

Physiopathologie des infections candidosiques sévères

Dr F Dalle, Laboratoire Parasitologie-Mycologie, CHU Dijon

Caractères généraux des levures

Définition

Levures : organismes eucaryotes définis comme le stade unicellulaire de champignons Ascomycètes ou Basidiomycètes, se multipliant par bourgeonnement ou scissiparité à partir d'une cellule mère.

→ 93 genres ; > 600 espèces

→ genre *Candida* = 150 espèces

Levures du genre *Candida*

Ultrastructure

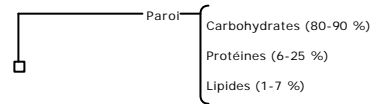
Levures : organismes eucaryotes définis comme le stade unicellulaire de champignons Ascomycètes ou Basidiomycètes, se multipliant par bourgeonnement ou scissiparité à partir d'une cellule mère



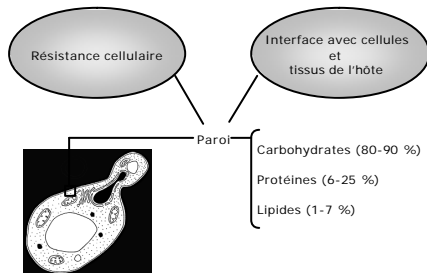
Levures du genre *Candida*

Ultrastructure

Levures : organismes eucaryotes



Levures du genre *Candida*

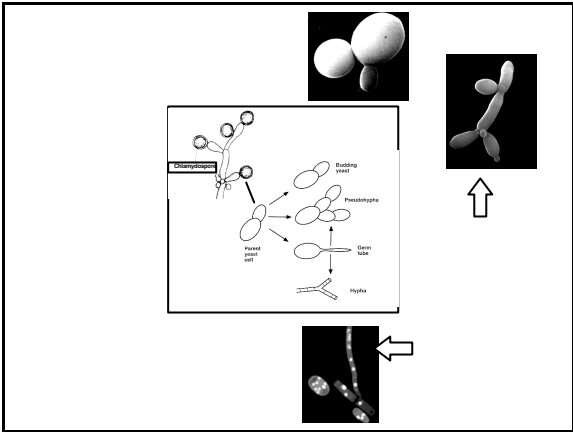


Levures du genre *Candida*

Biologie

Levures : organismes eucaryotes définis comme le stade unicellulaire de champignons Ascomycètes ou Basidiomycètes, se multipliant par bourgeonnement ou scissiparité à partir d'une cellule mère

→ ≠ aspects morphologiques



Levures du genre *Candida*

Biologie

Levures : organismes eucaryotes définis comme le stade unicellulaire de champignons Ascomycètes ou Basidiomycètes, se multipliant par bourgeonnement ou scissiparité à partir d'une cellule mère

→ ≠ aspects morphologiques

Remarque : cas particulier de *C. albicans* = levure dimorphique

Levures du genre *Candida*

Biologie

→ ≠ aspects morphologiques ;

→ ≠ caractères cultureux ;

Culture : 24-48 h
 Identification biochimique : 24-48 h
 Identification + culture = 48-72 h

Gélose Sabouraud ± ATB ;
 24-48 h :
 25-30 °C.

→ ≠ profils de fermentation / assimilation de substrats carbonés.

Levures du genre *Candida*

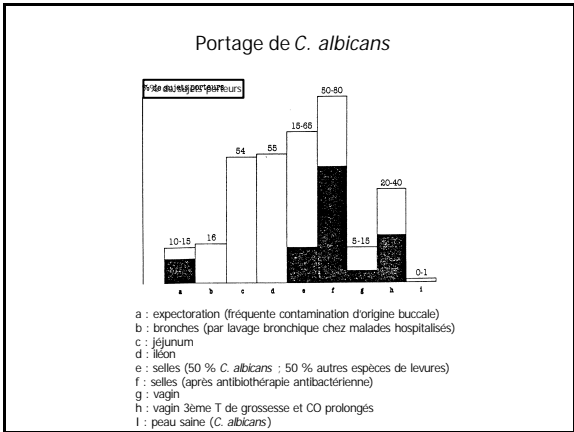
Habitat naturel

→ Flore microbienne normale de l'homme :

- peau ;
- muqueuses gastro-intestinales ;
- muqueuses génito-urinaires ;
- muqueuses respiratoires ;

→ Environnement

Genre et espèce	Ecologie - Vie saprophytique	
	Nature	Etat saprophytique chez l'homme (H) ou l'animal (A)
<i>Candida albicans</i>	(si présence = contamination d'origine humaine ou animale)	<ul style="list-style-type: none"> - Muqueuses - Absence sur peau normale (sauf autour des orifices oral et an) □ Bouche : 20 % □ Selles : 25 % □ Vagin : 10 % □ Expectoration : 15 % H/A
<i>Candida tropicalis</i>	<ul style="list-style-type: none"> - sol, eau - vég. eaux (thé, fruits) - produits laitiers 	<ul style="list-style-type: none"> - muqueuses □ bouche : 8-10 % □ selles : 10 % □ vagin : 2 % □ expectorations : 10 % - peau H/A
<i>Candida glabrata</i>	<ul style="list-style-type: none"> - sol, eau (rare) - vég. eaux 	<ul style="list-style-type: none"> - muqueuses (vagin, bouche) - selles, urines H/A
<i>Candida parapsilosis</i>	<ul style="list-style-type: none"> - eau - vég. eaux (thé, fruits, concombres...) 	<ul style="list-style-type: none"> - muqueuses - peau
<i>Candida krusei</i>	<ul style="list-style-type: none"> - sol, air - vég. eaux - produits laitiers - produits de fermentation (vin, bière...) 	<ul style="list-style-type: none"> - muqueuses - peau, ongles H/A



