandines</u>	44
2.4.4.	<u>Résistance due au biofilm</u>	44
2.5.	<u>L'antifongigramme</u>	44
2.6.	<u>Protocoles et stratégies</u>	44
3.	<u>Prévention :</u>	46
	<u>Conclusion</u>	47

Références bibliographiques

Liste d'Abbreviations

ADNc : ADN complémentaire

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN: Acide ribonucléique

ALS: Agglutinin-Like Sequence

AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique

CD4+ : clusters de différenciation D

DTT: dithiothréitol

ECE1: Endothelin Converting Enzyme 1

HES: hémateine-éosine-safran

Hwp1: Hyphal Cell Wall Protein1

Int1: Integrin-Like Protein

IgA: immunoglobulines A

IgE: immunoglobulines E

IgG immunoglobulines G

IgM: immunoglobulines M

GPI: glycosyl phosphatidylinositol

KD: Kilo Dalton

MAP: Mitogen-Activated Protein

MEC : Matrice Extra Cellulaire

MP : Mannoprotein

PAS : Periodic Acid Schiff

PCB : Pomme de terre, Carotte, Bile

PCR: Polymerase Chain Reaction

PFGE: Pulsed-field gel electrophoresis

PHR1: Phosphate Starvation Response 1

PHR2: Phosphate Starvation Response 2

PIR: proteins with internal repeats

PNA Fish: Fluorescence in situ hybridization using peptide nucleic acid

PRA1: Ph-Regulated Antigen1

RAT: Rice Agar Tween

SAP : Secreted Aspartyl Proteinase

HIV : Le virus de l'immunodéficience humaine

Liste des figures

Figure 1 : Une illustration de la bouche humaine	4
Figure 2 : Vue latérale de la cavité buccale	4
Figure 3 : Principales morphologies des pathogènes fongiques humains	9
Figure 4 : Schéma de cellule de <i>Candida albicans</i>	11
Figure 5 : <i>Candida albicans</i> en forme de colonies	11
Figure 6 : Structure et représentation schématique de l 'architecture de la paroi cellulaire de <i>Candida albicans</i>	15
Figure 7 : La structure de la paroi cellulaire de <i>Candida albicans</i>	15
Figure 8 : Facteurs prédisposants de l'hôte et facteurs de virulence de Candida Impliqués dans la pathogenèse de la candidose buccale	24
Figure 9 : Candidose buccal pseudomembraneuse ou « muguet»	27
Figure 10 : Candidose buccal érythémateuse	27
Figure 11 : Candidose buccal hyperplasique chronique	28
Figure 12 : perlèche ou chéilite angulaire	29
Figure 13 : Glossite losangique médiane	29
Figure 14 : Langue noire villeuse	30
Figure 15 : Forme clinique de candidose buccale : stomatite sous prothèse dentaire	30
Figure 16 : Examen direct des prélèvements	33
Figure 17 : Culture sur milieu chromogénique	34
Figure 18: Germe tube of <i>C. albicans</i> (magnification x 400)	35
Figure 19 : Démarche diagnostique pour l'identification d'une levure au laboratoire	38
Figure 20 (A-B) : plante de <i>Melochia odorata</i> L. f. (nouvelle calédonie)	40
Figure 21 : Cibles cellulaires des antifongiques	42
Figure 22 : Etude de la sensibilité aux antifongiques par bandelettes E-test®	44

Liste des tableaux

<u>Tableau 1 : Infections à Candida chez l'homme : caractéristiques cliniques liées à l'espèce.....</u>	<u>7</u>
<u>Tableau 2 : Caractéristiques morphologiques et biochimiques des certaines espèces de Candida.....</u>	<u>9</u>
<u>Tableau 3 : Principaux attributs de virulence de C. albicans.....</u>	<u>18</u>
<u>Tableau 4 : Manoprotéine adhésines (MP) de Candida albicans.....</u>	<u>19</u>
<u>Tableau 5 : Gènes de réponse de filamentation de C. albicans.....</u>	<u>20</u>
<u>Tableau 6 : Propriétés des protéinases purifiées de C. albicans.....</u>	<u>21</u>
<u>Tableau 7 : Portage oral de C albicans chez divers sujets.....</u>	<u>22</u>
<u>Tableau 8 : Sélection d'études épidémiologiques publiées de 2000 à 2010, concernant la Répartition des isolats d'espèces de Candida parmi différents types de candidoses orale</u>	<u>23</u>
<u>Tableau 9 : sensibilité du candida spp.....</u>	<u>43</u>
<u>Tableau 10 : Traitement de la candidose oropharyngée.....</u>	<u>45</u>

Introduction

La candidose buccale est une infection fongique très répandue dans le monde, causée par levure du genre *Candida*, elle est fréquemment observée chez les nouveau-nés, les nourrissons et les personnes âgées porteuses d'un dentier, mais surtout chez les personnes immunodéprimées, elle touche également les diabétiques. D'habitude bénigne chez le sujet sain, mais chez les patients immunodéprimés l'infection peut propager par la circulation sanguine ou vers le système gastro-intestinal supérieur conduisant à une infection très sévère engageant le pronostic vital.

La candidose buccale apparaît à la suite d'une prolifération ou d'une infection par des levures dans la cavité buccale cette prolifération est favorisée par un ensemble de facteurs extrinsèques et des facteurs intrinsèques, parmi les espèces plus courants : *Candida*, *C tropicalis*, *C glabrata*, *C pseudotropicalis*, *C guillierimondii*, *C krusei*, *C lusitaniae*, *C parapsilosis* et *C stellatoidea*. *C albicans*, *C glabrata* et *C tropicalis*.

A l'examen microscopique, *Candida* est une cellule ronde et ovale, dont le diamètre varie de 3 à 30 μm . Il se reproduit par bourgeonnement lorsque les bourgeons émergent de la cellule mère et se développent jusqu'à ce qu'ils se séparent pour former une nouvelle cellule, il peut exister aussi sous forme mycélienne, pseudo-mycélienne ou chlamydo-spore caractéristique des *C. albicans* et *C. dubliniensis*.

Le diagnostic de Candidose buccale repose principalement sur la confrontation des arguments cliniques et épidémiologiques. La confirmation mycologique est utile et peut être obligatoire dans certains cas. Les techniques de prélèvement, d'isolement et d'identification doivent être connues et maîtrisées pour aboutir au diagnostic.

Le traitement de la candidose buccale fait intervenir des substances à activité antifongique en fonction de la gravité de la lésion et les caractéristiques de l'espèce responsable. Il existe également des plantes médicinales qui se sont avérées efficaces pour lutter contre cette maladie. Quant à la prévention, elle reste le premier moyen à entreprendre en appliquant surtout des mesures d'hygiène bucco-dentaire.

Dans l'ensemble, l'objectif de cette étude est de déterminer le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique de la maladie et de mettre l'accent sur la place et le devenir de la phytothérapie dans la prise en charge.

Chapitre I

***Généralités sur la candidose buccale et
agent pathogène***

1. Définition de la candidose buccale :

La candidose buccale est une inflammation de la cavité buccale causée par la multiplication de levures du genre *Candida spp*, fréquemment rencontrée chez les patients dont leur état immunitaire est affaibli. Les conséquences de la candidose buccale peuvent s'étendre : d'une simple dysgueusie ou une anorexie, jusqu'à une infection profonde mortelle. Dans la plupart des cas, les traitements disponibles sont efficaces, bien tolérés et faciles à utiliser, ce qui entraîne une bonne observance du patient. Rarement on observe des cas de mycoses récidivantes ou de résistance au traitement antifongique de première intention (Palma, 2012).

L'agent causal de cette mycose buccale (le *Candida spp*) est une levure commensale opportuniste portée asymptomatiquement par plus de la moitié de la population. Cependant, Dans certains cas ces levures peuvent devenir pathogènes et entraînent une infection (Palma, 2012)

2. Intérêt

Lors des vingt dernières années avec l'émergence de certaines souches de *candida spp* résistantes aux traitement habituel, l'augmentation de la prévalence et d'incidence des candidoses buccales, observée surtout au niveau des services de pédiatrie et de gériatrie, associées ou non à l'augmentation du nombre des sujets immunodéprimés et des diabétiques, ainsi la forte probabilité de se compliquer vers une candidose systémique grave en pronostic, difficile à diagnostiquer et rebelle au traitement, suggère une réévaluation des connaissances au vue d'actualité (Rafat et al, 2021).

D'un autre côté , la survenue et le devenir d'une candidose reflètent bien souvent les conditions de santé du sujet . Et une bonne compréhension de l'épidémiologie et de la pathogenèse permet aux cliniciens et surtout les spécialistes de la recherche à améliorer des mécanismes préventifs , des moyens du diagnostic , d'augmenter l'efficacité des moyens thérapeutiques et de découvrir des nouvelles perspectives de la prise en charge (Rafiq, 2021).

3. Historique

- ✚ Les symptômes de la maladie candidose sont connus depuis l'antiquité.
- ✚ En temps d'Hippocrate (460-377 av. J.-C.) La candidose buccale est Connue sous le terme de « stomatite aphteuse ».
- ✚ En 150 à 200 ans avant JC, Galien souligna leurs fréquentes survenues chez les enfants.
- ✚ En 1839, Langenbeck décrivit scientifiquement le champignon pathogène responsable du muguet. Puis, Emil Berg détermina la cause du muguet en infectant des nouveau-nés sains avec ce qu'il appela le matériel membranaire aphteux.

- ✚ En 1842, DAVID Gruby (le père de la mycologie médicale) démontra que le muguet des enfants est dû à un cryptogame.
- ✚ En 1847, Robin donna le nom d'Oïdium *albicans* à ce microorganisme.
- ✚ en 1890, Zopf introduisit le nom de *Monilia albicans* pour désigner l'agent des monilioses (pourriture des fruits). Puis, pendant longtemps, on parle de moniliase ou moniliose pour la maladie et *Monilia* pour caractériser le champignon, le terme d'Oïdium signifiait les champignons dont leurs colonies sont responsables des maladies humaines, et de *Monilia* qui signifiait des champignons dont leurs colonies sont responsables de la pourriture des fruits.
- ✚ En 1923, Berkhout proposa *Candida albicans* pour différencier le pathogène humain des champignons du genre *Monilia*.
- ✚ En 1967, SATGE et Coll décrivent que *Candida albicans* est l'espèce la plus fréquemment incriminée dans les septicémies à *Candida*. (Caraës, 2016. Belahcen, 2016)

4. Rappel anatomophysiologique de la cavité buccale

4.1. Anatomie

4.1.1. Définition et situation

La cavité buccale ou cavité orale constitue le premier segment du tube digestif, Située dans la région céphalique Au-dessous des fosses nasales, Elle s'ouvre vers le milieu extérieur par les lèvres et vers le milieu intérieur par l'oropharynx (Waugh et al, 2019)

4.1.2. Limite

- ✚ En forme Presque cubique
- ✚ En avant : les lèvres
- ✚ En arrière : les amygdales, le voile du palais et la luette
- ✚ Latéralement : les joues
- ✚ En haut : le palais
- ✚ En bas : le plancher buccal (Netter et al, 2019)

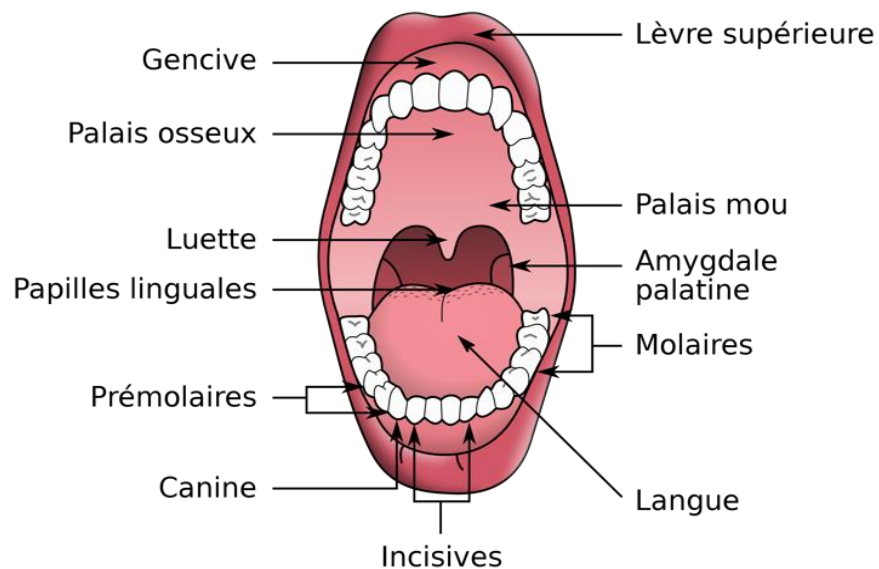


Figure 1: une illustration de la bouche humaine (TilmannR, 2018).

4.1.3. Divisions topographiques:

- La cavité buccale est divisée en deux parties par l'interposition des arcades dentaires
- Le vestibule oral en forme de fer à cheval, en avant
- La cavité orale propre, en arrière (Waugh et al, 2019).

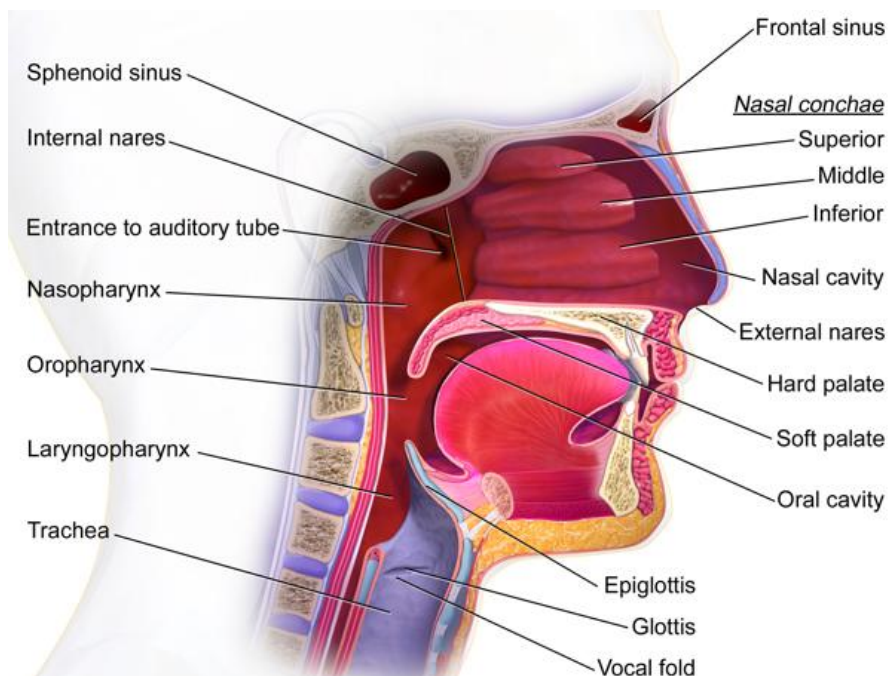


Figure 2: vue latérale de la cavité buccale (Blausen, 2014)

4.1.4. Contenu:

- Les dents : au dénombre de 32 chez l'adulte
- La langue : principal organe de nature musculaire

- Glandes salivaires :
- ✚ Glandes salivaires principales (majeures) : au nombre de 3 paires : les glandes parotides, sous-maxillaires et sublinguales. Elles sont les plus grosses glandes salivaires et produisent la plus grande partie de la salive.
- ✚ Glandes salivaires accessoires (mineures) : microscopiques qui tapissent la muqueuse buccale. (Tortora et al, 2018)

4.2. Physiologie de la cavité buccale

Sur le plan physiologique, la cavité buccale assure des fonctions vitales et autres non vitales mais importantes

4.2.1. Fonctions vitales

- Nutrition : Mécanique mastication, déglutition, et chimique lubrification, dégradation des sucres et stérilisation.
- Ventilation : permet le passage de l'air de l'extérieur vers le pharynx puis vers le larynx et vice-versa, en cas d'obstruction nasale ou chez l'enfant de petit âge avant la maturation du système respiratoire accessoire

4.2.2. Fonction de relations, de perception et de communication

- Phonation et Mimiques : Langage, sourire et grimaces.
- Fonctions neurosensorielles : Gustation (Sherwood, 2015)

5. Mycologie du *Candida spp*

5.1. Définition :

Le *Candida spp* est un microorganisme appartenant au monde des champignons, se présente sous forme de blastospores, se reproduit par bourgeonnement. Il fait partie de la flore cutanée, digestive et voies génito-urinaires, mais il peut causer des maladies chez l'homme.

