

ANNEE: 2013

THESE N°: 186

PREVALENCE DES CANDIDOSES ORO-
PHARYNGEES ET OESOPHAGIENNES A L'HOPITAL
MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V RABAT

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle YAHYAOUI HALA

Née le 19 Mai 1987 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Prévalence – Physiopathologie – Candidoses Oro-pharyngées –
Candidoses Oesophagiennes - Facteurs de risque.

MEMBRES DU JURY

Pr. A. AOURARH

Professeur de Gastro-Entérologie

Pr. B. E. LMIMOUNI

Professeur de Parasitologie

Pr. K. DOGHMI

Professeur d'Hématologie Clinique

Pr. I. LAHLOU AMINE

Professeur de Microbiologie

Pr. M.RABHI

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Jamal TAOUFIK
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENSOUHA Mohamed	Anatomie
Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
Pr. LAHBABI Naïma	Physiologie

Novembre 1983

Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALD Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. BEDDOUCHE Amqrane*
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation

Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. FERHATI Driss
Pr. HASSOUNI Fadil
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. IBRAHIMY Wafaa
Pr. MANSOURI Aziz
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. MOULINE Soumaya
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN AMAR Abdesslem
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. DERRAZ Said
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENCHERIF My Zahid
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHAOUI Zineb
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. HAMMANI Lahcen
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. BENCHEKROUN Nabiha

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie

Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL IDGHIRI Hassan
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUHOUCHE Rachida
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. CHELLAOUI Mounia
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL MOUSSAIF Hamid
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie

Pr. GOURINDA Hassan
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
Pr. KENDOUSI Mohamed*	Cardiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed	Anesthésie Réanimation
-------------------	------------------------

Avril 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
427.Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie

439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AMMAR Haddou	ORL
Pr. AOUMI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL BEKKALI Youssef*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie

Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
491. Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie

Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Cardiologie
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique

Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Ophthalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. Ahmed JAHID
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie

Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

Enseignants Militaires

Dédicaces

Je dédie cette thèse

A mes très chers parents

Les deux personnes qui ont toujours été présentes pour me chérir, me protéger et me soutenir tant matériellement que moralement pour que je puisse atteindre mon but.

Vos bénédictions ont été pour moi le meilleur soutien durant ce long parcours.

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer la reconnaissance et la gratitude que j'ai envers vous.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon amour et de mon attachement indéfectibles.

A ma tendre sœur Maha

*Ta générosité et ton amour ont été pour moi
une source de courage et de confiance.*

*Puisse Dieu t'apporter bonheur et prospérité, et
t'aider à réaliser tes vœux les plus chers.*

A mes tantes et oncles,

*Ainsi qu'à tous les membres de ma famille petits
et grands.*

Pour votre soutien et vos encouragements.

*Veillez trouver dans ce modeste travail
l'expression de mon affection la plus sincère.*

*Que Dieu tout puissant, vous protège et vous
garde.*

A mes grand-mères maternelle et paternelle

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce
que je ressens pour vous. Je vous remercie pour
tout le soutien et l'amour exceptionnels que vous
me portez depuis ma tendre enfance.*

A la mémoire de mes grand-pères

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir de ce bonheur ensemble.

Puisse Dieu le tout Puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son Saint Paradis.

A mes très chères amies

Asmae S., Asmae T., Bouchra, Haoua, Ihsane, Kawtar, Lamia, Lamyae, Maha, Maria, Maryam , Mouna, Nouha, Onyekachi, Oumama, Rajaa, Soukaina...

Les circonstances de la vie ont fait qu'on ne puisse pas toujours être ensemble aussi souvent qu'on le souhaiterait, mais cela ne change rien à l'affection et à l'amour que je vous témoigne.

*A mes Professeurs et Maîtres de stage,
A tous les membres de la promotion 2005
A tous ceux et celles qui m'ont permis de
m'ouvrir sur ce vaste monde.
A tous un Grand Merci.*

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur AZIZ AOURARH

Professeur de Gastro-Entérologie

Nous sommes très honorés et très touchés, que vous ayez accepté de siéger et de présider parmi les membres du jury de notre thèse.

Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la gentillesse, la sympathie et la modestie émanant de votre personne.

Veillez trouver cher Maître à travers ce travail, le témoignage de nos sentiments respectueux, de notre estime et de notre profonde gratitude.

*A notre Maître et Directeur de thèse,
Monsieur BADRE EDDINE LMIMOUNI
Professeur de Parasitologie*

Permettez-nous Monsieur le professeur d'exprimer nos profonds remerciements pour l'aide compétente que vous nous avez apportée, pour vos encouragements, pour vos conseils et la confiance dont vous nous avez témoigné en nous proposant un sujet d'une telle importance.

Votre œil critique nous a été très précieux pour structurer et améliorer la qualité de ce travail.

En espérant que cet humble travail saura combler vos attentes, veuillez recevoir cher Maître l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et juge de thèse
Monsieur KAMAL DOGHMI
Professeur d'Hématologie Clinique

Vous nous faites un grand honneur de siéger parmi les membres du jury de cette thèse.

Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la gentillesse, la sympathie et la modestie émanant de votre personne.

Veillez trouver cher Maître dans ce travail, le témoignage de nos sentiments respectueux, de notre estime et de notre profonde gratitude.

*A notre Maître et juge de thèse,
Monsieur IDRISS LAHLOU AMINE
Professeur de Microbiologie*

*Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger dans
notre jury de thèse.*

*Vous avez toujours suscité notre admiration par vos
qualités humaines et professionnelles, et votre
enthousiasme à transmettre votre savoir.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de
notre sincère estime et notre profond respect.*

*A notre Maître et juge de thèse,
Monsieur MONSEF RABHI
Professeur de médecine interne*

*La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de
siéger dans ce jury nous est allée droit au cœur.*

*Votre courage, votre grande amitié pour vos
collaborateurs et vos étudiants, vos qualités d'homme
de science et votre enthousiasme à transmettre votre
savoir ont forcé l'admiration de tous.*

*Cher Maître soyez rassuré de notre profonde
gratitude.*

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION.....	2
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE	5
III. MATERIEL ET METHODES	7
1. TYPE ET LIEU DE L'ETUDE.....	7
2. POPULATION DE L'ETUDE.....	7
3. RECUEIL DES DONNEES.....	7
4. METHODOLOGIE.....	7
4.1. Phase pré analytique	7
4.2. Phase analytique	8
5. ANALYSE STATISTIQUE.....	9
IV. RESULTATS	11
1. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION D'ETUDE.....	11
1.1. Données épidémiologiques	11
1.2. Analyse des facteurs de risque.....	12
1.3. Aspects endoscopiques	13
2. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION AVEC CANDIDOSE ŒSOPHAGIENNE ET AVEC CANDIDOSE ORO-PHARYNGEE	14
2.1. Les caractéristiques démographiques.....	15
2.2. Analyse des facteurs de risques.....	15
2.3. Analyse des données cliniques	17
2.4. Corrélacion entre l'endoscopie et l'examen mycologique.....	17
2.5. Fréquence des différentes espèces isolées.....	19
3. ANALYSE COMPARATIVE DE LA POPULATION AVEC ET SANS OESOPHAGITE MYCOSIQUE.....	20
V. DISCUSSION	22
1. DEFINITION DES CANDIDOSES.....	22
2. AGENT CAUSAL	23
3. TYPES DE CANDIDOSES	29

3.1. Les candidoses oro-pharyngées	29
3.2. Les candidoses œsophagiennes	35
4. RAPPEL ANATOMIQUE DU TRACTUS ORO-PHARYNGE ET HISTOLOGIE DES TISSUS ORO-PHARYNGES.....	38
4.1. Anatomie du tractus oro-pharyngé.....	38
4.1.1. La cavité buccale	38
4.1.2. L'oropharynx.....	40
4.2. L'œsophage	41
4.3. Histologie des tissus oro-pharyngé et œsophagien.....	42
4.3.1. La muqueuse buccale	42
4.3.2. La langue.....	43
4.3.3. Les dents.....	45
4.3.4. La muqueuse oro-pharyngée.....	45
4.3.5. Les glandes salivaires principales	45
4.3.6. Les glandes salivaires accessoires.....	45
4.3.7. L'œsophage	46
5. PHYSIOPATHOLOGIE DES CANDIDOSES MUQUEUSES	47
5.1. Les facteurs de virulence de <i>Candida albicans</i>	49
5.1.1. Les adhésines de surfaces.....	49
5.1.2. Le dimorphisme.....	49
5.1.3. La variabilité phénotypique ou « switching »	50
5.1.4. La sécrétion d'enzymes lytiques.....	51
5.2. Les mécanismes de défenses anti- <i>candida</i> au niveau des muqueuses.....	51
5.2.1. L'immunité cellulaire au niveau de la muqueuse orale	52
5.2.2. L'immunité humorale au niveau de la muqueuse orale.....	54
5.2.3. L'immunité non spécifique au niveau de la muqueuse orale.....	55
5.3. Candidose muqueuse et terrain VIH.....	57
5.3.1. Mécanismes immunologiques altérés au cours de l'infection par le VIH.....	57
5.3.2. L'augmentation de la virulence des souches responsables de candidoses oro- pharyngées chez les patients infectés par le VIH.....	58
5.3.3. Rôle des inhibiteurs de protéases du VIH.....	59

5.4. Candidose muqueuse et pathologie tumorale	59
6. FACTEURS FAVORISANTS.....	62
6.1. Les facteurs intrinsèques	62
6.2. Les facteurs extrinsèques.....	63
7. EPIDEMIOLOGIE	63
7.1. Généralités	63
7.2. Candidoses muqueuses et VIH.....	65
7.3. Candidoses muqueuses et cancers.....	69
7.4. Candidoses muqueuses et corticothérapie.....	73
8. TRAITEMENT.....	74
8.1. Les candidoses oro-pharyngées	76
8.2. Les candidoses œsophagiennes	77
8.3. La prophylaxie.....	78
VI. CONCLUSION.....	80
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	86

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Résultats de l'examen direct et de la culture.....	14
Tableau 2. Répartition selon le facteur de risque	16
Tableau 3. Corrélations individuelles entre les résultats endoscopiques et mycologiques chez les patients (+ Résultat positif, - résultat négatif)	18
Tableau 4. Corrélations facteurs de risque / candidoses œsophagiennes.....	20
Tableau 5. Classification des mucites.	72
Tableau 6. Traitement de la candidose oro-pharyngée	77

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition selon les tranches d'âge.....	11
Figure 2 : Répartition selon le motif de consultation	12
Figure 3 : Répartition selon le facteur de risque	13
Figure 4 : Répartition selon les données de la fibroscopie.....	14
Figure 5 : Répartition de la population atteinte d'œsophagite mycosique selon la tranche d'âge	15
Figure 6 : Répartition selon le facteur de risque de candidose	16
Figure 7 : les données de la fibroscopie chez les patients atteints d'œsophagite mycosique .	17
Figure 8 : Fréquence des espèces de <i>Candida</i> isolées dans les services de Gastro-entérologie et Hématologie Clinique.....	19
Figure 9 : Levures arrondies (2-4µm) et hyphes septées de <i>C. albicans</i> , coloration de Gram 1000x	24
Figure 10 : Formes morphologiques de <i>C. albicans</i> . Levures, filaments et chlamydozoaires in-vitro	24
Figure 11 : <i>Candida albicans</i> : Aspect macroscopique sur gélose au Sabouraud	25
Figure 12 : Aspect de colonies de différentes espèces de <i>Candida</i> (<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i>) sur un milieu chromogène	26
Figure 13 : Colonies de <i>C. albicans</i> (bleu) et <i>C. glabrata</i> (rouge) cultivées sur milieu Chromagar	26
Figure 14 : Test de blastèse positif	27
Figure 15 : Chlamydozoaires positifs	27
Figure 16 : Formation de chlamydozoaires de <i>C. albicans</i> , milieu agar-farine de maïs 400 x	27
Figure 17 : Candidose oro-pharyngée pseudo-membraneuse (Muguet)	30
Figure 18 : Glossite décapillante diffuse	30

Figure 19 : Glossite losangique médiane	32
Figure 20 : Image palatine en miroir.....	32
Figure 21 : Langue noire villosité	33
Figure 22 : Perlèche ou chéilite angulaire.....	34
Figure 23: Lésion exophytique du palais ; granulome moniliasique	35
Figure 24 : Candidose hyperplasique chronique de la langue	35
Figure 25 : T.O. en double contraste montrant de multiples ulcérations muqueuses	36
Figure 26 : T.O. en double contraste montrant des ulcérations diffuses, avec plis épaissis et bords crénelés de la partie distale de l'œsophage	36
Figure 27 : Candidose œsophagienne sévère. Plaque candidosique recouvrant la muqueuse œsophagienne (A) Ulcération de la muqueuse après détachement de la plaque (B)	37
Figure 28: Schéma montrant l'anatomie de la cavité buccale	39
Figure 29 : Anatomie de la région cervicale	40
Figure 30 : Schéma montrant la localisation de l'œsophage	42
Figure 31 : Surface d'une muqueuse buccale non kératinisée MEB × 4 000	43
Figure 32 : Surface d'une muqueuse buccale kératinisée. MEB × 6 000	43
Figure 33 : Muqueuse du dos de la langue: papille fongiforme. Hématéine-éosine × 40	44
Figure 34 : Muqueuse du dos de la langue : corpuscule du goût enchâssé dans l'épithélium. Hématéine-éosine ×100.....	44
Figure 35 : Glande salivaire accessoire labiale. Hématéine-éosine × 40	46
Figure 36 : Glande salivaire accessoire linguale. Hématéine-éosine ×160	46
Figure 37 : Coupe histologique de l'œsophage montrant l'épithélium (E), la lamina propria (LP), la musculaire muqueuse (MM), la sous-muqueuse (SM), la musculature (ME) avec les fibres internes circulaires (IC) et externes longitudinales (OL),et enfin l'adventice (A)	47
Figure 38 : Coupe histologique de l'œsophage montrant l'épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé reposant sur le chorion.....	47
Figure 39 : Résumé des interactions de <i>C. albicans</i> avec les cellules épithéliales de la muqueuse orale. Adhésion puis invasion de <i>C. albicans</i> soit par pénétration active (photo du haut) ou par endocytose induite (photo du bas). Les dommages cellulaires sont ultérieurs avec destruction tissulaire	48
Figure 40 : Levures et pseudo-hyphes de <i>C. albicans</i> , prélèvement endobuccal, test à la potasse (KOH), microscopie en contraste de phase	50
Figure 41 : Schéma montrant le récepteur C-type lectin (CLR) signalant l'activation de la réponse immunitaire adaptative. Les cytokines induites par le CLR polarisent une réaction immunitaire de type Th17 ou Th1 avec respectivement activation et recrutement des neutrophiles et macrophages	52
Figure 42 : Schéma explicatif de la différenciation des cellules Th.	54

Figure 43 : Les possibles mécanismes par lesquels la cytotoxicité/la chimiothérapie peuvent aggraver les candidoses orales.	60
Figure 44 : Fréquence de <i>C. albicans</i> et <i>C. dubliniensis</i> isolés dans différentes études menées chez des sujets VIH+.....	68
Figure 45 : Schéma montrant les mécanismes d'action des classes d'antifongiques	75

LISTE DES ABREVIATIONS

- **Als 3** : Protéine Agglutin-like sequence 3
- **CLR** : Récepteur C-type Lectine
- **CMV** : Cytomégalovirus
- **CO** : Candidose Œsophagienne
- **COP** : Candidose Oro-Pharyngée
- **GM-CSF** : Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
- **Gp 140, gp 41** : Glycoprotéines 140 et 41
- **GPI** : Glycosyl-phosphatidylinositol
- **HAART** : Highly Active Antiretroviral Therapies
- **HSV** : Herpes Simplex Virus
- **IFN γ** : Interferon- Gamma
- **Ig A, G et M** : Immunoglobuline A, G et M
- **IL** : interleukines
- **IP** : Inhibiteur de Protéase (agent antirétroviral)
- **IS** : Immunosuppresseurs
- **IV** : Intraveineuse
- **MGG** : Coloration de May-Grünwald-Giemsa
- **PCB** : Milieu de culture Pomme de terre, Carotte et Bile
- **PLB** : Gène codant pour la Phospholipase B
- **PNN** : Polynucléaire neutrophile
- **RA** : milieu de culture Riz-Agar
- **RAT** : milieu de culture Riz-Agar et Tween
- **RGO** : Reflux gastro-œsophagien
- **Saps** : Secreted Aspartic Protease
- **SIDA** : Syndrome de l'immunodéficience acquise
- **SPMN** : Leucocytes Polymorphonucléaires Salivaires
- **T-CD4** : Lymphocyte T CD4
- **Th** : Lymphocyte T helper
- **TO** : Transit Œsophagien
- **VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

I. INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

Les candidoses des muqueuses buccales sont des infections opportunistes causées par des germes saprophytes et sont le témoin d'un déséquilibre de la flore buccale dont l'étiologie est importante à déterminer. Autrefois rares, leur incidence a nettement augmenté ces deux dernières décennies, en raison de trois principaux facteurs :

- la prolongation de la survie des patients à risque (cancéreux, transplantés d'organes, VIH+) grâce au développement de plusieurs thérapeutiques plus efficaces (IS, chimiothérapie, radiothérapie, antirétroviraux) mais qui exposent au risque d'immunodépression ;
- la baisse du taux de mortalité due aux infections microbiennes grâce aux antibiothérapies à large spectre ;
- les voyages intercontinentaux à l'origine d'importation de mycoses cosmopolites [1, 45].

En pratique médicale, il est important de distinguer les champignons filamenteux des levures, car leurs caractères épidémiologiques, leur pathogénicité et leur sensibilité aux antifongiques sont différents.

Parmi les levures impliquées en pathologie une grande majorité appartient au genre *Candida spp.* [18], d'où l'intérêt de notre étude.

Les candidoses oro-pharyngées et œsophagiennes sont essentiellement dues au *Candida albicans* qui fait partie de la flore commensale du tractus digestif. L'infection se fait souvent par voie endogène à l'occasion d'un déséquilibre entre les moyens de défense de l'hôte et le pouvoir virulent de la levure [1].

Cependant, du fait du développement d'un arsenal thérapeutique (chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, immunosuppresseurs, antibiothérapie à large spectre) certes plus efficace mais plus immunodéprimant, on a noté l'émergence d'espèces de *Candida* dites « *non-albicans* » ; identifiées par des techniques de biologie moléculaire et de génétique ; pouvant être résistantes ou moins sensibles aux antifongiques [74, 88].

A titre d'exemple, plusieurs études ont montré avec des taux variables, selon le groupe de sujets étudié, que *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* étaient les espèces « *non-albicans* » les plus fréquemment retrouvées après *C. albicans* [90, 92].

Les candidoses muqueuses en général et oro-pharyngées en particulier, sont très communes à la fois chez les sujets sains mais plus encore chez les sujets immunodéprimés, elles ne mettent certes pas en jeu le pronostic vital du patient [54], cependant elles représentent une cause majeure de morbidité, affectant ainsi la qualité de vie du patient (douleurs, dysgueusie, malnutrition) et pouvant se compliquer de candidoses œsophagiennes voire systémiques qui sont elles de pronostic sombre [5].

Ainsi la compréhension de leur étiopathogénicité, leur diagnostic précoce et la détermination de leur prévalence restent primordiales afin d'établir un traitement efficace, permettant d'améliorer la qualité de vie du patient et d'éviter les complications.

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

- Déterminer le profil épidémiologique des candidoses oro-pharyngées et œsophagiennes à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

- Analyser les facteurs de risque

A travers cette étude nous allons faire une revue de la littérature concernant ces 2 pathologies.

III. MATERIEL ET METHODES

III. MATERIEL ET METHODES

1. TYPE ET LIEU DE L'ETUDE

Notre étude est une enquête d'incidence prospective réalisée sur une période de six mois (1er Octobre 2012 au 31 Mars 2013) en collaboration étroite entre le service de Parasitologie et Mycologie Médicale, le service d'Hématologie Clinique et le service de Gastro-Entérologie Clinique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

2. POPULATION DE L'ETUDE

Sont inclus dans l'étude (sans critères de sélection) tous les patients ayant bénéficié, les lundis et mercredis durant la période de l'étude, d'une endoscopie au service de Gastro-entérologie Clinique ainsi que tous les patients hospitalisés dans le service d'Hématologie Clinique. Sont exclus de l'étude tous les patients qui ont une contre indication à la biopsie (tumeurs sous muqueuses, lésions vasculaires, varices œsophagiennes...).

3. RECUEIL DES DONNEES

Afin d'obtenir tous les renseignements nécessaires pour l'étude, nous avons préparé un questionnaire qui est rempli auprès de chaque patient et complété à partir de son dossier médical s'il est hospitalisé. Cette fiche de renseignement précise l'âge, le sexe, les facteurs de risque, les données fournies par l'anamnèse, l'examen clinique, les examens mycologiques et la prise en charge thérapeutique.

4. METHODOLOGIE

4.1. Phase pré analytique

Comme pour tout examen biologique, la qualité des analyses mycologiques nécessite la maîtrise de la phase pré-analytique qui comporte la réalisation du prélèvement et son acheminement au laboratoire.

Prélèvement : Nous avons utilisé un fibroscope de marque Olympus CV-70® Multidirectionnel, à vision axiale et à lumière froide. Les malades se présentent le matin à

jeun depuis la nuit précédente sans aucune autre préparation spéciale. Des biopsies per endoscopiques ont été faites chaque fois que cela a été possible avec la pince à biopsie. Les fragments de biopsie sont mis dans de l'eau physiologique et adressés au Laboratoire. Pour les écouvillonnages en Hématologie Clinique, deux écouvillons stériles sont utilisés sans ajout de conservateurs.

Transport : Les écouvillons ainsi que les biopsies destinés à l'examen mycologique sont conditionnés dans du liquide physiologique stérile, sans fixateur. Des conditions strictes de transport et de conservation ont été respectées notamment la rapidité de transport et la conservation des biopsies (+ 4°C) quand ces dernières ne sont pas traitées le jour même du prélèvement.

4.2. Phase analytique

Traitement des prélèvements: Au laboratoire, les biopsies avec le liquide de transport sont broyées dans un mortier stérile à l'aide d'un pilon stérile en respectant les conditions d'asepsie pour éviter toute contamination. Le produit biologique ainsi traité est partagé en deux parties sensiblement égales pour effectuer en parallèle un examen direct et une culture. Pour l'écouvillon, aucun traitement spécial n'a été nécessaire. Un écouvillon est destiné à l'examen direct et le 2^{ème} à la culture.

Examen direct: Sur chaque spécimen nous avons effectué 2 examens, l'un à l'état frais et l'autre après coloration au Giemsa.

Culture sur milieu sélectif: Le but des cultures est le développement et l'isolement de colonies qui, une fois dénombrées, permettront l'identification de la (ou des) levure(s) impliquée(s). L'isolement se fait par ensemencements pratiqués de manière stérile, classiquement sur tubes de gélose glucosée (2%) de Sabouraud, contenant du chloramphénicol et des vitamines. L'adjonction de cycloheximide (Actidione) dans certains milieux permet d'abord d'inhiber la croissance d'éventuels champignons contaminants (cependant, il inhibe également celle de certains *Candida*, comme le *C. glabrata*) et ensuite d'utiliser la résistance ou la sensibilité du champignon à ce produit comme critère

d'identification. Les milieux ainsiensemencés sont conservés au maximum une semaine à 37° C, en cas de positivité en deux à quatre jours, les colonies apparaissent blanches, crémeuses, épaisses et luisantes. Ces délais de croissance conditionnent, bien entendu, le délai de réponse définitive de la part du laboratoire.

