

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1990

THESE N° 184

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES CANDIDOSES DISSEMINÉES
OBSERVÉES DANS UN SERVICE DE CHIRURGIE DIGESTIVE.

INTERET DU DOSAGE DE L'ANTIGENE CANDIDA
PAR DEUX TECHNIQUES.

T H E S E
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 20 Novembre 1990

PAR

Bernard LASSALE

Né le 29 Juin 1960 à SAARBURG (République Fédérale d'Allemagne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur PESTRE-ALEXANDRE
Monsieur le Professeur MALINVAUD
Monsieur le Professeur NICOLAS
Monsieur le Professeur SEQUELA
Madame le Docteur FOURNIE

- Président
- Juge
- Juge
- Juge
- Membre invité

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E M E D E C I N E

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | |
|---------------------------|--|
| ADENIS Jean-Paul | Ophtalmologie |
| ALAIN Luc | Chirurgie infantile |
| ARCHAMBEAUD Françoise | Médecine interne |
| ARNAUD Jean-Paul | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| BARTHE Dominique | Histologie, Embryologie |
| BAUDET Jean | Clinique obstétricale et Gynécologie |
| BENSAID Julien | Clinique médicale cardiologique |
| BONNAUD François | Pneumo-Phtisiologie |
| BONNETBLANC Jean-Marie | Dermatologie |
| BORDESSOULE Dominique | Hématologie et Transfusion |
| BOULESTEIX Jean | Pédiatrie |
| BOUQUIER Jean-José | Clinique de Pédiatrie |
| BRETON Jean-Christian | Biochimie |
| CAIX Michel | Anatomie |
| CATANZANO Gilbert | Anatomie pathologique |
| CHASSAIN Albert | Physiologie |
| CHRISTIDES Constantin | Chirurgie thoracique et cardiaque |
| COLOMBEAU Pierre | Urologie |
| CUBERTAFOND Pierre | Clinique de chirurgie digestive |
| de LUMLEY WOODYEAR Lionel | Pédiatrie |
| DENIS François | Bactériologie - Virologie |
| DESCOTTES Bernard | Anatomie |
| DESPROGES-GOTTERON Robert | Clinique thérapeutique et rhumatologique |
| DUDOGNON Pierre | Rééducation fonctionnelle |
| DUMAS Michel | Neurologie |
| DUMAS Jean-Philippe | Urologie |
| DUMONT Daniel | Médecine du Travail |
| DUNOYER Jean | Clinique de Chirurgie ortho- pédique et traumatologique |
| DUPUY Jean-Paul | Radiologie |
| FEISS Pierre | Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale |
| GAROUX Roger | Pédopsychiatrie |
| GASTINNE Hervé | Réanimation médicale |
| GAY Roger | Réanimation médicale |

| | |
|----------------------------|---|
| GERMOUTY Jean | Pathologie médicale et respiratoire |
| GUERET Pascal | Cardiologie et Maladies vasculaires |
| HUGON Jacques | Histologie-Embryologie-Cytogénétique |
| LABADIE Michel | Biochimie |
| LABROUSSE Claude | Rééducation fonctionnelle |
| LASKAR Marc | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| LAUBIE Bernard | Endocrinologie et Maladies métaboliques |
| LEGER Jean-Marie | Psychiatrie d'Adultes |
| LEROUX-ROBERT Claude | Néphrologie |
| LIOZON Frédéric | Clinique Médicale A |
| LOUBET René | Anatomie pathologique |
| MALINVAUD Gilbert | Hématologie |
| MENIER Robert | Physiologie |
| MERLE Louis | Pharmacologie |
| MOREAU Jean-Jacques | Neurochirurgie |
| NICOT Georges | Pharmacologie |
| OLIVIER Jean-Pierre | Radiothérapie et Cancérologie |
| OUTREQUIN Gérard | Anatomie |
| PECOUT Claude | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| PESTRE-ALEXANDRE Madeleine | Parasitologie |
| PILLEGAND Bernard | Hépatologie-Gastrologie-Entérologie |
| PIVA Claude | Médecine légale |
| RAVON Robert | Neurochirurgie |
| RIGAUD Michel | Biochimie |
| ROUSSEAU Jacques | Radiologie |
| SAUVAGE Jean-Pierre | Oto-Rhino-Laryngologie |
| TABASTE Jean-Louis | Gynécologie - Obstétrique |
| TREVES Richard | Thérapeutique |
| VALLAT Jean-Michel | Neurologie |
| VANDROUX Jean-Claude | Biophysique |

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René



A mes parents

A ma soeur

A toute ma famille

A mes amis

A notre Président de thèse
Madame le Professeur PESTRE-ALEXANDRE Madeleine,

Professeur des Universités de Parasitologie,
Biologiste des Hôpitaux,
Chef de Service.