Le *Candida spp* est omniprésent et plus de 200 espèces ont été décrites, seulement 10 % sont connues pour causer des infections chez les humains. Les manifestations courantes de la candidose superficielle, telles que le muguet, la stomatite atrophique chronique, la candidose

cutanéomuqueuse. Chez l'immunocompétent, elles sont facilement traitables par des mesures d'hygiène (Eggimann et al, 2003)

5.2. Taxonomie

Alors qu'au XVIII^{ème} siècle le monde n'était divisé qu'en deux groupes, les Animaux et les Végétaux, ce n'est qu'en 1969 que Wittaker décomposé 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 (Caraës, 2016)

5.2.1. Macrotaxonomie:

Selon (Elkirat, 2010), La *candida spp* est la levure plus connue dans le règne des champignons levuriformes, son classement est le suivant :

- **Règne :** Champignon
- **Phylum:** Ascomycota (Ascomycètes)
- **Classe:** Hemiascomycètes (Saccharomycètes)
- **Ordre :** Saccharomycétales
- **Famille :** *Candidaceae*
- **Genre :** *Candida*
- **Espèce :** *Candida spp*

5.2.2. Microtaxonomie (Espèces et sous espèces):

Selon (le site eol.org), on a pu isoler et identifier plus 314 espèces, et chaque espèce referme une variété de sous-espèce. Toutefois, une petite partie d'entre-elles est reliée à la pathologie humaine (Eggimann et al, 2003). De nombreuses formes d'espèces de *Candida* sont spécifiques de la cavité buccale, les espèces de *Candida* orales comprennent *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis*, *C dubliniensis*, *C. stellatoidea* et *C. tropicalis*.(Rafiq, 2021).

Chapitre I

Tableau 1 : Infections à *Candida* chez l'homme : caractéristiques cliniques liées à l'espèce (Eggimann et al, 2003).

ESPECES	CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES COMMUNES
<i>C. albicans</i>	Infections mucocutanées oropharyngées, œsophagites, vaginites
	Infections profondes : pyélonéphrite, péritonite
	Infections hématogènes, Candidémie, méningite, hépatosplénique
<i>C. parapsilosis</i>	Candidémies, infections profondes associées aux dispositifs implantés, infections liées aux solutions contaminées
	Responsable de la plupart des Candidémies chez les nouveau-nés
<i>C. tropicalis</i>	Candidémie et candidose systémique chez les patients immunodéprimés
	La Candidémie peut être associée à des myalgies sévères et à une myosite
<i>C. glabrata</i>	Candidose systémique, Candidémie, infections des voies urinaires
<i>C. krusei</i>	Candidémie, endophtalmie, diarrhée chez les nouveau-nés
	Caractéristiques cliniques rares
<i>C. ciferii</i>	Onychomycose
<i>C. dubliniensis</i>	Infections oropharyngées chez les patients séropositifs
<i>C. guilliermondii</i>	Candidose systémique, endocardite chez les toxicomanes par voie intraveineuse
<i>C. haemulonii</i>	Candidémies, infections cutanées
<i>C. kefyr</i>	Candidose systémique
<i>C. lipolytica</i>	Candidémie associée au cathéter intraveineux
<i>C. lusitaniae</i>	Candidémie et infections disséminées
	Peut développer une résistance à l'amphotéricine B liposomale
<i>C. norvegensis</i>	Infections chez les greffés rénaux
<i>C. pulcherrima</i>	Infections invasives chez les patients immunodéprimés
<i>C. rugosa</i>	Candidémie associée au cathéter intraveineux
	Fréquemment observé chez les brûlés
	Peut-être peu sensible à l'amphotéricine B liposomale
<i>C. viswanathii</i>	Méningite

5.3. Caractéristiques morphologiques :

Candida est caractérisée par un polymorphisme que l'on peut retrouver *in vitro* et *in vivo* et qui lui permet de se soustraire aux défenses liées à l'immunité cellulaire, il peut exister sous quatre formes morphologiques différentes, ces différentes formes sont souvent considérées comme des étapes successives de développement. *In vitro* par contre, ce sont les conditions de culture qui déterminent la morphologie préférentielle des *Candida* :

- pH bas et basse température : forme levure prépondérante.
- pH neutre et température de 37 °C : les hyphes sont favorisés.
- pH et température intermédiaire : des pseudo-hyphes sont produits. (Born, 2013)

5.3.1. Les blastospore ou blastoconidie :

Elle se présente sous forme de petite cellule ovoïde de 3,5 à 6 micromètres sur 6 à 10 micromètres. C'est la forme la plus courante de multiplication de *Candida*. (Born, 2013)

5.3.2. Le pseudomycélium ou pseudohyphe :

Mesurant de 500 à 600 µm de longueur et de 3 à 5 µm de largeur, composée d'un assemblage de cellules mises bout à bout pour simuler un filament mycélien. Chaque compartiment cellulaire est identique en longueur, contient la même quantité de matériel génétique, mais diffère du précédent en quantité de cytoplasme et de ces constituants. Le pseudo mycélium restera attaché à la cellule mère et les deux cellules seront individualisées par une zone d'étranglement sans cloison vraie. (Born, 2013).

5.3.3. Le mycélium ou hyphe :

Champignon filamenteux, spécifique de l'espèce *Candida albicans*, on peut en rencontrer dans les tissus infectés. (Born, 2013).

5.3.4. Chlamyospore ou Chlamydoconidie:

Du grec *klamydos* : chemise, caractéristiques des *C. albicans* et *C. dubliniensis* ce sont de volumineuses cellules (10 à 15 micromètres), sphériques, à double paroi, réfringentes, le plus souvent terminales, mais pouvant être latérales. (Byadarahally et al, 2011. Born, 2013). Elles sont formées par épaissement du thalle, mesurent deux fois la taille du blastospores et possèdent une paroi plus épaisse. Les chlamyospores sont la forme de résistance de *Candida albicans* et participent à l'identification du champignon en laboratoire. Elles sont rarement mises en évidence in vivo (Born, 2013). Ces transitions morphologiques se mettent en place en réponse à des changements des conditions environnementales, mais d'abord au programme de transcription, et permettent ainsi au champignon de s'adapter à différentes niches biologiques. (Born, 2013).

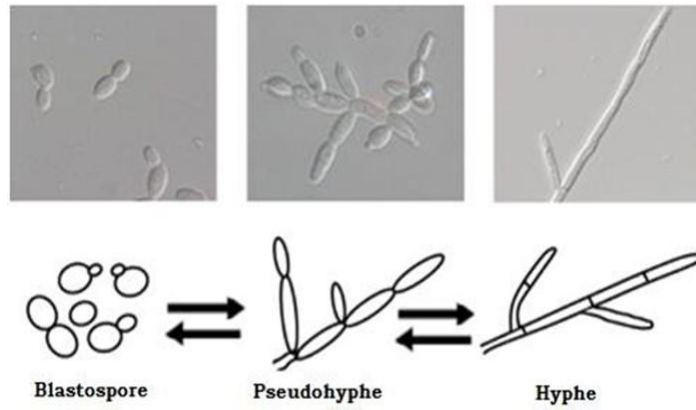


Figure 3: Principales morphologies des pathogènes fongiques humains (Thompson, 2011).

5.4. Autres Caractéristiques

5.4.1. Caractéristiques physiologiques

Il utilise le carbone du glucose, du maltose, du saccharose, du galactose, de la xylose, du tréhalose, du 2-cétogluconate, du méthyl-glucoside, et de la N- acétylglucosamine. Les capacités d'assimilation diffèrent selon les espèces et servent ainsi pour leur détermination.

L'auxanogramme du carbone permet donc d'identifier une espèce selon sa capacité à assimiler certains sucres comme seule source de carbone (Byadarahally et al, 2011).

Tableau 2 : Caractéristiques morphologiques et biochimiques de certaines espèces de *Candida*. (Dufresne, 2018)

ESPÈCES	Morphologie				ASSIMILATION CARBONÉ											FERMENTATION						AUTRES									
	Pseudohyphes	Vraieshyphes	Chlamydospores	Tubes germinatifs	Capsules	Arthroconidies	Érythrit	Maltose	Sucrose	Lactose	Galactose	Mélibiose	Cellobiose	Inositol	Xylose	Raffinose	Tréhalose	Dulcitol	Glucose	Maltose	Sucrose	Lactose	Galactose	Tréhalose	Cellobiose	Uréase	KNO3	Phénoloxydase	Croissance à 37°C	Croissance à 40°C	Croissancesur Mycosel
<i>Candida albicans</i>	+	+	+	+	-	-	-	+	+,-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	+	f,-	-	+,-	+,-	-	-	-	-	+	+	+
<i>C. dubliniensis</i>	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-,+	-	-,+	-	+	+	-	-	+f	?	-	-	-	-	+	+	+
<i>C. famata (D. hansenii)</i>	-	-	-	-	-	-	+,-	+	+	+,-	+	+	+	-	+	+	+	+,-	+,-	-	+,-	-	-	-f	-	-	-	-	+,-	-	+,-

Chapitre I

l'environnement, et douée d'activités enzymatiques (phosphatase, oxydase, et peroxydase). À l'intérieure on trouve un noyau contient des chromosomes et des autres organites cellulaires (mitochondries, ribosomes, ...etc.) (Beucher, 2007)

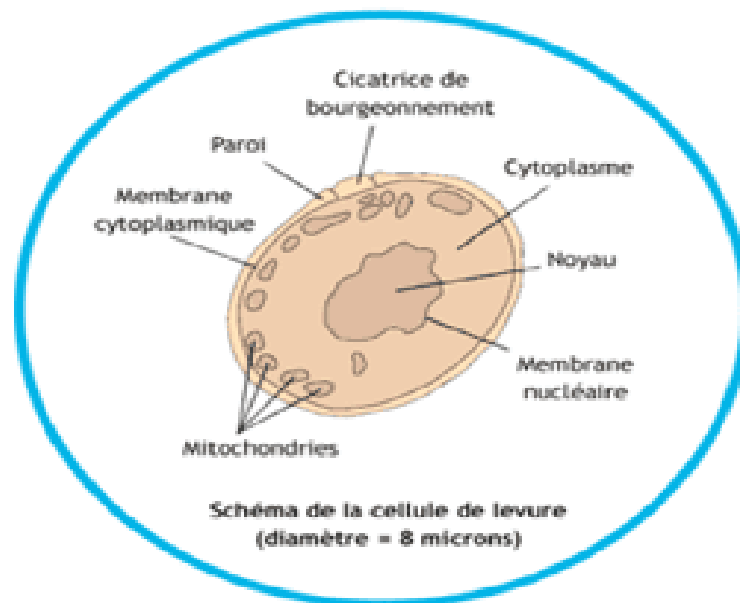


Figure 4 : schéma de cellule de *Candida albicans* (Chambard, 2009).

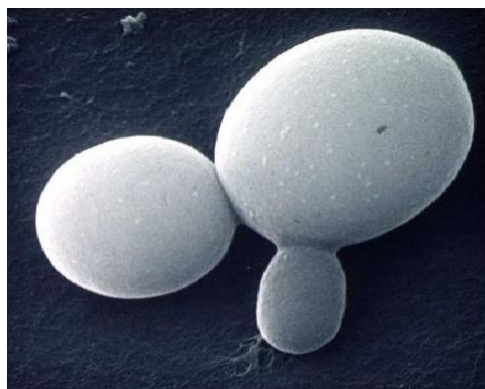


Figure 5 : *Candida albicans* en forme de colonies. (Chambard, 2009).

5.5.1. La paroi :

La paroi est une composante essentielle du *Candida spp.* Elle le donne la morphologie globale et le protège contre les agressions physiques, chimiques et biologiques. Elle est la première à être en contact avec la cellule hôte et porte des déterminants des antigènes du fangi responsable de l'adhésion du pathogène (Beucher, 2007). La paroi représente environ 15 à 20 % du poids sec total du champignon, elle est une structure dynamique qui assure une balance entre

résistance et plasticité, en constant remodelage grâce à des composants dont certains sont liés entre eux par des liaisons covalentes et les autres sont retenus dans la paroi par des liaisons hydrogène et des interactions ioniques. Elle est composée de 80 à 90% de polysaccharides (hydrates de carbone), de 6 à 25% de protéines et de 1 à 7% de lipides. Selon des observations microscopiques, la paroi de *Candida spp* se compose de 4 à 8 couches (Beucher, 2007).

5.5.1.1. La beta β -glucanes

C'est un polysaccharide que l'on trouve en abondance dans la paroi des champignons, il se trouve dans la couche interne de la paroi. Ils comptent 50-60% de la masse de la paroi. Sous forme d'une chaîne principale constituée d'un polymère glucose lié par des liaisons glycosidiques β -1,3 et/ou β -1,6. (Beucher, 2007).

5.5.1.2. La chitine :

La chitine est un composé moins abondant que le précédent, représentant 0,6-2%, elle est essentielle pour relier entre eux les β -glucanes et ainsi renforcer l'échafaudage microfibrillaire de la paroi. On la trouve dans la couche la plus interne, trois fois plus dans la paroi des hyphes que dans la paroi des levures. C'est un polysaccharide linéaire (Polymères complexes de glucose) constitué de plus de 2 000 unités de N-acétylglycosamine liées par une liaison β -1,4. Les chaînes de chitine sont liées par des liaisons hydrogène pour former des microfibrilles. Elle fait protéger la cellule des champignons envers les facteurs de stress naturels. (Beucher, 2007). La structure du polysaccharide β -glucane et la chitine est similaire entre les champignons pathogènes (*Candida spp*) et non pathogènes (*S. Cerevisiae*). La différence entre ces champignons peut être dans la composition des protéines spécifiques de la paroi cellulaire de l'espèce (Beucher, 2007).