Au cours de notre étude, les levures ont été identifiées à l'aide du test de filamentation, et les galeries auxacolor®. Pour la culture mettant en évidence une association entre le *Candida albicans* et le *Candida glabrata*, un ensemencement sur milieu chromogène (Candi Select4®) ainsi que la réalisation d'un test enzymatique (RTT- glabrata®) pour la confirmation du diagnostic d'espèce se sont avérés nécessaires.

5. ANALYSE STATISTIQUE

Toutes les données ont été traitées avec le logiciel SPSS version 13.0. Nous avons utilisé le test de Student pour les variables quantitatives et le test de KHi 2 pour les variables qualitatives. Le risque d'erreur α a été fixé à 5%. Le risque relatif (RR) et l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) ont été calculés pour évaluer l'importance de l'association aux facteurs de risque.

IV. RESULTATS

IV. RESULTATS

1. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION D'ETUDE

1.1. Données épidémiologiques

Au cours de la période d'étude, 121 patients sont inclus pour lesquels 121 prélèvements ont été effectués. 110 patients proviennent du service de Gastro-entérologie et 11 patients du service d'Hématologie Clinique.

Nous avons colligé durant cette période d'étude 18 cas d'œsophagites mycosiques sur 110 biopsies faites soit une prévalence de 16,3%, avec 10 patients ne présentant pas de lésions cliniquement apparentes soit 8,3% de la population étudiée. Nous avons colligés également 9 cas de candidose oro-pharyngée sur les 11 patients prélevés.

Notre étude montre une prédominance masculine: 71 hommes et 50 femmes soit un sexe ratio H/F=1,42.

L'âge moyen de la population est de 46,07 ans (extrêmes: 16 - 81 ans), la médiane est de 47 ans (**Fig. 1**).

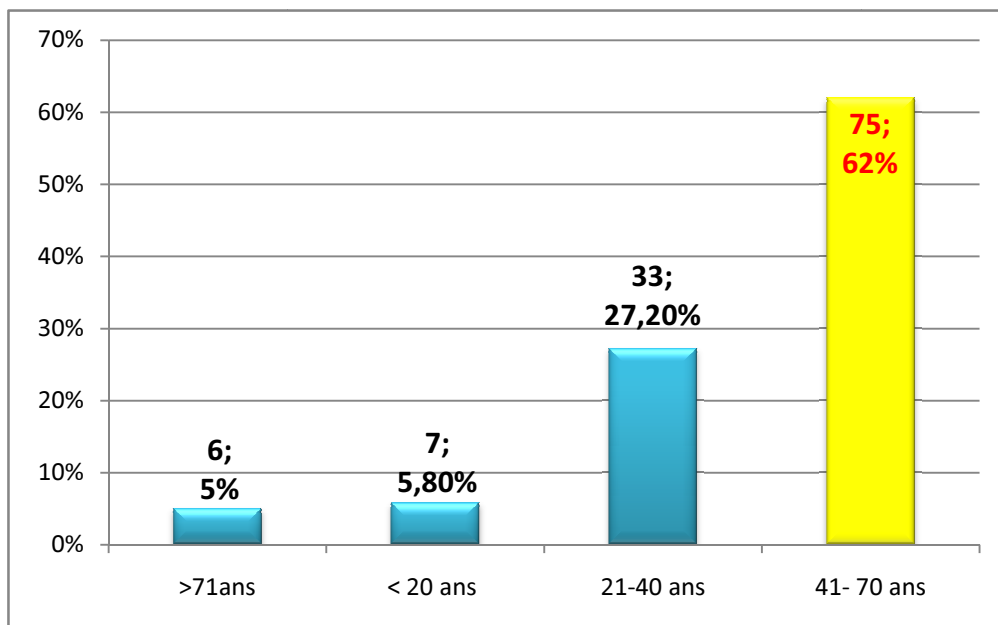


Figure 1 : Répartition selon les tranches d'âge.

Concernant les indications de l'endoscopie digestive haute, le motif le plus fréquent était les épigastralgies (**Fig. 2**).

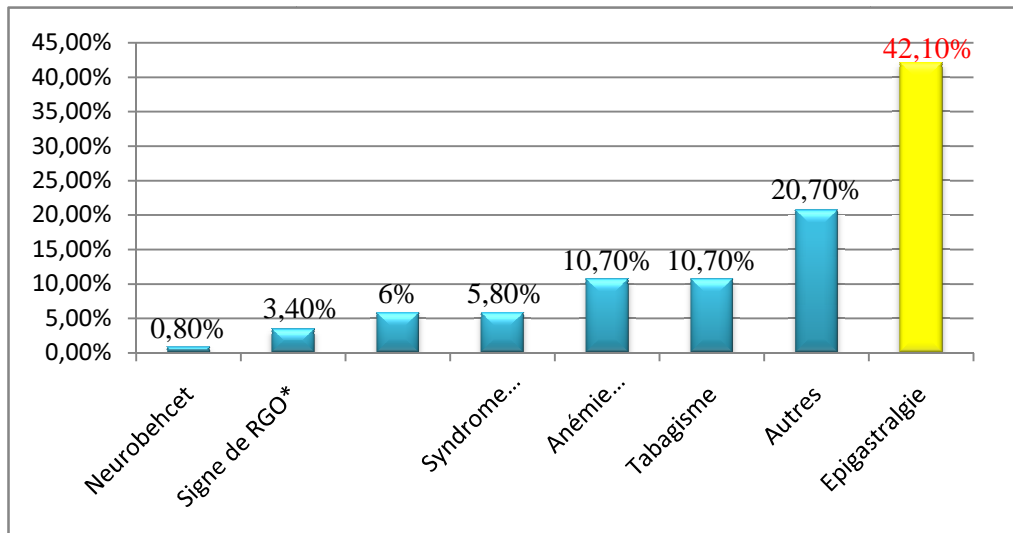


Figure 2 : Répartition selon le motif de consultation.

Pour les patients d'Hématologie Clinique et concernant l'indication de l'écouvillonnage, le motif retrouvé est la présence de lésions cliniquement visibles chez des patients atteints d'hémopathies malignes essentiellement des leucémies aiguës.

1.2. Analyse des facteurs de risque

La présence d'un facteur de risque est retrouvée dans 41,2% des cas avec une répartition différente selon le facteur de risque

❖ VIH :

2 malades (0,80%) sont séropositifs pour le VIH avec un taux de CD4 < 100/mm³, le sérotype trouvé est le type 1.

❖ **Autres (Fig. 3)**

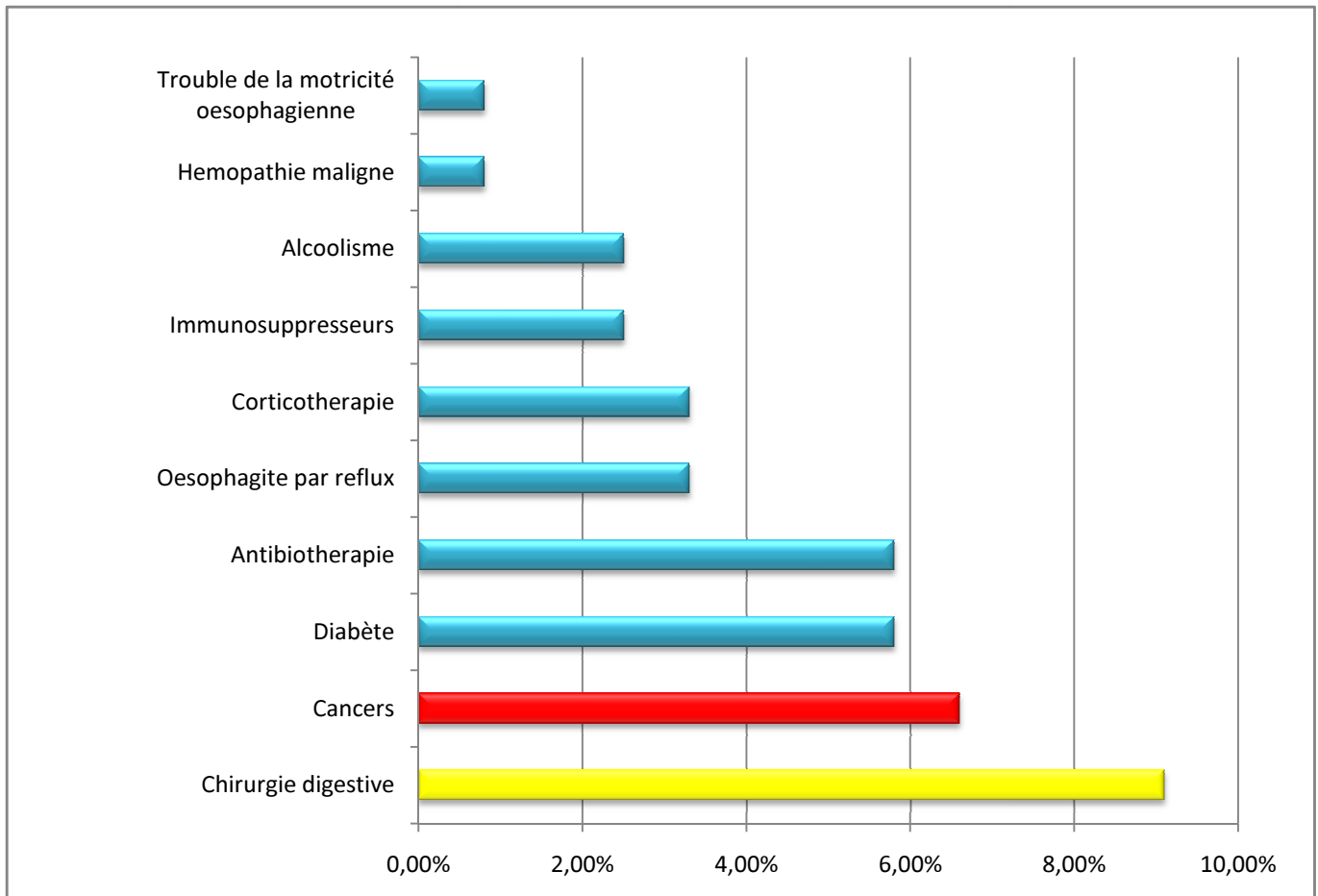


Figure 3 : Répartition selon le facteur de risque.

1.3. Aspects endoscopiques

L'aspect érythémateux (Gastrite) est le plus courant (54,6%), associé à une œsophagite peptique chez 10 patients soit 8,3%, par ailleurs 15 patients (12,4%) ont une fibroscopie normale sans aucune anomalie (**Fig. 4**).

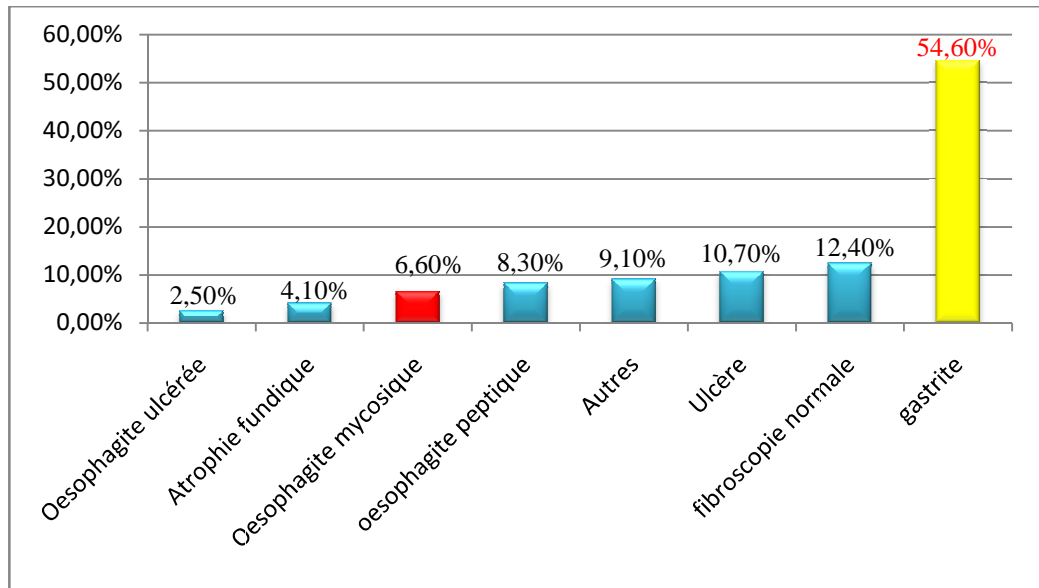


Figure 4 : Répartition selon les données de la fibroscopie *Autres : sténose tumorale de l'estomac, œsophagite ulcérée, pan gastrite pétychiale, ...

2. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION AVEC CANDIDOSE ŒSOPHAGIENNE ET AVEC CANDIDOSE ORO-PHARYNGEE

Sur les 110 biopsies (**Tab. 1**) prélevées 18 ont donné une culture positive soit un taux de prévalence globale de 16,3%, 8 ont confirmé le diagnostic de mycose par fibroscopie, et 10 se sont positivées après mise en culture alors que la fibroscopie n'a pas révélé de lésions caractéristiques au niveau de l'œsophage. Dans **11** cas il y avait une discordance entre l'examen direct et la culture (ED négatif vs culture positive).

Tableau 1. Résultats de l'examen direct et de la culture.

		Culture		
		Positive	Négative	
Examen direct	Positif	7	0	
	Négatif	11	92	
Total		18	92	110

Sur les 11 écouvillonnages effectués, 9 patients ont donné une culture positive soit un taux de 81,8%.

2.1. Les caractéristiques démographiques

La candidose œsophagienne (**Fig. 5**) est nettement prédominante chez l'homme 13/18. Le sexe ratio H/F est de 2,6. Elle a été rencontrée dans toutes les tranches d'âge mais avec une prédominance entre 50 et 67 ans, [26 - 67ans]. Pour les patients avec candidose oropharyngée, tous les patients sont de sexe masculin, la moyenne d'âge est de 32, 46 ans.

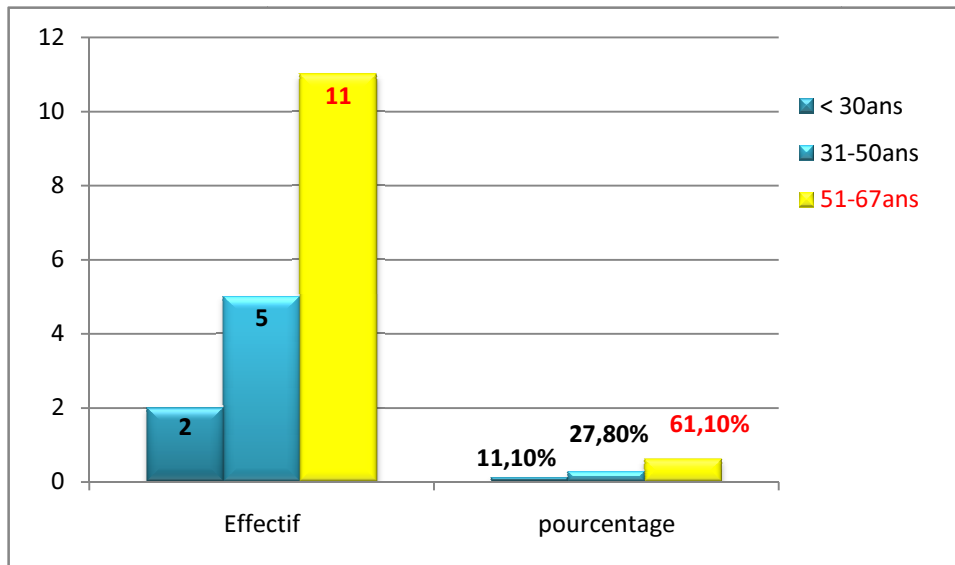


Figure 5 : Répartition de la population atteinte d'œsophagite mycosique selon la tranche d'âge.

2.2. Analyse des facteurs de risques

Seize patients sur 18 (88,90%) atteints de candidoses œsophagiennes présentent un facteur de risque, l'infection était statistiquement plus fréquente chez les cancéreux (**Fig. 6** et **Tab. 2**). En ce qui concerne les 2 autres (11,10%), l'un n'avait aucune anomalie évolutive de surface ni de coloration de la muqueuse œsophagienne et l'autre avait un neuro-Behçet.

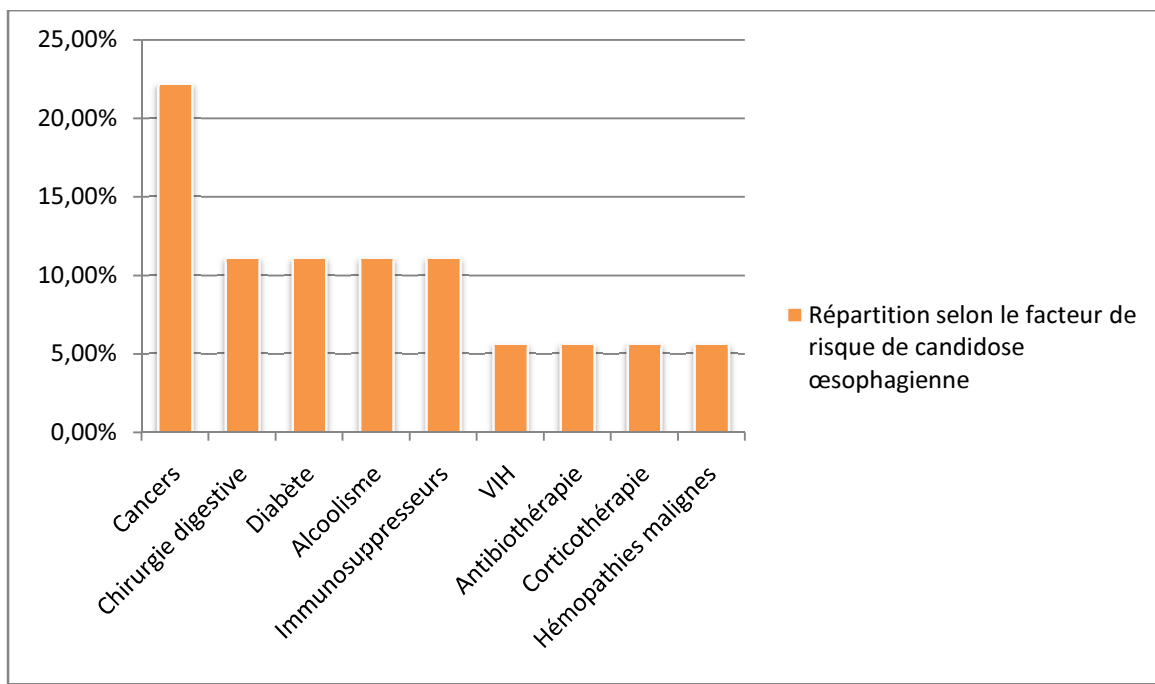


Figure 6 : Répartition selon le facteur de risque de candidose.

Tableau 2. Répartition selon le facteur de risque.

Facteurs de risque	Effectif	%
VIH	1	5,60
Diabète	2	11,10
Chirurgie digestive	2	11,10
Cancers	4	22,2
Antibiothérapie	1	5,60
Hémopathies malignes	1	5,60
Alcoolisme	2	11,10
Immunosuppresseurs	2	11,10
Corticothérapie	1	5,60

2.3. Analyse des données cliniques

Parmi les 18 patients ayant une candidose œsophagienne (**Fig. 7**), la fibroscopie a confirmé chez 8 d'entre eux le diagnostic (44,4%), chez les 10 patients restants elle a retrouvé une gastrite (5 sujets), un ulcère (2 sujets), un bourgeon prépylorique (1 sujet) une sténose tumorale de l'estomac (1 sujet) et aucune pathologie (1 sujet).

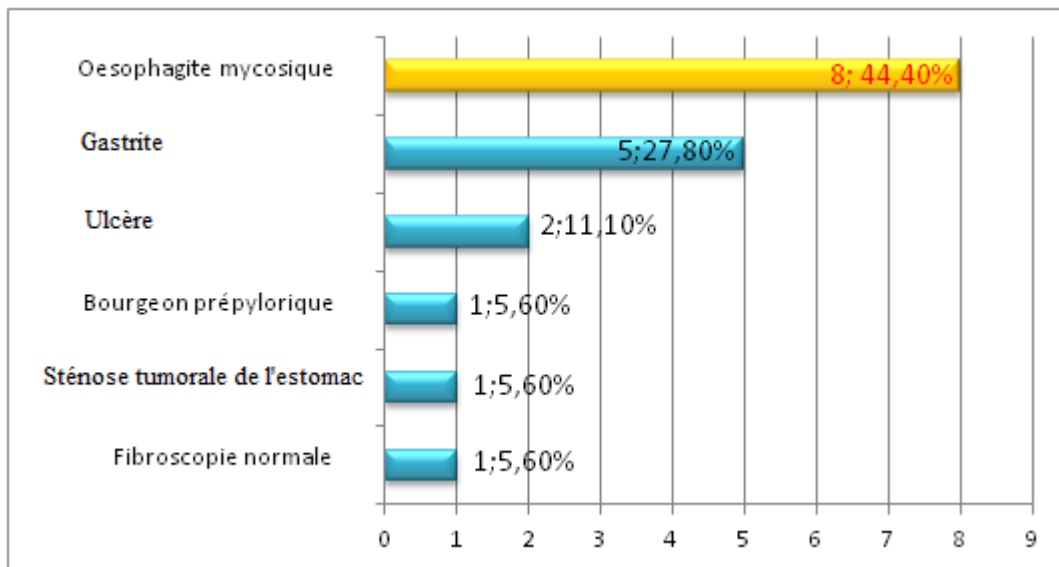


Figure 7 : les données de la fibroscopie chez les patients atteints d'œsophagite mycosique.

2.4. Corrélation entre l'endoscopie et l'examen mycologique

Parmi les 18 patients atteints d'œsophagites mycosiques confirmées par examen mycologique seulement 8 présentaient des lésions cliniquement apparentes (**Tab. 3**).

Tableau 3. Corrélations individuelles entre les résultats endoscopiques et mycologiques chez les 18 patients (+ Résultat positif, - résultat négatif).

Examen mycologique		Données de la fibroscopie	Diagnostic définitif
Examen direct	Culture		
+	+	+	+
+	+	+	+
+	+	+	+
+	+	+	+
+	+	+	+
+	+	+	+
-	+	+	+
-	+	-	+
-	+	-	+
-	+	-	+
-	+	-	+
-	+	-	+
-	+	-	+
-	+	-	+
-	+	-	+
-	+	-	+

2.5. Fréquence des différentes espèces isolées

Nous avons isolé 19 souches des 18 cultures positives, l'agent fongique qui a été mis en évidence dans 17 cas (94,4%) est le *Candida albicans*. L'association de deux espèces de *Candida* (*C. albicans* et *C. glabrata*) dans un même prélèvement a été retrouvée chez un seul patient (5,6%). Sur les 9 cultures positives en Hématologie Clinique, *Candida albicans* est retrouvé dans 5 cas et *Candida dubliniensis* dans 4 cas (**Fig. 8**).