Levures du genre *Candida*

Spectre des manifestations cliniques chez l'homme

Infections hémotogènes	Infections non-hématogènes
Candidémies	Candidoses superficielles
Candidoses systémiques ou disséminées	Candidoses cutanées
Endophtalmites	Candidoses oropharyngées
Infections sur catheter	Vaginites
Thrombophlébites septiques	Candidoses profondes non hématogènes
Endocardites	Candidoses oesophagiennes
Arthrites	Cystites
Ostéomyélites	Péritonites
Spodylodiscites	Trachéites/bronchites
Méningites	
Pyélonéphrites	
Candidoses pulmonaires	
Candidoses cutanées (nodules)	
Candidoses hépatospléniques	

Levures du genre *Candida*

Spectre des manifestations cliniques chez l'homme

Candidoses invasives :

→ Candidémie = isolement de *Candida spp.* à partir d'hémocultures

→ Candidose systémique ou disséminée = isolement / observation de *Candida spp.* à partir de prélèvements provenant de sites normalement stériles

Levures du genre *Candida*

Spectre des manifestations cliniques en fonction de l'espèce

Espèce	Particularités cliniques
<i>C. albicans</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Infections cutanéo-muqueuses : oropharyngées, oesophagiennes, vaginales - Infections profondes non-hématogènes : Pyélonéphrites, péritonites - Infections hémotogènes : Candidémies, méningites, candidoses hépatospléniques
<i>C. parapsilosis</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Candidémies, infections sur matériel implantable, infections par solutions contaminées ou hyperglycosées - Responsable de la plupart des candidémies en néonatalogie
<i>C. tropicalis</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Candidémies et candidoses systémiques chez patients ID - associées +++ à myalgies, myosites
<i>C. glabrata</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Candidémies et candidoses systémiques, infections du tractus urinaire - Infections associées à prophylaxie par azoles
<i>C. krusei</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Candidémies chez ID, endophtalmites, diarrhées chez nouveau-nés - Infections associées à prophylaxie par azoles

Levures du genre *Candida*

Spectre des manifestations cliniques en fonction de l'espèce

Espèce	Particularités cliniques
<i>C. ciferrii</i>	onychomycoses
<i>C. dublinensis</i>	COP chez sujet VIH
<i>C. guilliermondii</i>	Candidoses systémiques, endocardites
<i>C. haemulonii</i>	Candidémies, infections cutanées
<i>C. kefyr</i>	Candidoses systémiques
<i>C. lipolytica</i>	Candidémies sur KT
<i>C. lusitanae</i>	Candidémies et candidoses disséminées
<i>C. norvegensis</i>	Infections sur transplant rénal
<i>C. pulcherrima</i>	Candidoses invasives chez ID
<i>C. rugosa</i>	Infections sur KT, brûlures
<i>C. zeylanoides</i>	Candidémies, arthrites

Levures du genre *Candida*

Epidémiologie

Fréquence des candidoses profondes

< 200 lits non-universitaires	> 200 lits non-universitaires	< 200 lits universitaires	> 200 lits universitaires
+ 75 %	+ 370 %	+ 219 %	+ 487 %

Banerjee et al Am J Med 1991

Augmentation de la fréquence des Candidémies entre 1980-1989
Réseau de surveillance des infections nosocomiales USA

Levures du genre *Candida*

Epidémiologie

Fréquence des candidoses profondes

Suisse : Suivi des hémocultures dans 1 hopital universitaire entre 1989 et 2000

Garbino et al., Medicine, 2002

→ Stabilisation de la fréquence des infections à *Candida* durant la période étudiée (0,2 à 0,46 / 10 000 patients-jour)

Candidémies – Europe (1)

EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care)
Vincent et al. JAMA 1995

- Etude 1 jour donné dans 1417 services de réanimation en Europe de l'ouest
- Infections acquises à l'hôpital = 20,7 % des patients
- Isolement de *Candida* spp. = 17 % des infections acquises
- Candidémies = 9 % des septicémies microbiennes

Candida spp. = 5 à 10 % des septicémies microbiennes
Eggimann et al., Lancet Infect Dis, 2003

Candidémies – Europe (2)

Auteur	Année de publication	Période d'observation	Type de population, pays	Taux/1000 admissions
<i>Population générale</i>				
Diskema et al.	2002	1998-2001	Population générale, Iowa, USA	0.006
Kao et al.	1999	1992-1993	Population générale, Californie, USA	0.008
			> 65 ans	0.026
			Candérix	0.070
			VIH	0.071
			prématurés	0.075
<i>Hôpitaux</i>				
Richet et al.	1998	1995	Hôpitaux général, France	0.17
Tortorano et al.	2002	1997-1999	Hôpitaux général, Italie	0.38
Richet et al.	1998	1995	CHU, France	0.38
Vuades et al.	2002	1995-1997	CHU, Espagne	0.76
Garbino et al.	2000	1990-1999	CHU, Suisse	0.62
Richet et al.	1998	1995	Centres anti-cancer	0.71
Leleu et al.	1999	1998	Services réanimation mixtes, France	3.1
Garbino et al.	2000	1990-1999	Services réanimation mixtes, Suisse	1.12
Bot et al.	2002	1992-2000	Services réanimation mixtes, Belgique	2.5
Nolla-Sallas et al.	1997	1991-1992	Services réanimation mixtes, Espagne	2.0

Distribution des agents infectieux nosocomiaux les plus fréquemment isolés entre octobre 1986 et décembre 1990, selon le NNISS. Jarvis et al., CID, 1995