5.5.1.3. Les mannanes :

Le terme « mannan » fait aussi référence au principal composant soluble et immunogène présent dans la couche externe de la paroi, appelé phosphomannoprotéine ou encore phosphopeptidomannane. Cette fraction de la paroi comprend principalement des homopolymères de D-mannose, 3 à 4% de protéines, et 1 à 2% de phosphates. Ils sont associés à des protéines par des liaisons covalentes (glyco manno-protéines). Ce sont, avec les β -glucanes, les constituants majeurs de la paroi, puisqu'ils représentent environ 40% des polysaccharides et sont les principaux participants à la formation de la matrice de la paroi (Netea et al, 2008). Le mannan est abondant dans la paroi de *Candida spp* et au niveau de la cicatrice de bourgeonnement. Et aussi dans les couches intérieures de la paroi. La fraction mannan de la manoprotéine représente environ 30 à 40 % des polysaccharides de la paroi de *C. spp*. (Beucher, 2007). Les mannanes sont des polymères de mannoses liés en α -1,6, α -1,3, α -1,2 et β -1,2. Elles

sont les composants antigéniques des levures. Les principaux déterminants Antigéniques du mannane sont déterminés par la longueur des chaînes latérales et le positionnement des liaisons α -1,3 et des liaisons phosphodiesters. (Beucher, 2007).

5.5.1.4. Les protéines :

Environ 6 à 25 % de la paroi est constituée de protéines, qui sont des manoprotéines ou des phosphopeptidomananes (mannane). Ces sont actuellement identifiées par trois nouvelles méthodes : le Séquençage complet du génome de *C. spp*, l'analyse in silico du génome grâce aux Programmes et algorithmes et les techniques d'analyse protéomique extrêmement sensibles (Beucher, 2007). Les véritables protéines liées à la paroi cellulaire sont N- et/ou O-glycosylées. Ces véritables protéines se lient au glucane et à la chitine des couches internes. Des analyses spectrales ont également révélé la présence de certaines protéines non-glycosylées dans la paroi de *C. spp* dont les mécanismes d'existence sont encore obscurs (Beucher, 2007). La paroi contient également un certain nombre de protéines ayant une activité enzymatique. En particulier la N -acétylglucosamidase, la phosphatase acide, la protéinase, la glucanase et la chitinase. Ces protéines peuvent être secrétées ou non en fonction du stade de la cellule et de son environnement (Netea et al, 2008).

Protéines GPI

La protéine glycosyl phosphatidylinositol est riche en sérine et Thr et les résidus sont fortement O-glycosylés, Structures liées à l'extrémité C-terminale des protéines GPI La fraction lipidique est la même dans toutes les ancrées GPI Les organismes analysés jusqu'à présent, la protéine $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)-\text{PO}_4-\text{Man}-\alpha-1,2-\text{Man}-\alpha-1,6-\text{Man}-\alpha-1,4-\text{GlcN}-\alpha-1,6-\text{inositol}-\text{PO}_4-$ lipide. Le noyau contient des branches α -1,3- et α -Unités de mannose lié en 1,2 Cependant Les ancrées GPI varient considérablement d'une espèce à l'autre chaîne latérale attachée à cette structure centrale, ainsi qu'attachées à La partie lipidique de l'ancre. Il a été suggéré que l'acide aminé immédiatement en amont Ancre GPI pour l'ajout de sites Signaux qui déterminent si les protéines GPI sont localisées paroi cellulaire ou membrane plasmique (Ruiz-Herrera, 2006).

Protéines Pir

Ce sont des protéines hautement O-glycosylées caractérisées par la présence d'un nombre variable de répétitions internes. Leur présence chez les ascomycètes et les deutéromycètes semble être omniprésente et leur organisation est similaire, notamment la présence d'un peptide signal, d'un site de réponse Kex2, d'un domaine composé de 2 à 11 répétitions et d'une séquence C. Il y a quatre résidus Cys dans la même position à la fin (répétition-Cys-66aa-Cys--16aa-Cys-12aa-Cys-COOH). Les protéines Pir ne contiennent pas de motif d'ancrage GPI et sont attachées

à la paroi cellulaire via une liaison base-labile inconnue, éventuellement une liaison O-glycosidique avec le β -1,3-glucane. Au moins certaines protéines Pir ne sont retenues dans la paroi que par des liaisons disulfures, car certaines d'entre elles sont libérées par des agents réducteurs tels que le β -ME ou le DTT. Chez *Candida albicans*, des anticorps dirigés contre la protéine Pir de *S. cerevisiae* Hsp150 ont reconnu deux protéines extraites par un alcali ou β -1,3-glucanase et une protéine de haut poids moléculaire sécrétée par le milieu de croissance, démontrant que la présence de protéine dans les champignons liés à Pir (Ruiz-Herrera, 2006)

Protéine atypique

Il existe de nombreux exemples de protéines de paroi atypiques appartenant au sous-groupe 2 β chez *C. albicans*. Cependant, il est important de ne pas confondre les deux types : les protéines hautement glycosylées, qui contiennent un peptide signal, sécrété principalement au milieu par la voie normale, mais retenu dans la paroi dans des proportions différentes, ont des fonctions différentes, et ces protéines ont été largement considéré comme d'origine cytoplasmique et n'a pas la signature des protéines sécrétées et a récemment été détecté en grande quantité dans les parois cellulaires. Seules ces dernières sont dites "protéines atypiques". Les protéines apparentées à la famille hsp70 et hsp90 des protéines de stress conservées se trouvent dans la paroi cellulaire de *C. albicans* et sont apparemment de vrais composants. Des niveaux plus élevés d'énolase et de deux mutases de phosphoglycérol ont été détectés dans la paroi cellulaire des souches sensibles au fluconazole par rapport aux souches résistantes qui présentaient des niveaux plus élevés des deux sous-types d'exoglucanases. Les sérums de patients atteints de candidose ont été criblés à l'aide de la bibliothèque d'ADNc de *Candida albicans* Igt11, et les ADNc correspondant au gène codant pour la 3-phosphoglycérate kinase ont été identifiés. Cette protéine est principalement située à la surface de la paroi des cellules de levure et est libérée par le traitement β -ME (Ruiz-Herrera, 2006).

5.5.1.5. Les lipides :

Les lipides sont des composés secondaires de la paroi cellulaire, qui représentent environ 1 à 7 % de la paroi cellulaire. Après observation, des phospholipides, des triglycérides et des stérols libres ou estérifiés ont été retrouvés. Le principal lipide de la paroi est le phospholipomannane. Il a été suggéré que les lipides pariétaux pourraient contribuer à l'adhésion et activer certaines voies de signalisation chez *Candida albicans* (Beucher, 2007).

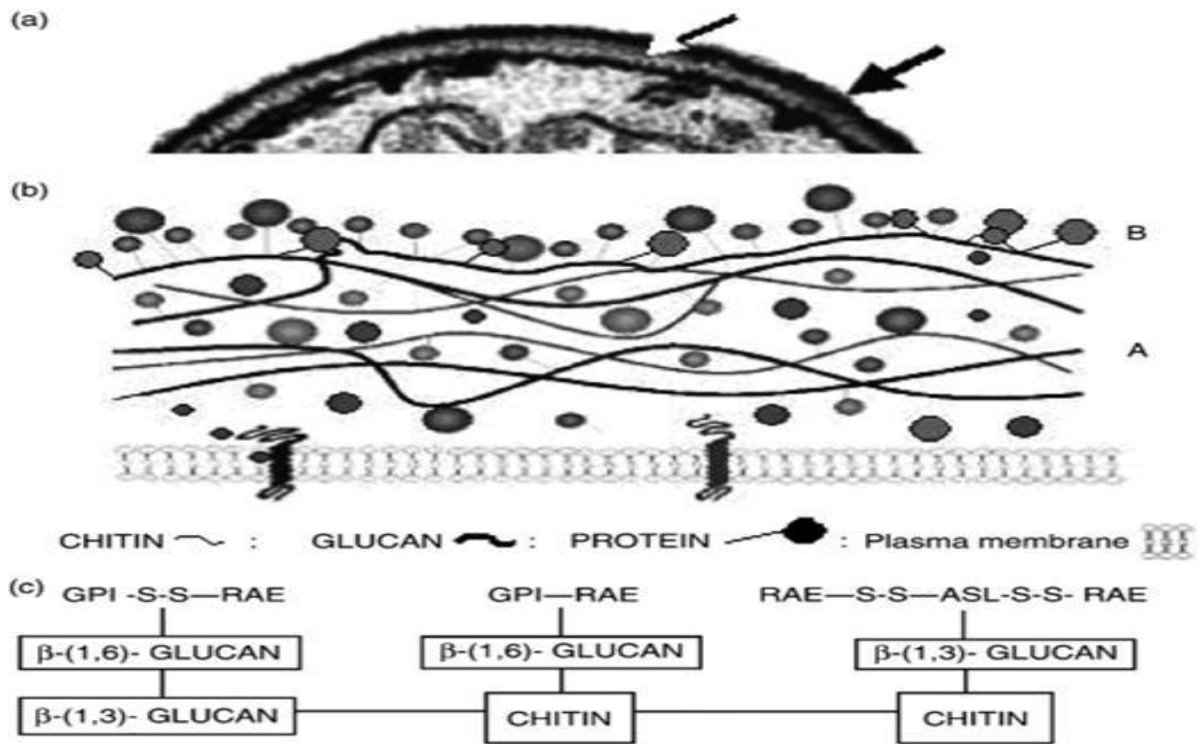


Figure 6 :Structure et représentation schématique de l'architecture de la paroi cellulaire de *Candida albicans* (Ruiz-Herrera, 2006).

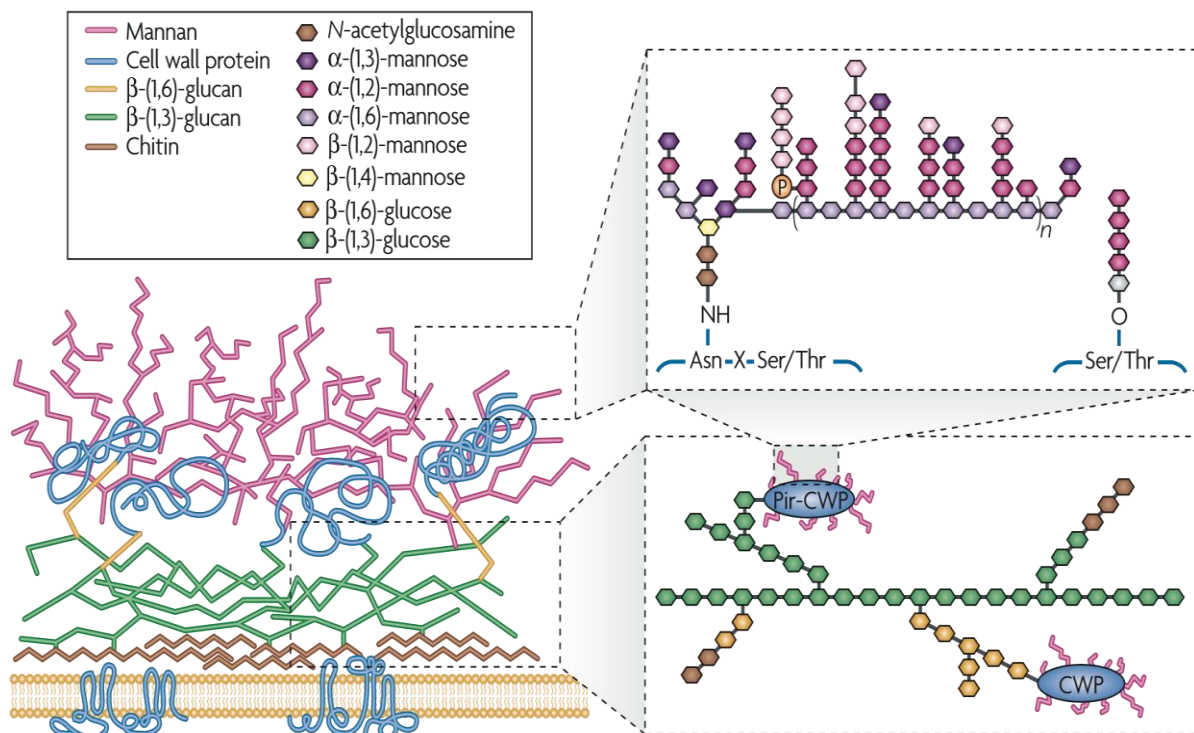


Figure7 : La structure de la paroi cellulaire de *Candida albicans* (Netea et al, 2008).

5.5.2. La membrane plasmique :

La membrane plasmique se compose de deux couches phospholipidiques, elle contribue au transport actif des acides aminés, d'oses et des ions. Elle a un rôle dans le maintien de la pression osmotique, et aussi dans le processus de transport et biosynthèse des composants de la paroi. Il y siège ainsi de nombreuses enzymes comme les chitines synthases , les glucanes synthases , les glycosyl et mannosyl transférase, les ATPases et les phospholipases (Beucher, 2007).

5.5.3. Le cytoplasme et les organites :

Tous les organites classiques d'un eucaryote sont trouvés dans le cytoplasme, qui est :

- ✚ Noyau, délimité par une double membrane nucléaire, et renfermant huit chromosomes
- ✚ Des ribosomes
- ✚ Des vacuoles à inclusions notamment lipidiques
- ✚ Des mitochondries

Ils diffèrent par leur teneur en protéines et leur activité enzymatique selon le stade morphologique de la cellule (Beucher, 2007).

5.6. Habitat et condition de croissance :

Les *Candida* sont des levures ubiquitaires retrouvées dans l'environnement (sol, air), mais aussi dans certains produits alimentaires (fruits, céréales, légumes, produits laitiers...). Introduits dans l'organisme par l'alimentation, ces levures sont présentes naturellement dans la flore intestinale de l'Homme et de nombreux mammifères ou oiseaux. Chez l'homme, *Candida* colonise de nombreux sites anatomiques, dont le tube digestif qui représente le réservoir principal (Beucher, 2007).

5.6.1. Milieu de vie:

Toutes les espèces du genre *Candida* sont aérobies. Il vit exclusivement sur les muqueuses, mais il peut cependant survivre dans le milieu extérieur quelque temps. (Belahcen, 2016)

5.6.2. PH

Le *Candida* se multiplie activement en milieu nettement acide pour des pH allant de 3 à 7, en revanche, en milieu alcalin l'assimilation des nutriments par les *Candida* est inhibée. L'incidence des candidoses oropharyngées est accrue chez les patients ayant un faible pH salivaire, un pH bas augmente l'adhérence de *C. albicans* sur des surfaces épithéliales in vitro.

Le pH de la muqueuse régule également l'expression des gènes de virulence de *Candida* (PHR1 et PHR2), il est donc un signal environnemental important dans la détermination de la capacité de virulence de *Candida* ou de modulation des défenses de l'hôte (Belahcen, 2016).

5.6.3. Température

De manière générale, les levures se multiplient entre 20 °C et 40 °C et meurent à des températures allant de 50 °C à 70 °C. En revanche, leur viabilité est conservée autour de 0 °C (Belahcen, 2016).

5.6.4. Nutrition

Candida est un organisme hétérotrophe, c'est à dire qu'il est incapable de synthétiser ses propres matières organiques. Il vit donc aux dépens de la matière organique préformée. Le carbone est principalement tiré des glucides absorbés, tandis que l'azote est obtenu à partir de protéines dégradées, il a besoin aussi de vitamines, quelques ions (Belahcen, 2016).