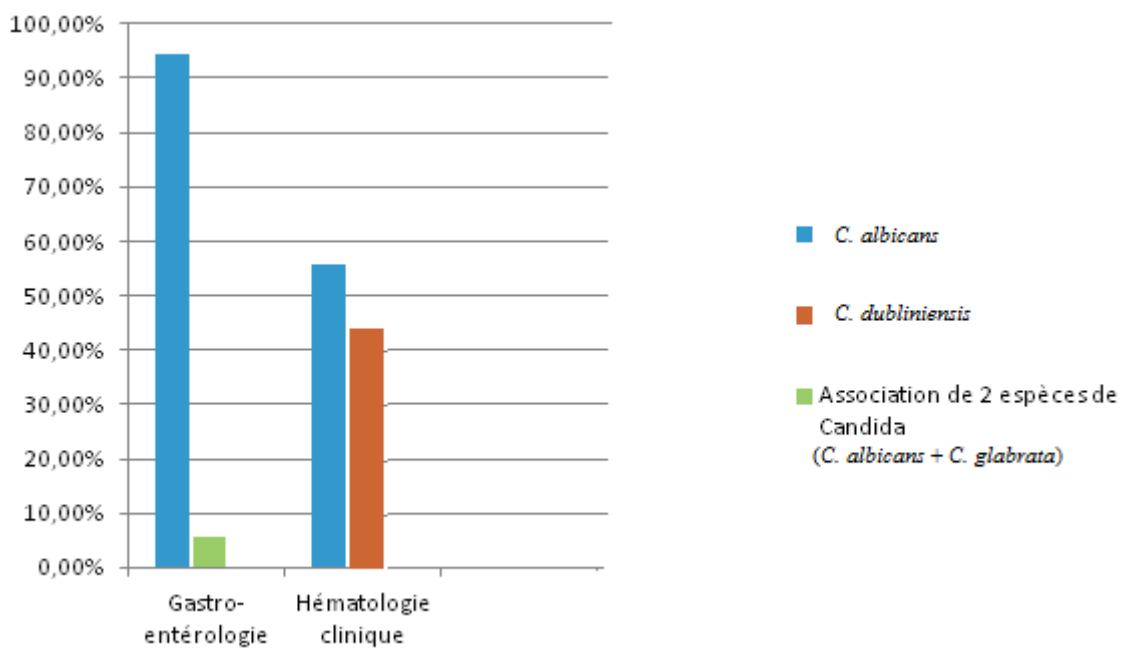


Figure 8 : Fréquence des espèces de *Candida* isolées dans les services de Gastro-entérologie et Hématologie Clinique.

3. ANALYSE COMPARATIVE DE LA POPULATION AVEC ET SANS OESOPHAGITE MYCOSIQUE

L'analyse statistique des données démographiques (**Tab. 4**) des patients montre qu'il n'y a pas d'association entre le sexe (**p = 0,157**), l'âge et les candidoses œsophagiennes. Par contre il semble exister une corrélation entre ces infections, les pathologies tumorales (**OR = 7,071 ; IC95% =1,58 – 31,5**), et l'alcoolisme (**OR = 12,75; IC95% =1,092 – 148,9**), qui sont des facteurs prédictifs de l'apparition de la candidose œsophagienne.

Tableau 4. Corrélation facteurs de risque / candidoses œsophagiennes.

Facteurs de risque	p	odds ratio (OR)	Intervalle de confiance (IC) (95%)
Sexe	0,157	2,017	0,6699 – 6,075
VIH	0,149	17,74	0,6947 – 453,2
Diabète	0,279	2,45	0,4375 – 13,72
Chirurgie digestive	0,667	1,306	0,2581 – 6,605
Cancer	0,017	7,071	1,586 – 31,52
Antibiothérapie	1	0,951	0,1076 - 8,402
Hémopathies malignes	0,149	17,74	0,6947 - 453,2
Alcoolisme	0,058	12,75	1,092 - 148,9
Immunosuppresseurs	0,058	12,75	1,092 - 148,9

V. DISCUSSION

V. DISCUSSION

1. DEFINITION DES CANDIDOSES

Les espèces du genre *Candida*, sont des levures vivant à l'état commensal chez l'Homme, habituellement présentent au niveau des muqueuses orales, gastro-intestinales, génitales et parfois sur la peau [52, 102].

Certaines espèces, peuvent devenir opportunistes et être responsables de manifestations cliniques diverses chez les patients ayant des facteurs prédisposants, on parle alors de candidoses [7].

En effet, la candidose buccale était déjà connue du temps d'Hippocrate (460-377 av. J.-C.) sous le nom de « stomatite aphteuse ». Il faudra par contre attendre 1839 pour que Langenbeck décrive scientifiquement le champignon, et 1923 pour que Berkhout propose le nom de genre *Candida*. En 1997 Axell et al. [4] ont proposé une classification clinique simplifiée, en distinguant :

- **Les candidoses buccales « primaires » :**

- les formes aiguës : pseudomembraneuse et érythémateuse
- les formes chroniques : pseudomembraneuse, érythémateuse et hyperplasique (nodulaire ou en placard)
- les lésions associées : stomatite prothétique, chéilite angulaire et glossite losangique médiane
- les lésions kératinisées surinfectées par *Candida spp.* dans le cas de leucoplasie, lichen plan ou de lupus érythémateux.

- **Les candidoses buccales « secondaires »** qui sont la manifestation buccale d'une candidose cutanéomuqueuse.

2. AGENT CAUSAL

Les champignons sont des organismes microscopiques classés dans le règne des *Fungi*, qui compte approximativement 5,1 millions d'espèces [7], cependant moins de 300 espèces sont considérées comme pathogène pour l'Homme.

Les *Fungi* sont des eucaryotes dépourvus de pigments assimilateurs et sont donc hétérotrophes, vivants en parasite ou en saprophyte. Ils se développent par un système de filaments ramifiés (thalles) et se reproduisent par l'intermédiaire de spores sexuées ou asexuées.

Actuellement, le **genre** *Candida* fait partie du **Règne** des *Fungi*, **Phylum** : *Ascomycota*, **Subphylum** : *Ascomycotina*, **Classe** : *Saccharomycetes*, **Ordre** : *Saccharomycetales*, **Famille** : *Saccharomycetaceae* [21].

Le diagnostic biologique d'une candidose [91, 96] repose essentiellement sur la mise en évidence et l'identification de l'espèce en cause. Ce diagnostic passe par plusieurs étapes :

Les prélèvements sont variables et sont fonction de la localisation de la lésion. Ainsi, dans la candidose oro-pharyngée le prélèvement se fait par écouvillonnage stérile humidifié ; dans la candidose œsophagienne les prélèvements se font par cytobrossage et biopsie sous endoscopie. Ces prélèvements sont mis dans des flacons stériles après légère humidification sans fixateur.

L'examen direct, il permet de juger le caractère pathogène de la souche et est corrélé à l'abondance de la culture. Il peut se faire entre lame et lamelle à l'état frais ou après coloration au bleu lactique ; en réalisant un frottis coloré au Gram (**Fig. 9 et 10**), MGG ou au bleu de méthylène. Pour un examen histologique des biopsies les colorations au PAS ou Gomori-Grocott peuvent être utilisées. Concernant les cytobrossages on peut utiliser des techniques d'imprégnation argentique ou la coloration de Papanicolaou (PAP).

Cet examen permet d'observer :

- à l'état frais, des levures arrondies ou ovalaires, de 2 à 4 microns de diamètre, non pigmentées et non capsulées, bourgeonnantes, accompagnées ou non de filaments ou de pseudo-filaments mycéliens appartenant au genre *Candida spp.*

- sur coupe histologique, des levures avec ou sans filaments. La réaction PAS est positive du fait de la présence de mucopolysaccharides dans la paroi.

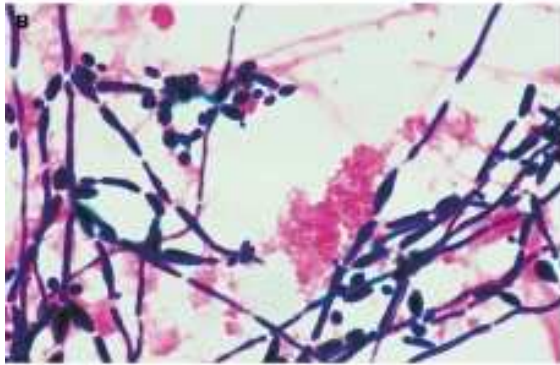


Figure 9: Levures arrondies (2-4 μ m) et hyphes septées de *C. albicans*, coloration de Gram 1000x [24].

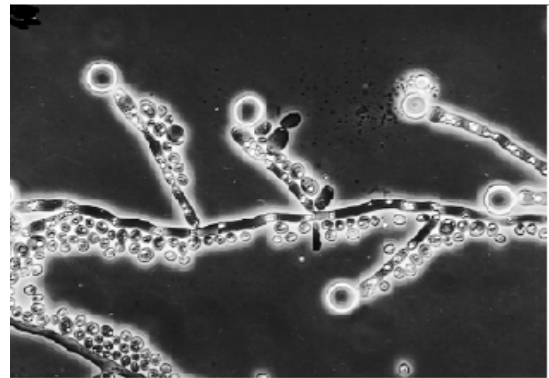


Figure 10 : Formes morphologiques de *C. albicans*. Levures, filaments et chlamydospores in-vitro [48].

la culture, se fait sur milieu de Sabouraud additionné d'antibiotiques (gentamicine-chloramphénicol), ou milieu Sabouraud-Actidione pour *C. albicans* (**Fig. 11**) Notons que les autres espèces de *Candida* (notamment *C. glabrata*) sont inhibées par l'Actidione. L'incubation se fait à une température variant de 30-37°C. Cependant, la culture seule des échantillons n'est pas suffisante pour distinguer une colonisation d'une infection invasive.



Figure 11 : *Candida albicans* ; Aspect macroscopique sur gélose au Sabouraud
[Photo du Laboratoire de Parasitologie Mycologie, HMIMV].

L'identification, le développement des colonies se fait en 24-48h. L'identification se fait après isolement sur :

- milieu Sabouraud : les colonies apparaissent blanc-crèmeuses, pouvant avoir une surface lisse (*C. albicans*), brillante (*C. glabrata*), sèche et plissée (*C. krusei*. et *C. tropicalis*) ;
- milieu chromogène (**Fig. 12** et **Fig. 13**) tel que le Chromagar, les colonies apparaissent pigmentées, pouvant être verte (*C. albicans*), rose pâle (*C. krusei*) ou encore bleu métallique (*C. tropicalis*).

Cette identification n'est cependant qu'un simple moyen d'orientation.



Figure 12 : Aspect de colonies de différentes espèces de *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*) sur un milieu chromogène [20].



Figure 13: Colonies de *C. albicans* (bleu) et *C. glabrata* (rouge) cultivées sur milieu Chromagar [24].

L'identification plus spécifique des espèces du genre *Candida* repose sur [96]:

- le test de blastèse ou test de filamentation (Fig. 14), en suspension dans un milieu riche (sérum de cheval) à 37°C, au bout de 4h on note l'apparition d'un tube germinatif à partir des levures.

- la recherche de chlamydozoospores (Fig. 15 et 16) sur milieux pauvres tels que RAT, RA ou PCB, à 25°C, les blastospores de *C. albicans* forment un pseudomycélium qui porte des spores arrondies à paroi épaisse, ce sont les chlamydozoospores.

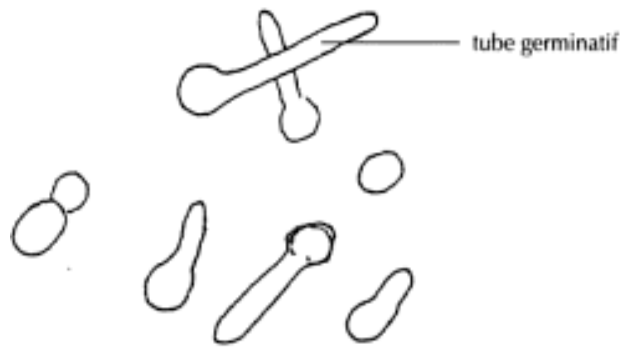


Figure 14 : Test de blastèse positif [96].

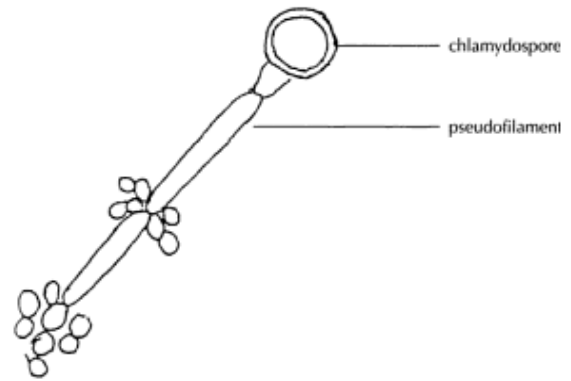


Figure 15 : Chlamydosporulation positive [96].



Figure 16 : Formation de chlamydospores de *C. albicans*, milieu agar-farine de maïs 400 x [21].

- les milieux RAT, RA ou PCB, permettent de confirmer le genre *Candida*.

- l'auxanogramme qui est l'étude de l'assimilation des sucres par voie oxydative par les différentes espèces de *Candida*. De nombreuses galeries basées sur ce concept sont commercialisées.

- d'autres tests de résistance à l'actidione, de réduction du tétrazolium et d'utilisation de sucres par voie fermentative sont aussi utilisés.

- les sérologies et hémocultures à la recherche de *Candida* ne contribuent pas au diagnostic de la CO ou de la COP en dehors d'une candidose disséminée.

L'espèce *C. albicans* reste la plus fréquemment isolée. C'est une espèce commensale du tube digestif de l'Homme, elle se caractérise par un polymorphisme variable selon le pH, le milieu de culture et la température. On lui distingue 3 aspects : blastospore, pseudofilament et filament vrai. Cette espèce est responsable de la majeure partie des candidoses oropharyngées et œsophagiennes [1, 96].

D'autres espèces émergentes dites « *non-albicans* » sont aussi rencontrées en pratique médicale, nous retenons :

- *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* ou encore *C. dubliniensis*, occasionnellement pathogènes de l'oropharynx, rencontrées surtout chez les patients séropositifs et immunodéprimés [1, 57, 91].

- *C. glabrata*, commensale des voies génito-urinaires et de l'intestin, entraîne moins de dommage cellulaire et tissulaire elle est donc moins pathogène que *C. albicans* [50].

- *C. tropicalis*, saprophyte de l'environnement (sol, eau, céréales), retrouvée dans les voies urinaires et le tube digestif.

- Les commensales de la peau : *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* et *C. famata*. Ainsi, plus récemment, l'étude génotypique a permis par exemple de différencier *C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthopsilosis* et *C. metapsilosis*, cette dernière étant la moins virulente [16, 33].

- Celles d'origines alimentaires : *C. kefir* et *C. krusei*.

3. TYPES DE CANDIDOSES

Les candidoses peuvent siéger à différents niveaux, on distingue de façon générale les candidoses superficielles et profondes [1, 12, 15, 32, 42, 72, 78, 83, 98]. Nous allons nous limiter à la description des candidoses objet de notre étude.

3.1. Les candidoses oro-pharyngées

3.1.1. Les candidoses aiguës

a. La forme pseudomembraneuse ou « muguet »

Cette forme débute par une sensation de brûlure, de goût métallique et d'hyposialie, suivis de l'apparition d'une stomatite érythémateuse diffuse. La gencive est le plus souvent intacte.

Après 48 à 72 h, on observe l'apparition d'efflorescences blanchâtres épaisses et confluentes, qui se détachent facilement au raclage sans faire saigner la muqueuse (**Fig. 17**).

Cette forme peut être discrète ou diffuse avec, à des stades avancés, un aspect pseudomembraneux de l'oropharynx pouvant être associé à des douleurs, des brûlures et une dysphagie.

Elle répond bien au traitement et guérit généralement sans séquelles.

Fréquemment rencontrée aux âges extrêmes, mais également chez les patients ayant une leucémie ou une tumeur solide et qui sont sous radio- et/ou chimiothérapie, ou chez les patients VIH+.

Cette forme est à différencier des autres lésions blanches de la muqueuse buccale, notamment la lésion blanche héréditaire (white sponge naevus), le lichen plan, la leucoplasie d'origine tabagique ou le carcinome épidermoïde.



Figure 17 : Candidose oro-pharyngée pseudo-membraneuse (Muguet) [75].

b. La forme aiguë atrophique

C'est une glossite dépapillante diffuse (**Fig. 18**) qui débute au niveau du sillon médian puis s'étend à toute la langue. Elle est secondaire à la prise d'antibiotiques à large spectre. Cliniquement, elle est marquée par de multiples érosions avec une intense inflammation.



Figure 18 : Glossite dépapillante diffuse [1].

3.1.2. Les candidoses chroniques

Dans ce type de candidose nous distinguons plusieurs formes :

a. Les formes chroniques atrophiques

Retrouvées chez les personnes âgées porteuses de prothèses dentaires. Cliniquement on observe une plaque rouge vif à surface veloutée ou cartonnée plus ou moins kératinisée. Dans les cas sévères, on note l'apparition de vésicules confluentes et d'érosions. Cette forme est à distinguer des érythèmes sous plaques prothétiques par simple hyperpression.

b. La glossite losangique médiane

C'est une plaque érythémateuse de forme losangique siégeant au niveau du dos de la langue, en avant du V lingual (**Fig. 19**). Elle peut être lisse, plane ou mamelonnée.

En regard de cette plaque on retrouve une lésion palatine dite en « miroir », présentant des macules érythémateuses (**Fig. 20**).

Cette forme est généralement asymptomatique et reste donc de découverte fortuite.



Figure 19 : Glossite losangique médiane [1].



Figure 20 : Image palatine en miroir [1].

c. La langue noire villose

Forme particulière de glossite, due à une hypertrophie des papilles de la face dorsale de la langue, qui prend une teinte brune ou noire par oxydation de la kératine (**Fig. 21**).

Elle est classée à tort, dans les mycoses. En effet, la recherche de *Candida* est souvent négative avec une résistance aux antifongiques classiques.

La culture mycologique retrouve parfois *Candida geotrichum*, sans que son rôle pathogène puisse être affirmé.



Figure 21 : Langue noire villose [1].

d. La perlèche ou chéilite angulaire

Siège au niveau de la commissure labiale (**Fig. 22**) souvent bilatérale. Sur le versant cutané la peau est rouge, parfois fissurée et croûteuse qui continue sur le versant rétro-commissural et la face interne de la joue. Elle peut être isolée ou associée aux autres formes de candidoses chroniques.

Dans les cas sévères, elle apparaît sous un aspect verruqueux et peut simuler un épithélioma, d'où la nécessité parfois d'une biopsie. Il faut aussi la différencier d'une dermatite de contact ou de syphilides commissurales. En cas de perlèche unilatérale, il faut évoquer une infection à streptocoques ou à staphylocoques.



Figure 22 : Perlèche ou chéilite angulaire.

e. Les formes hyperplasiques (ou hypertrophiques)

Pouvant avoir un aspect pseudotumoral, on parle alors de granulome moniliasique (**Fig. 23**) dont le siège est variable au niveau de la cavité buccale, ou encore un aspect hypertrophié (**Fig. 24**).

Ces formes hyperplasiques chroniques, peuvent se transformer en dysplasie voire même en lésions malignes [52], d'où l'intérêt de leur diagnostic précoce et leur traitement.

L'agent causal le plus fréquemment retrouvé est *C. albicans*, dans une moindre mesure *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. dubliniensis* et enfin *C. krusei* [52]. La biopsie permet de le distinguer d'un carcinome épidermoïde.

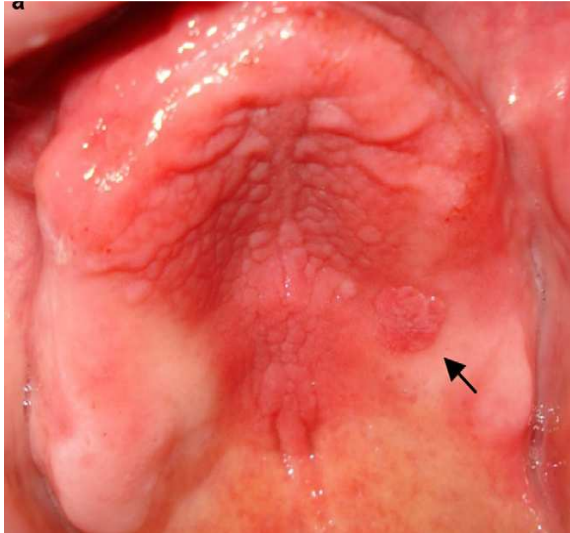


Figure 23: Lésion exophytique (flèche noire) du palais ; granulome moniliasique [52].



Figure 24 : Candidose hyperplasique chronique de la langue [52].

3.2. Les candidoses œsophagiennes

Les levures du genre *Candida* colonisent fréquemment l'œsophage. *C. albicans* reste cependant l'espèce la plus isolée.

Typiquement, le patient rapporte une odynophagie, une dysphagie et des douleurs retrosternales, pouvant aggraver l'état nutritionnel et l'hydratation du sujet, mais parfois la CO peut rester asymptomatique et n'être découverte qu'à l'endoscopie. En effet, dans 40% des cas la CO peut être de diagnostic fortuit à l'endoscopie ou à l'autopsie. La COP est associée à 80% des CO non traitées ou d'autres infections œsophagiennes. La fièvre est rare en dehors d'une neutropénie ou d'une candidose systémique.

Le transit œsophagien en double contraste, peut aider à l'évaluation de la CO. A un stade précoce, il peut mettre en évidence des signes d'œsophagite à type d'images nodulaires, d'épaississement des plis, d'ulcérations punctiformes ou plus diffuses (**Fig. 25**) de la muqueuse. Tardivement, l'œsophage peut avoir un aspect irrégulier et crénelé « shaggy esophagus » avec des ulcères longitudinaux dits en « rails de train » (**Fig. 26**). Ces

caractéristiques restent cependant difficiles à distinguer d'une infection œsophagienne virale notamment à HSV.



Figure 25 : T.O. en double contraste montrant de multiples ulcérations muqueuses (flèches noires) [83]

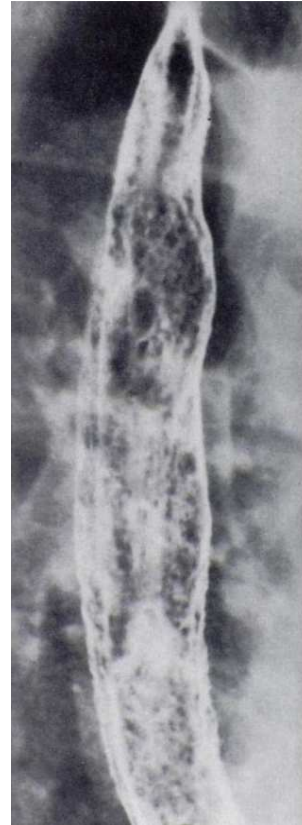


Figure 26 : T.O. en double contraste montrant des ulcérations diffuses, avec plis épais et bords crénelés de la partie distale de l'œsophage [83].

L'endoscopie, malgré qu'elle soit invasive, reste cependant le meilleur moyen diagnostique en cas de tableau atypique ou de non réponse au traitement antifongique empirique.

Elle a en effet l'avantage, en plus de permettre un examen direct de l'œsophage à la recherche de signes caractéristiques de la CO, de réaliser des cytobrossages et des biopsies pour examens microbiologique et histopathologique.

L'aspect endoscopique généralement retrouvé est à type de plaques jaunâtres ou blanchâtres, parfois recouvertes de pseudo-membranes friables et souvent associées à des ulcérations ou à des épaissements des plis (**Fig. 27**). Ces lésions siègent souvent au niveau du 1/3 moyen et inférieur de l'œsophage. Ces signes endoscopiques sont caractéristiques mais cependant non pathognomoniques de l'infection à *Candida* d'où l'intérêt de réaliser des biopsies, des cytobrossages et des frottis mycologiques.

Dans notre étude, 54,6% des cas l'endoscopie a révélé une gastrite, associée à une œsophagite peptique dans 8,3% des cas, cependant dans 12,4% des cas l'endoscopie était normale. D'où l'intérêt de l'examen direct et de la culture. Parmi les 18 biopsies positives (sur les 110 biopsies réalisées), 10 ne se sont positivées qu'après culture alors que la fibroscopie était normale.