Zone de surveillance, agent pathogène	Fréquence(%)
Hôpital entier	
<i>Escherichia coli</i>	13.7
<i>Staphylococcus aureus</i>	11.2
Entérocoques	10.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10.1
Staphylocoques coagulase négative	9.7
<i>Candida</i> spp	7.1
<i>Enterobacter</i> spp.	6.3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4.9
<i>Proteus mirabilis</i>	3.5
<i>Serratia marcescens</i>	1.5
Unités de soins intensifs	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12.4
<i>Staphylococcus aureus</i>	12.3
Staphylocoques coagulase négative	10.2
<i>Candida</i> spp.	10.1
<i>Enterobacter</i> spp.	8.6
Entérocoques	8.6

Levures du genre *Candida*

Epidémiologie

Fréquence des candidoses profondes

Candida spp. = 4^{ème} agent responsable de septicémie nosocomiale

Edmond et al., CID, 1999 → USA

Pfaller et al., JCM, 2001 → USA

Pittet et al., Arch Intern Med, 1995 → USA

Voss et al., EJCMID, 1996 → Hollande

Candida spp. = 5^{ème} agent responsable de septicémie nosocomiale

Vincent et al., JAMA, 1995 → France

Candidémies - mortalité attribuable (1)

Wey et al., Arch Intern Med, 1988

Hôpital Universitaire de 900 lits dont 200 de SI
88 paires appariées candidémie / non candidémie

Mortalité groupe candidémique : 57 %

Mortalité groupe non candidémique : 19 %

Mortalité attribuable à l'épisode candidémique : 38 %

Candidémies - mortalité attribuable (2)

Etude « Cub Rea » - Région Parisienne

Leleu et al., ISHAM, 1999

121 candidémies / 121 témoins appariés

Mortalité groupe candidémique : 56 %

Mortalité groupe non candidémique : 25 %

Mortalité attribuable à l'épisode candidémique : 31 %

Microorganisme	Pourcentage/mortalité
Staphylocoque Coagulase neg.	31.9% / 21%
Staphylocoque doré	15.7% / 25%
Entérocoque	11.1% / 32%
Candida	7.6% / 40%
E. coli	5.7% / 24%
Klebsiellles	5.4% / 27 %
Enterobacter	4.5% / 28%
Pseudomonas	4.4% / 33%
Serratia	1.4% / 26%
S. viridans	1.4% / 23%

Edmond et al CID 1999
Infections sanguines nosocomiales 1995-1998
Réseau de surveillance de 49 hôpitaux américains

Levures du genre *Candida* : Epidémiologie

PRINCIPAUX AGENTS FONGIQUES RESPONSABLES D'INFECTIONS NOSOCOMIALES
Jarvis et al., CID, 1995

Agent fongique	Fréquence (%)
<i>Candida spp.</i>	79.0
Agents fongiques indéterminés	10.7
<i>Aspergillus spp.</i>	1.2
Autres	9.1

Levures du genre *Candida* : Epidémiologie

PRINCIPALES ESPÈCES DE CANDIDA ISOÉES D'INFECTIONS SYSTÉMIQUES
Jarvis et al., CID, 1995

Espèce	Pourcentage d'infections rapportées			
	1952-1992 Wingard, 1995	1990-1994 Nguyen, 1996	1995-1996 Pfaller, 1998	1997-2000 Pfaller, 2002
<i>C. albicans</i>	54	52	52	54
<i>C. tropicalis</i>	25	15	11	10
<i>C. glabrata</i>	8	16	20	16
<i>C. parapsilosis</i>	7	11	8	15
<i>C. krusei</i>	4	4	5	2
Autres	2	2	4	3

Levures du genre *Candida* : Epidémiologie

PRINCIPALES ESPÈCES DU GENRE CANDIDA PATHOGÈNES POUR L' HOMME

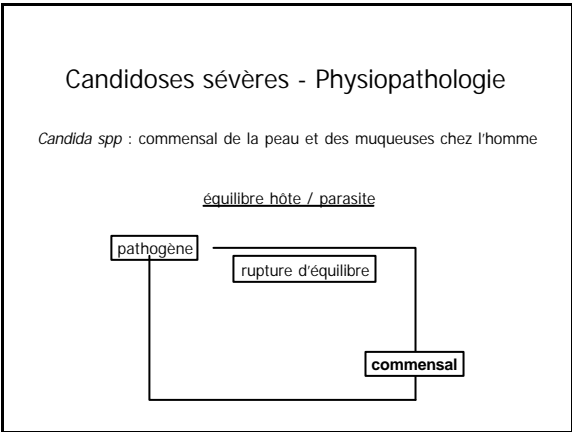
espèce	Fréquence d'isolement	
	Candidoses superficielles communautaires	Candidoses profondes
<i>C. albicans</i>	80%	50 à 60%
<i>C. glabrata</i>	5 à 10 %	15 à 20 %
<i>C. tropicalis</i>	5 à 10%	10 %
<i>C. parapsilosis</i>	5 à 10 %	5 à 15 %
<i>C. krusei</i>		5%

Levures du genre *Candida* : Epidémiologie

EMERGENCE DE SOUCHES DE CANDIDA NON-ALBICANS :

→ *C. parapsilosis* : matériel invasif / peau (KT...)