Pour l'entière disponibilité dont vous avez fait preuve au cours de ce travail, pour votre dynamisme, pour la chaleur de votre accueil. Nous vous exprimons toute notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur MALINVAUD Gilbert,

Professeur des Universités d'Hématologie
Biologiste des Hôpitaux
Chef de Service

Nous sommes heureux de vous voir siéger dans notre jury, vous avez toujours fait preuve à notre égard de beaucoup de sympathie. Soyez ici remercié de votre accueil chaleureux dans votre service.

A Monsieur le Professeur NICOLAS Jean Albert,
Professeur des Universités de Bactériologie, Virologie et de Parasitologie

Votre humanité et l'étendue de vos connaissances resteront pour nous
un modèle.
Nous sommes heureux et fier que vous ayez accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur SEQUELA Jean Paul,
Doyen de la Faculté de Toulouse.

Professeur des Universités de Parasitologie
Biologiste des Hôpitaux.
Chef de Service.

Vous nous avez fait le très grand honneur de faire partie de notre jury
de thèse.
Soyez assuré de nos sentiments reconnaissants.

A Madame le Docteur FOURNIE Françoise,

Pharmacien Biologiste.

Vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.
Soyez remerciée de la confiance et de l'amitié que vous nous avez
témoigné.

Nous remercions aussi :

L'équipe d'Anesthésie-Réanimation de Chirurgie B, ainsi que l'équipe soignante qui a largement contribué à la réalisation de ce protocole.

Le personnel du laboratoire de Parasitologie pour sa gentillesse et sa disponibilité.

Marie-Françoise.

PLAN DE LA THESE

Introduction

I - Généralités

- A - Agent pathogène
- B - Candidose profonde
- C - Mécanismes de défense de l'organisme

II - Candidoses profondes

- A - Facteurs favorisant la survenue
- B - Différents tableaux cliniques

III - Diagnostic biologique

- A - Diagnostic direct
- B - Diagnostic indirect

IV - Etude personnelle

- A - Introduction
- B - Matériel et méthodes
- C - Résultats
- D - Etude statistique

V - Discussion

Conclusion

Bibliographie

Table des matières

INTRODUCTION

L'existence du *Candida albicans* dans le tube digestif explique que la principale porte d'entrée des septicémies à cette levure soit digestive. La fréquence exacte des infections à levures chez les malades de chirurgie n'est pas connue ; elle semble en augmentation au cours des dernières années (58).

Candida albicans représente 5 à 6 % des microorganismes responsables d'infections nosocomiales. Les progrès récents de la chirurgie, les nouvelles thérapeutiques, les immunodépressions acquises ou provoquées, laissent à penser que les candidoses constituent un problème préoccupant dans les services de soins intensifs (41).

L'absence de signes cliniques spécifiques et la difficulté du diagnostic biologique nous ont amené à réaliser une étude prospective dans une unité de soins intensifs de chirurgie viscérale. Ainsi nous avons parmi d'autres explorations (cultures, sérodiagnostics...) évalué l'intérêt de la recherche de l'antigène de *Candida* par technique d'agglutination latex chez tout malade entrant aux soins intensifs. 70 patients ont été inclus dans ce protocole qui s'est déroulé de Décembre 1988 à fin Mars 1989.

I - GENERALITES

A - AGENT PATHOGENE

Les Candida sont des levures qui se multiplient par bourgeonnement ou par la production d'un vrai ou pseudomycélium, portant des verticilles réguliers de blastopores.

Dans la taxonomie, *Candida albicans* occupe la place suivante :

- Famille des cryptococcaceae
- Sous famille cryptococcoïdae
- Genre Candida
- Espèce albicans.

Le genre *Candida* comprend 81 espèces. Parmi celles qui se développent à 37°C et potentiellement pathogènes, on note :

Candida albicans, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida pseudotropicalis*.

Candida albicans est essentiellement saprophyte des muqueuses digestives ; ce saprophytisme implique que les différentes formes de candidoses soient des infections opportunistes.