5.7. Reproduction :

On a longtemps pensé que *Candida spp* se reproduit de manière asexuée, mais au début des années 1990, des études appliquées par la biologie moléculaire ont établi que l'échange de matériel génétique différent entre des souches de *Candida spp* se reproduit toujours de manière clonale (bourgeoisement) avec recombinaison observée (Born, 2013). Au début de 21ème siècle, la reproduction sexuée a été démontrée par deux études utilisant des approches différentes, elle est un événement rare (une fois sur 10 millions) *In vivo*, *in vitro* le passage sans méiose d'une cellule tétraploïde à une cellule diploïde pour former un (cycle parasexuel) par une Perte aléatoire simple de chromosomes (Born, 2013).

5.7.1. Reproduction asexuée

Caractérise la grande majorité des espèces du genre *Candida*, se fait par un simple bourgeoisement d'une nouvelle spore à partir de la cellule-mère (Caraës, 2016).

5.7.2. Reproduction sexuée

Alors que les noyaux de spores asexuées se forment par simple mitose, les noyaux des spores sexuées se forment après des processus de conjugaison plus complexes. Correspond à la fusion des protoplasmes (la plasmogamie), puis la fusion des noyaux haploïdes (la caryogamie) pour donner un noyau diploïde, puis une division réductrice ou méiose suivie de mitose, qui conduit à des noyaux à nouveau haploïde (Caraës, 2016).

Chapitre II

Mycologie (pathogène et pathogénie)

1. Pouvoir pathogène et Mécanisme de pathogénicité :

Le pouvoir pathogène c'est la capacité d'un microorganisme de se maintenir et de se proliférer dans l'hôte, c'est ainsi la capacité de provoquer des lésions pathologiques, il se résume par les étapes suivantes : adhérence aux muqueuses et colonisation ; survie et prolifération ; pénétration tissulaire et dissémination dans l'organisme. Ces étapes sont engendrées par l'expression de plusieurs gènes dits virulents (Develoux et al, 2005).

Tableau3: Principaux attributs de virulence de *C. albicans* (Naglik et al, 2003).

Virulence attribute	Putative virulence roles
Adhésines: famille als, hwp1, int1	Adhésion et colonisation
Production d'hyphes	Adhérence, invasion, lésions tissulaires
Enzymes hydrolytiques extracellulaires : sap,	Acquisition de nutriments, invasion, lésions tissulaires,
Familles plb et lèvres	Évasion de la réponse de l'hôte

1.1.L'adhésion :

Le génome de *C. albicans* code pour plusieurs protéines de surface appelées les adhésines qui lui permettent de reconnaître les cellules de l'hôte et de s'y attacher. La suppression de ces gènes s'est avérée entraîner une virulence atténuée (Vila, 2020)

L'expression de ces différentes adhésines à la surface de la paroi cellulaire varie selon le milieu dans lequel se trouve le pathogène, et la sous-espèce du pathogène lui-même. Les recherches sur les adhésines ont pour but de l'identifier et par la suite de trouver une façon de les inactiver, ce qui compromettrait la pathogénicité de *C. albicans* (Martineau, 2004)

Tableau4: Manoprotéine adhésines (MP) de *Candida albicans* (Sturtevant et al, 1997).

Adhésines (kD)	Ligand
MP60	iC3b, C3d, laminine, fibrinogène, fibronectine
MP58	Fibrinogène
MP66	Asialo-GM1, Glycosphigolipide
MP165	iC3b
MP70,55,42	C3H2O
MP130	iC3b
MP37/67	Laminine

1.1.1. Variabilité phénotypique (switching) ou Dimorphisme :

Pour échapper aux défenses immunitaires de l'organisme *candida* a une particularité, c'est Le dimorphisme qui correspond à la capacité de transition morphologique réversible entre la forme levure supposée forme saprophyte et la forme mycélienne ou hyphale qui est la forme pathogène douée d'une plus grande résistance à la lyse par les polynucléaires neutrophiles. Cette transition de forme a longtemps été associée à la virulence, elle est favorisée par une variété de conditions environnementales de l'hôte : le pH, la température, la composition du milieu (Martineau, 2004). Les voies de signalisation conduisant à la filamentation chez *C. albicans* sont soit MAP-kinase dépendante (mitogen-activated protéine), soit pH-dépendante, soit AMPc-dépendante (Adénosine monophosphate cyclique). On peut encore trouver d'autres formes morphologiques comme le pseudohyphe et la chlamydo-spore, qui sont toutefois plus rares (Mitchell, 1998).

Tableau 5 : Gènes de réponse de filamentation de *C. albicans* (Mitchell, 1998)

Gène (produit)	Méthode d'isolement	Signal d'induction	Phénotype nul mutant
HWPI (protéine de la paroi cellulaire)	Immunoscreen anti-hyphes de la paroi cellulaire	pH neutre, sérum	Non-reporté.
PHR1 (protéine de la paroi cellulaire)	Hybridation différentielle	pH neutre	Défaut de croissance à pH neutre, virulence réduite
ECE1 (aucun homologue connu)	Hybridation différentielle	Filamentation	Rien
PRA 1 (protéine de la paroi cellulaire)	Immunoscreen anti-hyphes de la paroi cellulaire	pH neutre	Défaut de filamentation à des températures élevées
CHS2 (isoenzyme de la chitine synthase)	PCR dégénérée	Chaleur et densité cellulaire	Chitine réduite dans les hyphes, virulente

1.1.2. Sécrétion d'enzymes lytiques :

L'activité protéolytique de *candida* spp jouerait un rôle important dans la virulence, elle est assurée actuellement par un ensemble de 10 enzymes de la famille SAP (secreted aspartyl proteinase), qui ont pour rôles : dégradation de protéines, des structures cellulaires et mêmes tissulaires de l'hôte, inactivation du système immunitaire. Leur expression et activité dépend du pH comme la montre le tableau ci-dessous. *Candida* spp possède aussi des lipases au nombre de 10 et des phospholipases β 1 et β 2 (Naglik et al, 2003). Un fait intéressant, on a récemment découvert que les dommages épithéliaux induits par les hyphes étaient Principalement médiés par la sécrétion d'une toxine peptidique cytolytique appelée *candida* lysine, codée par le gène

spécifique de l'hyphe ECE1. L'importance de ce facteur de virulence nouvellement identifié a été clairement établie lorsque les mutants de *C. albicans* se sont révélés incapables d'induire des lésions tissulaires et ont été fortement atténués dans un modèle murin de candidose oropharyngée. (Vila, 2020)

Tableau6: Propriétés des protéinases purifiées de *C. albicans* (Naglik et al, 2003)

Proteinase	Masse molaire (kDa)	Gamme de pH	pH pour une activité optimale	Point isoélectrique (pI)
Sap1	38, 40,	2.5–5.5	3.2–4.5	4.0
Sap2	40, 41, 43, 45, 48, 49	2.5–5.5	3.2–3.5	4.25, 4.4
Sap3	41, 42	2.0–5.0	3.2–3.5	5.7
Sap4	40	4.0–7.0	5.0	Non déterminé
Sap5	37	3.0–7.0	5.0	Non déterminé
Sap6	40	3.0–7.0	5.0	Non déterminé
Sap7	Non déterminé	Non déterminé	Non déterminé	Non déterminé
Sap8	Non déterminé	Non déterminé	Non déterminé	Non déterminé
Sap9	Non déterminé	Non déterminé	Non déterminé	Non déterminé
Sap10	Non déterminé	Non déterminé	Non déterminé	Non déterminé

1.1.3. La formation du biofilm :

Caractérisée par la synthèse d'une matrice extra cellulaire (MEC), qui confère une résistance contre les agents antifongiques. (Develoux et al, 2005).

2. Données Épidémiologiques

2.1.Prévalence du *candida*

Le portage oral asymptomatique des organismes *Candida* est reconnu depuis de nombreuses années. La prévalence rapportée dans les bouches cliniquement normales d'adultes en bonne santé varie de 3 % à 48 %, et de 45 % à 65 % chez les enfants en bonne santé. Le portage oral des levures est plus élevé chez les patients hospitalisés que chez les patients sains, avec un taux de portage de 54,7 % pour toutes les espèces et de 38,1 % pour *C. albicans* seul. (Farah et al, 2000). Selon Rafiq (2021) *Candida albicans* est l'étiologie la plus répandue de la candidose, mais il y a eu une augmentation significative des espèces non-*Candida* ces derniers temps. Il est important de connaître les espèces non albicans car le traitement en dépend, et certaines souches non albicans peuvent être résistants à certains médicaments. Parmi les espèces

de *Candida*, *C. albicans* était l'espèce la plus courante (42/95 ; 44,21 %), suivie de *C. lusitaniae* (18/95 ; 18,95 %), *C. parapsilosis* (13/95 ; 13,69 %), *C. glabrata* (8/95 ; 8,42 %), *C. kefyr* (6/95 ; 6,31 %), *C. famata* (5/95 ; 5,26 %), *C. africana* (2/95 ; 2,11 %), et *C. orthopsilosis* (1/95 ; 1,05 %). Dans une autre enquête, des levures du genre *Candida* ont été isolées de la cavité buccale de sujets d'âge (35-92 ans) : chez 65/103 (63,1 %) adultes. Cependant, une différence significative n'a été observée qu'entre les sous-groupes âgés de 56 à 70 ans (35 %) et les sous-groupes d'âge avancé de 71 à 92 ans (74,2 %). (Zaremba et al, 2006).

Tableau 7: Portage oral de *C. albicans* chez divers sujets (Patil, 2015)

Sujets	Portage oral de <i>C. albicans</i>
Nouveau-nés	45%
Enfants en bonne santé	45–65%
Adultes en bonne santé	30–45%
Porteurs de prothèses amovibles	50–65%
Installations à long terme	65–88%
Leucémie aiguë sous chimiothérapie	90% (environ)
Patients séropositifs	95% (environ)

2.2. Prévalence de la candidose

La candidose est plus fréquente dans la vieillesse et la petite enfance. Aux États-Unis, environ 37 % des nouveau-nés peuvent être touchés par le muguet au cours des premiers mois de leur vie. Les enfants utilisant des stéroïdes inhalés ont également une incidence plus élevée de candidose buccale. Chez les femmes, il est fréquent pendant la grossesse. Le muguet peut être le premier signe d'infection par le VIH. Le muguet est universel et plus fréquent dans les populations mal nourries. Le muguet se produit également chez les mâles et les femelles (Rafiq, 2021). Une méta-analyse porte sur 34 études (4 474 enfants infectés par le VIH de 12 pays différents) au cours des deux dernières décennies, a révélé que la prévalence globale de la candidose orale chez les enfants infectés par le VIH était de 23,9 % (17,3 à 32,0 %), ou *Candida albicans* était l'agent étiologique le plus répandu, et que la souche colonisante est la souche infectante (Rafat et al, 2021).

Tableau 8: Sélection d'études épidémiologiques publiées de 2000 à 2010, concernant la répartition des isolats d'espèces de *Candida* parmi différents types de candidoses orales (Silva et al, 2012).

Période d'observation	Région/ pays	Nombre de souches	<i>C.albicans</i> (%)	<i>C.tropicalis</i> (%)	<i>C.Parapsilosis</i> (%)	<i>C.glabrata</i> (%)
fevrier–Mai 2003	Venezuela	43	42.3	12.8	14.9	2.1
Mai 2005–2006	Portugal	53	79	4.8	6.5	4.8
-	Argentine	-	60.7	4.5	-	5.6

2.3.Source et mode d'infestation :

2.3.1. Contamination endogène :

C'est la voie principale de l'infection à partir de la flore mycobiote (Transdisciplinaires, 2008).

2.3.2. Contamination exogène :

Plus rare

- Vertical : transmission maternofoetal
- Horizontal : d'un individu à un autre , candidose sexuellement transmissible possible (Bliss et al, 2008)

3. Physiopathologie

Candida spp est un commensal ubiquitaire de la cavité buccal, sa présence est un phénomène tout à fait non-pathologique. (Cui et al, 2013). En effet, Plusieurs études montre que *candida* spp est présente chez 40 à 60 % des individus en bonne santé, d'une façon permanente ou temporaire (Samaranayake, 2009).

Cependant, l'infection à *Candida* spp de la muqueuse buccale est le résultat d'un déséquilibre entre la virulence fongique et les défenses de l'hôte en faveur de la première dont la pathogénicité est plus lourde lorsque le sujet présente des désordres plus importants(Akpan et al, 2002).

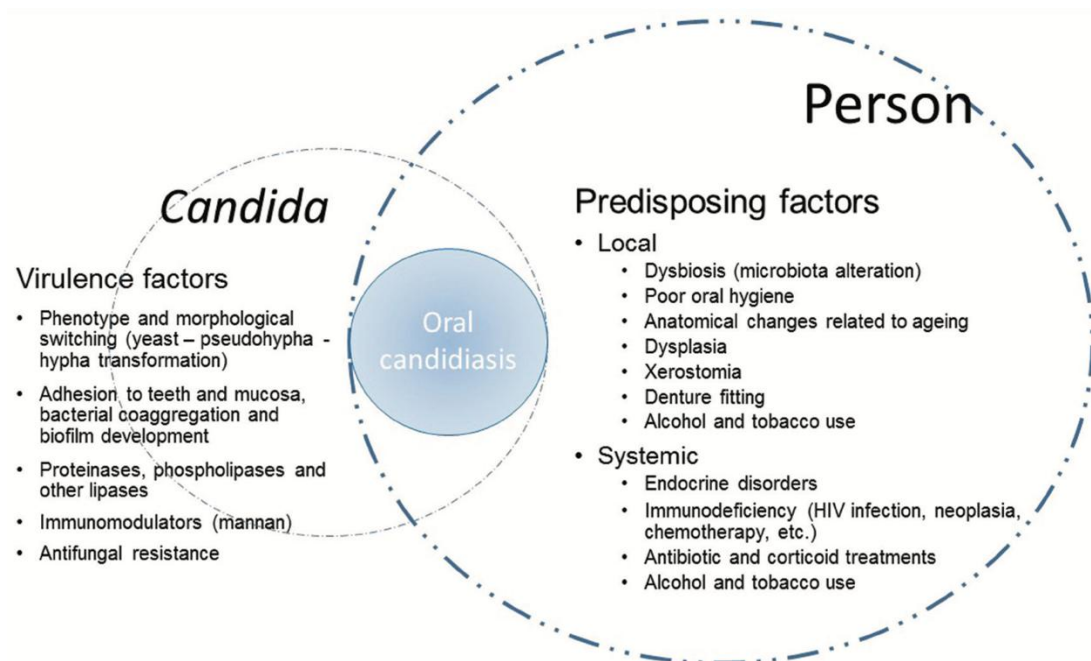


Figure 8 :Facteurs prédisposants de l'hôte et facteurs de virulence de *Candida* impliqués dans la pathogenèse de la candidose buccale(Quindós *et al*, 2019).

3.1.Mécanismes de défense anti-candida

Comme la plupart des infections, La défense anti-candida est assurée essentiellement par le système immunitaire de l'organisme avec des proportions différentes entre les principales composantes de ce système, en effet l'immunité cellulaire joue le rôle majeur dans la lutte contre les candidoses superficielles expliqué par la fréquence élevée de ces dernières au cours d'une déficience de l'immunité cellulaire (Millon *et al*, 2002) et à moindre degré par concurrence avec la flore microbiote de la bouche (Jørgensen *et al*, 2017).