→ *C. glabrata* et *C. krusei* : prophylaxie ATF (Triazolés)



Candidoses sévères - Physiopathologie

Candidoses disséminées :

Nucci et al., CID, 2001 : **Revisiting the source of candidemia : skin or gut ?**

→ Origine endogène à partir de la muqueuse digestive
(cf. Krause et al., 1969)

→ Origine exogène
(cf. contacts patient/patient, personnel soignant/patient, KT)

Hedderwick et al., J clin Microbiol Infect Dis, 2000

Candidoses sévères - Physiopathologie

Candidoses disséminées :

Nucci et al., CID, 2001 : **Revisiting the source of candidemia : skin or gut ?**

→ Origine endogène à partir de la muqueuse digestive
(cf. Krause et al., 1969)

→ Origine exogène
(cf. contacts patient/patient, personnel soignant/patient, KT)

Remarque : Candidoses endogènes / exogènes - définitions

(1) Elucidating the origins of nosocomial infections with *Candida albicans* by DNA fingerprinting with the complex probe Ca3. Marco et al., JCM, 1999

Patients :

Etude prospective/2 ans ; 4 hôpitaux USA
30 patients USI Chir/Néonatal → **au moins 1 épisode de candidémie**
Etude colonisation : **S,Ur** / Asc., Bp, LP, LG, ATP, Cr., Ab
Comparaison souches candidémies / souches colonisantes

Méthodes :

Southern Blot / sonde Ca3
 S_{AB} (coeff. de similarité) : si $\geq 0,90 \Rightarrow$ souches hautement similaires

RESULTATS

Patient n°	N° d'isolats	site d'isolement	Jours d'isolement	SAB moyen
P1	5	S-S-U,U-Sg	0-7-15,15-17	0,99
P2	4	U-Sg-U-S	0-6-6-12	1
P10	6	S,U-S,U-sg-S	0,0-4,4-5-7	1
P4	6	S-Sg-S-Atp-S,U	0-41-63-77-106,106	0,88

Pour 90 % des patients, $S_{AB} > 0,90$

(2) Lack of consistent short sequence repeat polymorphisms in genetically homologous colonizing and invasive *Candida albicans* strains. Lunel et al., JCM, 1998

Patients :

Etude Prospective ; 1 Hôpital Nouvelle Zélande ; 11 patients
5 Patients USI Chir. → Souches colonisantes / Souches isolées d'hémoc.
Comparaison Souches colonisantes / Souches invasives

Méthode :

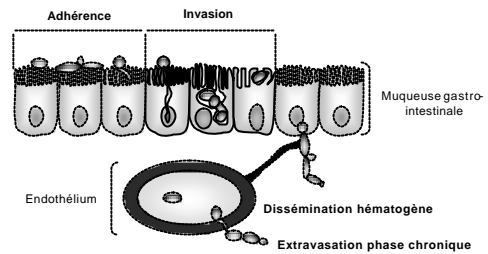
Analyse VNTRs *C. albicans* → Précision du Génomotype obtenu

RESULTATS

Patient	Site d'isolement	Génotype VNTRs
1	Hémoculture	A
	Hémoculture	A
	Vagin	A
2	Hémoculture	C
	Hémoculture	C
	ATP	C
	Urine	C
3	Hémoculture	B
	Hémoculture	B
	Bouche	D
	ATP	D
4	Hémoculture	E
	Hémoculture	E
	ATP	E
	Selles	E
	Peau	E
5	Hémoculture	F
	ATP	F
	Selles	B

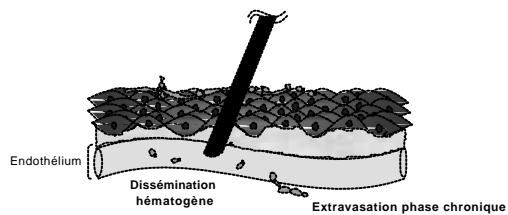
Candidoses sévères - Physiopathologie

Candidoses disséminées d'origine endogène



Candidoses sévères - Physiopathologie

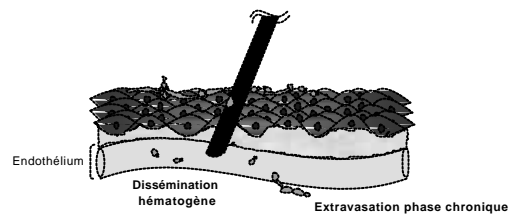
Candidoses disséminées d'origine exogène



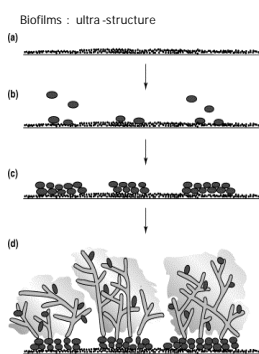
Remarque : Cas de *C. parapsilosis*

Candidoses sévères - Physiopathologie

Candidoses disséminées d'origine exogène



IMPORTANCE DES BIOFILMS



IMPORTANCE DES BIOFILMS

Kojic et al., CMR, 2004

Structure complexe :

- Espèce de *Candida* : *C. albicans* +++
- Espèce bactérienne associée
- Flux de liquide
- nature de la surface colonisée
Latex > PVC > PU > silicone
- milieux riches en glucose (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*)

IMPORTANCE DES BIOFILMS
Kojic *et al.*, CMR, 2004

Résistance +++ aux ATFs : multi-factorielle

→ ↘ diffusion ATF / métabolisme ralenti / induction de contact de gènes de résistance

Fluco, AmB, 5FC, itra, kéto : CMI ↗ jusqu'à 30-2000 fois

Formes lipidiques AmB +

Echinocandines ++

IMPORTANCE DES BIOFILMS
Kojic *et al.*, CMR, 2004

Résistance +++ aux ATFs

⇒ traitements réfractaires

⇒ Infections récurrentes

⇒ Retrait dispositif médical
(Nucci *et al.*, CID, 2002 ?)