Candida albicans fait partie de la flore normale du tube digestif. Un équilibre numérique existe avec les bactéries intestinales qui maintiennent une population fongique à une faible densité. Le parasitisme de l'homme se fait dans les jours qui suivent la naissance. Elle a lieu généralement lors du passage de la filière cervico-vaginale ; la contamination néonatale est possible par le fait du personnel soignant. La fréquence chez l'adulte du portage varie en fonction de la région du corps (26) :

- 10-15 % : expectoration (fréquente contamination buccale),
- 16 % : bronches (lavage bronchique, malades hospitalisés)
- 55 % : jejunum - iléon
- 15-65 % : selles (50 % Candida albicans, 50 % autres levures)
- 50-80 % : selles post antibiothérapie
- 5-15 % : vagin
- 20-40 % : vagin, 3ème trimestre de grossesse
- 0 à 1 % : peau saine.

Au niveau de la cavité buccale, la fréquence du portage varie avec l'âge.

- 4-5 % : nouveau-né
- 20-30 % : enfant
- 6-30 % : adultes sains par écouvillonnage
- 50 % : adultes sains par lavage eau distillée
- 50-80 % : adulte âgé + prothèse dentaire
- 65 % : cancer ORL

L'existence de Candida albicans dans le tube digestif explique que la principale porte d'entrée des septicémies à cette levure soit digestive.

B - CANDIDOSES PROFONDES

Elles sont définies par la présence du champignon dans des liquides ou organes habituellement dépourvus de celui-ci. L'infestation peut se faire selon deux modes (25) :

- envahissement par contiguïté avec des manifestations cutanéomuqueuses, qui même chroniques peuvent rester bénignes,

- envahissement hémotogène isolé ou associé à la précédente cause avec des atteintes graves en raison du terrain. Dans les envahissements hémotogènes on distinguera deux modes de contaminations :

* endogène : par pénétration des tissus profonds de *Candida albicans* saprophyte,

* exogène : secondaire à la pose d'un cathéter, seringue non stérile...

On différencie les candidoses profondes en :

- candidoses systémiques où le *Candida albicans* se retrouve dans les hémocultures,

- candidoses viscérales où le diagnostic n'est pas fait par l'hémoculture mais de découverte nécropsique.

Le diagnostic de candidoses profondes est difficile en raison de la pauvreté des signes cliniques, de l'altération de l'état général et du déficit immunitaire.

C - MECANISMES DE DEFENSE DE L'HOMME (51)

L'adhérence des micro-organismes à la surface des cellules épithéliales est reconnue comme une première étape indispensable pour initier la colonisation et l'infection. Les levures adhèrent aux cellules buccales et aux cellules vaginales. *Candida albicans* a une capacité d'adhérence supérieure à celles des autres espèces, ceci explique la plus grande virulence de cette espèce (67).

Mécanisme non spécifique

- La première ligne de défense : peau et muqueuses saines sont une

protection mécanique à l'infection,

- l'inflammation avec la phase exsudative transitoire entraîne une vasodilatation, une diapédèse leucocytaire,