3.1.1. Immunité non spécifique (innée)

3.1.1.1. La salive

D'une part La salive composée majoritairement d'eau exerce un effet lavant des muqueuses. et d'autre part elle possède une activité antifongique due au lysozyme, à la lactoferrine et à la calprotectine par un des actions suivantes : inhibe la production de Saps, hydrolyse la chitine, chélation d'ion, modifie la perméabilité membranaire(Millon *et al*, 2002).

3.1.1.2. Cellules phagocytaires

Selon les études, les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages sont capables de tuer *in vitro* 18 à 58% des *Candida* phagocytés. (Millon *et al*, 2002)

3.1.1.3. Cellules natural killer (NK)

Interviennent pour limiter la croissance de *C. albicans* Par le biais des cytokines capables d'augmenter les fonctions effectrices des cellules phagocytaires. (Millon et al, 2002)

3.1.2. Immunité spécifique (adaptative / acquise)

3.1.2.1. Immunité cellulaire au niveau de la muqueuse orale

Les mécanismes de ce type d'immunité sont d'une grande complexité centré sur l'activation de la population T CD4+ et exactement Le profil cytokinique de type TH1 en potentialisant les effets des cellules phagocytaires. (Millon et al, 2002)

3.1.2.2. Immunité humorale

- **Anticorps sériques**

C. albicans est un saprophyte des muqueuses, capables de stimuler la réponse immunitaire systémique. Des anticorps anti-*Candida* de type : d'IgG, IgA, IgM sont présents dans le sérum de la plupart des sujets, même en l'absence de candidose. (Millon et al, 2002)

- **Anticorps salivaires**

Les IgA sécrétoires représentent la classe d'immunoglobulines prédominantes dans les sécrétions et jouent un rôle primordial dans la défense contre les agents pathogènes au niveau des muqueuses. Leur production est aussi dépendante de cytokines produites par les lymphocytes T. Les anticorps salivaires de type IgA inhibent in vitro l'adhérence de *C. albicans* aux cellules épithéliales buccales. (Millon et al, 2002)

3.2. Facteurs favorisant les candidoses buccales

Des changements dans l'hôte sont généralement nécessaires pour que la levure opportuniste qui n'exprime donc leur pouvoir pathogène qu'en présence de facteurs de risque passe de microorganismes commensaux inoffensifs à des agents pathogènes pour l'homme. La gestion de la candidose implique l'identification et le contrôle de ces facteurs de l'hôte qui peuvent prédisposer à l'infection, on les classe en facteurs et conditions locaux ou généraux.

3.2.1. Facteurs généraux :

- ✚ Conditions physiologiques dites Terrain :
- ✚ Âges extrêmes de la vie :
 - le nouveau-né, le nourrisson : par immaturité de système immunitaire
 - le vieillard par l'existence de plus d'un facteur (Develoux et al, 2005)
- ✚ Grossesse : par dysfonction hormonale, moins fréquent que la candidose vaginale.

- ✚ Facteurs nutritionnels : dénutrition, déficits en : Fe, Zn, Se, vit B12, vit B9, vit C...
- ✚ Facteurs médicamenteuses : L'utilisation de certains médicaments peut concourir à la prolifération de levures par le biais d'une modification de la flore de l'oropharynx ou d'une diminution des défenses du sujet, on cite : antibiotiques, corticoïdes, immunosuppresseurs anticholinergiques, oestroprogestatifs, antimétabolites... (Laurent et al, 2011)
- ✚ Pathologies néoplasiques : hémopathies malignes, cancers de l'oropharynx, cancers en phase terminale. Le déficit immunitaire induit tant par le néoplasme elle-même que par la thérapie (Laurent et al, 2011)
- ✚ Endocrinopathies : Le diabète est souvent associé aux candidoses buccales, mais le mécanisme exact reste à élucider, effectivement la glycémie élevée donne une augmentation de la concentration salivaire en glucose qui peut favoriser la multiplication des levures de la sphère oropharyngée. Outre le diabète on cite : maladie Cushing, insuffisance surrénalienne, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, dysthyroïdie... (Laurent et al, 2011)
- ✚ Immunopathies : congénitales ou acquises (hiv), syndrome de Gougerot-Sjogren...
- ✚ Autre : Agressions chirurgicales, stress, déshydratation... (Laurent et al, 2011)

3.2.2. Facteurs locaux :

- ✚ Mauvaise hygiène buccodentaire : rôle important du tabac
- ✚ Prothèses dentaires De nombreuses publications montrent que 38 % des sujets porteurs de prothèses présentent une candidose buccale, et que des prélèvements positifs sont retrouvés sur le dentier dans 93 % d'entre eux (Laurent et al, 2011)
- ✚ Xérostomie ou hyposialie : La salive contient des facteurs antimicrobiens non spécifiques (lactoferrine, lysozyme) et des immunoglobulines A. Une sécrétion salivaire insuffisante ou la modification de sa composition favorise le développement d'une candidose buccale.
- ✚ Autre : radiothérapie locorégionale, tabac, drogues, stéroïdes inhalés (Laurent et al, 2011)

4. Formes cliniques des candidoses buccales

Plusieurs classifications ont été proposées, superficielles (cutanéomuqueuses) ou profondes, aiguës ou chroniques et plus ou moins sévères (Agbo-Godeau et al, 2005). Les candidoses buccales peuvent être divisées en deux grands groupes, soit primaire dite les candidoses buccales aiguës affectant les individus immunodéprimés ou non, soit secondaire dite les candidoses

buccales chroniques qui affectent souvent les patients présentant des états d'immunodéficience sévère (Audoy, 2005)

4.1. Candidose buccale aiguë :

4.1.1. Candidose pseudomembraneuse ou « muguet » :

La candidose buccale ou muguet sont des inflammations à *candida* spp, la plus commune des infections des muqueuses de la bouche et de la gorge, fréquemment trouvée chez les enfants, et surtout les nouveau-nés avant le septième jour de la naissance, et à moindre degré le vieillard (Belahcen, 2016).

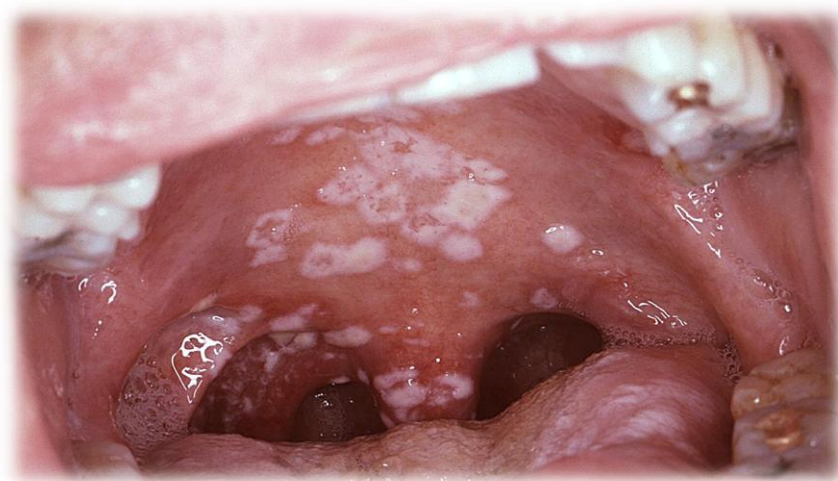


Figure 9 : Candidose buccal pseudomembraneuse ou « muguet » (stringfixer.com/fr/Oral_thrush)

4.1.2. Candidose érythémateuse :

La candidose érythémateuse est une zone érythémateuse cliniquement visible du palais, de la langue et de la muqueuse buccale elle est caractérisée par une langue rouge cramoisi et une muqueuse buccale rouge, enflammée et vitreuse, ces dernières, associées à une utilisation intensive (chronique) d'antibiotiques et de corticostéroïdes en raison d'une candidose persistante et pseudomembraneuse aiguë (Belahcen, 2016).



Figure 10 : Candidose buccal érythémateuse (dentalcare.ca/fr-ca/formation-professionnelle/cours-de-formation-continue-en-soins-dentaires/ce110/maladies-mycosiques-candidose-candidiase)

4.2. Les candidoses chroniques :

4.2.1. Candidose hyperplasique chronique :

Ce type de candidose chronique se caractérise par des lésions proéminentes caractérisées par de larges zones denses et solides à la palpation ou de petites zones blanchâtres translucides situées aux commissures des lèvres, à l'intérieur des joues et dans une moindre mesure, sur la langue. Qui ne peut pas être enlevé (Belahcen, 2016).



Figure 11 : Candidose buccal hyperplasique chronique (information-dentaire.fr/formations/agitation-au-palais%E2%80%89)

4.2.2. La perlèche ou chéilite angulaire :

La commissure des lèvres devient très rouge et sèche lorsqu'on souffre de perlèche qui est une irritation du coin des lèvres (les deux côtés) Parfois, elle prend une teinte blanchâtre avec l'apparition de fissures ou de croûtes qui s'accompagnent parfois de saignement étendre vers la joue ou l'intérieur de la bouche. En général, La perlèche peut être associée ou isolée aux autres formes de candidoses chroniques mais Exceptionnellement peut prendre un aspect hyperplasique (Belahcen, 2016).



Figure 12 :perlèche ou chéilite angulaire (eliabeaute.com/chéilite-angulaire-comment-sen-debarrasser/)

4.2.3. Laglossite losangique médiane:

Caractérisée par l'envahissement hyphale des couches superficielles de l'épithélium de la langue, souvent favorisée par une anomalie congénitale de cette dernière (Farah et al, 2000).



Figure 13 :Glossite losangique médiane. (Agbo-Godeau et al, 2005).

4.2.4. La langue noire villose:

C'est un état particulier de la langue avec multiplication considérable de bactéries et de levures saprophytes du genre *Candida* spp. Elle est classée le plus souvent, à tort, dans les mycoses, en effet, la recherche de *Candida* est le plus souvent négative et il existe une résistance aux traitements antifongiques classiques (Agbo-Godeau et al, 2005).



Figure 14 : Langue noire villose (Agbo-Godeau et al, 2005).

4.2.5. Stomatite dentaire associée à *Candida* ou candidose prothétique :

La stomatite sous prothèse dentaire est une candidose chronique atrophique très fréquente chez le sujet âgé. Elle se présente sous forme d'une lésion érythémateuse située immédiatement au contact de la prothèse dentaire. Elle est localisée, le plus souvent, à la voûte du palais ou à la gencive (Laurent et al, 2011).



Figure 15 : Forme clinique de candidose buccale : stomatite sous prothèse dentaire (Laurent et al, 2011).

4.3.Allergie à *Candida*

Il a été démontré que des composants antigéniques de *Candida albicans* pouvaient stimuler une hypersensibilité immédiate médiée par les IgE de type I de la classification de Gell et Coombs. Les manifestations les plus courantes d'une réaction d'hypersensibilité immédiate de type I à *Candida* sont l'asthme, la rhinite allergique et la broncho- pneumonie allergique. Les allergènes peuvent être de nature protéique comme des enzymes ou de nature glycoprotéique appartenir à la paroi du champignon comme la chitine ou le glucane (Denning et al, 2006)

Chapitre III

***Les études cliniques et l'efficacité des
antifongiques***

1. Diagnostic de candidose buccale

1.1. Diagnostic Clinique

Obligatoirement précédé par un interrogatoire minutieux, le diagnostic est facile par simple inspection de la cavité buccale. La candidose apparaît comme une éruption cutanée blanche ou jaune grattable ou non sur la langue et les muqueuses de la bouche (les joues, les lèvres, le palais, les commissures labiales), ou une rougeur, une douleur, ou des craquelures aux coins de la bouche. Il provoque des douleurs à la déglutition lorsqu'il s'étend dans le pharynx buccal (Rafiq, 2021). La candidose buccale est diagnostiquée par un Examen mycologique spécifique, qui nécessite un prélèvement mycologique, Avec un accent sur les champignons et l'identification des espèces (Agbo et al. 2005).

1.2. Diagnostic mycologique

Le diagnostic mycologique d'une candidose s'inscrit dans le cadre de la démarche classique d'identification d'un microorganisme. L'examen direct du prélèvement superficiel est suivi d'une mise en culture permettant d'isoler le ou les germes présents. Les colonies de levures isolées peuvent ensuite être identifiées par la mise en œuvre de tests variés qui reposent sur des critères morphologiques, immunologiques, biochimiques, voire génotypiques (Byadarahally *et al*, 2011)

1.2.1. Technique d'isolement

Techniques peuvent être utilisées pour isoler *Candida* La cavité buccale comprend l'utilisation de frottis, d'écouvillons crus, Culture d'empreintes, prélèvement de salive entière, Bains de bouche concentrés et biopsies muqueuses. Chaque Méthodes présente des avantages et des inconvénients particuliers, Le choix de la technique d'échantillonnage dépend principalement de La nature des lésions à étudier. Ou Les lésions palpables et bien définies sont évidentes, prélèvement direct Des méthodes telles que l'utilisation de coton-tige ou d'empreintes sont généralement Espèrent que cela fournira des informations de l'organisme Présent dans la maladie elle-même. En absence d'évidence Lésions ou en cas de lésion inaccessibles Échantillons indirects basés sur des cultures ou des échantillons de salive, Le bain de bouche est plus acceptable Des estimations quantitatives de la charge fongique peuvent être utilisées Empreintes. Bains de bouche concentrés et cultures de bain de bouche, comme moyen de distinguer les ports commensaux et la présence pathogène de *Candida* buccal, avec un fardeau élevé pensé pour être ce dernier (Byadarahally et al.2011).

Pour assurer un prélèvement de qualité et minimiser les résultats faussement négatifs, ou faussement positifs, il faut s'entourer de certaines précautions de prélèvements, d'acheminement et de conservation, et tous prélèvement doit être réalisé à distance de tout traitement antifongique

Chapitre III

local ou général, de préférence par un biologiste compétent, et étudié le plutôt possible. En cas d'impossibilité, il sera adressé dans du sérum physiologique additionné de chloramphénicol (Pihet et al, 2013).

1.2.2. Diagnostic de laboratoire

La recherche sur le champignon dans les lésions par examen direct du prélèvement, isoler le *Candida* et identifier l'espèce (Agbo et al. 2005).

1.2.2.1.Examen microscopiques

La première étape pour identifier les espèces de *Candida* est la recherche des caractéristiques morphologiques. Les frottis en valent la peine différencier les formes de levure et de mycélium, mais moins Plus sensible que les méthodes de culture. L'hydroxyde de potassium (KOH) la préparation de l'échantillon ne montre aucune coloration Hyphes cloisonnés avec bi branchement Caractéristiques (l'angle est environ 45°). En KOH-calcofluor Traitement fluorescent des taches fongiques Caractéristiques telles que les hyphes, Les levures, les cellules fongiques et d'autres éléments émettent une fluorescence. Un frottis prélevé sur la lésion est attaché au Lames de microscope, puis colorées avec la coloration de Gram Ou par la technique de l'acide périodique de Schiff (PAS). L'utilisation de ces Méthodes, candidose et hyphes de levure en bleu foncé (tache de Gram) ou rouge/violet. Dans le cas d'une candidose proliférative chronique, une biopsie de la lésion est nécessaire pour la détection ultérieure d'une invasion de candida par coloration histologique au pas ou coloration à la méthyl amine d'argent de gomori. Il a été démontré que les éléments fongiques dans les tissus étaient parce qu'ils étaient profondément colorés par ces taches. La présence de blastospores et d'hyphes ou de pseudohyphes peut permettre au pathologiste d'identifier le champignon comme candida et compte tenu de la présence d'autres caractéristiques histopathologiques, de diagnostiquer une candidose proliférative chroniques (Byadarahally et al.2011).