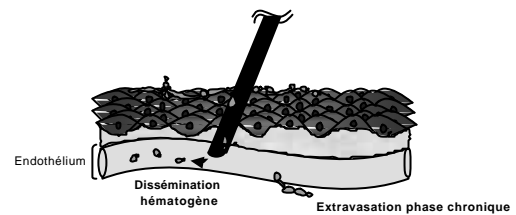
IMPORTANCE DES BIOFILMS
Kojic *et al.*, CMR, 2004

DISPOSITIFS MÉDICAUX AFFECTÉS PAR LES BIOFILMS :

- KT vasculaires
- Prothèses articulaires
- Fistules A/V pour hémodialyse, KT de dialyse péritonéale
- Prothèses valvulaires cardiaques
- Défibrillateurs implantables
- Matériel ou système d'assistance circulatoire
- Sondes urinaires
- Implants péniens

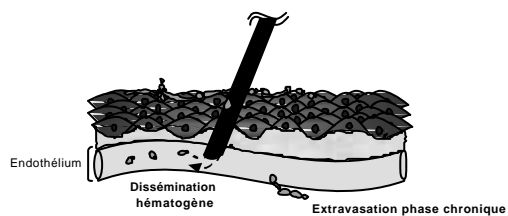
Candidoses sévères - Physiopathologie

Candidoses disséminées d'origine exogène



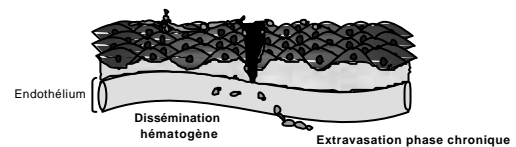
Candidoses sévères - Physiopathologie

Candidoses disséminées d'origine exogène

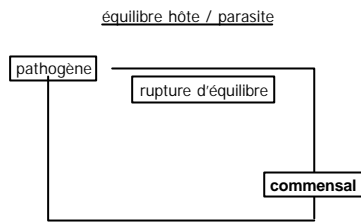


Candidoses sévères - Physiopathologie

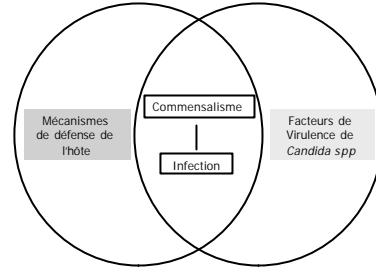
Candidoses disséminées d'origine exogène



Candidoses sévères - Physiopathologie



Candidoses sévères - Physiopathologie



Candidoses sévères - Physiopathologie

Mécanismes de défense de l'hôte

Mécanismes non spécifiques :

Barrières anatomiques : PEAU

- intégrité barrière cutanée
- flore commensale microbienne
- facteurs environnementaux (PH, sécrétions sudorales et sébacées ...)

Plaies, brûlures, altérations

Candidoses sévères - Physiopathologie

Mécanismes de défense de l'hôte

Mécanismes non spécifiques :

Barrières anatomiques : PEAU

- intégrité barrière cutanée
- flore commensale microbienne
- facteurs environnementaux (PH, sécrétions sudorales et sébacées ...)

ATBs, antiseptiques locaux

Candidoses sévères - Physiopathologie

Mécanismes de défense de l'hôte

Mécanismes non spécifiques :

Barrières anatomiques : PEAU

- intégrité barrière cutanée
- flore commensale microbienne
- facteurs environnementaux (PH, sécrétions sudorales et sébacées ...)

Chaleur, humidité, ↑ PH

Candidoses sévères - Physiopathologie

Mécanismes de défense de l'hôte

Mécanismes non spécifiques :

Barrières anatomiques : MUQUEUSES

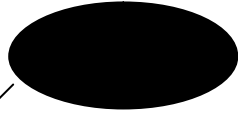
- intégrité barrière muqueuse
- flore commensale microbienne
- facteurs environnementaux (PH, salive, mucus ...)

Mécanismes de défense de l'hôte

Mécanismes non spécifiques :

Barrières anatomiques : MUQUEUSES

- intégrité barrière muqueuse
- flore commensale microbienne
- facteurs environnementaux (PH, salive, mucus ...)

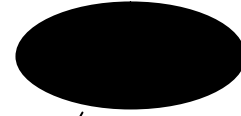


Mécanismes de défense de l'hôte

Mécanismes non spécifiques :

Barrières anatomiques : MUQUEUSES

- intégrité barrière muqueuse
- flore commensale microbienne
- facteurs environnementaux (PH, salive, mucus ...)



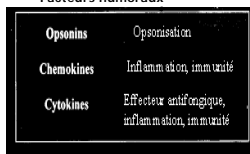
Mécanismes de défense de l'hôte

Immunité naturelle et spécifique

Cellules

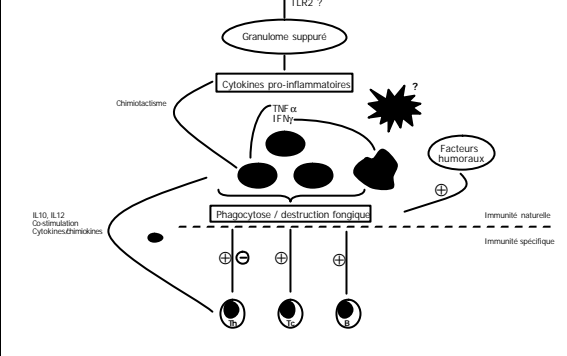


Facteurs humoraux



Mécanismes de défense de l'hôte

Immunité naturelle et spécifique



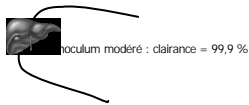
Mécanismes de défense de l'hôte

Immunité naturelle et spécifique

IMMUNITÉ DANS LES CANDIDOSES SEVERES

- Tissus sous-cutanés, sous-muqueux
- Tissus profonds
- Dissémination hématogène : organes filtres