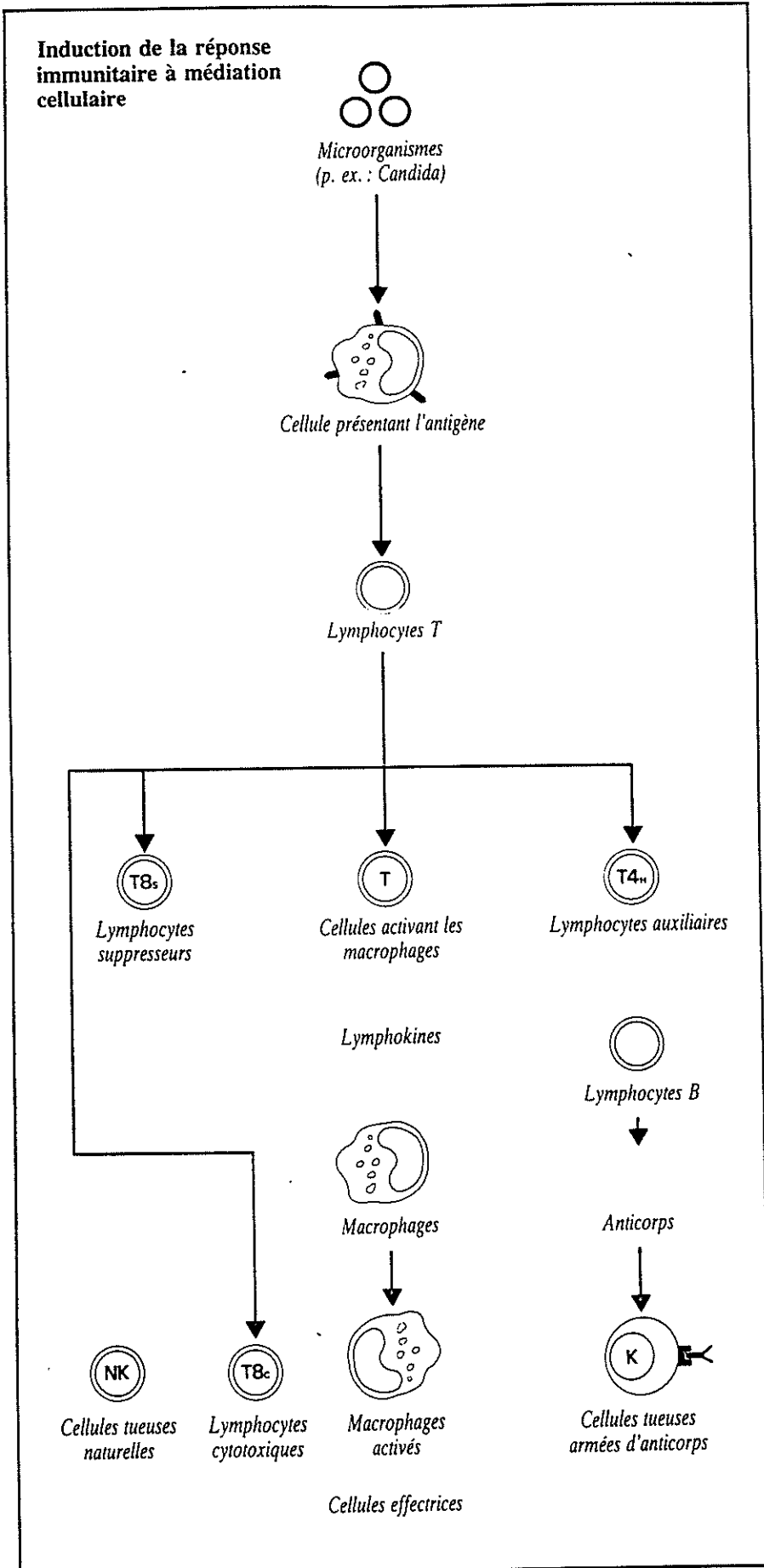
- la phagocytose avec ingestion de particules par le système des phagocytes mononuclés.

Mécanisme spécifique

Les lymphocytes T et B sont les principaux supports de la réponse immunitaire, ils appartiennent à la deuxième ligne de défense et vont lutter contre les micro-organismes qui ont triomphé des barrières non spécifiques.

Une cellule mononuclée va présenter l'antigène aux lymphocytes T entraînant une différenciation des sous populations des lymphocytes T. Ceux-ci pourront déclencher une réponse explosive, en cas d'exposition ultérieure à l'antigène (immunité à médiation cellulaire). Les lymphocytes B vont fixer l'antigène et vont produire des anticorps qui ne joueraient pas un rôle très important lors de l'invasion fongique initiale. Les anticorps se trouvent impliqués dans la limitation de la croissance des hyphes en association avec les phagocytes.

Le système de défense immunitaire spécifique est constitué de mécanismes autorégulateurs en rapports étroits les uns les autres (2). Avec les nouvelles thérapeutiques (antibiotiques très large spectre, anticancéreux, immunosuppresseurs...), nous assistons à une explosion des candidoses (66). Ces mycoses constituent un problème croissant et fréquent nécessitant un diagnostic précoce et rapide.



D'après : Mécanisme de défense contre micro-organisme.
Laboratoire Pfizer

II - CANDIDOSES PROFONDES

La grande majorité des infections sévères généralisées surviennent chez des patients hospitalisés, et atteints de maladies graves débilitantes. Le rôle de nombreux facteurs favorisants a été mis en évidence.

A - FACTEURS FAVORISANT LA SURVENUE DE CANDIDOSE PROFONDE (22)

I - Facteurs intrinsèques

a) - L'âge

Fréquent aux deux extrêmes de la vie.

Pour les nouveau nés et les nourissons (34), l'explication vient de l'immaturation de leurs défenses vis-à-vis des micro-organismes. Lors de l'établissement de la flore normale du tube digestif, le Candida peut prédominer transitoirement. Pour le vieillard il existe une diminution des défenses naturelles, et de plus il est sujet aux affections malignes et à leurs traitements.

b) - Etat général

Un mauvais état général peut être la cause d'une baisse des défenses immunitaires.

c) - Facteurs endocriniens

- grossesse : l'augmentation du glycogène vaginal avec augmentation du portage de Candida se retrouve au cours du 3ème trimestre de grossesse.