Les filaments (mycélium vrai ou pseudomycélium) sont tout particulièrement recherchés, car leur présence est en faveur de la pathogénicité du champignon, tandis que la présence de blastospores n'est pas pathognomonique d'une candidose, puisqu'un grand nombre de *Candida* vivent en commensaux dans le tractus digestif ou sur le revêtement cutané (Pihet et al, 2013). Enfin, la sensibilité de l'examen reste cependant assez faible par rapport aux méthodes de culture et l'absence d'éléments fongiques visibles ne permet pas d'écarter définitivement le diagnostic de candidose (Pihet et al, 2013).

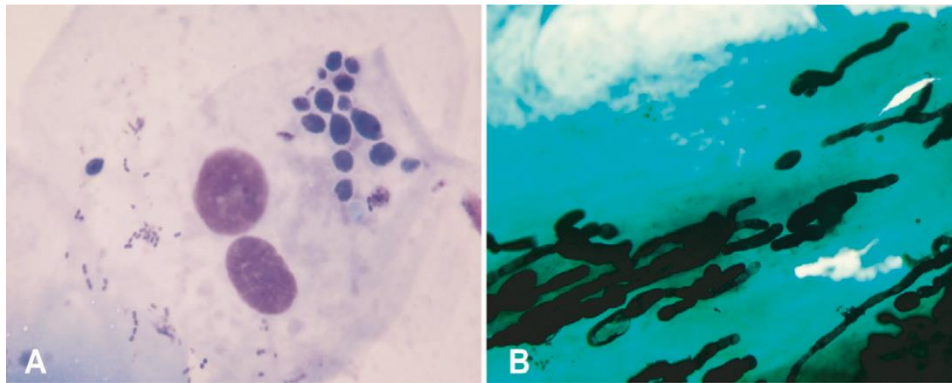


Figure 16 : Examen direct des prélèvements (Pihet et al, 2013).

L'examen anatomopathologique n'est pas réalisé pour chaque cas, mais s'avère indispensable premièrement pour le suivi des lésions chroniques hyperplasiques afin d'évaluer le degré de dysplasie éventuelle, et deuxièmes dans l'étude des mycoses profondes dont la mise en évidence est difficile par examen directe ou par culture (Pihet et al, 2013). Il a comme but la détection de *Candida* envahissant (blastospores et d'hyphes ou de pseudohyphes) à l'aide d'une coloration par l'acide périodique de Schiff (PAS) et l'imprégnation argentique de Gomori-Grocott. La première est bien adaptée au diagnostic des levures, tandis que la seconde colore intensément la paroi de tous les champignons, la coloration par l'hématéine-éosine-safran (HES) quant à elle permet d'apprécier la réaction tissulaire de l'hôte (Pihet et al, 2013). Actuellement, l'immunohistochimie peut aider à préciser la nature du champignon en cause dans les tissus. Elle fait appel à des techniques d'immunofluorescence ou immunoenzymatique (peroxydase) utilisant des anticorps monoclonaux anti-*Candida* (Pihet et al, 2013).

1.2.2.2. La culture :

L'ensemencement fait dans deux milieux de culture en tube : gélose de sabouraud riche en chloramphénicol qui lutte contre les contaminants bactéries et le milieu gélose- glucose de sabouraud riche en actidione qui inhibe ou retarde le développement des levures saprophytes la peau. L'isolement de levure en 24 à 48 heures (Agbo *et al.* 2005).

1.2.2.2.1. Milieux de culture

Les milieux standards

Le milieu d'isolement primaire le plus fréquemment utilisé en mycologie est le milieu gélosé de Sabouraud qui contient du glucose (2 à 4 %), de la peptone et de l'agar (faible pH), additionné de chloramphénicol et/ou de gentamicine pour supprimer la croissance de nombreuses espèces de bactéries. Dans certaines circonstances, il est possible d'y adjoindre de la cycloheximide (Actidione) pour mieux isoler *C.albicans* (Byadarahally *et al.*, 2011).

Les milieux chromogéniques

Ils sont synthétisés pour l'identification présumptive des espèces de *Candida* sur la base de l'apparence de la couleur des colonies après la culture primaire. Ces milieux, auxquels sont rajoutées des substances chromogènes, confèrent aux colonies qui s'y développent une coloration particulière, variable en fonction de l'espèce. Cette coloration est dans la plupart des cas basée sur la mise en évidence d'une activité enzymatique de type hexosaminidase (N-acétyl- α -D-galactosaminidase). La multiplication des bactéries y est également inhibée. Ces milieux permettent au moins d'identifier directement *C. albicans* (Alhussaini et al, 2013).



Figure17 : Culture sur milieu chromogénique (Pihet et al, 2013).

Les milieux fluorogéniques

Même principe que le précédent, mais utilise un fluochrome et la nécessité d'un équipement spécifique limite l'utilisation de ce milieu (Pihet et al, 2013).

1.2.2.3. Identification

1.2.2.3.1. Identification morphologique

Après la culture l'identification se fait par deux tests qu'ils sont : soit le test de blastèse ou test de filamentation des levures. La culture dans le milieu pomme de terre-carotte bile (PCB) est spécifique de *Candida albicans* par la confirmation de chlamydospores caractéristiques, terminales ou latérales, rondes ou ovales, à parois épaisses de 6 à 12 μ m de diamètre. Le procédé de Taschdjian est basé sur la formation de filament dans le sérum (quelques gouttes d'une solution

Chapitre III

de levures dans ml de sérum humain sont incubées de 2 à 4 heures à 37 °C ; seul *Candida albicans* filamente dans le sérum). L'étude des autres levures se fait par la réalisation d'un test d'absorption des sucres ou de fermentation des sucres. Il est possible d'identifier les espèces qui causent des maladies. Parfois ce sont : *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* (Agbo et al. 2005).



Figure 18 : Germe tube of *C. albicans* (magnification x 400) (Alhussaini *et al*, 2013).

1.2.2.3.2. Identification biochimique :

L'identification chimique de *Candida* est principalement basée sur l'utilisation des glucides. La recherche traditionnelle a la culture implique en l'absence de source de carbone. Ensuite, la solution de glucides sera placée en puits ensemencés en gélose ou sur disques filtrants à la surface de la gélose. Croissance dans les zones environnantes la source de carbone indiquera l'utilisation. Système d'affaires TEMS est basé sur le même principe, mais teste les glucides. S'insère dans le trou en plastique de la bandelette de test. Lisez chaque puits par changement de turbidité ou changement de couleur dans certains systèmes de kit. Code numérique obtenu à partir de. Les résultats des tests sont utilisés pour identifier l'organisme de test, sur la base de comparaison de bases de données (Byadarahally *et al.* 2011).

1.2.2.3.3. Identification Sérologique

Les tests sérologiques sont couramment utilisés dans comprendre la signification clinique des isolats de *Candida*. L'augmentation des titres d'anticorps IgG contre *C. albicans* peut refléter une candidose invasive chez les personnes immunocompétentes. Cette détection des anticorps IgA et IgM est importante pour l'identification d'une infection aiguë. Souvent, les personnes

Chapitre III

immunodéprimées Montrent une variabilité dans la production d'anticorps, dans ce cas Des tests de détection d'antigènes sont recommandés. Test Tels que le dosage immunoenzymatique (ELISA) et les rayons X Immunodosage (RIA) pour la détection des antigènes de Candida, Le mannane de la paroi cellulaire ou composant cytoplasmique est maintenant Disponible dans les pays développés. Le diagnostic sérologique est souvent tardif, alors que les tests La sensibilité et la spécificité font encore défaut. De plus, les anticorps La production chez les patients immunodéprimés est variable, Complique le diagnostic. Ceci est dû au fait En fait, les antigènes fongiques et les métabolites sont souvent éliminés Rapidement de la circulation et de la présence d'anticorps Les infections à Candida ne sont pas toujours en cause, Surtout si vous souffrez d'une maladie sous-jacente grave ou si vous prenez Médicaments immunosuppresseurs. Les tests sérologiques ne sont généralement pas des outils de diagnostic Candidose buccale. Cependant, un tel test peut être un facteur pronostique Instrument pour les patients atteints de candidose buccale sévère Mauvaise réponse au traitement antifongique (Byadarahally *et al.*2011).

1.2.2.3.4. Identification moléculaires :

Identité Une approche plus robuste en analysant la variabilité génétique Plutôt que d'utiliser des méthodes basées sur des critères phénotypiques. Pour Identification de Candida basée sur la variation génétique Est l'analyse des différences de caryotypes électrophorétiques et Polymorphisme de longueur de fragment de restriction (RFLP) Électrophorèse sur gel ou hybridation ADN-ADN. Des méthodes PCR spécifiques à l'espèce ont également été utilisées Pour l'identification de Candida spp. Plusieurs gènes cibles ont La discrimination des espèces de Candida a été signalée, bien que Le plus souvent agrandi est Opéron ARN ribosomal. L'identification peut être obtenue sur la base de Concernant la taille des produits PCR obtenus après électrophorèse sur gel Déterminer la résolution ou la variation des séquences de produits PCR Ou par séquençage direct soit en utilisant des restrictions Analyse de fragments coupés à partir de séquences PCR endonucléases de restriction. Hybridation in situ par fluorescence avec des peptides d'acide nucléique La méthode acide (PNA Fish) est une nouvelle technologie de détection Cibler des séquences spécifiques dans des espèces hautement conservées ARNr abondant de *Candida albicans* vivant. Une seule cellule peut Détection directe sans grossissement. La technologie atteint une sensibilité de 98,7 à 100 % avec 100% de spécificité, permettant la différenciation de *C. dubliniensis* phénotypiquement similaire. Des techniques moléculaires peuvent également être utilisées pour identifier Souches de Candida bien qu'utilisant la technologie comme l'électrophorèse en champ pulsé (PFGE), aléatoire ADN polymorphe amplifié (RAPD) et analyse répétée, La PCR d'amplification de séquence (REP) est principalement utilisée pour Enquête épidémiologique à la recherche d'une candidose buccale (Byadarahally *et al.*2011).

1.2.2.4. Interprétation des résultats :

L'examen direct s'attache à mettre en évidence les éléments fongiques (blastocidies ou éléments mycéliens) au sein du prélèvement. La présence de blastocidies n'est pas pathognomonique d'une candidose, puisqu'un grand nombre de *Candida* vivent en commensaux dans la cavité buccale. Les filaments (pseudo-filaments ou mycélium vrai) sont plus particulièrement recherchés, car leur présence est en faveur de la pathogénicité du champignon. L'absence d'élément fongique visible à l'examen direct ne permet pas d'écarter définitivement le diagnostic de candidose. L'échantillon doit en effet contenir au moins 10⁴ à 10⁵ éléments par millilitre, pour que les *Candida* puissent être détectés dès cette étape (Pihet et al, 2013). L'interprétation des résultats basés sur des données cliniques et para-cliniques, Nous devons continuer à critiquer les conclusions Cultivé en raison de la présence de saprophytes *Candida* de la muqueuse buccale 5 à 10 colonies par cm² de surface oropharyngée écouvillonnée. Déterminer le nombre de colonies sur la culture aide à la décision de traitement. Si le nombre de colonies de *Candida* est inférieur à 30, on peut dire que la présence de *Candida* est normale dans la cavité buccale. Mais si le nombre de colonies dépasse 30 colonies. Il y a une mycose buccale qui doit être traitée. Certains résultats mentionnaient que «de nombreux colonies», le décompte correspondant dépasse 100 colonies. Le diagnostic de maladie fongique profonde nécessite Technologie d'identification plus avancée (instant Fluorescence unique, réaction intradermique, etc.) (Agbo *et al.* 2005).

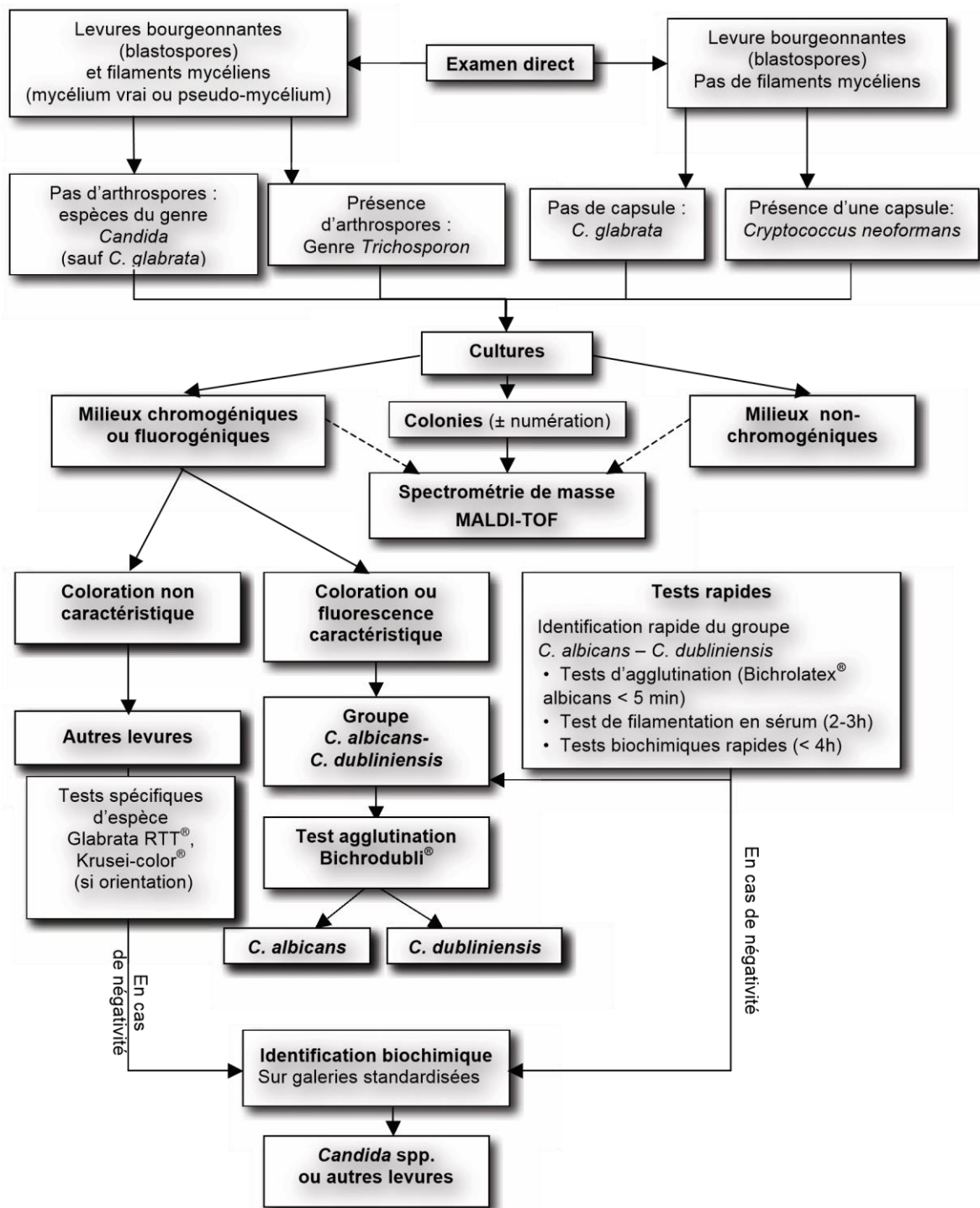


Figure19 : Démarche diagnostique pour l'identification d'une levure au laboratoire (Pihet *et al*, 2013).