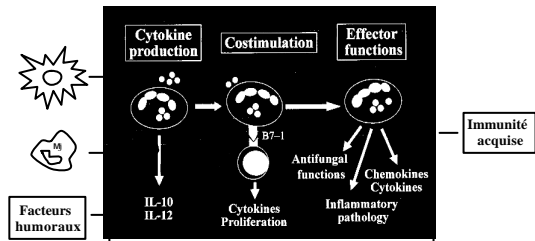
Foie +++ (Cell. Kupffer / RE)



Mécanismes de défense de l'hôte

Immunité naturelle et spécifique

RÔLE CENTRAL DE L'IMMUNITÉ NATURELLE



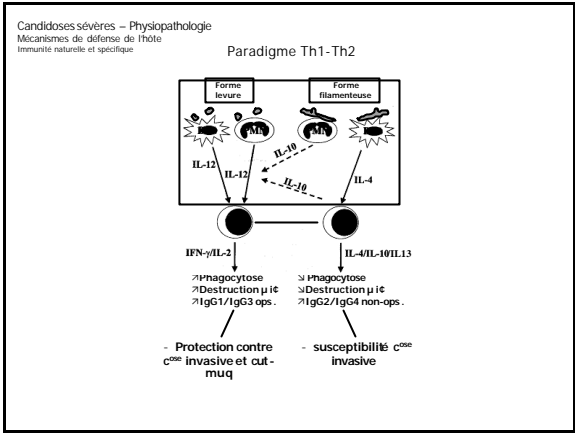
Candidoses sévères – Physiopathologie
 Mécanismes de défense de l'hôte
 Immunité naturelle et spécifique

Neutropénie = facteur de risque de candidose disséminée / mortalité élevée

Immunité cellulaire naturelle → R candidoses disséminées
 Homme : neutropénique
 Animal :
 Souris neutropéniques = S candidoses disséminées
 Souris SCID = R candidoses disséminées
 (Jensen et al, JID, 1993)

Immunité cellulaire acquise → R candidoses cutané-muqueuses
 Homme : VIH
 Animal : Souris déf. LcT = S candidoses cut-muq mais R candidoses diss.
 (Farah et al, Infect Immun, 2002)
 Souris neutropéniques = R candidoses Cut-Muq
 (Jensen et al, JID, 1993)

Rq : Immunité humorale ?

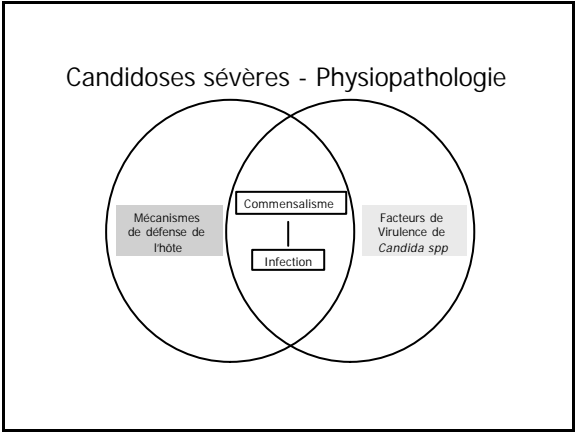
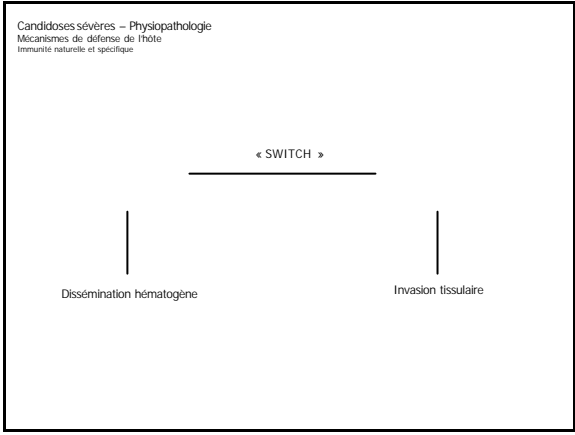


Candidoses sévères – Physiopathologie
 Mécanismes de défense de l'hôte
 Immunité naturelle et spécifique

Absence cell B / T → fonction ϕ capable de contrôler infec. invasive. / inoc modérés

Réponse Th1 → \uparrow fonction ϕ ⇒ contrôle inf invasive / Inoc importants

Réponse Th2 → \downarrow fonction ϕ ⇒ sensibilité ++ inf invasive / inoc faibles



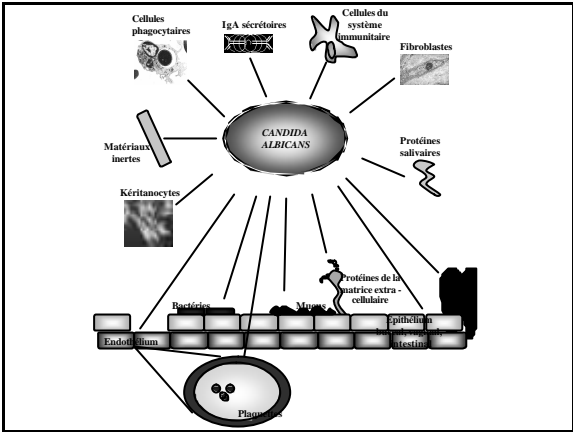
Candidoses sévères - Physiopathologie

Facteurs de Virulence de *C. albicans*

1- ADHERENCE :