- diabète : il favorise les candidoses génitales et digestives, sans confirmation formelle. Le taux de glucose ou de lactate tissulaire, avec ou sans

déficit de la phagocytose ont été accusés.

d) - Facteurs alimentaires

- Un régime riche en hydrate de carbone augmente le saprophytisme intestinal.

- La dénutrition et les carences en vitamines A et B auraient un rôle favorisant.

- De même que la carence en fer associée à une candidose mucocutanée chronique.

e) - Facteurs mécaniques

- Brûlés : la destruction de la première ligne de défense immunitaire les expose à toutes les infections par micro-organismes.

- Obstacle sur les voies urinaires favorise la formation d'une masse fongique par la création d'un clapet sur les voies excrétrices.

- Macération : l'augmentation locale de l'humidité et une diminution du pH est une source de l'intertrigo candidosique du nourrisson.

- Occlusion au niveau du palais par le dentier accroît les candidoses buccales.

f) - Déficit immunitaire

C'est le déficit de l'immunité à médiation cellulaire qui est le plus grave. Le Candida peut se multiplier et disséminer dans tout l'organisme, en toute impunité.

g) - Autres maladies

- granulomatose septique familiale,
- syndrome de Chediak-Higashi,
- sarcoïdose.

2 - Facteurs extrinsèques

Ce sont des facteurs plus nombreux et plus importants.

Sur un terrain prédisposé, ils sont l'élément déclenchant de l'infection viscérale grave ou de la septicémie.

a) - Antibiothérapie à large spectre (83)

Du fait de la destruction de la flore bactérienne normale, un déséquilibre biologique apparaît et on retrouve une augmentation de la population fongique.

b) - Corticothérapie (23)

Elle induit une immunodépression par inhibition de la réaction inflammatoire et de l'immunité à médiation cellulaire.

c) - Psychotique

Les neuroleptiques ont été accusés d'augmenter le muguet par une augmentation de la sécheresse buccale.

d) - Chimiothérapie

Les antimétabolites diminuent le nombre de polynucléaires neutrophiles, interférant aussi avec le système du complément ayant pour corollaire une diminution de la fonction opsonine (39).

e) - Radiothérapie

Elle induit une immunodépression locale associée à une sécheresse buccale par destruction des glandes salivaires.

f) - Cathéters et sondes

Les cathéters intra-veineux, intra-péritonéaux sont sources de septicémie à Candida.

Le risque est d'autant plus élevé que le cathéter est resté longtemps en place.

L'alimentation parentérale serait un facteur aggravant (9, 45).

g) - Toxicomanie (4)

L'usage illicite de drogues par voie intra-veineuse est une source de l'infection en raison du matériel servant aux injections (18), et à l'association d'une brèche cutanée, parfois aux produits injectés (drogue iranienne)(6).

h) - S.I.D.A. (27)

La contamination par le virus du SIDA entraîne un syndrome d'immuno-déficiences. Tous les germes opportunistes peuvent se multiplier ; parmi lesquels, nous retrouvons les levures saprophytes.

i) - Chirurgie

La chirurgie digestive, en cas de perforation du tractus intestinal, expose aux suppurations intra-abdominales à levures, et aux septicémies. De même, la chirurgie à cœur ouvert avec la pose de prothèse vasculaire expose à ce type de septicémie (rupture de la barrière cutanée, pose de matériel et réanimation post-opératoire).

j) - Traitements hormonaux

La pillule contraceptive à usage prolongée (supérieur à 1 an) à base d'oestrogène expose à la vaginite candidosique.

3 - CCL

Il faut souligner :

- Le rôle majeur de l'atteinte des systèmes de défense de l'organisme hôte par :

- des médicaments,
- la maladie
- la chirurgie digestive

favorisant ainsi la survenue de candidose profonde.

B - DIFFERENTS TABLEAUX CLINIQUES DE CANDIDOSES PROFONDES

Au cours des dernières années, la pathologie mycosique a pris de nouveaux aspects, se traduisant par des septicémies et des localisations viscérales.

1 - Septicémie

Dans des conditions favorisantes de la relation organisme-hôte, sous l'action de facteurs iatrogènes, le *Candida albicans* peut envahir l'organisme.

Tous les auteurs insistent sur la difficulté du diagnostic clinique en raison d'une séméiologie pauvre (63). On retrouve le plus souvent :

- Une fièvre de degrés variables, avec ou sans frisson, prolongée et insensible aux antibiotiques à large spectre,
- une altération rapide de l'état général,

- un collapsus cardio-vasculaire.