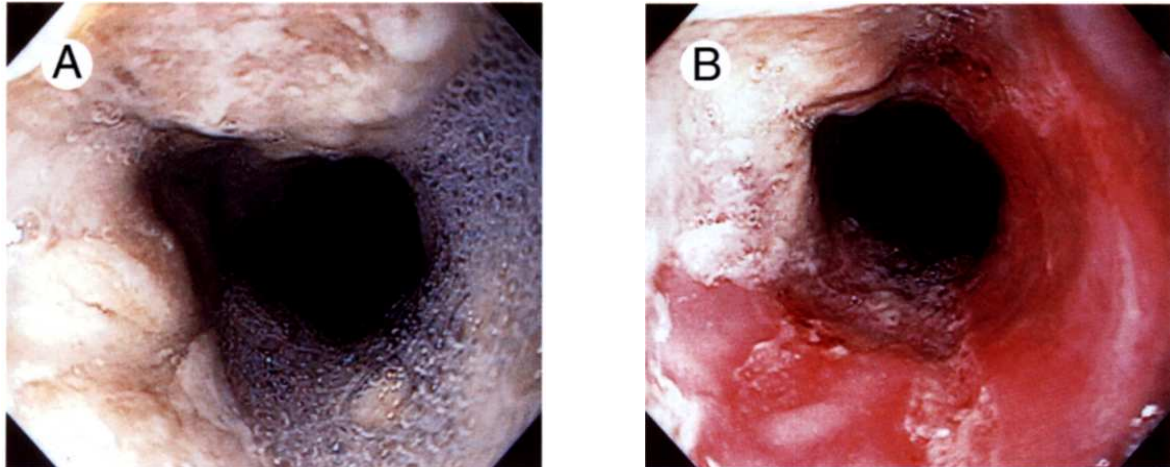


Figure 27 : Candidose œsophagienne sévère. Plaque candidosique recouvrant la muqueuse œsophagienne (A) Ulcération de la muqueuse après détachement de la plaque (B) [100].

L'infection est généralement limitée à la muqueuse, mais dans les cas sévères il peut y avoir une nécrose œsophagienne transmurale avec perforation et invasion des structures médiastinales profondes. Les rétrécissements œsophagiens aboutissant à la sténose peuvent aussi compliquer l'évolution des CO.

Ainsi en plus d'être un critère diagnostique, la présence à l'endoscopie de plaques blanchâtres chez un sujet HIV+ ou ayant un SIDA, rapportant une dysphagie avec une odynophagie doit faire évoquer une CO en premier lieu, même si d'autres infections opportunistes peuvent en être responsables, notamment les infections à CMV et HSV. Chez ce groupe de sujets, le développement des CO est lié à un taux abaissé de $CD4 < 150/mm^3$, une charge virale élevée et à la prise d'antibiotiques [32, 34, 79, 89].

En effet, la CO reste la cause la plus fréquente d'odynophagie et de dysphagie chez les patients VIH+. Cependant, l'absence de COP chez ces patients n'exclue pas la présence de CO [85].

4. RAPPEL ANATOMIQUE DU TRACTUS ORO-PHARYNGE ET HISTOLOGIE DES TISSUS ORO-PHARYNGES

4.1. Anatomie du tractus oro-pharyngé

4.1.1. La cavité buccale

La cavité buccale [84, 95] (**Fig. 28**) est le 1^{er} segment du tube digestif. Elle est limitée :

- en haut par le palais ;
- en bas par le plancher buccal ;
- en arrière par l'isthme du gosier et enfin
- latéralement par les joues.

Elle a un rôle dans l'insalivation, la mastication et la gustation des aliments ainsi que l'articulation des sons.

Les arcades gingivo-dentaires divisent la cavité buccale en deux parties, une périphérique appelée vestibule orale et une autre centrale, c'est la cavité buccale proprement dite.

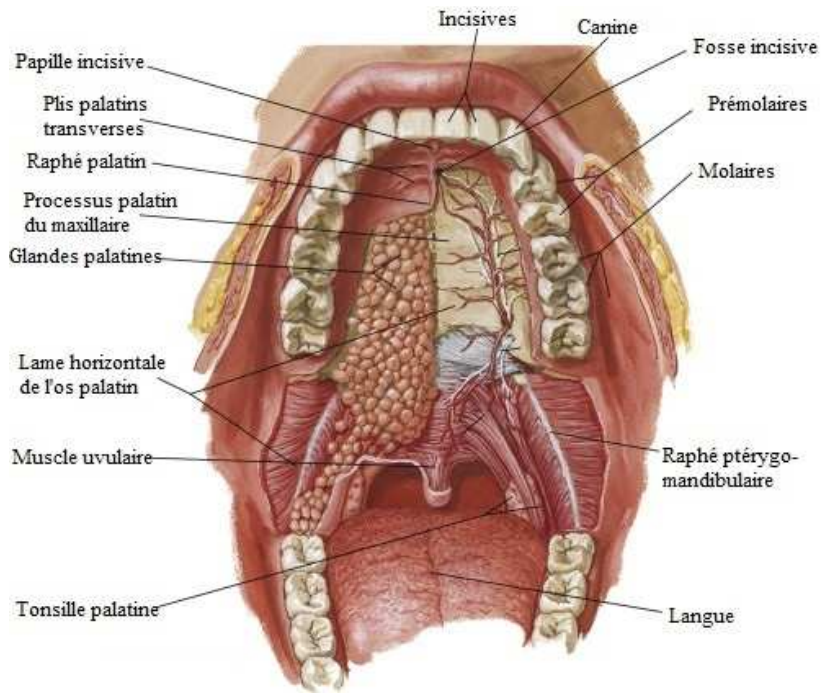


Figure 28: Schéma montrant l'anatomie de la cavité buccale [95].

4.1.1.1. Le vestibule oral

- Situé entre les arcades gingivo-dentaires (maxillaire et mandibulaire) d'une part et les lèvres et joues d'autre part.
- Les gouttières vestibulaires supérieure et inférieure.
- Les lèvres supérieure et inférieure, limitant la fente labiale et sont réunies par les commissures labiales à leurs extrémités.
- Les joues constituent les parois latérales du vestibule.

4.1.1.2. La cavité buccale proprement dite

- Le plancher buccal, il ferme en bas la concavité mandibulaire. Il présente le sillon alvéolo-lingual et la langue (**Fig. 29**).

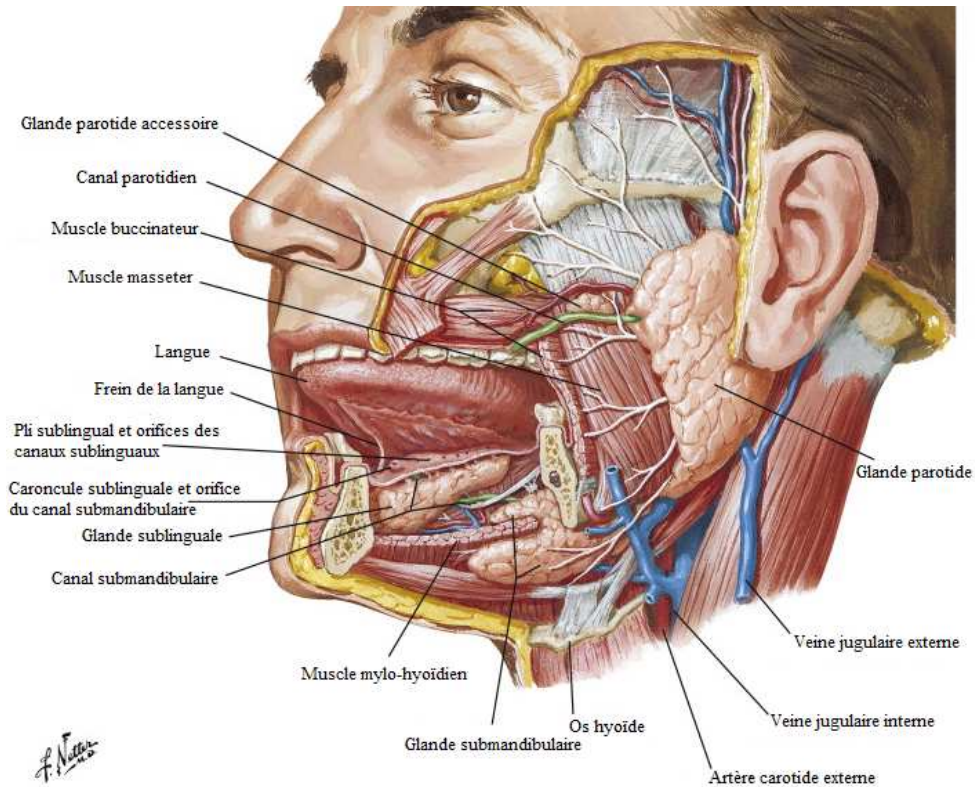


Figure 29 : Anatomie de la région cervicale [95].

- La langue, organe constitué de plusieurs muscles, d'un squelette ostéo-fibreux et d'une muqueuse linguale. Elle est attachée au plancher de la cavité buccale, on lui distingue une partie fixe, la base de la langue et une autre mobile, le corps de la langue.
- Le palais, c'est la cloison qui sépare la cavité buccale des fosses nasales, formé en avant par la voûte palatine (palais osseux) ; et en arrière le voile du palais (palais mou).

4.1.2. L'oropharynx

La cavité buccale s'ouvre par l'isthme pharyngobuccal dans l'oropharynx. Il s'agit d'un carrefour aérodigestif, en continuité en haut avec le nasopharynx, et en bas avec le larynx

d'une part, et l'origine de l'œsophage d'autre part, et en arrière avec les 3 premières vertèbres cervicales [3, 63].

L'oropharynx comprend :

- en avant, la base de la langue et l'épiglotte ;
- en arrière et latéralement, les parois pharyngées latérales et postérieures ;
- latéralement, les fosses tonsillaires ;
- en haut, le voile du palais et la luette ;
- en bas, le plan horizontal passant par l'os hyoïde [9, 53].

4.2. L'œsophage

L'œsophage est un tube musculo-membraneux creux, faisant suite au pharynx, ayant pour principale fonction le transport des aliments de la cavité buccale vers l'estomac. Il mesure 25-30 cm de long chez l'adulte et chemine à travers le cou, le thorax et l'abdomen en suivant les courbures de la colonne vertébrale (**Fig. 30**).

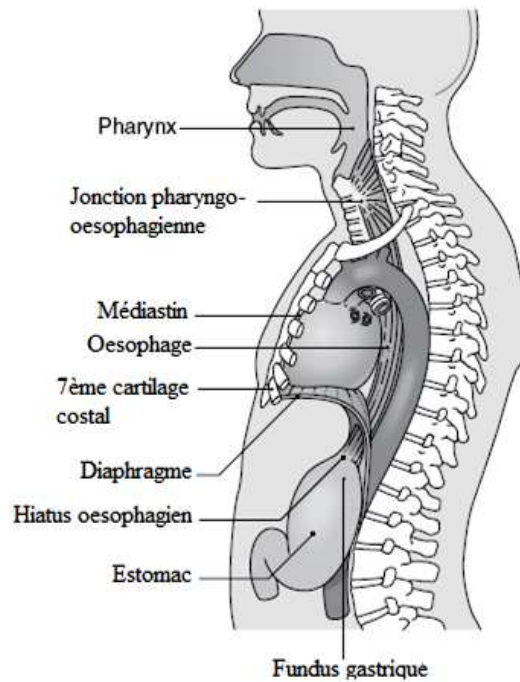


Figure 30 : Schéma montrant la localisation de l'œsophage [38].

On distingue 3 segments à l'œsophage :

- segment cervical : s'étend du bord inférieur du cartilage cricoïde en regard de C6 à D2.
- segment thoracique : il s'étend jusqu'au diaphragme en regard de D8.
- segment abdominal : il descend jusqu'au cardia en regard de D10.

L'œsophage est limité à son extrémité supérieure par le sphincter œsophagien supérieur (SOS) et à son extrémité inférieure par le sphincter œsophagien inférieur (SOI) situé à la jonction de l'œsophage et de l'estomac [38, 62, 68, 70].

4.3. Histologie des tissus oro-pharyngé et oesophagien

4.3.1. La muqueuse buccale

Elle tapisse toute la cavité buccale depuis le versant interne des lèvres, en passant par les maxillaires où elle forme les gencives, la langue puis se poursuit en arrière avec la muqueuse digestive (pharynx) et respiratoire (larynx).

La muqueuse buccale comprend [3, 73]:

- **L'épithélium malpighien stratifié, pavimenteux non kératinisé (Fig. 31)**, reposant sur une lame basale. Il se renouvelle à partir de son assise germinative, les cellules superficielles quant à elles desquament isolément ou par plaques.

- **Le chorion papillaire**, richement vascularisé, présente quelques infiltrats lymphoïdes et de nombreuses glandes salivaires (muqueuses, séreuses ou mixtes).

La muqueuse buccale repose sur un tissu conjonctif sous-muqueux très vascularisé, qui est très développé au niveau des joues et absent au niveau du palais et des gencives.

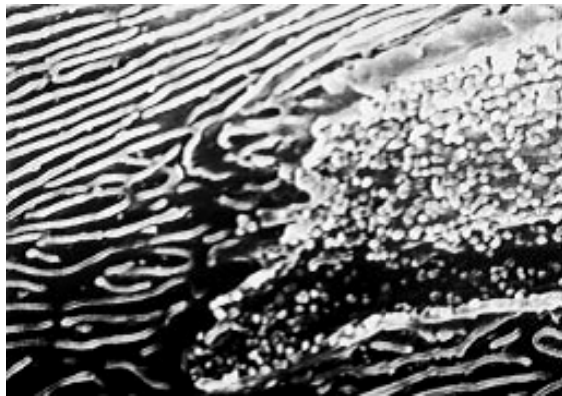


Figure 31 : Surface d'une muqueuse buccale non kératinisée MEB $\times 4\ 000$ [3].

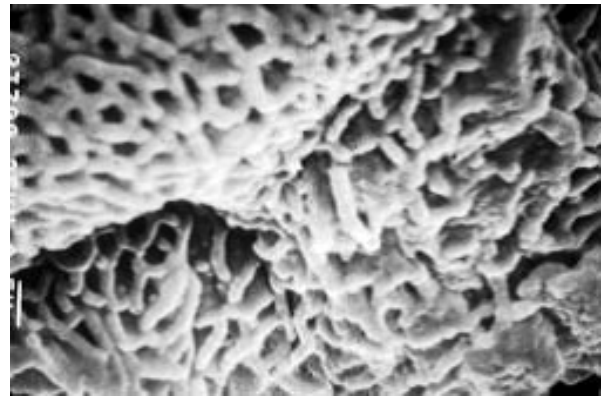


Figure 32 : Surface d'une muqueuse buccale kératinisée. MEB $\times 6\ 000$ [3].

4.3.2. La langue

Elle est constituée de fibres musculaires striées. Au niveau du tissu conjonctif du tiers postérieur de la langue, on retrouve des glandes salivaires microscopiques, des vaisseaux, des nerfs, un réseau lymphatique superficiel développé, ainsi que du tissu adipeux.

La langue est [3] tapissée par la muqueuse linguale, qui est en continuité avec la muqueuse buccale, et qui comporte un épithélium de type malpighien associé à un chorion sous-jacent.

La muqueuse présente un aspect variable suivant la région considérée :

-La face ventrale de la langue ainsi que ses bords sont revêtis par une muqueuse bordante non kératinisée, reposant sur un chorion richement vascularisé.

-La face dorsale quant à elle est tapissée d'une muqueuse dite spécialisée, kératinisée (**Fig. 32**) et se caractérise par la présence de papilles linguales.

-**Les papilles linguales** sont de 3 types [3]: filiformes, fongiformes et caliciformes (**Fig. 33**).

-**Les bourgeons du goût**, situés majoritairement au niveau des papilles (**Fig. 34**).

-**Les papilles foliées** sont formées de tissu lymphoïde à disposition folliculaire caractéristique.

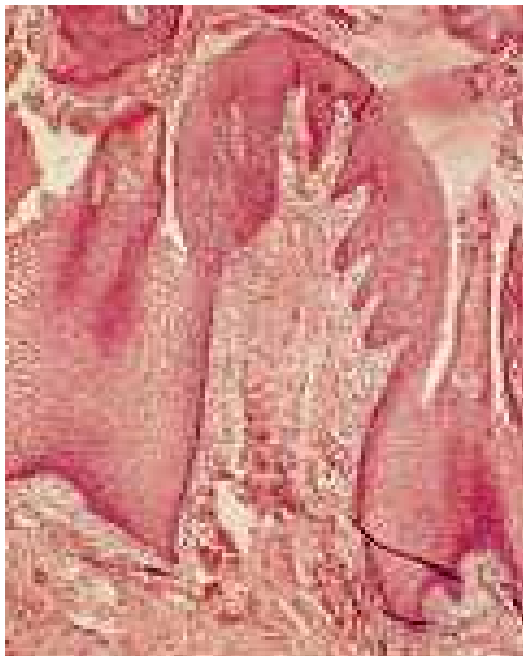


Figure 33: Muqueuse du dos de la langue: papille fongiforme. Hématéine-éosine $\times 40$ [3].

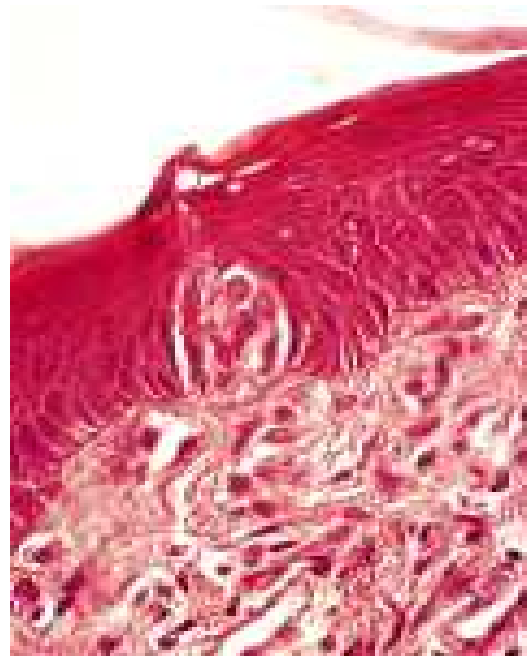


Figure 34 : Muqueuse du dos de la langue : corpuscule du goût enchâssé dans l'épithélium. Hématéine-éosine $\times 100$ [3].

4.3.3. Les dents

De l'intérieur vers l'extérieur, la dent comporte 4 types de tissus: la pulpe dentaire, la dentine, l'émail et le cément.

Le périodonte est l'espace conjonctif qui amarre la racine de la dent à l'os de l'alvéole et nourrit les tissus avoisinants. Il est fait d'un tissu conjonctif lâche, vascularisé et innervé.

4.3.4. La muqueuse oro-pharyngée

Au niveau de l'isthme pharyngobuccal, la muqueuse est identique à celle de la cavité buccale elle comporte [3] un épithélium malpighien non kératinisé, un chorion et une sous-muqueuse lâche avec des glandes annexes de type mucosécrétant.

La particularité ici est l'abondance de formations lymphoïdes dont les plus volumineuses sont les amygdales palatines. D'autres formations lymphoïdes de plus petite taille, sont observées sur le voile et la face postérieure de la langue. Ils produisent des plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines ayant un rôle majeur dans la lutte contre les infections oro-pharyngées.

4.3.5. Les glandes salivaires principales

Elles sont au nombre de 3 paires, ce sont les glandes parotides, sub-mandibulaires et sub-linguales, elles ont une sécrétion discontinue. Sur le plan histologique elles ressemblent aux glandes accessoires, avec de nombreux éléments muqueux et séreux.

4.3.6. Les glandes salivaires accessoires

Très nombreuses, elles se répartissent dans toute la muqueuse buccale. Elles sont classées en trois groupes [3] selon leur type de sécrétion :

- les glandes séreuses de von Ebner ;
- les glandes séromuqueuses (**Fig. 35**);
- les glandes muqueuses (**Fig. 36**).



Figure 35 : Glande salivaire accessoire labiale (biopsie) : glande séromuqueuse. Hématéine-éosine $\times 40$ [3].

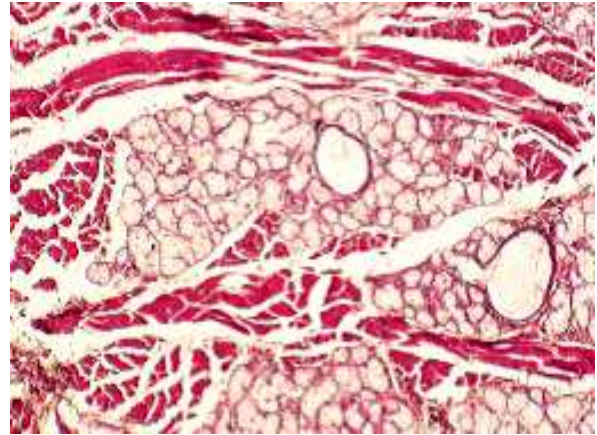


Figure 36 : Glande salivaire accessoire linguale de type muqueux. Hématéine-éosine $\times 160$ [3].

Ces glandes ont un rôle majeur dans l'humidification permanente de la cavité buccale et la lutte contre les infections orales par le biais de la sécrétion dans la salive de lysozyme, de lactoferrine ayant un rôle bactériostatique, d'IgA, IgG, IgM (sécrétés par les plasmocytes) inhibant l'adhérence bactérienne à la muqueuse.

4.3.7. L'œsophage

La paroi œsophagienne comprend 5 tuniques de dedans en dehors : la muqueuse, la musculaire muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et enfin l'adventice (**Fig. 37**).

La muqueuse œsophagienne (**Fig. 38**) est formée d'un épithélium de type pavimenteux stratifié non kératinisé ; sauf au niveau du SOI où les épithéliums pavimenteux et cylindriques peuvent coexister ; et d'un chorion.

La sous-muqueuse est constituée de tissu conjonctif, de lymphocytes, de cellules plasmatiques et de cellules nerveuses (plexus de Meissner).

La musculature est formée de 2 couches musculaires, l'une externe constituée de fibres longitudinales et l'autre interne constituée de fibres circulaires. Entre les 2 couches se trouve un autre plexus nerveux, le plexus myentérique (plexus d'Auerbach) [93, 95].

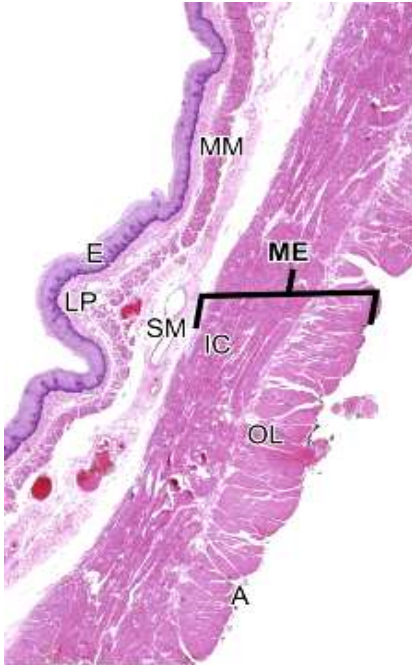


Figure 37 : Coupe histologique de l'œsophage montrant l'épithélium (E), la lamina propria (LP), la musculature muqueuse (MM), la sous-muqueuse (SM), la musculature (ME) avec les fibres internes circulaires (IC) et externes longitudinales (OL), et enfin l'adventice (A) [95].