→ 1ère étape dans la pathogénèse des candidoses

→ Hydrophobicité de surface, molécules d'adhérence = adhésines



Candidoses sévères - Physiopathologie

Facteurs de Virulence de *C. albicans*

2- MORPHOGENESE :

- dimorphisme : forme levure ↔ forme filamenteuse
- forme filamenteuse = R phagoc., envahissement tiss., adhérence ++

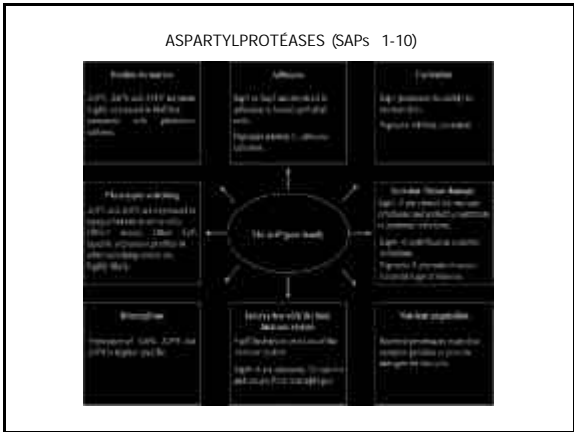
Candidoses sévères - Physiopathologie

Facteurs de Virulence de *C. albicans*

3- HYDROLASES EXTRA-CELLULAIRES :

- Invasion tissulaire (rupture membranaire)
- Facilitation de l'adhérence (par dégrad. molec. Surface)
- Echappement défenses immunitaires

ASPARTYLPROTÉASES (SAPS) ; PHOSPHOLIPASES (PLS) ; LIPASES (LPS)



Candidoses sévères - Physiopathologie

Facteurs de Virulence de *C. albicans*

4- PHENOTYPE « SWITCHING » : processus de génération spontanée d'une variété de phénotypes, exprimé à une grande fréquence et réversible.

- 1 phénotype = combinaison unique de caractères
- 1 phénotype = fonction des conditions environnementales

Morphologie, struc. Ag paroi, sens. PN, sécrétion Saps, adhérence, virulence dans modèles anx, sens. ATF, transition levure-mycélium.

Candidoses sévères - Physiopathologie

Facteurs de Virulence de *C. albicans*

Facteurs de virulence « vrais » ↔ Facteurs de virulence « contributifs »

Caractérisation génotypique de souches commensales, septicémiques et non septicémiques de *C. albicans*

Objectif :

→ Existence de sous populations génotypiques associées au caractère pathogène de *C. albicans* ?

Caractérisation génotypique de souches de *C. albicans* commensales, colonisantes et invasives

1. Etude de deux séries de souches de *C. albicans* isolées au CHU Dijon 1994 –1999. *Dalle et al., JCM, 2000.*

- Isolats septicémiques n = 48
- Isolats non septicémiques n = 48

2- Génotypage de souches de *C. albicans* isolées de la cavité orale de sujets sains. *Dalle et al., 2003*

→ 85 isolats commensaux

Critères d'exclusion :

- déficit immunitaire
- maladie chronique
- tt médical au long cours
- prothèse buccale
- candidose ou autre maladie buccale
- âge > 65 ans
- grossesse
- prise d'oestrogènes
- tt ATB ou ATF
- hospitalisation dans les 3 mois précédents
- travail en milieu hospitalier

I. Caractérisation génotypique de souches de *C. albicans* commensales, colonisantes et invasives

CONCLUSIONS (1)

Existence d'un degré de polymorphisme sensiblement identique entre les trois séries d'isolats commensaux, non septicémiques et septicémiques



Absence de génotype associé à la pathogénicité de *C. albicans*

I. Caractérisation génotypique de souches de *C. albicans* commensales, colonisantes et invasives

CONCLUSIONS (2)

Sur-représentation d'un génotype parmi les isolats cliniques et commensaux



« Cluster » de souches particulièrement adapté à l'homme

I. Caractérisation génotypique de souches de *C. albicans* commensales, colonisantes et invasives

CONCLUSIONS (3)

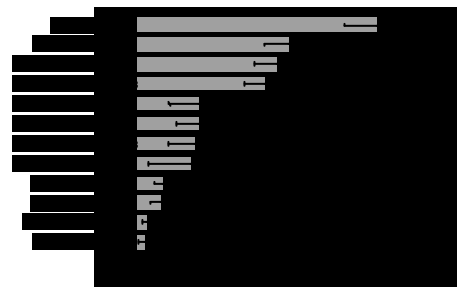
Fréquence élevée de certaines sous-populations de *C. albicans* en situation pathogène

=

Reflet de leur fréquence d'isolement à l'état commensal

Facteurs de virulence, un exemple : l'adhérence

Pourcentage moyen d'adhérence de différentes espèces de levure aux cellules Caco-2 ± déviation standard (* : ANOVA p<0,001 ; test de Newman-Keuls)



Adhérence des souches invasives, non septicémiques et commensales de *C. albicans* préalablement génotypées

→ Pas de corrélation entre adhérence et origine de la souche

Adhérence à la muqueuse digestive
=
Propriété commune aux isolats cliniques et commensaux

Adhérence des souches invasives, non septicémiques et commensales de *C. albicans* préalablement génotypées

→ Corrélation fréquence d'isolement / capacité d'adhérence des différents génotypes testés

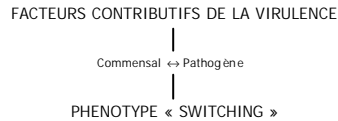
Adhérence = facteur contributif de la virulence de *C. albicans*

Adhérence pourrait expliquer fréquence d'isolement des différentes sous populations de *C. albicans* chez l'homme