L'évolution se fait à bas bruit vers la dissémination métastatique pouvant donner des tableaux cliniques plus francs malgré l'absence d'hémocultures positives. La recherche de métastases septiques et la mise en évidence d'une porte d'entrée est essentielle au diagnostic.

2 - Métastases septiques

Lors de la dissémination à bas bruit, tous les organes peuvent être atteints.

Parmi eux, trois le sont préférentiellement : le coeur, l'oeil et le rein (17).

a) - Le coeur

L'endocardite candidosique est rarement primitive. Le point d'appel électif est représenté par une valvulopathie pré-existante, ou une prothèse valvulaire. La réapparition d'un souffle à l'auscultation devra attirer l'attention du clinicien. Cette endocardite (7) peut survenir après une endocardite bactérienne traitée, les végétations bactériennes favorisent l'attachement des levures. Des complications sont représentées par les perforations valvulaires, les abcès myocardiques, voire la péricardite (29). Les guérisons purement médicales sont exceptionnelles et un acte chirurgical est le plus souvent nécessaire. Le pronostic est mauvais et les embolies artérielles multiples sont à redouter.

b) - L'oeil

Les atteintes sont de type rétinite ou chorioretinite.

L'apparition d'une baisse de l'acuité visuelle avec un scotome central doit faire évoquer le diagnostic. La complication majeure à redouter est

l'endophtalmie (13) avec le risque de fonte purulente de l'oeil. L'origine hémotogène de l'atteinte sera évoquée devant une multifocalisation au fond d'oeil représentée par des tâches blanc-jaunâtres, qui sont en fait de véritables colonies de *Candida albicans*.

c) - L'appareil urinaire

L'atteinte rénale est quasi obligatoire.

Cette atteinte sera soupçonnée devant une levrurie importante, et hémocultures positives. Bien qu'une absence de pyurie et une levrurie faible n'élimine pas le diagnostic (85), tout l'arbre urinaire peut être atteint.

La pyélonéphrite est à redouter devant l'apparition de douleurs lombaires concomitantes avec des clochers thermiques. L'atteinte maximale sera réalisée par la nécrose de la papille.

Plus rarement sont concernés :

d) - SNC

Secondaire à une localisation métastatique avec apparitions de micro abcès cérébraux diffus (47) ou à une méningite (76) faisant suite à une intervention neurochirurgicale.

Le diagnostic est le plus souvent réalisé en post-mortem.

Quand il est fait à temps, le traitement médical suffit rarement (14, 55).

e) - Cutanés

Des éléments éruptifs maculo-papuleux disséminés sur l'ensemble du corps peuvent apparaître (72).

Chez les héroïnomanes, la localisation préférentielle reste le cuir chevelu (32).

Cette localisation est souvent concomitante de l'atteinte oculaire.

f) - Broncho-pulmonaire

Elle peut être d'origine endogène ou secondaire à une septicémie (88).

Tous les tableaux cliniques (53) peuvent se voir : de la bronchite à la pneumonie bilatérale correspondant à l'envahissement du Candida albicans aux deux champs pulmonaire (19).

g) - Digestive

- Oesophagite du tiers inférieur de diagnostic endoscopique nécessitant la biopsie et le prélèvement d'un enduit pseudomembraneux(20).

- La gastrite est à redouter. De plus il faut se méfier de l'envahissement pariétal au niveau de l'ulcère.

- Complications post-opératoires (42) : péritonites à évoquer devant toute perforation d'un organe creux, pancréatites, hépatites, cholécystites (11, 82).

h) - Autres formes

Ainsi ont été décrits :

- Atteinte ostéo-articulaire : arthrite sterno-costale (75), spondylodiscite,
- Syndrome oculo-articulaire : spondylodiscite et uvéite (12),
- Atteinte cutanée : folliculite (24).

Il n'y a pas de signes cliniques spécifiques mais plutôt une notion de terrain qui doit rester à l'esprit.

Toutes les circonstances déprimant l'activité candidocide favoriseront la dissémination de la levure (hémopathie, immunodépression acquise, chirurgie digestive, corticothérapie...).

III - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic de mycose (26) se fait :

- par la mise en évidence du parasite à partir du prélèvement, puis isolement et identification de l'agent causal.

- par le diagnostic indirect recherchant les anticorps ou les antigènes dans le sérum du patient.