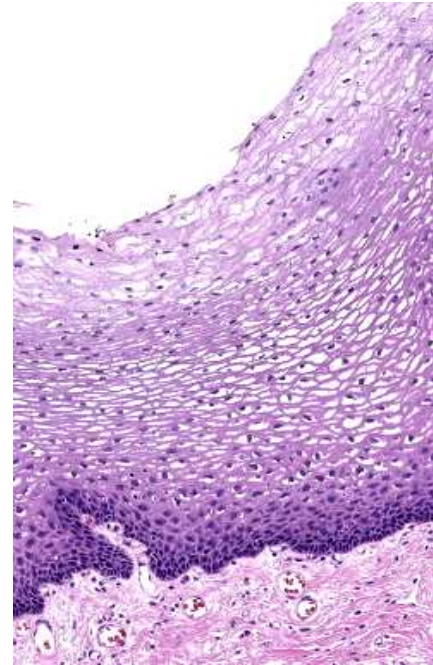


Figure 38 : Coupe histologique de l'œsophage montrant l'épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé reposant sur le chorion [95].

5. PHYSIOPATHOLOGIE DES CANDIDOSES MUQUEUSES

Les candidoses muqueuses sont secondaires à un déséquilibre entre les mécanismes de défenses de l'hôte et les facteurs de virulence du genre *Candida*.

Comme l'agent causal le plus fréquemment incriminé dans les candidoses superficielles en général, et les candidoses oro-pharyngées et œsophagiennes en particulier, est le *Candida albicans*, nous nous intéresserons à la pathogénicité de celui-ci.

La pathogénicité du *C. albicans* passe par 3 étapes (**Fig. 39**) [54] :

- l'**adhésion** de la levure aux cellules de l'hôte, étape primordiale médiée par les adhésines de surfaces ;
- l'**invasion** soit par pénétration active de la levure dans les cellules hôtes, grâce à la formation de hyphes et la sécrétion d'enzymes protéolytiques ; soit par le phénomène d'endocytose induite grâce à un changement conformationnel du cytosquelette de la cellule hôte ainsi qu'une interaction des cadhérines membranaires de l'hôte avec l'Als3 (protéine fongique ancrée au GPI). Cette étape permet à la levure d'entrer dans la cellule hôte.
- vient ensuite les étapes de **destruction cellulaire** et **tissulaire**.

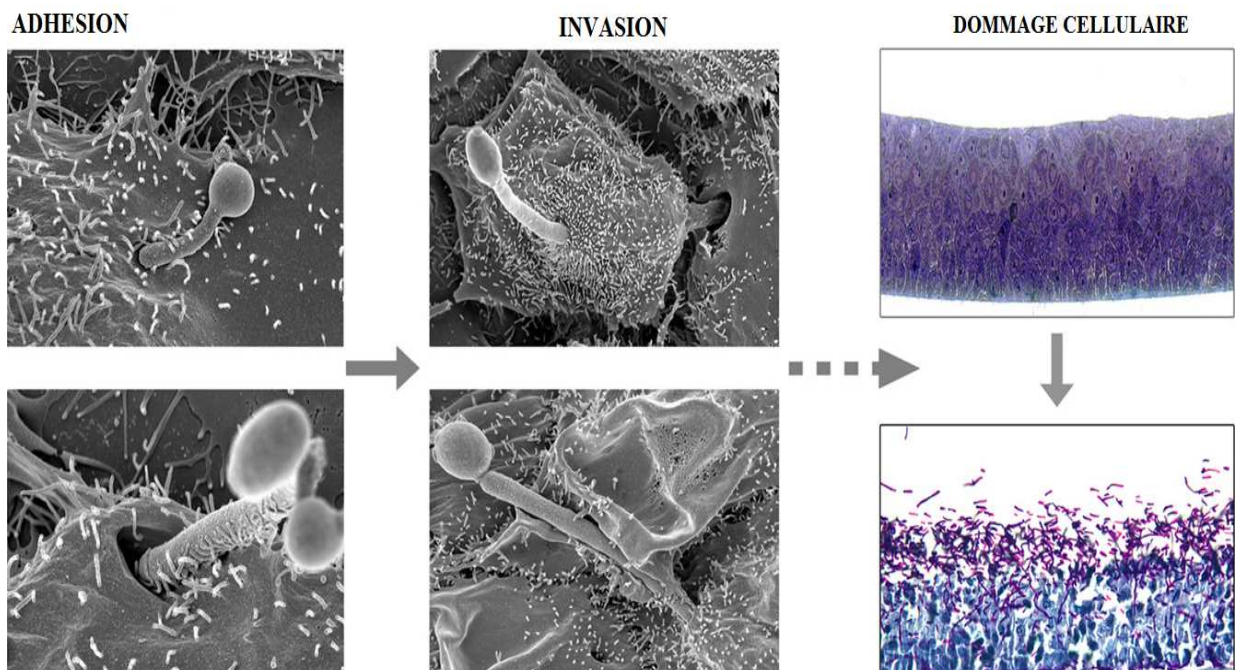


Figure 39 : Résumé des interactions de *C. albicans* avec les cellules épithéliales de la muqueuse orale. Adhésion puis invasion de *C. albicans* soit par pénétration active (photo du haut) ou par endocytose induite (photo du bas). Les dommages cellulaires sont ultérieurs avec destruction tissulaire [54].

Dans ce chapitre on essaiera de détailler successivement les facteurs de virulence de *C. albicans* [21, 26,43, 54, 60], les divers mécanismes immunitaires institués par l'hôte pour contrer l'infection, et enfin nous aborderons la pathogénie de la levure en cas d'immunodépression notamment l'infection VIH et en cas de pathologie tumorale.

5.1. Les facteurs de virulence de *Candida albicans*

5.1.1. Les adhésines de surfaces

Elles permettent la 1^{ère} étape de la pathogénèse des infections à *C. albicans*. En effet dès le contact du *C. albicans* avec les cellules épithéliales de l'hôte, on note le déclenchement de la formation d'hyphes et l'activation de gènes qui vont exprimer des protéines médiant l'adhésion.

Les adhésines sont des mannoprotéines de différents types : protéines Als (agglutin-like sequence) ; intégrines ; lectines et protéines spécifiques de la paroi (hyphal wall protein ou Hwp1p). Certaines de ces molécules sont ainsi capables de se fixer sur les protéines de la matrice extra-cellulaire de l'hôte, tels que la fibronectine, la lamine ou le collagène. D'autres de ces molécules sont des ligands pour les cellules épithéliales ou pour la fraction C3 du complément de l'hôte.

Elles jouent donc un rôle important dans l'adhésion du *C. albicans* aux cellules épithéliales de l'hôte.

5.1.2. Le dimorphisme

Facteur essentiel de la virulence du *C. albicans*, c'est la capacité de celui-ci, sous l'influence de conditions environnementales particulières, de passer de la forme blastospore (levuriforme) à la forme filamenteuse (**Fig. 40**). En effet cette dernière forme exprime à sa surface certaines adhésines et est plus résistante à la lyse par les polynucléaires neutrophiles.



Figure 40 : Levures et pseudo-hyphes de *C. albicans*, prélèvement endobuccal, test à la potasse (KOH), microscopie en contraste de phase [21].

5.1.3. La variabilité phénotypique ou « switching »

Les colonies de *C. albicans* sur gélose montrent parfois des variations de formes, particulièrement après une longue période d'incubation. Cette caractéristique est l'expression d'un phénomène dénommé le « switching » phénotypique.

C'est en effet un mécanisme qui implique la coordination de plusieurs gènes, permettant ainsi une sélection rapide du phénotype le mieux adapté au site de l'infection et à la réponse de l'hôte. Il consiste en une deuxième forme de transformation cellulaire du *C. albicans* aboutissant à une grande variabilité phénotypique concernant la morphologie des colonies, la taille de la levure, la structure antigénique de la paroi, la sécrétion de protéases aspartiques, l'adhérence, la virulence ainsi que la sensibilité aux antifongiques.

5.1.4. La sécrétion d'enzymes lytiques

5.1.4.1. Les protéases aspartiques

Appelées aussi protéases aspartiques sécrétées (*secreted aspartic protease* ou Saps), elles joueraient également un rôle important dans la phase d'adhérence. Leur mécanisme de fonctionnement reste cependant imprécis. Deux hypothèses sont avancées, l'une où les Saps pourraient agir en tant que ligand pour les protéines de surface des cellules de l'hôte sans faire intervenir leur activité enzymatique ; la seconde hypothèse serait que l'activité enzymatique des Saps pourrait servir à altérer des structures cibles de la cellule de l'hôte, et entraîner ainsi un changement conformationnel des protéines de surface permettant une meilleure adhérence de la levure.

Les Saps interviennent également dans la phase d'invasion tissulaire. En effet, elles sont capables de dégrader différentes protéines présentes au niveau des sites infectés telles que l'albumine, la kératine, le collagène, la mucine et les IgA sécrétoires. Elles sont également impliquées dans les mécanismes de filamentation et de *switching*. Enfin, les Saps interviennent après la phagocytose en altérant les propriétés fongicides des macrophages par leur action sur les enzymes-clés du métabolisme oxydatif.

5.1.4.2. Les Phospholipases et lipases

Les phospholipases facilitent la pénétration du *C. albicans* en altérant la membrane cellulaire de l'hôte. Deux gènes codant pour ces enzymes (*PLB1* et *PLB2*) ont été clonés récemment, et leur rôle comme facteur de virulence a pu être démontré. *C. albicans* sécrète aussi des lipases, cependant leur rôle dans la virulence reste encore mal connu.

5.2. Les mécanismes de défenses anti-candida au niveau des muqueuses

Le système immunitaire de type cellulaire joue un rôle capital dans la lutte contre les candidoses superficielles, expliquant la fréquence élevée des candidoses cutanéomuqueuses chez les patients ayant un déficit immunitaire cellulaire (SIDA, lymphomes, prise d'immunosuppresseurs). Cependant, l'immunité non spécifique et humorale intervient

également dans la limitation de la prolifération de *C. albicans* au niveau des muqueuses (**Fig. 41**).

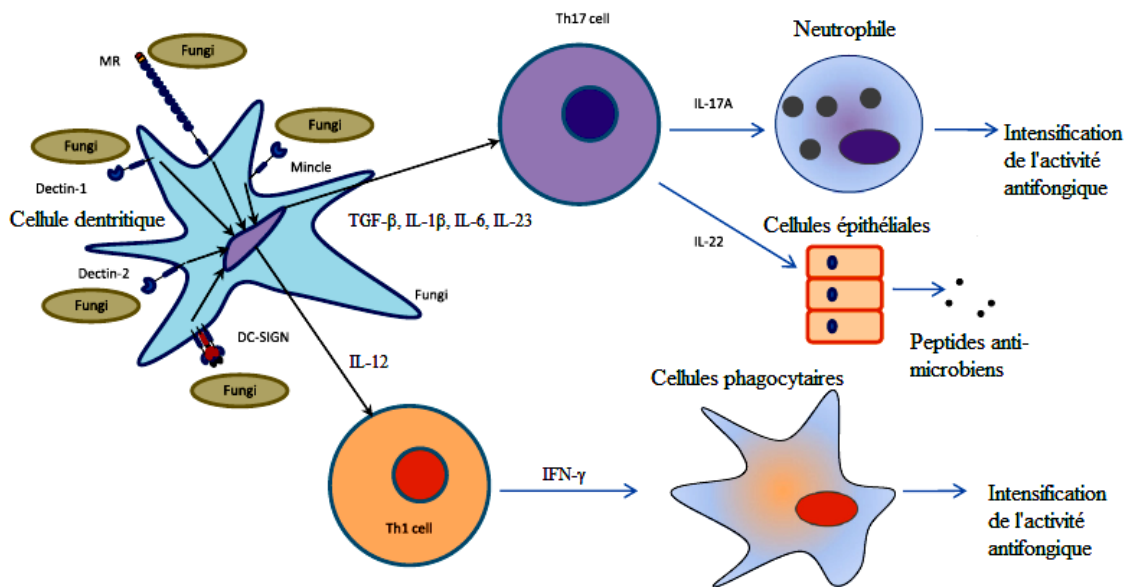


Figure 41 : Schéma montrant le récepteur C-type lectin (CLR) signalant l'activation de la réponse immunitaire adaptative. Les cytokines induites par le CLR polarisent une réaction immunitaire de type Th17 ou Th1 avec respectivement activation et recrutement des neutrophiles et macrophages [97].

5.2.1. L'immunité cellulaire au niveau de la muqueuse orale

De multiples études réalisées sur des modèles murins présentant des candidoses muqueuses, montrent que les lymphocytes T CD4⁺ sont actifs dans la lutte contre les candidoses muqueuses.

Le profil cytokinique de type Th1, est activé par le biais de l'IL-12, avec production d'interféron- γ (IFN- γ) et d'IL-2. Il confère une résistance aux micro-organismes extracellulaires y compris le genre *Candida*, au niveau des muqueuses.

Le profil Th2 est lui activé par le biais de l'IL-4, avec production d'IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13. Il est à l'origine des terrains d'atopie et participe dans la lutte contre les helminthes. Il a été observé chez les modèles murins sensibles à l'infection à *Candida*.

Ainsi, les cytokines de type Th1 potentialisent les effets des cellules phagocytaires, l'IFN- γ quant à lui stimule l'activité fongicide en activant la synthèse d'ions superoxydes par les polynucléaires neutrophiles et la production de dérivés nitrés par les macrophages.

À l'opposé, les cytokines de type Th2 réduisent l'activité fongicide des cellules phagocytaires et l'IL-4 et l'IL-10 inhibent la production de dérivés nitrés.

La régulation de ces mécanismes immunitaires est cependant plus complexe, et dépend de la concentration des cytokines et du moment de leur intervention dans la réaction immunitaire, orientant ainsi les cellules précurseurs T CD4+ vers une réponse Th1 ou Th2 dominante [67].

D'autres études beaucoup plus récentes, sur des modèles murins, ont introduit un nouveau sous-ensemble de Th dénommé cellules Th17.

On a en effet remarqué que chez le groupe de souris IFN- γ -déficient il n'y avait pas de susceptibilité aux candidoses oro-pharyngées, alors que le groupe IL-12p40-déficient montrait quant à lui une forte susceptibilité (l'IL-12p40 étant une sous-unité de l'IL-12). On a alors conclu, que les cellules Th1 luttent contre le *Candida* par le biais d'un mécanisme indépendant de l'IFN- γ et centré plutôt sur la sous-unité IL-12p40.

Les cellules Th17, du fait qu'elles produisent l'IL-17, sont activées sous l'action de l'IL-1, IL-6 et le TGF- β . L'IL-23 (formé des sous-unités IL-12p40 et IL-23p19) paraît néanmoins avoir un rôle important dans l'expansion et le maintien de la réponse cellulaire de type Th17 (**Fig. 42**) [17, 56, 61, 97, 99, 102].

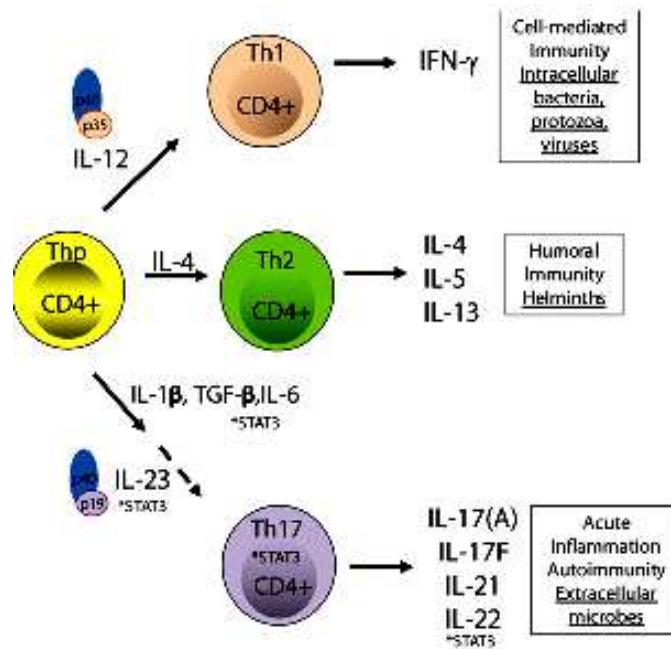


Figure 42 : Schéma explicatif de la différenciation des cellules Th [17].

5.2.2. L'immunité humorale au niveau de la muqueuse orale

5.2.2.1. Les anticorps sériques

Les anticorps anti-*Candida* sont présents dans le sérum de la plupart des sujets porteurs sains. Cependant des titres d'IgG, IgA, IgM sériques plus élevés ont été observés chez des patients ayant des candidoses superficielles à type de candidose cutanéomuqueuse chronique, de candidose atrophique chronique ou de candidose pseudomembraneuse.

5.2.2.2. Les anticorps salivaires

Représentés notamment par les IgA sécrétoires, dont la sécrétion est dépendante des cytokines de type IL-6 produites par les lymphocytes T. *In vitro*, ils inhibent l'adhérence du *C. albicans* aux cellules épithéliales de la muqueuse orale, cependant *in vivo* leur rôle semble limité. Notons la notion de concentration critique de levures, au-delà de laquelle les capacités

neutralisantes de ces anticorps sont dépassées, et la capacité des protéases libérées par *C. albicans* de dégrader les IgA sécrétoires.

5.2.3. L'immunité non spécifique au niveau de la muqueuse orale

Dans ce cas plusieurs éléments y interviennent [54, 60]:

5.2.3.1. Les facteurs antimicrobiens salivaires

En plus du flux salivaire ayant un effet « lavant » en déplaçant les micro-organismes, la salive contient des protéines sécrétées ayant des propriétés antifongiques, tels que le lysozyme, la lactoferrine, la calprotectine, les défensines, l'histatine et l'anti-leukoprotéase.

Ainsi, selon sa concentration le lysozyme est capable à la fois d'inhiber la sécrétion des Saps par la levure et d'hydrolyser la chitine, un des constituants essentiels de la paroi fongique.

La lactoferrine quant à elle est capable de fixer le fer, élément essentiel à la croissance des micro-organismes, et ainsi inhiber la multiplication bactérienne et fongique. Elle a aussi un rôle fongicide grâce à sa capacité de se fixer à la paroi fongique et ainsi modifier la perméabilité membranaire.

La calprotectine, produite au niveau de l'épithélium des muqueuses et des cellules phagocytaires (PNN, monocytes et macrophages), est capable d'inhiber, par un mécanisme de compétition pour le zinc, différentes espèces de *Candida*.

Un autre facteur décrit récemment, la stathérine, induit la transition de la forme filamenteuse à la forme levure de *C. albicans*, permettant ainsi son contrôle à l'état commensal (Leito *et al.* 2009).

5.2.3.2. Les cellules phagocytaires

Elles sont présentes au niveau de l'épithélium oral suite à leur activation par l'IFN- γ ; produit des lymphocytes de type Th1 ; elles vont acquérir une activité fongicide.

Cette activité se traduit par la libération de radicaux oxygénés libres par les PNN ; et de dérivés nitrés par les macrophages.

En effet, selon certaines études, les cellules phagocytaires sont capables *in vitro* de détruire 18-58% des *Candida*.

In vivo, cette activité reste difficile à apprécier du fait de l'existence de certaines formes de fongis de grande taille capable d'échapper à la phagocytose

5.2.3.3. Les cellules «natural killer» (NK) et «lymphokine activated killer» (LAK)

Les cellules NK sous l'action de l'IL-2, sont à la fois capables d'inhiber la croissance de *C. albicans*, et de libérer des cytokines (IFN- γ et IL-1) qui vont à leur tour activer les cellules phagocytaires [60].

Les cellules LAK activées par l'IL-2, ont une activité *in vitro* anti-*Candida* notamment dans sa forme filamenteuse [60].

5.2.3.4. Autres éléments de l'immunité innée

La reconnaissance des différents composants de la paroi cellulaire de la levure (chitine, glucane, mannane, mannoprotéine et glycoprotéines) se fait par l'intermédiaire de plusieurs types de récepteurs tels que les récepteurs Toll-like (TLR), les récepteurs mannose, les mannose-binding-lectine, dectine-1 et récepteur du complément C3 présents à la surface des cellules de l'hôte [54].

Ainsi le récepteur Toll-like 4 (TLR4) aurait un rôle dans la protection de la muqueuse orale contre l'invasion par *C. albicans* par le biais de l'activation d'un système de leucocytes polymorphonucléaires (Weindl *et al.* 2007).

5.3. Candidose muqueuse et terrain VIH

Nous détaillerons dans ce chapitre l'altération des mécanismes immunologiques de l'hôte, l'augmentation de la virulence des souches de *Candida spp* en cas de VIH, ainsi que le rôle protecteur des inhibiteurs de protéases (traitement antirétroviral) [1, 46, 60, 99].

5.3.1. Mécanismes immunologiques altérés au cours de l'infection par le VIH

5.3.1.1. Altération de l'immunité cellulaire

L'altération de la réponse cellulaire observée au cours de l'évolution de l'infection par le VIH est liée à la diminution du nombre des lymphocytes T CD4+ ; principale cible du virus ; mais aussi au passage d'une réponse immunitaire de type Th1 vers une réponse de type Th2 au stade SIDA.

En effet, la diminution du nombre de cellules T CD4+ à un taux inférieur à 300 éléments/ μ L chez les patients infectés par le VIH, favorise le passage de *C. albicans* de l'état commensal à l'état pathogène comme en témoigne la fréquence des candidoses oropharyngées et œsophagiennes à ce stade.

Les premières études concernant le rôle de la balance Th1/Th2 dans le développement des candidoses au cours de l'infection VIH ont été réalisées *in vitro* ou sur des modèles murins. Récemment, d'autres études ont montré que les patients infectés par le VIH présentaient un profil Th2 dominant, avec des concentrations salivaires élevées d'IL-4 et IL-10 et des concentrations basses voire indécélables, d'IL-2. Par ailleurs, les patients avec candidose présentaient des concentrations plus élevées d'IL-4 et plus faibles d'IFN- γ que les patients sans candidose, ce qui laisse suggérer un profil Th2 plus important chez les patients avec candidose.

5.3.1.2. Altération de l'immunité humorale

Au cours de l'infection par le VIH, l'altération des cellules T CD4⁺ et le passage vers une réponse de type Th2 avec production d'IL-6, entraînent une augmentation de la synthèse d'IgA spécifiques au niveau des muqueuses.

En effet, plusieurs études rapportent une augmentation des IgA salivaires dirigées contre les antigènes totaux ou spécifiques (mannane, Saps) de *C. albicans* chez les patients infectés par le VIH [77].

Ainsi, les patients VIH⁺ ont une réponse humorale anti-*Candida* au niveau salivaire quasi-normale, cependant la diminution du débit salivaire d'une part, et la diminution de l'avidité des anticorps d'autre part, semblent réduire les capacités protectrices de cette réponse.

5.3.1.3. Altération de l'immunité non spécifique

Au cours de l'infection par le VIH, l'altération des glandes salivaires (xérostomie, syndrome de Sjögren, sclérose des glandes) se traduit par une diminution du débit salivaire (observé chez 6% des patients infectés) ainsi qu'une baisse des concentrations salivaires en lactoferrine et calprotectine. On note également l'augmentation de la perméabilité de la muqueuse buccale aux agents infectieux.

5.3.2. L'augmentation de la virulence des souches responsables de candidoses oro-pharyngées chez les patients infectés par le VIH

Diverses observations des caractères génotypiques et phénotypiques de la levure, ont montré qu'au début de l'infection par le VIH il y a une sélection de souches de *C. albicans* plus pathogènes. En effet, les souches de *Candida* isolées de patients VIH⁺ produisent plus de Saps.

Par ailleurs, certaines études ont démontré une interaction directe VIH / *C. albicans*, par le biais des gp41 et gp160 du virus et les récepteurs du complément « CR3-like » de la paroi fongique, qui augmenterait la production de Saps, en particulier les Sap2.