Candidoses sévères - Physiopathologie

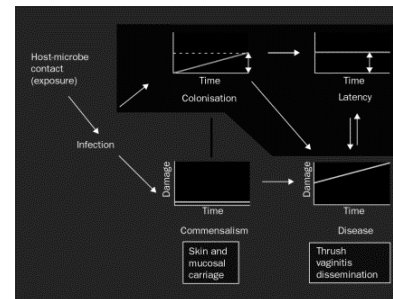
Facteurs de Virulence de *C. albicans*

Facteurs de virulence « vrais » ↔ Facteurs de virulence « contributifs »



Candidoses sévères - Physiopathologie

Physiopathologie : résumé



Casadevall et al., The lancet infectious diseases vol3, 2003

Candidoses sévères - Physiopathologie

Facteurs de risque de Candidose sévère

Colonisation par <i>Candida spp</i>	Cortico-stéroïdes
Antibiotiques	Chimiothérapie immunosuppressive
Dispositifs intra-vasculaires	Transfusions multiples
Sondes urinaires	Hémodialyse
Neutropénie	Ventilation mécanique
Nutrition parentérale	Durée de séjour
Anti-acides	Sévérité de la maladie sous-jacente
Saignements digestifs	Age
Chirurgie (digestive +++)	Poids faible à la naissance
Prophylaxie anti-fongique	

Eggimann et al., the Lancet Infectious Disease, vol.3, 2003 : synthèse d'analyses uni-variées et multi-variées.

Candidoses sévères - Physiopathologie

Facteurs de risque indépendant de Candidose sévère

1. Neutropénie = risque majeur de candidose disséminée
2. Dispositifs intra-vasculaires : Réanimation +++
3. Antibiotiques (ATB anti-anaer., céphalosporines)
→ spectre large, nombre, durée
4. Hémodialyse
5. Colonisation

Facteurs de risque indépendant de Candidose sévère

Colonisation = Facteur de risque majeur

Colonisation en plusieurs sites anatomiques par *Candida spp.*
= Facteur de risque indépendant de candidose invasive

Richet *et al.*, *Rev Infect Dis*, 1991 ;
Vley *et al.*, *Arch Intern Med*, 1989 ;
Pittet *et al.*, *Am J Med*, 1991 ;
Karabinis *et al.*, *J Clin Microbiol*, 1988 ;
Verfallie *et al.*, *Bone Marrow transplant*, 1991.

Rq : possibilité de développer une fongémie en l'absence de colonisation apparente
⇒ Autres facteurs probablement impliqués (Huang *et al.*, *Pediatr Infect Dis J*, 1998)

Facteurs de risque indépendant de Candidose sévère

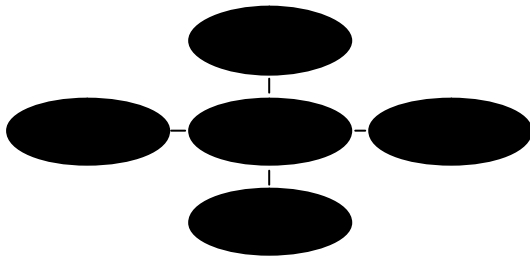
Nucci *et al.*, *CID*, 2001 : **Revisiting the source of candidemia: skin or gut?**

Origine endogène à partir de la muqueuse digestive des candidoses invasives bien documentée (données expérimentales, cliniques, moléculaires)

1. Développement candidémie après inoculation *Candida spp.* au niveau intestinal
2. Isolement de *Candida spp.* au niveau tractus GI dans la plupart des cas de candidémies
3. Eradication de *Candida spp.* à la source ⇒ réduction incidence candidémie
4. Démonstration de la séquence « colonisation intestinale / apparition d'une candidémie »
5. Démonstration de l'influence de l'importance de la colonisation digestive sur le développement d'une candidémie
6. Etude de typage moléculaire : identité des souches colonisantes / infectantes

Origine exogène peu documentée ?

Facteurs de risque indépendant de Candidose sévère



Facteurs de risque indépendant de Candidose sévère

Pittet *et al.*, *Ann Surg*, 1994

Etude prospective ; patients de réanimation chirurgicale :

→ Suivi de colonisation / plusieurs sites anatomiques périph. (650 patients)

→ Chez patients colonisés : index de colonisation (29 patients)

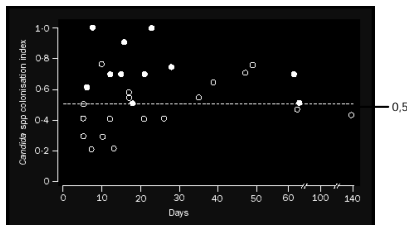
↳ sortie de Réa. / épisode candidose sévère

$$\text{Index} = \frac{\text{Nbre de sites colonisés à } \textit{Candida spp.}}{\text{Nbre de sites prélevés}}$$

29 patients : } à risques d'infection nosocomiale ;
 } plusieurs facteurs de risque de candidose.

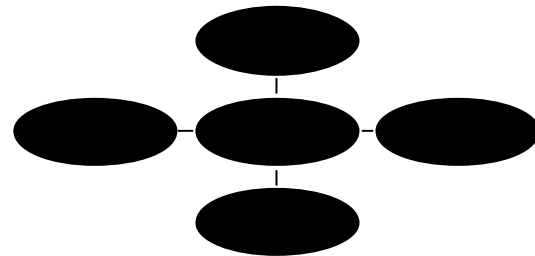
Facteurs de risque indépendant de Candidose sévère

Pittet *et al.*, *Ann Surg*, 1994



facteurs de risque indépendant = sévérité de la maladie : degrés de colonisation

Facteurs de risque indépendant de Candidose sévère



CONCLUSIONS