A - DIAGNOSTIC DIRECT

1 - Prélèvements

Ils doivent être multiples et répétés. De plus, ils doivent être effectués avant tout traitement.

a) - Lésions muqueuses

Écouvillonnage de la lésion en passant 5 à 10 fois sur celle-ci. Deux écouvillons sont nécessaires : le premier servira à l'ensemencement et le deuxième à la réalisation d'un frottis sur lame.

b) Cutané

Les lésions humides ou suintantes seront prélevées avec un écouvillon. S'il y a un onyxis, il sera nécessaire de recueillir le pus au niveau du lit de l'ongle.

c) - Sang

Réalisation d'une hémoculture sur milieu de Sabouraud citrate.

d) - Cathéter

L'extrémité sera ensemencé au niveau d'un bouillon d'hémoculture ou directement sur un milieu de Sabouraud solide en vue d'une numération.

e) - Urines

Recueillir en tube ou flacon stérile et une numération sera réalisée.

f) - LCR et suppurations diverses

Recueillir en tube ou flacon stérile et ensemer au plus vite.

g) - Crachats

Recueillir en flacon stérile après avoir désinfecté la bouche avec un antiseptique.

h) - Biopsie

Partager le prélèvement en deux parties. L'une sera destinée à l'ensemencement et l'autre à l'anatomopathologiste.

Leurs bonnes réalisations conditionnent le résultat du laboratoire.

2 - Examen direct

L'examen direct entre lame et lamelle au microscope à partir de produits pathologiques permet la mise en évidence des éléments fongiques : une étape qui peut être importante.

En effet, elle permet de rechercher des levures rondes ou ovales, bourgeonnantes, et d'éventuels filaments mycéliens. Ce résultat est obtenu en quelques minutes et peut être transmis en cas d'urgence au clinicien. Une coloration de gram mettra en évidence des levures rondes gram positif.

Les liquides de suppuration : une recherche de cryptocoque peut être réalisée.

Dans une goutte d'encre de Chine diluée au tiers, on mettra en évidence

une levure ronde ou ovale limitées par une membrane nette, entourées d'une capsule caractéristique.

3 - Isolement des levures

Les différents produits pathologiques sontensemencés sur trois milieux :

- Sabouraud gélose sans antibiotique,
- Sabouraud gélose avec chloramphénicol ou gentamycine permettant d'éliminer les bactéries saprophytes,
- Sabouraud gélose avec antibiotique et actidione permettant d'éliminer les champignons saprophytes. Les levures cutanées sont sensibles à l'actidione.

Le Candida pousse sur tous les milieux usuels ainsi que sur les milieux utilisés en bactériologie. La culture est obtenue en 24 à 48 Heures à 30-37°C. Il apparaît des colonies blanches, lisses, bombées.

4 - Identification de la levure

L'identification sera réalisée à partir d'une colonie isolée sur milieu Sabouraud,

a) - Morphologie

- Culture : colonie blanche, crémeuse, lisse.
- Microscope : cellule de 2 à 4 μ de forme ovulaire, sans capsule et pouvant bourgeonner.
- Diagnostic de genre sur milieu pauvre RAT, PCB : filamentation de Candida albicans.

b) - Physiologie

Deux tests permettent de caractériser *Candida albicans* :

Test de blastese en sérum humain : production de tubes germinatifs caractéristiques de *Candida albicans* à 98 %.

L'observation se fait après trois heures d'incubation à 37°C.

Chlamydosporulation sur PCB (pomme de terre, carotte, bile) : production de chlamydo-spores caractéristique de *Candida albicans*.

c) - Biochimie

D'autres caractères biochimiques déterminent *Candida albicans* :

- recherche d'une uréase : incubation trois heures dans un milieu urée. Le virage au rouge est caractéristique du cryptocoque.

- auxanogramme : étude de l'utilisation des sucres,
- zymogramme : étude du pouvoir fermentaire des sucres,
- sensibilité à l'actidione,
- réduction du tétrazolium.

d) - Résultats

Pour *Candida albicans*, nous retrouvons :

- blastese +
 - urée -
- } 3 heures à 37°C

- chlamydosporulation +
- réduction du tétrazolium -
- résistance à l'actidione.

SCHEMA D'IDENTIFICATION DE CANDIDA ALBICANS

Examen direct :

Présence et abondance de levures et de filaments mycéliens

Isolement : Ensemencement sur gélose Sabouraud +/- actidione +/- chloramphénicol.

Incubation 24-48 H : colonies crémeuses, blanches, lisses.

Identification
diagnostique de genre : levure + mycélium ; pseudomycelium

Candida albicans

Test de Blastese

Souche à tester et à ensemencer dans du sérum humain.
incubation 3 H à 37 °C :
Tubes germinatifs.