D'autres études moléculaires ont mis en évidence ; chez les patients VIH+ ; des souches «atypiques», identifiées comme *C. albicans* par les méthodes classiques, mais présentant des caractères génotypiques différents en plus d'une virulence accrue *in vitro*. Par la suite, on a démontré l'appartenance de ces souches à une nouvelle espèce nommée *C. dubliniensis* (Sullivan *et al.* [91]).

5.3.3. Rôle des inhibiteurs de protéases du VIH

L'introduction des inhibiteurs de protéases du VIH (IP) a permis une réduction importante de la fréquence et de l'incidence des infections opportunistes à type de cytomégalovirose, pneumocystose, cryptosporidiose ou de candidoses muqueuses.

Plusieurs études montrent une amélioration clinique après introduction des IP avant même la restauration du taux de lymphocytes T CD4+.

En effet, d'autres études *in vitro* sur des modèles de candidoses muqueuses ont montré que parallèlement à la restauration de l'immunité cellulaire, les IP ont directement un effet inhibiteur sur les Saps de *C. albicans*, atténuant ainsi la virulence de ce dernier (diminution de l'adhérence, réduction des altérations histologiques).

Ceci s'explique par le fait que les Saps du *C. albicans* sont des protéases similaires à celles du VIH. En atteignant des concentrations données au niveau salivaire et sanguin, les IP agissent alors à la fois sur les protéases du VIH et les Saps du *Candida albicans*.

En effet une étude brésilienne, a montré que les IP ; notamment le Ritonavir ; agissaient en synergie avec les antifongiques pour inhiber la sécrétion de protéases par les levures et ainsi inhiber le développement des candidoses oro-pharyngées [59].

5.4. Candidose muqueuse et pathologie tumorale

Les mécanismes de pathogénicité [90] par lesquelles les thérapeutiques instaurées en cas de cancers, favorisent la colonisation orale par des levures ou l'apparition d'infection, sont très complexes.

En effet, il est fort probable que la colonisation par les levures de la sphère oro-pharyngée et le développement d'infections mycosiques soient en rapport à la fois avec les facteurs liés au cancer lui-même, et les effets secondaires des thérapies anti-néoplasiques (**Fig. 43**).

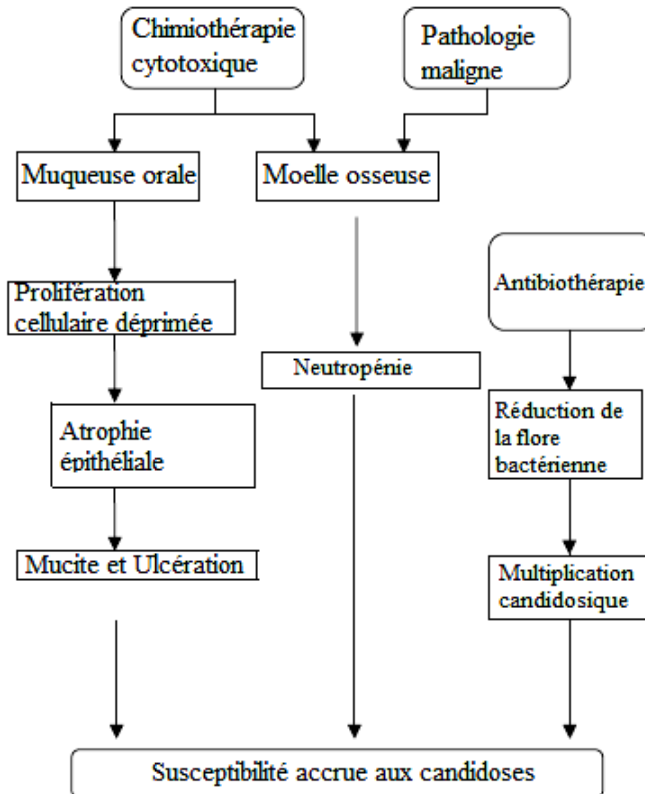


Figure 43 : Les possibles mécanismes par lesquels la cytotoxicité/la chimiothérapie peuvent aggraver les candidoses orales [90].

Les éléments de défense de l'hôte essentiels à la lutte contre les candidoses sont un nombre de neutrophiles circulants suffisant et un axe lymphocyte/monocyte fonctionnel, qui s'avèrent être altérés dans les thérapies anti-néoplasiques.

Ainsi, certaines études comparatives ont montré que l'incidence des candidoses orales aiguës était beaucoup plus importante dans le groupe de patients ayant des atteintes hématologiques malignes avec une granulocytopenie sévère.

D'autres études ont montré qu'il y avait une corrélation significative entre le taux de lymphocytes abaissé et la survenue d'une colonisation par des levures.

Un système lymphopoiétique physiologiquement normal paraît donc d'une importance cruciale dans la prévention de la survenue de candidoses muqueuses.

Par ailleurs, il a été clairement démontré que la chimiothérapie et/ou radiothérapie induisaient une baisse du flux salivaire, aboutissant ainsi à une xérostomie favorisant la survenue de COP [69].

La baisse du flux salivaire est aussi accompagnée d'une réduction de l'activité des leucocytes polymorphonucléaires salivaires (SPMN) ce qui participerait également dans la pathogenèse des COP.

D'autre part, l'utilisation d'antibiotiques à large spectre (notamment les tétracyclines) dans le traitement des infections intercurrentes associées à la pathologie maligne, induisent une destruction de la flore bactérienne buccale permettant ainsi le développement des *Candida spp.*

En outre, l'action cytotoxique de la chimiothérapie entraîne l'atrophie des cellules de la muqueuse buccale, avec un amincissement et une inflammation (mucite) qui à son tour peut aggraver la susceptibilité de la muqueuse aux traumatismes et aux infections.

6. FACTEURS FAVORISANTS

Parmi les facteurs favorisant le développement des candidoses muqueuses, on distingue les facteurs intrinsèques et extrinsèques [1, 12, 15, 25, 39, 78, 87, 89].

Dans notre travail, près de 88,9% des sujets avec candidose œsophagienne avaient un facteur de risque associé, et les 9 patients avec une COP confirmée avaient une hémopathie maligne associée.

6.1. Les facteurs intrinsèques

Peuvent être :

- **physiologiques** : 1) les âges extrêmes, dans notre étude l'âge ne semblait pas être corrélé à la survenue des candidoses, cependant 61,6% des patients ayant une CO ont entre 51-67 ans et 2) la grossesse ;
- **locaux** tels que l'hyposialie, la xérostomie (syndrome de Gougerot-Sjogren), secondaires à l'irradiation, la prise d'antidépresseurs, de diurétiques ou encore de traitements à effet anticholinergique. Le carcinome œsophagien, le manque d'hygiène, la macération sous plaque et les traumatismes ;
- **endocriniens** tels que le diabète qui est retrouvé chez 11,1% des patients ayant une CO dans notre étude, l'hypoparathyroïdie, l'insuffisance thyroïdienne ou encore l'insuffisance surrénalienne ;
- **nutritionnels** en cas de carence martiale ;
- **affections infectieuses** VIH avec un taux de CD4 < 200 éléments/ μ L. Dans notre effectif 2 patients avaient un VIH de type 1 avec un taux de CD4 < 100/mm³.
- **affections malignes** cancers solides, hémopathies malignes, aplasie médullaire. Dans notre série 22% des sujets avec CO avaient un cancer.

6.2. Les facteurs extrinsèques

Ils sont essentiellement iatrogènes pouvant être d'origine :

- **médicale** la corticothérapie au long cours (locale, inhalée ou systémique), l'antibiothérapie à large spectre, la prise d'immunosuppresseurs, la radiothérapie cervico-faciale ou la chimiothérapie ;
- **chirurgicale** en cas de chirurgie cardiaque ou digestive, de prothèses, de pause de cathéters intraveineux ou de greffes d'organes. Dans notre groupe de sujets présentant une CO 10% avait eu une chirurgie digestive.

7. EPIDEMIOLOGIE

7.1. Généralités

Les levures du genre *Candida* sont commensales du tractus oropharyngé et gastro-intestinal des sujets sains. Le passage à la pathogénicité est lié à plusieurs facteurs notamment l'antibiothérapie à large spectre, la stase œsophagienne, l'immunodépression secondaire à une corticothérapie, à une neutropénie, en cas de traitements cytotoxiques, de diabète ou en encore d'infection VIH. Ces derniers favorisent l'invasion de la muqueuse par les levures. L'infection est généralement due à *C. albicans* et occasionnellement à *C. krusei* et *C. glabrata* [32].

La prévalence des *Candida spp.* comme commensales de l'Homme varie considérablement en fonction de sa localisation et de la population étudiés ainsi que des méthodes d'échantillonnages utilisées.

La prévalence de la colonisation par *Candida* est autour de 6% (2-37%) voire même entre 20-75% chez les sujets sains, et de 47% (13-76%) chez les sujets hospitalisés [21, 35].

Le pic de colonisation fongique de la cavité buccale reste cependant fréquent chez les nourrissons de moins de 18 mois et les sujets âgés surtout chez ceux ayant des prothèses dentaires [98].

C. albicans est retrouvée au niveau des tractus digestif et génital chez près de 10 à 20% des adultes sains [40], suivi de *C. glabrata* et *C. tropicalis*. A l'inverse *C. krusei*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* et *C. dubliniensis* sont rares et transitoires chez les sujets sains. *C. glabrata* est quant à elle commensale des peaux saines, mais pathogène au niveau des muqueuses [5].

Sous certaines conditions physiologiques et pathologiques, le commensalisme des *Candida spp.* peut passer à la pathogénicité, notamment chez les patients hospitalisés en hématologie, ceux ayant un cancer ORL et mis sous radio- et/ou chimiothérapie, les sujets diabétiques ou encore les patients VIH+ [5].

C. albicans reste l'espèce la plus fréquemment incriminée dans les candidoses oro-pharyngées et œsophagiennes, avec un taux de COP variant de 54 à 67% chez les patients hospitalisés [55, 102]

Dans notre étude *C. albicans* a été isolée dans 94% des cultures positives en service de Gastro-Entérologie, et dans 55,5% des cultures positives en service d'Hématologie-Clinique.

Par ailleurs l'émergence des *Candida* « non *albicans* » est prouvée. En effet, une étude menée chez 122 patients sous antirétroviraux montre que les *C. dubliniensis* et *C. glabrata* se placent toutes les deux en 2^{ème} position avec respectivement des taux de 17% et 16%, *C. tropicalis* quant à elle est retrouvée à un taux de 6%, *C. krusei* à 3% et enfin *C. parapsilosis* à 2% [92].

Dans notre travail, *C. dubliniensis* a été isolée dans 44,4% des cultures chez des sujets ayant une hémopathie maligne.

Cependant, ont été retrouvés chez 23% des patients atteints d'un cancer avancé, plusieurs espèces de *Candida* dans le même isolat, notamment *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis* et *C. tropicalis* [90, 69].

Dans notre cas l'association de *C. albicans* et *C. glabrata* a été retrouvée chez un seul patient atteint de CO.

Dans la pathologie œsophagienne, la CO reste l'infection la plus commune chez les sujets immunodéprimés ou ayant un terrain débilité mais aussi chez les sujets avec une immunodépression non apparente [32].

Notons que plus de 2/3 des patients avec une COP ont une CO concomitante, d'où l'intérêt de déterminer la prévalence des CO [21].

7.2. Candidoses muqueuses et VIH

La candidose oro-pharyngée est très souvent associée à un taux abaissé de lymphocytes T CD4+ et une charge virale élevée chez les patients VIH+ non traités. C'est en effet une des manifestations précoces de l'infection VIH et aussi un important facteur prédictif du risque ultérieur de survenue du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et de mortalité [23, 29, 42].

Généralement, la COP est précédée d'une étape de colonisation des muqueuses orales, dont la fréquence est estimée de 12 à 96 % selon les séries [75].

Depuis l'introduction à la fin des années 90 des HAART, plusieurs études (Patton et al. [71] aux USA, Schmidt-Westhausen et al. [86] en Allemagne) menées sur différents groupes de patients VIH + ont montré une nette diminution de l'incidence et de la prévalence des COP chez ces patients. Cela a été attribué au traitement supprimant l'infection virale et permettant ainsi la régénération de l'immunité locale au niveau des muqueuses [13].

Si dans la majorité des cas *C. albicans* est l'espèce la plus fréquemment retrouvée dans les COP à un taux de 54% *C. dubliniensis*, levure pathogène identifiée en 1995, et rarement retrouvée dans la flore buccale du sujet sain [91]; et reste l'espèce de *Candida* « non-*albicans* » la plus fréquemment retrouvée chez les patients VIH+ et sidéens à un taux de 17% (Fig. 44) selon Thompson et al. (2010) [5, 92].

Plusieurs études réalisées dans différents pays, ont montré des taux de COP très variables selon les critères relatifs au choix des patients, aux techniques de diagnostic et aux analyses statistiques.

Ainsi aux USA (Caroline du Nord), l'étude prospective menée sur 283 patients VIH+, prenant en compte de multiples facteurs (âge, sexe, ethnie, orientation sexuelle, consommation de drogues, tabagisme, prise d'antirétroviraux, d'antifongiques, taux de CD4 et charge virale) a conclu que le taux de CD4 et le tabagisme, sont d'importants facteurs de risque dans l'apparition des candidoses orales [14]. Cette même observation a été rapportée par d'autres équipes [37, 51, 80].

En Colombie, une étude englobant 122 patients VIH+ sous HAART, a montré une prévalence des COP de 16% chez ces patients, avec 53% de formes pseudo-membraneuses et 25% de formes érythémateuses [58].

Au Brésil (**Fig. 44**), des travaux menés sur des enfants VIH+, ont montré que les enfants sous traitement antirétroviral présentaient une nette amélioration de l'immunité, une baisse de la prévalence des candidoses orales, et une moindre colonisation par les levures de *Candida spp.* (88%). La baisse de l'exposition aux *Candida spp.* était accompagnée d'une baisse des IgA salivaires totaux et spécifiques *anti-Candida*. Tandis que les sujets sous IP dans le cadre du traitement HAART, ont montré une diminution plus importante de la prévalence des COP et de la colonisation candidosique (58%) [76].

L'étude de la prévalence des COP chez une cohorte espagnole, moins récente mais avec un effectif plus large, menée de 1995 à 2000 et comptant 807 patients HIV+ , a montré qu'après introduction des HAART le taux de formes hyperplasiques et pseudo-membraneuses de COP a en effet nettement diminué (de 22,5% à 5,2%), mais que la prévalence des formes érythémateuses a progressé (de 24,5% à 45%). Ces chiffres restant très variables selon le groupe étudié (taux de CD4+, hétéro/homosexuels, femmes ou hommes). Il semblerait que la réponse hyperplasique soit en fait un mécanisme de défense de l'hôte face à l'invasion fongique, ce mécanisme étant supprimé par les HAART ce qui expliquerait la recrudescence des formes érythémateuses [13].

En Afrique, la prévalence des candidoses oro-pharyngées chez les patients VIH+ est également très variable, elle est à titre d'exemple de 34,9% au Cameroun et atteint un taux de 80% au Kenya.

Ainsi, l'étude analytique rétrospective d'une cohorte en Afrique du Sud (Johannesburg) chez des patients VIH+, a montré que chez les patients présentant une candidose oro-pharyngée associée à un IMC bas, la réponse au traitement antirétroviral était médiocre avec un risque élevé de mortalité [29].

Au Nigeria (**Fig. 44**), l'analyse de 200 écouvillonnages oro-pharyngés de sujets VIH+ et 100 écouvillonnages de sujets sains du même âge, a montré que 60% des sujets étaient colonisés par des levures.

C. albicans était l'espèce prédominante chez les patients VIH+ avec une fréquence de 45%, et un taux moindre chez les patients sous HAART.

La fréquence des espèces dites «non-albicans» était pour *C. tropicalis* de 18,3%, *C. parapsilosis* 15%, *C. guilliermondii* 9,2%, *C. dubliniensis* 7,5% et enfin *C. krusei* 1,7% [66].

En Iran (**Fig. 44**), une étude menée chez des patients VIH+, a montré que 77,2% avaient une colonisation orale par des levures et que 60% avaient une candidose oro-pharyngée. Les espèces les plus fréquemment isolées étaient *C. albicans* dans 50,2% des cas, *C. glabrata* dans 22% et *C. dubliniensis* dans 4,4% des cas.

Concernant les formes de COP les plus fréquemment retrouvées, on cite le muguet dans 38%, les perlèches dans 20% et la forme érythémateuse dans 4,7% des cas. La candidose œsophagienne a quant à elle été retrouvée dans 12% des cas.

Cependant, aucune différence significative de colonisation orale ou de COP n'a été noté entre les groupes de patients sous HAART et ceux qui ne le sont pas.

Par ailleurs, les facteurs de risques les plus importants chez ce groupe de patients sont le sexe, le tabagisme, le taux de lymphocytes T CD4+, l'utilisation d'antifongiques et la prise de drogues par voie intraveineuse. Alors que les facteurs prédisposants étaient l'âge et le port de prothèses dentaires [44].

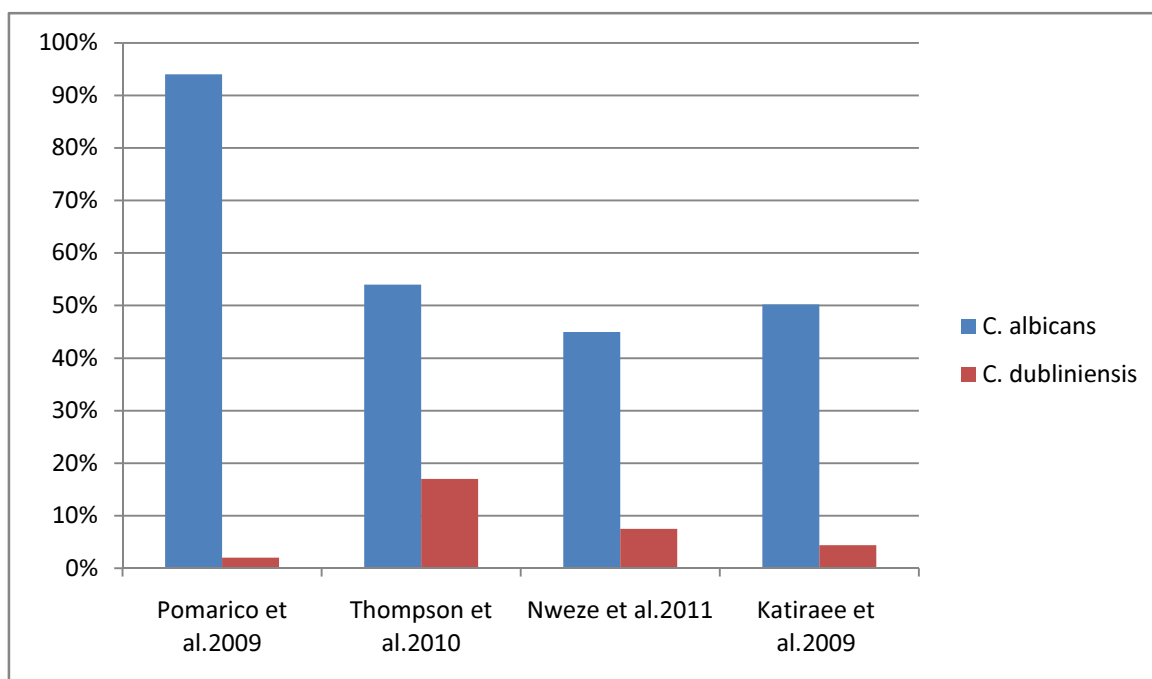


Figure 44 : Fréquence de *C. albicans* et *C. dubliniensis* isolés dans différentes études menées chez des sujets VIH+

Concernant les mycoses œsophagiennes, *Candida* reste la principale levure isolée chez les patients VIH+. Ainsi avant l'avènement des HAART, les endoscopies réalisées chez des patients VIH+ rapportant des symptômes œsophagiens et ne recevant pas de traitements antifongiques, ont montré que 10-20% (voir même 50 à 79%) de ces patients présentaient une CO. Ce taux a certes régressé après l'introduction de la nouvelle génération d'antirétroviraux, mais reste cependant élevé [32]. En effet, selon une étude paneuropéenne prospective et longitudinale (EuroSIDA) la prévalence des CO était de 15,8% chez les patients VIH+ avec un taux faible de CD4+ [86].

En outre, une étude américaine menée entre 1996-1998 a noté une baisse de l'incidence des CO de près de 17% par année après l'introduction des HAART chez les sujets VIH+. Une autre étude multicentrique européenne menée de 1995-2004 a quant à elle enregistré une baisse de plus de 90% [85, 87].

Dans notre étude, les 2 patients VIH+ de type 1 avec un taux de CD4+ < 100/mm³ (OR = 17,74 ; IC95% = 0,6974-453,2) avaient une candidose œsophagienne associée.

7.3. Candidoses muqueuses et cancers

Le taux de colonisation de la muqueuse orale par *Candida spp.*, chez les patients sous radiothérapie, varie entre 12 et 96% [5]. D'autres auteurs signalent 20-50% [10].

Globalement, la prévalence des COP varie entre 5-60% en cas de tumeurs solides et de 20-80% en cas de greffe de moelle autologue.

Cependant la prévalence des COP chez les patients atteints de cancer est très variable et souvent sous-estimée, selon les populations étudiées et les critères d'inclusion [5,19]. Ainsi l'incidence des COP durant la radiothérapie varie selon les études de 17-52,5%, cette variabilité s'explique par la difficulté de différencier une COP pseudomembraneuse d'une réaction muqueuse secondaire à l'irradiation [65].

Ainsi, dans une revue systématique récente de 39 publications dans la littérature Anglaise réalisée entre 1987 et 2007, a montré que le taux de colonisation par des *Candida spp.* était de 50% chez les patients avec un cancer au niveau de la tête ou de la région cervicale avant de démarrer une radiothérapie. Ce taux augmente à 74,5% durant le traitement, et se stabilise à 71,4% immédiatement après la radiothérapie. Pour la prévalence des COP elle était de 7,5% avant la radiothérapie, de 37,4% durant le traitement et de 32,6% après la fin du traitement [47].

Dans une autre étude, incluant 21 patients ayant un cancer des voies respiratoires supérieures, le taux de colonisation par *Candida spp.* dans la salive était de 45% avant l'initiation du traitement, de 57% durant le traitement chirurgical/ radiothérapie et de 75% à la fin du traitement. Dans cette série 52% des patients ont développé une COP [40]. Des taux similaires ont été enregistrés par d'autres équipes [41]

Dans une revue systématique plus récente, menée par Lalla et al. [47] chez des patients sous chimiothérapie et/ou radiothérapie pour un cancer de la tête ou du cou, trouvait que 46,2% des

patients étaient colonisés par *C. albicans* au niveau de la cavité buccale, 16,6% par *C. tropicalis*, 5,5% par *C. glabrata* et 3% par *C. krusei*.

Ainsi, *C. albicans* reste l'espèce la plus fréquemment retrouvée en cas de COP, avec un taux supérieur à 80%, suivi de *C. glabrata* aux USA et Canada, contre *C. tropicalis* et *C. parapsilosis* dans d'autres pays. Cependant leur pathogénicité en dehors d'une co-infection avec le *C. albicans* reste controversée [5, 10, 19, 74, 82].

Une étude menée sur 120 patients ayant un cancer localement avancé ou métastatique, a montré que 66% de ces patients présentaient une colonisation par des levures de la cavité buccale, et 30% présentaient une COP [15]. Tandis que d'autres études rapportaient une large prévalence des COP variant de 8 à 94% [12, 15].

Concernant notre étude, la prévalence des COP en service d'Hématologie Clinique était de 81,8% (9 cas sur les 11 sujets prélevés), concordant ainsi avec les résultats de nombreuses autres équipes.

D'autres travaux signalent chez 115 patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques, une colonisation par *Candida spp* chez 31% des patients, dont 56% ont développé une COP [27, 94].