2. Traitement antifongique de la candidose buccale

2.1. Traitement médical

L'élimination de la cause profonde n'est souvent pas possible malgré une bonne hygiène bucco-dentaire. Cependant, certains cas de candidose buccale peuvent causer un inconfort sévère et nécessiter l'utilisation d'une variété de traitements tels que les antifongiques systémiques et topiques (Millsop, 2016). Le choix du traitement antifongique dépend de la nature de la lésion (gravité et chronicité), terrain, la sensibilité de l'espèce *Candida*, la tolérance du produit... Et doit commencer par une éradication des facteurs favorisants (Develoux, 2005).

2.1.1. Les médicaments topiques à action uniquement locale, sans aucun effet systémique (les polyènes)

Ce sont des fongostatiques ou fongicides qui n'ont aucun effet secondaire sur la santé du patient, L'un de ses avantages est sa facilité d'utilisation et d'application par contact direct, mais l'un de ses principaux inconvénients est la longue durée de traitement (3 semaines) et son goût désagréable (Laurent et al. 2011).

- + amphotéricine B (Fungizone®) : suspension buvable : quatre fois par jour ;
- + nystatine (Mycostatine®) : poudre pour suspension buvable ou sous forme de comprimés gynécologiques que l'on peut également : cinq fois par jour.

(Laurent et al. 2011)

2.1.2. - Les médicaments à action locale et systémique (les dérivés azolés) :

Ces médicaments inhibent les enzymes du cytochrome P450, outre la survenue d'interactions dangereuses entre des médicaments nocifs pour la santé, comme le miconazole avec les sulfamides hypoglycémisants (risque d'hypoglycémie) et le miconazole avec les anticoagulants oraux (risque d'hémorragie grave) , ce qui conduit à prendre des précautions d'emploi et à prévenir les personnes âgées de le consommer (Laurent et al. 2011). Les dérivés des azolés contiennent un effet local et général. Elles sont absorbées fortement l'itraconazole et fluconazole par voie digestive ainsi faiblement pour le miconazole.

- miconazole (Loramyc®) sont des comprimé gingival muco-adhésif à 50 mg appliquer une fois par jour sur la gencive supérieure au-dessus de la canine pendant 7 à 14 jours

Chapitre III

- miconazole (Daktarin®) poudre pour application locale ou gel buccal appliquer quatre fois par jour pendant 10 à 15 jours avec un massage digital ou un brossage
- fluconazole (Triflucan®) poudre pour suspension buvable ou gélules : 50 mg par jour en une prise pendant 7 à 14 jours. (Laurent et al., 2011)

Les recommandations actuelles utilisée le traitement topique local dans les cas simples de candidoses orales tels que :

- amphotericine B (Fungizone®) en bains de bouche ou miconazole (Daktarin®) en gel buccal ou sous forme de comprimé muco-adhésif (Loramyc®)(Laurent *et al.*, 2011).

Les avantage de miconazole sous forme en comprimé muco-adhésif elle diffuser dans le temps avec la capacité de l'absorption très faible, alors les interactions entre les médicaments peu. Leur application sur les patients âgée qui perte les dents Difficile car la disparition de fosse canine (Laurent et al. 2011). Les nouveaux antifongiques : le voriconazole, l'itraconazole, le posaconazole (Noxafil®, Sporanox®, Vfend®) n'ont pas d'indication dans la candidose oropharyngée du sujet âgé (Laurent et al. 2011).

2.2.Traitement traditionnel :

Malgré le développement de diverses méthodes de découverte de médicaments, les plantes restent une source majeure de nouvelles activités biologiques, en tant que meilleur réservoir naturel pour de nouvelles types structurels adoptées par des personnes qui n'ont pas accès aux médicaments modernes comme alternative pour traiter diverses maladies en Afrique et dans certains pays en développement, où l'on estime dans les pays industrialisés qu'un quart de toutes les prescriptions médicales contiennent un ou plusieurs ingrédients d'origine végétale. (Runyoro *et al.* 2006).

Exemple :

Melochia odorata L. f.



A

B

Figure 20 (A-B) : plante de *Melochia odorata* L. f. (nouvelle calédonie) (identify.plantnet.org/ar/endemia/species/Melochia%20odorata%20L.f./data).

- ✚ Eléments de botanique : Plantae ; Tracheophyta ; Magnoliopsida ; Malvales ; Malvaceae ; *Melochia*.
- ✚ Parties utilisées : Écorce, feuilles, racines.
- ✚ Noms vernaculaires : Sebö (lai), Sepö (Fagauvea), Thepë (Drehu) Thebo (Nengone).
- ✚ Origine géographique et production : Espèce indigène répartie sur l'ensemble de l'archipel.
- ✚ Utilisations traditionnelles : Souvent utilisé comme traitement de la candidose buccale ou du muguet, les jeunes pousses sont prélevées et broyées dans de l'eau pour donner un liquide visqueux à boire riche en alcaloïdes contenant des propriétés antimicrobiennes qui prouvent que *Melochia odorata* est utilisé comme traitement du muguet (Hnawia. 2020).

Plusieurs métabolites secondaires peuvent être utilisés comme traitement alternatif. Ces agents ayant une activité connue contre *Candida* comprennent les plantes contenant de la berbérine, acide caprylique, extrait de pépins de pamplemousse, ail, huile d'arbre à thé et préparations d'huile volatile à enrobage entérique contenant de la cannelle, rhizome de gingembre (*Zingiber officinale*), de l'origan, de la menthe poivrée et Les extraits de romarin (*Rosmarinus officinalis*), propolis et thym. Le xylitol qui est un édulcorant naturel (sucre extrait de sources végétales), est connu pour inhiber le métabolisme microbien dans la cavité buccale. Il est donc incorporé dans les chewing-gums et les comprimés ainsi que dans les produits de soins de santé tels que les dentifrices et les bains de bouche. Une méta-analyse faite par (Mundula, 2019) indiquent que la prise des probiotiques peut avoir un effet bénéfique par la réduction du nombre du *Candida* spp dans la cavité buccale (Patil *et al*, 2015).

2.3.Mécanisme d'action des antifongiques

Les antifongiques sont des substances naturelles produites généralement par des microorganismes (L'Amphotéricine B est un macrolide cyclique isolé de *Streptomyces nodus* au début des années 1950) ou semi synthétiques par synthèse chimique de molécules dérivantes de composés naturels. Ces médicaments sont utilisés pour lutter contre les mycoses, ils sont soit fongistatiques, soit fongicides, il existe plusieurs cibles des médicaments antifongiques : la paroi

Chapitre III

cellulaire, la membrane plasmique, la synthèse de l'ergostérol et les acides nucléiques (l'ADN, l'ARN) (Huette et Dupont, 2019).

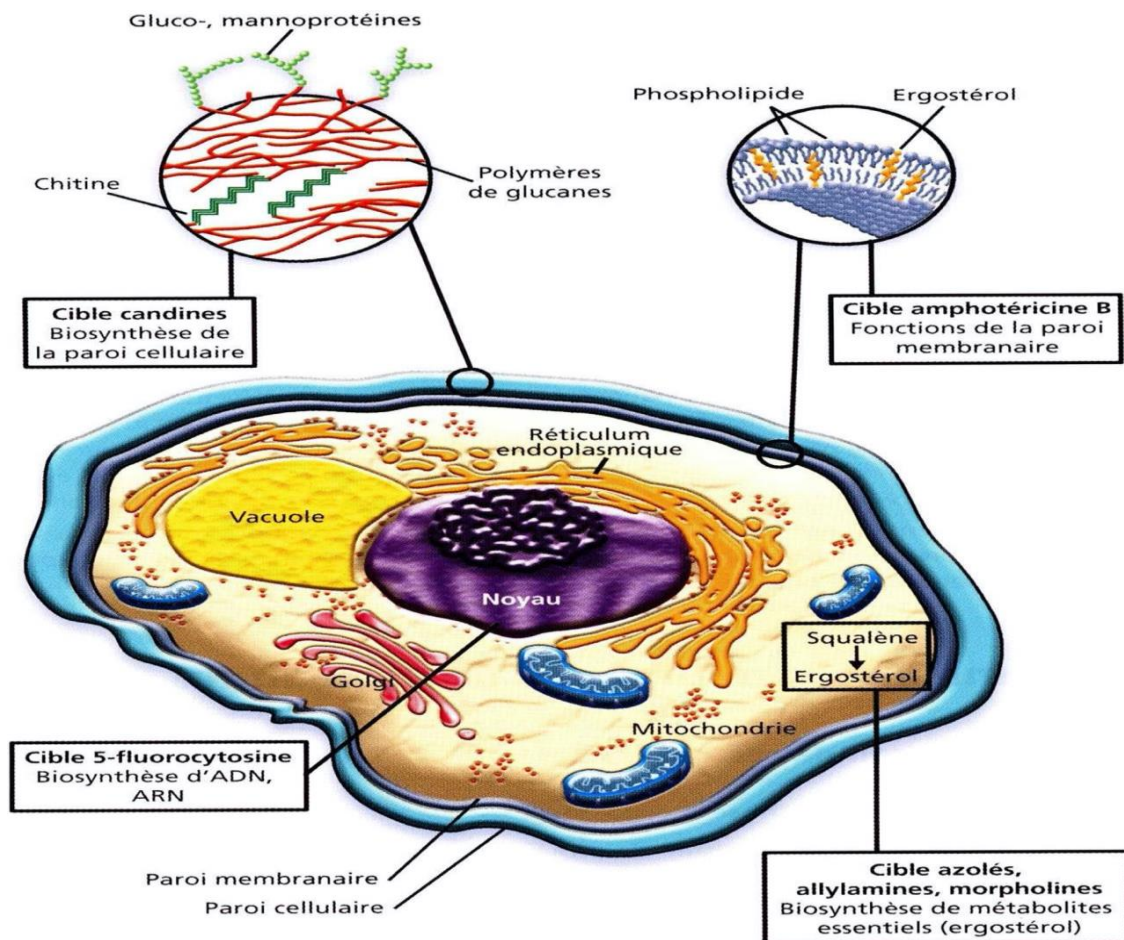


Figure 21 : Cibles cellulaires des antifongiques (Huette et Dupont, 2019).

2.4. Phénomènes de résistance naturelle et acquise :

C'est un problème de santé majeur, qui est défini cliniquement comme la persistance des signes et symptômes de l'infection malgré la présence d'un niveau tolérable du médicament et du d'une part par l'augmentation des espèces qui sont naturellement résistantes à certains médicaments antifongiques sans exposition préalable, et d'autre part par émergence des nouvelles souches résistantes aux médicaments habituellement sensible, à cause d'une administration à long terme. (Silva *et al*, 2012 ; Giannini *et al*, 2011).

Tableau 9 : sensibilité du candida spp (Patil et al, 2015)

<i>Candida species</i>	Fluconazole	Itraconazole	Amphotericine	Echinocandine	Flucytosine
B					
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S
<i>Candida glabrata</i>	S-DD à R	S-DD à R	S-I	S	S
<i>Candida krusei</i>	R	S-DD à R	S à S-I	S	S-I à R
<i>Candida dubliniensis</i>	S à R	S à R	S	S	S

S: Sensible; S-DD: Sensible dose-dépendant; S-I: Sensible intermédiaire; **R**: Résistant.

2.4.1. Résistance aux analogues de pyrimidine

La flucytosine a un spectre d'activité étroit et plusieurs mécanismes de résistance sont possibles du fait des multiples étapes enzymatiques intracellulaires nécessaires à son action. Celles-ci comprennent des altérations des enzymes cibles UMP pyrophosphorylase, cytosine perméase et cytosine désaminase, ou une production accrue de pyrimidines. De plus, en raison des multiples étapes de son mode d'action, y compris le transport dans la cellule et la désamination du composé actif. De ce fait la flucytosine n'est normalement utilisée qu'en association avec d'autres agents à cause d'une forte probabilité de sélection des mutants résistants (Silva *et al*, 2012).

2.4.2. Résistance aux azoles

Le développement des antifongiques azolés a amélioré les options de traitement des infections fongiques et leur toxicité réduite pour l'hôte a conduit à leur utilisation généralisée. Par conséquent, avec cette utilisation extensive, il n'est peut-être pas surprenant que des résistances à ces agents, en particulier au fluconazole, soient apparues. La résistance aux azoles peut résulter de modifications quantitatives ou qualitatives des enzymes cibles, d'un accès réduit du médicament à la cible ou d'une combinaison de ces mécanismes. Les modifications qualitatives des enzymes cibles résultent de mutations ponctuelles dans ERG11, le gène responsable de la production de 14a-déméthylase, qui est la cible principale des azoles. L'autre mécanisme principal par lequel les espèces de *Candida* résistent aux effets des antifongiques azolés implique l'efflux actif du médicament hors de la cellule via l'activation de deux types de protéines de transport d'efflux codées par les gènes MDR1 ou CDR1 et CDR2 (White *et al*, 2002).

2.4.3. Résistance aux échinocandines

Les phénomènes de résistance aux échinocandines restent peu explorés à cause de son ajout récent à l'arsenal thérapeutique, toutefois des recherches montrent qu'une mutation dans le gène FKS1 suffit à rendre la souche résistante à l'action de cette famille (Silva *et al*, 2012).

2.4.4. Résistance due au biofilm

Plusieurs groupes ont démontré que les cellules du biofilm provoquent une sensibilité réduite aux antifongiques, Bien que les mécanismes de la résistance du biofilm aux médicaments ne soient pas entièrement élucidés, le consensus actuel est que la tolérance du biofilm est un problème multifactoriel complexe (Silva *et al*, 2012).

2.5.L'antifongigramme

C'est un procédé qui permet d'évaluer la sensibilité des *Candida* face à certains antifongiques, consiste à déterminer *in vitro*, en milieu liquide généralement, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des 7 ou 8 antifongiques dont on dispose, pour une souche donnée isolée chez un malade. C'un examen qui ne justifie pas souvent son utilisation dans les infections superficielles, mais reste indispensable dans certains cas (Pihet *al*, 2013). L'antifongigramme est soumis à de nombreux paramètres (pH, composition) qui peuvent faire apparaître des résistances *in vitro* qui n'existent pas *in vivo* (Pihet *al*, 2013).



Figure 22 : Etude de la sensibilité aux antifongiques par bandelettes E-test® (Pih *et al*, 2013).

2.6.Protocoles et stratégies

Le choix du traitement antifongique fait l'objet de nombreuses recommandations d'experts et de comités de consensus, périodiquement mises à jour, globalement, la candidose buccale chez les patients en bonne santé, généralement traitée par voie topique, tandis que la candidose buccale chez les patients immunodéprimés doit être traitée par voie systémique ainsi que par voie topique.