Les résultats d'autres études montrent que les patients atteints de cancers des voies aérodigestives avaient un risque accru d'infection fongique orale après chimio et/ou radiothérapie. L'augmentation des formes symptomatiques de candidoses s'explique par une colonisation orale plus importante. En effet la prévalence d'infection symptomatique chez les patients sous radiothérapie des voies aéro-digestives est de 7,5% avant le traitement, 37,4% pendant le traitement et 32,6% après la fin de la radiothérapie [49, 75].

En France, la prévalence des COP est variable selon les études. Ainsi l'une des études a retrouvé une prévalence globale de 9,6%, avec un taux estimé à 19% chez les patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives et de 1,5% chez ceux ayant un cancer prostatique. D'autres séries ont retrouvé des taux plus importants, allant de 5 à 60% dans les tumeurs

solides, de 20 à 80% dans les transplantations de cellules souches autologues et de 20% chez les patients VIH+ [75].

L'étude CANDIDOSCOPE (étude multicentrique, longitudinale, prospective, observationnelle et pharmaco-épidémiologique) menée en France en 2008 chez 2027 patients ayant un cancer et sous chimio- et/ou radiothérapie, a trouvé une prévalence globale des COP de 9,6% (rejoignant ainsi l'étude sus-décrite). La prévalence est estimée à 30,1% chez les sujets ayant un cancer de la tête ou du cou, 24,1% chez ceux ayant un cancer du sein, 19,8% en cas de cancer digestif et enfin 19,6% chez les patients ayant un lymphome non-Hodgkinien [36].

Les facteurs associés à un taux élevé de COP chez les patients ayant une néoplasie de la tête ou du cou et sous radiothérapie sont : le tabagisme, la mauvaise hygiène bucco-dentaire, les prothèses dentaires, la xérostomie, l'hyposialie, l'antibiothérapie et les immunosuppresseurs [5, 10, 64].

L'utilisation prophylactique des dérivés azolés chez les patients ayant un cancer de la tête ou du cou et qui sont sous radiothérapie, a entraîné une augmentation du taux de colonisation de la muqueuse buccale par les souches dites « *non-albicans* » ainsi qu'un taux plus élevé de COP. En effet, dans certaines séries, le taux des *Candida* « *non-albicans* » isolés est passé de 22-30% dans les années 1980, à 45% dans les années 1990 [5, 75]. D'autres auteurs par contre signalent que l'administration prophylactique du fluconazole (200 mg) par voie orale 2 fois/semaine chez ce groupe de patients réduisait significativement l'incidence des mucites et muguets [81].

Cependant, l'administration en I.V. de l'amifostine (agent cytoprotecteur) avant les séances de radiothérapie chez les patients ayant un cancer de la tête ou du cou permettait une nette amélioration de la xérostomie chez ces personnes. Ce qui a permis de réduire l'incidence des COP [65].

Une autre étude grecque a montré quant à elle que l'administration quotidienne de bains de bouche à base de GM-CSF chez les patients présentant des ulcérations de la muqueuse

buccale secondaires à une radiothérapie, permettait également une nette réduction voire une amélioration des COP chez 78% des patients ayant initialement développé une mucite de grade II ou III (Tab. 5) [64, 75].

Tableau 5. Classification des mucites [75].

	Organisation Mondiale de la Santé OMS	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 3	
		Symtômes fonctionnels	Symptômes cliniques
GRADE 0	-Pas de mucite	- Pas de mucite	-Pas de mucite
GRADE I	-Erythème, sensation désagréable (douleur)	-Alimentation solide possible	-Muqueuse érythémateuse
GRADE II	-Erythème, ulcères, alimentation solide possible	- Alimentation liquide nécessaire	-Ulcérations irrégulières ou pseudo-mb
GRADE III	-Ulcères, alimentation uniquement liquide possible	-Alimentation impossible	-Ulcérations confluentes ou pseudo-mb
GRADE IV	-Alimentation entérale ou parentérale obligatoire	-Symptômes associées à un risque vital	-Nécrose tissulaire

Notons que la majorité des cas de candidoses systémiques chez les patients ayant reçu une greffe de cellules hématopoïétiques étaient secondaires à une colonisation de l'oropharynx avant ou durant la neutropénie. Ainsi, le diagnostic précoce des candidoses oro-pharyngées et leur traitement à un intérêt majeur dans la prévention des candidoses systémiques qui mettent en jeu le pronostic vital [27].

Concernant les CO leur prévalence varie de 1-8% chez les patients faisant l'objet d'une endoscopie haute, de 5% chez les patients hospitalisés ayant une tumeur solide, et atteignant 20% chez les patients ayant un cancer hématologique ou sous traitement cytotoxique [32]. Dans notre étude la prévalence des candidoses œsophagiennes est de 16,3% chez les patients ayant eu une endoscopie haute, dont 8 % avec des lésions apparentes.

Une autre étude canadienne visant à déterminer la prévalence des différentes pathologies de l'œsophage chez des patients traités pour un cancer de la tête et du cou, et prenant en compte plusieurs paramètres notamment le stade de la tumeur, le traitement instauré, l'utilisation de médicaments anti-reflux, la surveillance des symptômes ainsi que les résultats de l'œsophagoscopie ; a montré que la prévalence des CO était de 9% chez ce groupe de patients [30].

Dans notre travail, la pathologie tumorale semble être corrélée à la survenue des candidoses œsophagiennes (OR = 7,071 ; IC95% = 1,6-31,5). Ainsi, 22,2% de l'effectif des patients de Gastro-Entérologie avaient une CO associée à un cancer.

7.4. Candidoses muqueuses et corticothérapie

La corticothérapie, notamment celle inhalée représente un autre facteur de risque de survenue de candidoses muqueuses.

En effet, une étude japonaise sur la prévalence des candidoses œsophagiennes comparant des sujets sains et des sujets sous corticothérapie inhalée a retrouvé un taux de 0,3% chez le 1^{er} groupe contre 36,7% chez le deuxième [40].

Une autre étude brésilienne transversale et rétrospective menée chez des patients souffrant d'asthme sévère mis sous corticothérapie inhalée (type budésonide), a retrouvé une prévalence de seulement 5,7%. Ce chiffre reste cependant sous-estimé puisque d'une part la CO est généralement asymptomatique, et d'autre part du fait que la prévalence est augmentée chez les patients qui présentent en plus un diabète ou qui sont sous corticothérapie systémique [41].

Concernant notre travail, 3% des sujets avec candidose œsophagienne étaient sous corticothérapie.

8. TRAITEMENT

Le traitement des candidoses oro-pharyngées et œsophagiennes repose sur plusieurs classes d'antifongiques. On distingue :

- les dérivés azolés : fluconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole et miconazole.
- les polyènes : amphotéricine B, amphotéricine B liposomale et nystatine.
- les échinocandines : caspofungine, micafungine et anidulafungine.
- les inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques (5-fluorocytosine).

Les mécanismes d'action des différentes classes d'antifongiques sont résumés dans le schéma qui suit (**Fig. 45**).

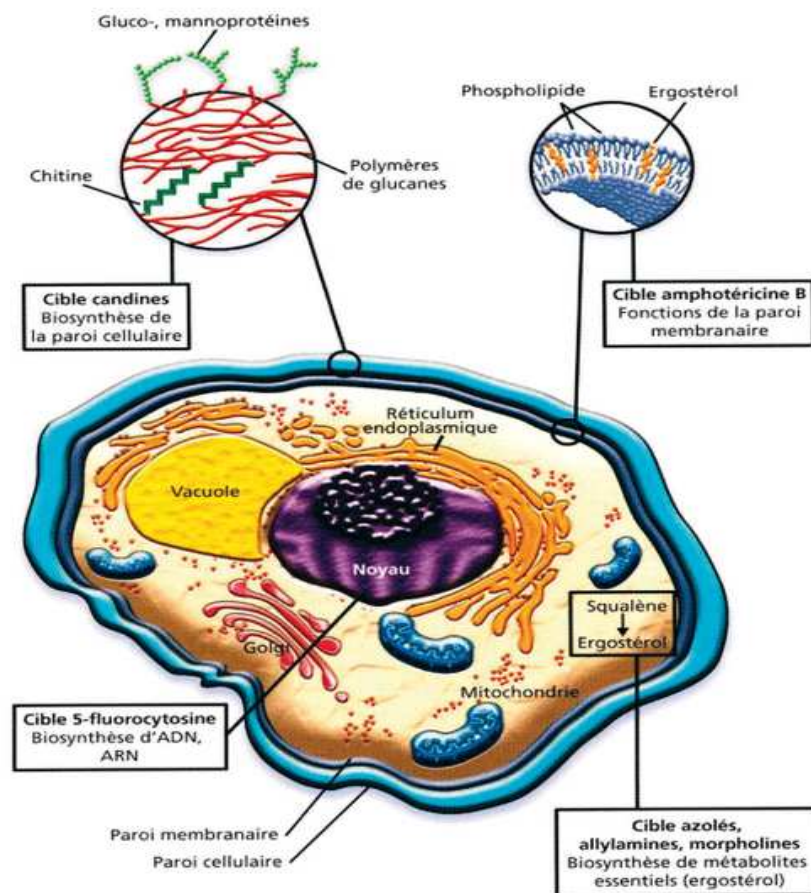


Figure 45 : Schéma montrant les mécanismes d'action des différentes classes d'antifongiques (Hulin *et al.* 2005).

La voie d'administration systémique notamment la voie orale est la plus efficace, puisque le taux de récurrences est plus faible que celui obtenu par voie topique. Cependant la voie intraveineuse est indiquée en cas de troubles digestifs ou de coma [11].

Parmi les problèmes majeurs rencontrés lors du traitement des COP et CO est la fréquence des résistances de *Candida spp* aux antifongiques. Ce problème est d'autant plus important chez les patients séropositifs avec un faible taux de CD4, en cas de candidoses récurrentes ou sous traitement antifongique de longue durée. Ceci s'explique par l'acquisition des souches de *Candida* de mécanismes complexes de résistance aux antifongiques. Notons que certaines

espèces de *Candida* «non albicans» telles que *C. glabrata*, *C. krusei* et *C. dubliniensis* sont peu sensibles au fluconazole. Ainsi l'antifongogramme est utile dans le choix d'un traitement adapté et l'identification des souches résistantes [45,49, 88, 101].

La plupart des patients immunodéprimés sont polymédicamentés et donc la manipulation des antifongiques doit tenir compte des nombreuses interactions médicamenteuses possibles [88].

8.1. Les candidoses oro-pharyngées

Dans les COP, le traitement se base sur le fluconazole qui est utilisé en première ligne. La dose habituellement administrée est de 100-200 mg/j pendant 7-14 jours. Selon de récents travaux, l'administration de 750 mg de fluconazole en monodose aurait la même efficacité que le traitement usuel. Le clotrimazole ou la nystatine en topique peuvent être également indiqués, cependant cette voie thérapeutique présente un taux de récurrence plus élevé.

En cas de formes résistantes au fluconazole, notamment chez certains patients VIH+, l'utilisation d'autres triazolés : itraconazole, voriconazole et posaconazole est indiquée. Outre les triazolés d'autres antifongiques existent. L'amphotéricine B en suspension buvable, ainsi qu'une nouvelle classe d'antifongiques: les échinocandines administrées par voie IV. En effet, les échinocandines grâce à leur mécanisme d'action particulier, ne présentent pas de résistance croisée avec les triazolés [11, 49,92].

Les posologies sont détaillées dans le tableau 6 :

Tableau 6. Traitement de la candidose oro-pharyngée [92].

Molécules de 1ère intention	
Fluconazole (PO ou IV)	100-200 mg/Jour
Clotrimazole pastilles	10 mg 5 fois/Jour
Nystatin suspension ou pastilles	400,000 U 4fois/Jour
Molécules de 2ème intention si les premiers sont contre-indiqués	
Itraconazole solution (PO)	200 mg/Jour
Voriconazole (PO ou IV)	200 mg 2 fois/Jour
Posaconazole (PO)	400 mg prises pluri-quotidiennes
Molécules en cas de COP réfractaires	
Caspofungine(IV)	70 mg en dose de charge puis 50 mg/Jour
Micafungine(IV)	100-150 mg/Jour
Anidulafungine(IV)	100 mg en dose de charge puis 50 mg/Jour
AmphotericineB suspension orale	500 mg/ 6 heures
AmphotericineB deoxycholate (IV)	0.3 mg/kg/Jour

D'autre part, certaines études ont introduit l'utilisation d'agents immunomodulateurs tels que le GM-CSF et IFN- γ en cas de COP réfractaires aux thérapies classiques, chez des patients VIH+ [92].

8.2. Les candidoses œsophagiennes

Dans les CO, le traitement antifongique par voie systémique est privilégié. Généralement les antifongiques de 1^{ère} intention sont les azolés notamment le fluconazole ou l'itraconazole administré par voie orale à dose de 100-200 mg/jour pendant 14-21 jours. Les échinocandines par voie intra-veineuse sont également efficaces cependant le taux de récurrence est plus élevé et ne sont indiquées qu'en cas de CO réfractaires [92].

8.3. La prophylaxie

La chimioprophylaxie des COP et CO n'est pas systématique chez tous les patients. Ceci s'explique par la disponibilité d'une large gamme d'antifongiques efficaces, un taux de mortalité peu élevée, et surtout le risque de survenue de résistances parmi les souches de *Candida spp.*

Cependant chez les sujets ayant une hémopathie maligne avec neutropénie sévère, ou VIH + présentant des récurrences candidosiques fréquentes et sévères, l'utilisation quotidienne du fluconazole par voie orale à titre préventif est indiqué jusqu'à l'amélioration de leur statut immunitaire.

D'autre part des études menées chez des patients sous radiothérapie et des transplantés d'organes ayant une COP, ont démontré l'efficacité du fluconazole en bain de bouche. Chez d'autres patients leucémiques l'usage d'antiseptique (gluconate de chlorhexidine 0,2%) en bain de bouche, réduisait l'incidence des COP chez ce groupe [81, 90, 92].

VI. CONCLUSION

VI. CONCLUSION

Les candidoses sont des affections opportunistes, leur fréquence est non négligeable notamment chez les sujets immunodéprimés. De nombreux facteurs peuvent prédisposer au développement des candidoses muqueuses. Néanmoins l'infection VIH, les cancers et leurs thérapeutiques semblent être les facteurs majeurs favorisant le développement des COP et CO.

La candidose œsophagienne est un facteur diagnostique majeur de l'infection VIH. Malgré qu'elle soit généralement peu symptomatique, elle doit être évoquée devant toute symptomatologie œsophagienne avec résistance aux thérapeutiques. L'exploration se fait par endoscopie haute avec réalisation de biopsies et cultures permettant ainsi d'affirmer la CO et d'établir un traitement antifongique précoce et adéquat. En effet, le principal risque étant les complications à type de sténoses œsophagiennes, de fistules et de dissémination systémique mettant en jeu le pronostic vital du patient.

De diagnostic plus aisée, la candidose oro-pharyngée quant à elle ne met certes pas en jeu le pronostic vital du sujet, néanmoins elle compromet sa qualité de vie pouvant aboutir tardivement à une dénutrition. Son traitement est donc tout aussi primordial. Elle reste fréquente chez les sujets ayant un cancer et qui sont sous chimio- et ou radiothérapie, mais également chez les sujets sous corticothérapie orale ou encore les patients VIH+.

Tout au long de ce travail nous avons essayé de déterminer le profil épidémiologique des candidoses œsophagiennes et oro-pharyngées ainsi que l'analyse des facteurs de risque à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.

Sur l'effectif étudié, près de 88,9% des patients avec candidose muqueuse ont un facteur de risque associé. Il semblerait que la pathologie tumorale soit la plus corrélée au développement de l'infection candidosique.

L'examen direct et notamment la culture ont un intérêt majeur dans le diagnostic de la candidose. En effet sur les 18 cultures positives retrouvées, 10 ont été confirmées après culture alors que la fibroscopie était normale.

L'agent causal le plus fréquemment isolé est le *C. albicans* dans près de 94,4% des cas (17 cas / 18 cultures positives en Gastro-entérologie), cependant le taux de *C. dubliniensis* isolé reste non négligeable soit 44,4% (4 cas / 9 cultures positives en Hématologie Clinique).

Concernant la prévalence globale elle était de 16,3% pour les CO et de 81,8% (9 cas/ 11 patients prélevés) pour les COP.

Pour conclure et en perspective, il serait intéressant d'avoir une analyse statistique comparable dans d'autres régions du Maroc, afin d'établir un profil épidémiologique sur le plan national. Pour cela il serait souhaitable que les enquêtes ultérieures soient étalées sur une plus longue période, qu'elles incluent un effectif plus large, avec des sujets ayant des facteurs favorisants et terrains associés diversifiés.

En outre, la détermination de la prévalence des candidoses muqueuses et la connaissance de leurs facteurs de risque restent primordiales pour une prise en charge précoce et adaptée du patient, pour l'établissement de mesures prophylactiques efficaces, et ainsi l'amélioration de sa qualité de vie.

RESUME

Titre : Prévalence des candidoses oro-pharyngées et œsophagiennes à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V Rabat.

Auteur : Hala YAHYAOUI

Directeur de thèse : Professeur Badre Eddine LMIMOUNI

Mots-clés : prévalence, physiopathologie, candidoses oro-pharyngées, candidoses œsophagiennes, facteurs de risque.

Objectifs : Notre étude a pour objectifs la détermination du profil épidémiologique des candidoses œsophagiennes et oro-pharyngées à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat et l'analyse de ses facteurs de risque associés.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective menée sur une période de six mois. Sont inclus dans l'étude tous les patients ayant bénéficié d'une endoscopie au service de gastro-entérologie, ainsi que tous les patients ayant bénéficié d'un écouvillonnage buccal au service d'hématologie clinique. Sont exclus de l'étude les patients ayant une contre-indication à la biopsie. Un examen direct (à l'état frais et après coloration au Giemsa), ainsi qu'une culture sur milieu sélectif ont été réalisés pour tous les prélèvements.

Résultats : Durant la période d'étude, 121 patients sont inclus pour lesquels 121 prélèvements ont été effectués. L'âge moyen de notre effectif est de 46,07 ans et le sexe ratio H/F = 1,42. Nous avons colligé 18 cas d'œsophagites mycosiques sur les 110 biopsies, soit une prévalence de 16,3%, et 9 cas de candidoses oro-pharyngées sur les 11 écouvillons. Sur les 18 cultures positives en gastro-entérologie, l'espèce isolée dans 94,4% des cas est *Candida albicans*. Sur les 9 cultures positives en hématologie clinique, *C. albicans* est isolée dans 5 cas et *Candida dubliensis* dans 4 cas. Concernant l'indication de l'endoscopie digestive haute le motif le plus fréquent est les épigastralgies (42,10%), pour l'écouvillonnage l'indication était la présence de lésions buccales cliniquement visibles. 88,9% des patients ayant une candidose œsophagienne ont un facteur de risque associé, les 9 cas de candidoses oro-pharyngées ont une hémopathie maligne. Il semble exister une corrélation entre la survenue des candidoses et la pathologie tumorale (OR = 7,071 ; IC95% = 1,6 – 31,5) ainsi qu'avec l'alcoolisme (OR = 0,058 ; IC95% = 1,092 – 148,9).

Conclusion : Les candidoses œsophagiennes et oro-pharyngées sont des affections opportunistes, leur fréquence est non négligeable notamment chez les sujets immunodéprimés. La détermination de la prévalence de ces affections, ainsi que l'analyse des facteurs de risque restent importantes pour une prise en charge précoce et adaptée du patient.

SUMMARY

Title : Prevalence of oro-pharyngeal and esophageal candidiasis in the Military Hospital of Instruction Mohammed V of Rabat.

Author : Hala YAHYAOUI

Director of thesis : Professor Badre Eddine LMIMOUNI

Keywords: prevalence, physiopathology, oro-pharyngeal candidiasis, esophageal candidiasis, risk factors.

Objectives: Our study aims to determine the epidemiological profile of esophageal and oropharyngeal candidiasis in the Military Hospital of Instruction Mohammed V Rabat, and to analyze the risk factors.

Materials and methods: This is a prospective study conducted over a six months period. Are included in the study all patients who underwent endoscopy in the Gastroenterology ward, as well as all patients that had an oral swab in the Clinical Hematology ward. Are excluded from the study, patients with contraindication for biopsy. Direct examination (fresh state and after Giemsa staining), and a culture on selective media were performed for all samples.

Results: During the study period, 121 patients were included in which 121 samples were performed. The average age of the studied group was 46.07 years and the sex ratio M / F = 1.42. We compiled 18 cases of fungal esophagitis out of the 110 biopsies; which represents a prevalence of 16.3%; and 9 cases of oropharyngeal candidiasis out of the 11 swabs. Of the 18 positive cultures in Gastroenterology, the species isolated in 94.4% of cases was *Candida albicans*. Of the 9 positive cultures in Clinical Hematology, *C. albicans* was isolated in 5 cases and *Candida dubliensis* in 4 cases. Concerning the indication of upper gastrointestinal endoscopy, the most common symptom was epigastralgia (42.10%), the indication of swabbing in patients within the Hematology ward was the presence of oral lesions. 88.9% of patients with esophageal candidiasis had an associated risk factor and the 9 patients with oropharyngeal candidiasis had hematological malignancy. Therefore, it appears that there's a correlation between the occurrence of candidiasis with cancers (OR = 7.071, 95% CI = 1.6 to 31.5) and alcohol (OR = 0.058, 95% CI = 1.092 to 148.9).

Conclusion: Esophageal and oropharyngeal candidiasis are opportunistic infections, their frequency is not negligible especially in immunocompromised patients. Thus, determining the prevalence of those infections, as well as the analysis of their risk factors remain important for early and appropriate management of the patients.

ملخص

العنوان: معدل انتشار داء المبيضات للبلعوم الفموي و المريء في المستشفى الطبي العسكري محمد الخامس بالرباط

الكاتب: هالة يحيوي

المؤطر: الاستاذ بدر الدين الميموني

مفتاح الكلمات: معدل انتشار، فزيولوجيا مرضية، المبيضات للبلعوم الفموي و للمريء، عوامل الخطورة

الأهداف

تهدف دراستنا تحديد الخصائص الوبائية لداء المبيضات للبلعوم الفموي و للمريء بالمستشفى العسكري بالرباط و كذا عوامل الخطورة المرتبطة بهذا الداء.

المواد و الطرائق

يتعلق الامر بدراسة استطلاعية اجريت على مدى 6 اشهر (من فاتح اكتوبر 2012 الي 31 مارس 2013). أدرجنا في هذه الدراسة جميع المرضى الذين تلقوا تنظيرا داخليا في مصلحة طب الجهاز الهضمي، و مرضى مصلحة علم الدم السريري الذين استفادوا من مسح فموي. أقصينا من هته الدراسة الأشخاص الذين لا يمكنهم الخضوع لاستئصال نسيجي. تم القيام بفحص مباشر (قبل المعالجة و بعد صبغة جيمسا) و زرع في وسط انتقائي للعينات.

الإستنتاجات

أثناء فترة الدراسة، أدمج 121 مريض و تم أخذ 121 عينة. حصلنا على 18 حالة تعفن فطري مريئي من بين 110 إستئصال نسيجي، اي معدل إنتشار يناهز %16.3، و 9 حالات تعفن فطري للبلعوم الفموي من بين 11 مسح فموي. من بين 18 زراعة إجابية تم عزل %94.4 خمائر من صنف *Candida albicans*. و من بين 9 زراعة إجابية في قسم أمراض الدم السريرية تم عزل 5 من صنف *Candida albicans* و 4 من صنف *Candida dubliniensis*. يبلغ متوسط العمر عند الفئة المدروسة 46.07 سنة و نسبة الجنس H/F= 1,42. فيما يخص إشارة استعمال التنظير الداخلي، من بين الأعراض الرئيسية نجد الألام المعدية (%42.10)، اما بالنسبة لإشارة المسح الفموي نجد إصابة الفم. %88.9 من المرضى المصابين بالتعفن الفطري للمريء لديهم عامل خطورة، و التوسع المصابين بداء التعفن الفطري للبلعوم الفموي يعانون من ورم دموي. و من تم، يتبين لنا ان هنالك علاقة وطيدة بين الأمراض السرطانية من جهة (OR = 7,071 ; IC95% = 1,6 – 31,5) و التعاطي للكحول من جهة اخرى (OR = 0,058 ; IC95% = 1,092 – 148,9) مع ظهور التعففات الفطرية ل *Candida spp*.

الخاتمة

التعففات الفطرية للمريء و للبلعوم الفموي هي أمراض إنتهازية تظهر خصوصا في حالة نقص المناعة. تحديد نسبة الإنتشار و كذا دراسة عوامل الخطورة لهما أهمية كبيرة لتلقي علاج مبكر و مناسب للمريض.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Agbo-Godeau S, Guedj A.** Mycoses buccales. *EMC Stomatologie* **2005** ; 1 : 30-41.
- [2] **Ashman RB, Papadimitriou JM, Fulurija A, Drysdale KE, Farah CS, Naidoo O, et al.** Role of complement C5 and T lymphocytes in pathogenesis of disseminated and mucosal candidiasis in susceptible DBA/2 mice. *Microbial Pathogenesis* **2003** ; 34 : 103-113.
- [3] **Auriol MM, LeCharpentier Y.** Histologie de la muqueuse buccale et des maxillaires. *Encycl Méd Chir, Elsevier, Stomatologie*, 22-007-M-10, Paris, **1998**.
- [4] **Axell T, Samaranayake LP, Reichart PA, Olsen I.** A proposal for reclassification of oral candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **1997** ; 84 : 111-112.
- [5] **Bensadoun RJ, Patton LL, Lalla RV, Epstein JB .** Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation. *Support Care Cancer* **2011** ; 19 : 737–744.
- [6] **Bergman S, Geisinger KR in Bibbo M, Wilbur D.** Alimentary Tract (Esophagus, Stomach, Small Intestine, Colon, Rectum, Anus, Biliary Tract). *Comprehensive Cytopathology* **2008** ; 373- 408. 3^{ème} Edition Elsevier Saunders.
- [7] **Blackwell M,** The Fungi 1, 2, 3 ... 5.1 Million species?, *American Journal of Botany* **2011**; 98 (3) : 426-438.
- [8] **Blignaut E, Messer S, Hollis RJ, Pfaller MA.** Antifungal susceptibility of South African oral yeast isolates from HIV/AIDS patients and healthy individuals. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* **2002** ; 44 : 169-174.
- [9] **Brooker C,** Human Structure and Function **1998**, 2^{ème} edition DE BOEK.
- [10] **Bulacio L, Paz M , Ramón S, Ramos L, Pairoba L, Sortino M et al.** Oral infections caused by yeasts in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. Identification of the yeasts and evaluation of their antifungal susceptibility. *Journal de Mycologie Médicale* **2012** ; 22 : 348-353.

- [11] **Burtin S, Ballereau E, Guibert P, Speich M.** Place du fluconazole* dans le traitement des candidoses oro-pharyngées et oesophagiennes chez les patients immunodéprimés : audit réalisé au CHU de Nantes. *Mtd Mal Infect.* **1997** ; 27 : 296-9
- [12] **Butticaz G, Zulian GB, Preumont M, Budtz-Jorgensen E.** Evaluation of a nystatin-containing mouth rinse for terminally ill patients in palliative care. *J Palliat Care* **2003** ; 19(2):95-9.
- [13] **Ceballos-Salobrena A, Gaitain-Cepeda L, Ceballos-Garcia L, Samaranayake LP.** The effect of antiretroviral therapy on the prevalence of HIV-associated oral candidiasis in a Spanish cohort. *Oral surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology* **2004** ; 97 : 345-50.
- [14] **Chattopadhyay A, Caplan DJ, Slade GD, Shugars D, Tien HC, Patton LL.** Incidence of oral candidiasis and oral hairy leukoplakia in HIV-infected adults in North Carolina. *Oral surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology* **2005** ; 99 : 39-47.
- [15] **Chaushu G, Bercovici M, Dori S, et al.** Salivary flow and its relation with oral symptoms in terminally ill patients. *Cancer* **2000** ; 88(5):984-7.
- [16] **Chen YC, Lin YH, Chen KW, Lii J, Teng HJ, Li SY.** Molecular epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis sensu stricto*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* in Taiwan. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* **2010** ; 68 : 284-292.
- [17] **Conti HR, Gaffen SL.** Host responses to *Candida albicans* : Th 17 cells and mucosal candidiasis. *Microbes and Infection* **2010** ; 12 : 518-527.
- [18] **Cordonnier C, Herbrecht R.** Infections en Hématologie. **2000** ; John Libbey Eurotext.
- [19] **Davies AN, Brailsford SR, Beighton D.** Oral candidosis in patients with advanced cancer. *Oral Oncology* **2006** ; 42 : 698-702.

- [20] **Develoux M, Bretagne S.** Candidoses et levures diverses. *EMC Maladies infectieuses* **2005** ; 2 : 119-139.
- [21] **Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie EJ in Anaissie EJ et al.** *Candida. Clinical Mycology* **2003** ; 197-229. 1ère édition Churchill Livingstone.
- [22] **Dockrell DH, Edwards S, Fisher M, Williams I, Nelson M.** Evolving controversies and challenges in the management of opportunistic infections in HIV-seropositive individuals
Journal of Infection **2011** ; 63 :177-186.
- [23] **Dupont B, Graybill JR, Armstrong D, et al.** Fungal infections in AIDS patients. *J Med Vet Mycol* **1992** ; 30 (1) : 19-28.
- [24] **Eggimann P, Garbino J, Pittet D.** Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infectious Diseases* **2003** ; 3 : 685-702.
- [25] **Elangovan S, Srinivasan S, Allareddy V.** Hospital-based emergency department visits with oral candidiasis in the USA. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology* **2012** ; 114 : 26-31.
- [26] **Epstein JB.** Diagnosis and treatment of oropharyngeal candidiasis. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics* **2003** ; 15 : 91-102.
- [27] **Epstein JB, Hancock PJ, Nantel S.** Oral candidiasis in hematopoietic cell transplantation patients : An outcome- based analysis. *Oral surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology* **2003** ; 96 :154-63.
- [28] **Essendoubi M, Toubas D, Lepouse C, Leon A, Bourgeade F, Pinon JM et al.** Epidemiological investigation and typing of *Candida glabrata* clinical isolates by FTIR spectroscopy. *Journal of Microbiological Methods* **2007** ; 71 : 325-331.

- [29] **Evans D, Maskew M, Sanne I.** Increased risk of mortality and loss to follow-up among HIV positive patients with oropharyngeal candidiasis and malnutrition before antiretroviral therapy initiation : a retrospective analysis from a large urban cohort in Johannesburg, South Africa. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology* **2012** ; 3 : 113.
- [30] **Farwell DG, Rees CJ, Mouadeb DA, Allen J, Chen AM, MD, Enepekides DJ, Belafsky PC.** Esophageal pathology in patients after treatment for head and neck cancer. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **2010** ; 143 : 375-378.
- [31] **Forgacs I, Patel V.** Diabetes and the gastrointestinal tract. *Medicine* **2011** ; 39 : 288-292.
- [32] **Fraimow HS, Kelin RS in Wolfe MM** Overview of esophageal infections in the immunocompromised host. *Therapy of digestive disorders.* **2006** ; 87-104. 2ème Edition Philadelphia Saunders Elsevier.
- [33] **Gacser A, Schafer W, Nosanchuk JS, Salomon S, Nosanchuk JD.** Virulence of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis*, in reconstituted human tissue models. *Fungal Genetics and Biology* **2007** ; 44 : 1336 -1341.
- [34] **Gazzard B.** AIDS and the gastrointestinal tract. *Medicine* **2009** ; 37 : 357-360.
- [35] **Ghannoum MA, Radwan SS.** *Candida adherence to epithelial cells.* **1990** ; Boca Raton. CRC Press.
- [36] **Gligorov J, Bastit L, Gervais H, Henni M, Kahila W, Lepille D et al.** Prevalence and treatment management of oropharyngeal candidiasis in cancer patients : results of the French candidoscope study. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **2011** ; 80 : 532-539.
- [37] **Gonçalves LS, Junior AS, Ferreira SM, Sousa CO, Fontes TV, Vettore MV et al.** Factors associated with specific clinical forms of oral candidiasis in HIV-infected Brazilian adults. *Archives of Oral Biology* **2012** ; xx : xxx-xxx.

- [38] **Gulati R, Radhakrishnan K, Thomson MA.** Developmental anatomy and physiology of the esophagus. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease* **2011** ; 207-220. 4^{ème} Edition Elsevier.
- [39] **Hoepelman IM, Dupont B.** Oral candidiasis: the clinical challenge of resistance and management. *International Journal of Antimicrobial Agents* **1996** ; 6 : 155-159.
- [40] **Jham BC, Franca EC, Oliveira RR, Santos VR, Kowalski LP, da Silva Freire AR** Candida oral colonization and infection in Brazilian patients undergoing head and neck radiotherapy: a pilot Study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **2007** ; 103:355-358.
- [41] **Jham BC, Reis PM, Miranda EL, Lopes RC, Carvalho AL, Scheper MA, Freire AR** Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy. *Clin Oral Investig* **2008** ; 12 : 19-24.
- [42] **Johnson RA.** HIV Disease : Mucocutaneous Fungal Infections in HIV disease. *Clinics in Dermatology* **2000**;18 : 411-422.
- [43] **Kasper LH, Buzoni-Gatel D.** Some Opportunistic Parasitic Infections in AIDS: Candidiasis, Pneumocystosis, Cryptosporidiosis, Toxoplasmosis. *Parasitology Today* **1998** ;14 : 150-156.
- [44] **Katirae F, Khosravi AR, Khalaj F, Hajiabdolbaghi M, Khaksar A, Rasoolinejad M et al.** Oropharyngeal candidiasis and oral yeast colonization in Iranian Human Immunodeficiency Virus positive patients. *Journal de Mycologie Médicale* **2010** ; 20 : 8-14.
- [45] **Khelif M, Sellami A, Sellami H, Makni F, Ayadi A.** *Candida dubliniensis* : Méthodes d'identification et implications épidémiologiques. *Pathologie Biologie* **2011** ; 59 : 166-172.

- [46] **Laibe S, Biichlé S, Clair S, Bard E, Million L, Drobacheff C et al.** Augmentation des synthèses locales de la lactoferrine et du lysozyme chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine avec candidose oropharyngée : rôle de l'immunité muqueuse innée. *Journal de Mycologie Médicale* **2005** ; 15 : 69-76.
- [47] **Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, Ariyawardana A, D'Amato-Palumbo S, Fischer DJ, Martof A et al.** A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer* **2010** ; 18:985–992.
- [48] **Lehman PF.** Candidiasis. *Encyclopedia of Gastroenterology* **2004** ; 265-267. Edition Elsevier Saunders.
- [49] **Lerman MA, Laudendach J, Marty FM, Baden LR, Treister NS.** Management of Oral Infections in Cancer Patients. *The Dental Clinics of North America* **2008** ; 129-153.
- [50] **Li L, Kachleva H, Dongari-Bagtzoglou A.** Cytotoxic and cytokine-inducing properties of *Candida glabrata* in single and mixed oral infection models. *Microbial Pathogenesis* **2007** ; 42 : 138 -147.
- [51] **Lin JN, Lin CC, Lai CH, Yang YL, Chen HT, Weng HC et al.** Predisposing factors for oropharyngeal colonization of yeasts in human immunodeficiency virus-infected patients : A prospective cross-sectional study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* **2012** ; xx : 1-7.
- [52] **Lopez C, Bulacio L, Espejo T, Paz M, Pairoba C, Escovich L.** Prevalence of chronic hyperplastic candidiasis. Its association to risk factors in an Oral Medicine Service in Rosario, Argentina. *Journal de Mycologie Médicale* **2012** ; 22 : 35-41.
- [53] **Mallay D.** Oto-rhino-laryngologie, *ModuloPratique* **2001**, Editions ESTEM.
- [54] **Martin R, Wachtler B, Schaller M, Wilson D, Hube B.** Host–pathogen interactions and virulence-associated genes during *Candida albicans* oral infections. *International Journal of Medical Microbiology* **2011** ; 417-422.

- [55] **Matthews R, Burnie J.** The epidemiology and pathogenesis of candidiasis : applications in prevention and treatment. *Bull. Inst. Pasteur* **1998** ; 96 : 249-256.
- [56] **Mc Donald DR,** Clinical Reviews in allergy and immunology TH17 deficiency in human disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **2012** ; 129 : 1429-1435.
- [57] **Menan H, Ekaza E, Messou E, Adoubryn K, Yavo W, Kiki-Barro P et al.** Recherche de *Candida dubliniensis* chez des patients VIH+ à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Journal de Mycologie Médicale* **2008** ; 18 : 228-233.
- [58] **Mendoza N, Arora A, Motta A, Arias C.** Prevalence of oral candidiasis in the HAART era in developing countries : A cohort from Colombia. *Journal of the American Academy of Dermatology* **2008** ; 58 : AB94.
- [59] **Migliorati CA, Birman EG, Cury AE.** Oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients under treatment with protease inhibitors. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology* **2004** ; 98 : 301-10.
- [60] **Millon L, Piarroux R, Monod M, Meillet D.** Physiopathologie de la candidose oropharyngée au cours de l'infection par le VIH. *Médecine et Maladies Infectieuses* **2002** ; 32 : 696-703.
- [61] **Mostefaoui Y, Claveau I, Rouabhia M.** In vitro analyses of tissue structure and interleukin-1b expression and production by human oral mycosa in response to *Candida albicans* infections. *Cytokine* **2004** ; 25 : 162-171.
- [62] **Moskaluk CA in Weidner N.** Esophagus. *Modern Surgical Pathology* **2009**, 637-671. Elsevier.
- [63] **Nguyen S, Bourouina R.** Manuel d'anatomie et de physiologie, Les fondamentaux 2008, Editions LAMARRE.

- [64] Nicolatou-Galitis O, Sotiropoulou-Lontoub A, Velegrakic A, Pissakas G, Kolitsis G, Kyprianou K et al. Oral pseudomembranous candidiasis, herpes simplex virus-1 infection, and oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mouthwash. *Journal of Oral Pathology & Medicine* **2001** ; 30 : 471-480.
- [65] Nicolatou-Galitis O, Dardoufas K, Sotiropoulou-Lontou A, Kyprianou K, Kolitsis G, Pissakas G et al. Oral candidiasis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy with amifostine cytoprotection. *Oral Oncology* **2003** ; 39 : 397-401.
- [66] Nweze EI, Ogbonnaya UL. Oral Candida isolates among HIV-infected subjects in Nigeria. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* **2011** ; 44 : 172-177.
- [67] Okada M, Hisajima T, Ishibashi H, Miyasaka T, Abe S, Satoh T. Pathological analysis of the *Candida albicans*-infected tongue tissues of a murine oral candidiasis model in the early infection stage. *Archives of Oral Biology* **2012** ; xx : xxx-xxx.
- [68] Orlando LA, Orlando RC in Johnson LR. Esophagus, Anatomy. *Encyclopedia of Gastroenterology* **2004**, 763-765. Academic Press.
- [69] Palmason S, Marty FM, Treister NS. How Do We Manage Oral Infections in Allogeneic Stem Cell Transplantation and Other Severely Immunocompromised Patients? *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* **2011** ; 23 : 579-599.
- [70] Paterson WG, Mayrand S, Mercer CD in Thomson ABR et al. L'oesophage. *Principes fondamentaux de Gastro-entérologie. Etats Pathologiques et Démarches thérapeutiques* **2005** ; 5^{ème} édition Janssen-Ortho.
- [71] Patton LL, McKaig R, Strauss R, Rogers D, Eron J. Changing prevalence of oral manifestations of HIB in the era of protease inhibitors. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* **2000** ; 89 : 299-304.

- [72] **Patton LL, Bonito AJ, Shugars DA.** A systematic review of the effectiveness of antifungal drugs for the prevention and treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-positive patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* **2001** ; 92 : 170-9.
- [73] **Pellestor F,** Histologie de l'appareil digestif. *Module Intégré 1. Métabolisme et Nutrition.* Faculté de Médecine de Montpellier.
- [74] **Pfaller M, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Barton R, Bijie H, et al.** Geographic variation in the frequency of isolation and fluconazole and voriconazole susceptibilities of *Candida glabrata* : an assessment from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Program. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* **2010** ; 67 : 162-171.
- [75] **Pinel B, Cassou-Mounat T, Bensadoun RJ.** Candidose oropharyngée et radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie* **2012** ; 16 : 222-229.
- [76] **Pomarico L, Cerqueira FD, Soares RM, De Souza I, Castro G, Sokransky S et al.** Associations among the use of highly active antiretroviral therapy, oral candidiasis, oral *Candida* species and salivary immunoglobulin A in HIV-infected children. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* **2009** ; 108 : 203-10.
- [77] **Pomarico L, De Souza I, Castro G, Teles R, Luiz R, Maia L.** Levels of salivary IgA antibodies to *Candida spp.* in HIV-infected adult patients: A systematic review. *Journal of Dentistry* **2010** ; 38 : 10-15.
- [78] **Powderly WG in Anaissie JC et al.** Oral fungal infections. *Clinical Mycology* **2009** ; 501-508. 2ème édition Churchill Livingstone Elsevier.
- [79] **Powderly WG in Volberding PA et al.** *Candida* in HIV infection. *HIV/AIDS Medicine Medical Management of AIDS* **2012** ; 361-367. Edition Elsevier Saunders.

- [80] **Ramirez-Amador V, Anaya G, Calva J, Clemades T, Lopez C, Gonzalez I et al.** HIV-Related Oral Lesions, Demographic Factors, Clinical Staging and Anti-Retroviral Use. *Archives of Medical Research* **2006** ; 37 : 646-654.
- [81] **Rao N, Han G, Greene J, Tanvetyanon T, Kish JA, DeConti RC et al.** Effect of prophylactic fluconazole on oral mucositis and candidiasis during radiation therapy for head-and-neck cancer. *Practical Radiation Oncology* **2012** ; xx : xxx-xxx.
- [82] **Redding SW, Dahiya MC, Kirkpatrick WR, Coco BJ, Patterson TF, Fothergill AW et al.** *Candida glabrata* is an emerging cause of oropharyngeal candidiasis in patients receiving radiation for head and neck cancer. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics* **2004** ; 97 : 47-52.
- [83] **Roberts L, Gibbons R, Gibbons G, Rice RP, Thompson WM.** Adult esophageal candidiasis : A radiographic spectrum *RadioGraphics* **1987** ; 7 : 289-307.
- [84] **Rouvière H,** Atlas aide-mémoire d'Anatomie **1996**, 5ème édition MASSON.
- [85] **Saccante M in Anaissie EJ et al,** Fungal infections in the patient with human immunodeficiency virus infection. *Clinical Mycology* **2009** ; 417-429. 2ème edition Churchill Livingstone Elsevier.
- [86] **Schmidt-Westhausen A, Preipke F, Bergmann FJ, Reichart P.** Decline in the rate of oral opportunistic infections following introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Oral Pathol Med* **2000** ; 29 : 336-41.
- [87] **Shaker R, Staff D.** Esophageal disorders in the elderly. *Gastrointestinal disorders in the elderly* **2001** ; 30 : 335-360.
- [88] **Ship JA, Vissink A, Challacombe SJ.** Use of prophylactic antifungals in the immunocompromised host. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics* **2007** ; 103 : S6.e1-S6.e14.

- [89] **Shoham S, Nucci M, Walsh TJ.** Mucocutaneous and Deeply Invasive Candidiasis. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice* **2011** ; 589-596. 3ème édition Elsevier Saunders.
- [90] **Soysaa NS, Samaranayake LP, Ellepola A.** Cytotoxic drugs, radiotherapy and oral candidiasis. *Oral Oncology* **2004** ; 40 : 971-978.
- [91] **Sullivan DJ, Moran GP, Pinjon E, Al-Mosaid A, Stokes C, Vaughan C et al.** Comparison of the epidemiology, drug resistance mechanisms, and virulence of *Candida dubliniensis* and *Candida albicans*. *FEMS Yeast Research* **2004** ; 4 : 369-376.
- [92] **Thompson GR, Patel PK, Kirkpatrick WR, Westbrooke SD, Berg D, Erlandsen J et al.** Oropharyngeal candidiasis in the era of antiretroviral therapy. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics* **2010** ; 109 : 488-495.
- [93] **Thomson ABR, Shaffer EA, Paré P, Ménard DB, Boivin M.** Principes fondamentaux de Gastro-entérologie. Etats Pathologiques et Démarches thérapeutiques
- [94] **Toro JJ, Westbrook SD, Kirkpatrick WR, Fothergill AW, Patterson TF, Redding SW et al.** Current Epidemiology of Oral *Candida* Colonization in Patients with Hematologic Malignancies Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation : A Longitudinal, Prospective Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **2008** ; 14 : 97.
- [95] **Treuting PM, Valasek MA, Dintzis SM.** Comparative Anatomy and Histology A Mouse and Human. *Atlas 11. Upper Gastrointestinal Tract* **2012** ; Pages 155–175.
- [96] **Vaubourdolle M,** Infectiologie. *Collection Le Moniteur Internat.* Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer, **2007**.
- [97] **Vautier S, Mac Callum DM, Brown GD.** C-type lectin receptors and cytokines in fungal immunity. *Cytokine* **2012** ; 58 : 89-99.
- [98] **Vazquez JA, Sobel JD.** Mucosal Candidiasis. *Infectious Disease Clinics of North America* **2002** ; 16 : 793-820.

- [99] **Vultaggio A, Lombardelli L, Giudizi MG, Biagiotti R, Mazzinghi B, Scaletti C et al.** T cells specific for *Candida albicans* antigens and producing type 2 cytokines in lesional mucosa of untreated HIV-infected patients with pseudomembranous oropharyngeal candidiasis. *Microbes and Infection* **2008** ; 10 : 166-174.
- [100] **Wilcox CL.** Approach to Esophageal Disease in AIDS: A Primer for the Endoscopist. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* **2002** ; 4 : 59-65.
- [101] **Wroblewska M, Swoboda-Kopec E, Rokosz A, Krawczyk E, Marchel H, Luczak M.** Epidemiology of clinical isolates of *Candida albicans* and their susceptibility to triazoles. *International Journal of Antimicrobial Agents* **2002** ; 20 : 472-475
- [102] **Yadev N, Murdoch C, Saville SP, Thornhill MH.** Evaluation of tissue engineered models of the oral mucosa to investigate oral candidiasis. *Microbial Pathogenesis* **2011** ; 50 : 278-285.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جعل صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

معدل انتشار داء المبيضات للبلعوم الفموي والمريء في المستشفى الطبي العسكري محمد الخامس بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: هالة يحياوي
المزودة في 19 ماي 1987 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية: معدل انتشار، فزيولوجيا مرضية، المبيضات للبلعوم الفموي و للمريء، عوامل الخطورة

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: عزيز أوراغ
أستاذ في طب الجهاز الهضمي
السيد: بدر الدين الميموني
أستاذ في علم الطفيليات
السيد: كمال الدغمي
أستاذ في طب علم الدم السريري
السيد: إدريس لحلو أمين
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
السيد: منصف الرابحي
أستاذ في الطب الباطني