Chapitre III

Les patients présentant des facteurs de risque persistants ou une candidose récurrente doivent être traités avec les antifongiques pour prévenir la sélection des souches résistantes. Le tableau ci-dessous représente la stratégie suivie par (Patil *et al*, 2015).

Tableau 10 : Traitement de la candidose oropharyngée (Patil *et al*, 2015).

Gravité	Médicament antifongique	Forme	Dosage / Durée
Agents de première ligne	Fluconazole	(PO ou IV)	100–200 mg/7–14 jours
	Pastilles de clotrimazole po	Losange	10 mg 5 fois/7–14 jours
	Miconazole (Oravig)	Comprimé buccal	50 mg /7–14 jours
	Suspension de nystatine (100 000 U/ml)	Suspension	4–6 ml 5 fois/7–14 jours
	Pastilles de nystatine (200 000 U chacune)	Pastilles	1–2 pastilles 5 fois /7–14 jours
	Amphotéricine B (fungiline)	Suspension	100–200 mg po ; bruire et avaler qid
	Le violet de gentiane	Solution 2%	
	Ketoconazole	Crème 2%	
Agents de deuxième ligne	Itraconazole (Sporanox)	Gélules 100 mg	200 mg/28 jours
	Posaconazole	(PO)	400 mg par jour en doses fractionnées
	Voriconazole	(PO ou IV)	200 mg deux fois par jour
	Fluconazole (Diflucan)	Gélules 50 ou 100 mg	
Agents utilisés dans le cas réfractaire des OPC	Ketoconazole (Nizoral)	Comprimés 200 ou 400 mg	
	Miconazole (Daktarin)	Comprimés mg	
	Caspofungin	(IV)	Dose de charge de 70 mg suivie de 50 mg par jour
	Micafungin	(IV)	100-150 mg par jour

Chapitre III

	Anidulafungin	(IV)	Dose de charge de 100 mg suivie de 50 mg par jour
	Amphotericin B	suspension buvable	500 mg toutes les 6 heures
	Amphotericin B deoxycholate	(IV)	0,3 mg/kg une fois

3. Prévention :

Afin de réduire et d'éviter la candidose buccale doit être appliquée une bonne hygiène buccale complète, qui comprend les dents et la langue (brossage deux fois par jour), en plus d'un nettoyage professionnel tous les 6 mois avec l'utilisation constante de la soie dentaire (Sharon. 2010).

Les patients porteurs de prothèses dentaires doivent utiliser quotidiennement une brosse douce pour nettoyer complètement la muqueuse buccale, en plus de la désinfecter et de la faire tremper toute la nuit dans un désinfectant tel que le gluconate de chlorhexidine. Cette technique peut réduire le nombre de candidoses par rapport au brossage seul. Car il est difficile pour la brosse d'atteindre les endroits invisibles tels que les fissures et les surfaces Prothèses irrégulières, mais la chlorhexidine (fongicide) contribue à réduire l'adhérence du *Candida* aux surfaces organiques ou prothétiques. Après désinfection et rinçage de la prothèse et séchage à l'air, il faut persuader le patient de Laisser le dentier en place au moins 6 heures hors de la bouche tout au long de la nuit. En plus de doivent être encouragés Les patients atteints de xérostomie à boire de l'eau et l'absorption les glaçons ou les pastilles sans sucre pour stimuler la production de salive. Le bain de bouche au gluconate de chlorhexidine (0, 12 %) peut être utilisé comme agent préventif qui aide à la thérapie antifongique orale ou topique (Sharon. 2010).

Conclusion

La candidose buccale C'est une maladie courante qui touche l'homme, en particulier les enfants et les patients immunodéprimés. Elle apparaît sur les surfaces de muqueuse buccale causée par des levures de type *Candida albicans*, qui est un champignon endosaprophyte opportuniste peut se développer sous l'influence d'un groupe de facteurs qui aident à la survenue d'infections ou de complications indésirables. Alors, nous avons recours à l'application de plusieurs méthodes pour diagnostiquer la maladie et identifier avec précision son identité afin de choisir le traitement le plus approprié, qu'il soit traditionnel ou au moyen de médicaments antifongiques efficaces.

Pour éviter cette maladie, doivent être suivies un ensemble de mesures préventives préalable, dont la plus importante est l'hygiène bucco-dentaire permanente et la limitation de l'usage excessif de médicaments en plus d'un bon état nutritionnel. Il est important de ne pas l'ignorer dans tous les cas et ne pas le sous-estimer parfois.

Références bibliographiques

1. Agbo-Godeau, S., & Guedj, A. (2005). Mycoses buccales. *EMC-Stomatologie*, 1(1), 30-41.
2. Akpan, A., & Morgan, R. (2002). Oral candidiasis. *Postgraduate medical journal*, 78(922), 455-459.
3. Alhussaini, M. S., El-Tahtawi, N. F., & Moharam, A. (2013). Phenotypic and molecular
4. Audoy, J. (2005). Effets de *Candida albicans* et de l'interféron gamma sur l'expression et la production de la calprotectine et de l'E-cadhérine, chez les cellules épithéliales buccales. Library and Archives Canada= Bibliothèque et Archives Canada, Ottawa.
5. Baino, A., Hocar, O., Akhdari, N., & Amal, S. (2016, April). P 02: Aspects épidémiologiques des mycoses superficielles en dehors de l'atteinte unguéale observées en consultation de dermatologie, CHU Med VI, Marrakech. In *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (Vol. 143, No. 4, p. S37). Elsevier Masson.
6. Belahcen El Ouali, Rita. Les candidoses buccales chez l'enfant : définition, épidémiologie, physiopathologie, stratégies diagnostiques et thérapeutiques. 2016. Thèse de doctorat.
7. Beucher, B. (2007). Spécificité antigénique de l'Als3p de *Candida albicans* et implication de cette protéine dans l'interaction avec les constituants de l'hôte (Doctoral dissertation, Université d'Angers).
8. Blausen.com staff (2014). "Medical gallery of Blausen Medical 2014". *WikiJournal of Medicine* 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 2002-4436.
9. Bliss, J. M., Basavegowda, K. P., Watson, W. J., Sheikh, A. U., & Ryan, R. M. (2008). Vertical and horizontal transmission of *Candida albicans* in very low birth weight infants using DNA fingerprinting techniques. *The Pediatric infectious disease journal*, 27(3), 231-235.
10. Bonnin, A. (2012). Transition commensal-pathogène au cours des candidoses invasives à *Candida albicans* : approches moléculaires et cellulaires. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 196(1), 139-149.
11. Born, F. (2013). Les candidoses buccales : revue de littérature.
12. Byadarahally Raju, S., & Rajappa, S. (2011). Isolation and identification of *Candida* from the oral cavity. *International Scholarly Research Notices*, 2011.

13. Caraës, N. (2016). Epidémiologie des candidoses profondes au centre hospitalier universitaire de Rouen.
14. Chambard, F. (2009). Les candidoses cutanéomuqueuses : physiopathologie et conseils à l'officine. Faculté de pharmacie de Grenoble. Characterization of Candida species in urine samples from renal failure patients. *J Clin Med*, 2, 14-25.
15. Coronado-Castellote, L., & Jiménez-Soriano, Y. (2013). Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 5(5), e279.
16. Cui, L., Morris, A., & Ghedin, E. (2013). The human mycobiome in health and disease. *Genome medicine*, 5(7), 1-12.
17. Denning, D. W., O'driscoll, B. R., Hogaboam, C. M., Bowyer, P., & Niven, R. M. (2006). The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *European Respiratory Journal*, 27(3), 615-626.
18. Develoux, M., & Bretagne, S. (2005). Candidoses et levures diverses. *EMC-Maladies infectieuses*, 2(3), 119-139.
19. Develoux, M., & Bretagne, S. (2005). Candidoses et levures diverses. *EMC-Maladies infectieuses*, 2(3), 119-139.
20. Di Palma, M. (2012). Point sur la prise en charge d'une candidose buccale chez les patients atteints de cancer. *La Lettre du cancérologue*, 21(2), 120-122
21. Dufresne, P., & Guy, S. G. (2018). Identification des champignons d'importance médicale. *Institut National de santé publique. Québec*, 1-64.
22. Eggimann, P., Garbino, J., & Pittet, D. (2003). Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *The Lancet infectious diseases*, 3(11), 685-702.
23. El Kirat, S. (2010). Développement d'outils cellulaires et moléculaires pour l'étude des interactions Candida-phagocytes ; Application à la caractérisation du gène OLE2 codant une désaturase chez *C. lusitaniae* (Doctoral dissertation, Bordeaux 2).
24. Eraso, E. (2019). Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, 24(2), e172.
25. Farah, C. S., Ashman, R. B., & Challacombe, S. J. (2000). Oral candidosis. *Clinics in dermatology*, 18(5), 553-562.
26. Giannini, P. J., & Shetty, K. V. (2011). Diagnosis and management of oral candidiasis. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 44(1), 231-240.
27. Huette, P., & Dupont, H. (2019). Indication des traitements antifongiques (hors hématologie). Que montrent les données? *Anesthésie & Réanimation*, 5(4), 300-309.

28. Jørgensen, M. R., Kragelund, C., Jensen, P. Ø., Keller, M. K., & Twetman, S. (2017). Probiotic *Lactobacillus reuteri* has antifungal effects on oral *Candida* species in vitro. *Journal of oral microbiology*, 9(1), 1274582.
29. Kadosh, D. (2019). Regulatory mechanisms controlling morphology and pathogenesis in *Candida albicans*. *Current opinion in microbiology*, 52, 27-34.
30. Laurent, M., Gogly, B., Tahmasebi, F., & Paillaud, E. (2011). Les candidoses oropharyngées des personnes âgées. *Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil*, 9, 21-28.
31. Lewis, M. A. O., & Williams, D. W. (2017). Diagnosis and management of oral candidosis. *British dental journal*, 223(9), 675-681.
32. Martineau, P. (2004). Caractérisation d'une protéine de 47 KDA chez le pathogène humain *Candida albicans*.
33. Millon, L., Piarroux, R., Monod, M., & Meillet, D. (2002). Physiopathologie de la candidose oropharyngée au cours de l'infection par le VIH. *Médecine et maladies infectieuses*, 32(12), 696-703.
34. Mitchell, A. P. (1998). Dimorphism and virulence in *Candida albicans*. *Current opinion in microbiology*, 1(6), 687-692.
35. Mundula, T., Ricci, F., Barbetta, B., Baccini, M., & Amedei, A. (2019). Effect of probiotics on oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 11(10), 2449.
36. Naglik, J. R., Challacombe, S. J., & Hube, B. (2003). *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiology and molecular biology reviews*, 67(3), 400-428
37. Netea, M. G., Brown, G. D., Kullberg, B. J., & Gow, N. A. (2008). An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system. *Nature Reviews Microbiology*, 6(1), 67-78.
38. Netter, F. H., & SCOTT, J. (2019). Atlas d'anatomie humaine. Elsevier Health Sciences.
39. Nicole, N. M. O., Ebogo, M., Etoundi, T., Charles, B., & Jaqueline, Z. M. (2021). Candidose Buccale chez les Personnes Vivant avec le VIH à l'Hôpital Central de Yaoundé: Prévalence et Formes Cliniques. *HEALTH SCIENCES AND DISEASE*, 22(12).
40. Patil, S., Rao, R. S., Majumdar, B., & Anil, S. (2015). Clinical appearance of oral *Candida* infection and therapeutic strategies. *Frontiers in microbiology*, 1391.
41. Pihet, M., & Marot, A. (2013). Diagnostic biologique des candidoses. *revue francophone des laboratoires*, 2013(450), 47-61.

42. Quindós, G., Gil-Alonso, S., Marcos-Arias, C., Sevillano, E., Mateo, E., Jauregizar, N., & Eraso, E. (2019). Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 24(2), e172.
43. Rafat, Z., Sasani, E., Salimi, Y., Hajimohammadi, S., Shenagari, M., & Roostaei, D. (2021). The Prevalence, Etiological Agents, Clinical Features, Treatment, and Diagnosis of HIV-Associated Oral Candidiasis in Pediatrics across the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in pediatrics*, 9.
44. Rafiq, N. B. (2021). Candidiasis. StatPearls [Internet].disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560624/>
45. Ruiz-Herrera, J., Victoria Elorza, M., Valentín, E., & Sentandreu, R. (2006). Molecular organization of the cell wall of *Candida albicans* and its relation to pathogenicity. *FEMS yeast research*, 6(1), 14-29
46. Samaranayake, L. (2009). Commensal oral *Candida* in Asian cohorts. *International Journal of Oral Science*, 1(1), 2-5.
47. Sarazin, A. (2010). Les glycannes pariétaux de levures et leur implication dans l'induction et la régulation de la réponse immunitaire de l'hôte (Doctoral dissertation, Université du Droit et de la Santé-Lille II).
48. Sherwood, L. (2015). *Physiologie humaine*. De Boeck Supérieur.
49. Silva, S., Negri, M., Henriques, M., Oliveira, R., Williams, D. W., & Azeredo, J. (2012). *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS microbiology reviews*, 36(2), 288-305.
50. Sturtevant, J., & Calderone, R. (1997). *Candida albicans* adhesins: biochemical aspects and virulence. *Revista iberoamericana de micologia*, 14, 90-97.
51. Sudbery, P., Gow, N., & Berman, J. (2004). The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. *Trends in microbiology*, 12(7), 317-324.
52. Rafat, Z., Sasani, E., Salimi, Y., Hajimohammadi, S., Shenagari, M., & Roostaei, D. (2021). The Prevalence, Etiological Agents, Clinical Features, Treatment, and Diagnosis of HIV-Associated Oral Candidiasis in Pediatrics across the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in pediatrics*, 9.
53. TilmannR. (2018). an illustration of the human mouth. https://commons.wikimedia.org/w/index.php?lang=fr&title=File%3AAllu_mouth.svg
54. Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2018). *Anatomie et physiologie*. De Boeck supérieur.

55. Transdisciplinaires, I. M. (2008). Item 87-Infections cutanéomuqueuses bactériennes et mycosiques : *Candida albicans*. In *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (Vol. 135, pp. F42-F48).
56. Vila, T., Sultan, A. S., Montelongo-Jauregui, D., & Jabra-Rizk, M. A. (2020). Oral candidiasis: a disease of opportunity. *Journal of Fungi*, 6(1), 15.
57. Waugh, A., Grant, A., Cosserat, J., & Scott, J. (2019). *Ross et Wilson. Anatomie et physiologie normales et pathologiques*. Elsevier Health Sciences.
58. White, T. C., Holleman, S., Dy, F., Mirels, L. F., & Stevens, D. A. (2002). Resistance mechanisms in clinical isolates of *Candida albicans*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 46(6), 1704-1713.
59. Zaremba, M. L., Daniluk, T., Rozkiewicz, D., Cylwik-Rokicka, D., Kierklo, A., Tokajuk, G. ... & Abdelrazek, S. (2006). Incidence rate of *Candida* species in the oral cavity of middle-aged and elderly subjects. *Advances in medical sciences*, 51, 233-236.
60. information-dentaire.fr/formations/agitation-au-palais%E2%80%89/
61. stringfixer.com/fr/Oral_thrush
- 62.