Chlamydosporulation

Milieu PCB 24 à 48 H après apparition de chlamydospore

Autres espèces

Test à urée

auxanogramme
zymogramme

Réduction du
Tétrazolium

Résistance à
l'Actidione

- auxanogramme :

- . glucose +
- . maltose +
- . saccharose +
- . galactose +

- zynogramme :

- . glucose +
- . maltose +
- . saccharose +/-
- . galactose +

5 - Signification pathologique du Candida.

Il faut garder à l'esprit que l'isolement et l'identification de *Candida albicans* n'a pas toujours une signification pathologique. Plusieurs critères vont entrer en jeu :

- **Présence de levures à l'examen direct,**
- **nombre de colonies isolées en primoculture,**
- **origine du prélèvement :**

- . au niveau des muqueuses : seules les formes bourgeonnantes en quantité abondante ont une valeur pathologique,
- . au niveau de la peau,
- . au niveau des liquides habituellement stériles (LCR, Sang, Liquides pleuraux...), biopsies : le champignon isolé est toujours pathogène.

Plusieurs équipes ont essayé d'évaluer la signification pathologique de l'isolement. Ainsi :

- dans les urines :

Candidurie et leucocyturie sont des éléments de suspicion.

Pour Goldberg (40) : 10 000 à 15 000 Candida/ml dans les urines est en faveur d'une candidose profonde.

La présence de Candida dans les urines aurait trois significations :

- saprophytisme,
- contamination,
- infection.

- dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire :

La présence de filaments mycéliens dans le produit du lavage ne permet pas d'affirmer le rôle pathogène du Candida isolé. Il faut tenir compte de :

- l'abondance des levures,
- la présence de pseudomycélium,
- du nombre de colonies par culture,
- de la répétition de la positivité des cultures à plusieurs examens.

- Dans les hémocultures :

Le diagnostic de Candidose profonde est assuré par une hémoculture isolée pour Gentry et coll (38).

Au contraire, pour Meckstroth, de Gregorio (20), Abb (1) et Burnie (15), il faut au moins deux hémocultures positives à 24 Heures d'intervalle et prélevées à deux endroits différents.

- Dans les prélèvements de plaie, de liquide de drainage en rapport avec le tractus digestif.

Pour Guérin (42), les péritonites purulentes vraies sont dues le plus souvent à une perforation d'organe creux, associée dans quelques cas à une infection généralisée à Candida.

Les contaminations fongiques du péritoine, isolées, sans lésion péritonéale inflammatoire (43), sont vues en cas d'ascite infectée ou de surinfection de dialyse péritonéale.

La découverte de Candida albicans dans du liquide de drainage ou d'abcès péritonéal chez un immunodéprimé doit être traité par voie générale.

Myerowitz et coll, Abb et coll retiennent comme critère de candidose profonde les prélèvements effectués pendant ou après une intervention chirurgicale sur le tube digestif.

- prélèvement de cathéter

Les cathéters mis en place dans les gros vaisseaux sont une source indiscutable de candidose profonde.

Candida albicans sera retenu comme agent pathogène si on retrouve ce germe dans une hémoculture.

6 - Conclusion

Le diagnostic biologique de candidose profonde se fera sur :

- deux hémocultures positives à 24 heures d'intervalle prélevées à deux endroits différents,

- présence de Candida dans des cavités closes où il n'y a pas de Candida (LCR, plèvre, articulations),

- biopsie montrant à l'examen anatomopathologique l'association de levures bourgeonnantes et de filaments,

- examen post-mortem.

B - DIAGNOSTIC INDIRECT

La mise en évidence de la levure par culture n'est pas toujours possible.

Le diagnostic sérologique se révélera indispensable.

I - Structure antigénique du Candida

a) - Composition de la paroi

L'étude de la structure de la paroi présente un grand intérêt. Elle rend compte du classement des levures en sérotypes biochimiques. Elle explique les phénomènes d'adhérence jouant un rôle majeur dans la pathogénicité. Certains antigènes pariétaux semblent directement impliqués dans les phénomènes de virulence (63). Les résidus de mannane interviendraient dans ces phénomènes d'adhérence, faute de quoi la levure serait éliminée directement dans les selles par le peristaltisme et le flux continu intestinal.

En microscopie électronique, on retrouve trois couches principales :

- **Partie externe** : protéines et mannane,
- **partie moyenne** : glucane amorphe,
- **partie interne** : glucane alcali insoluble + chitine responsable du

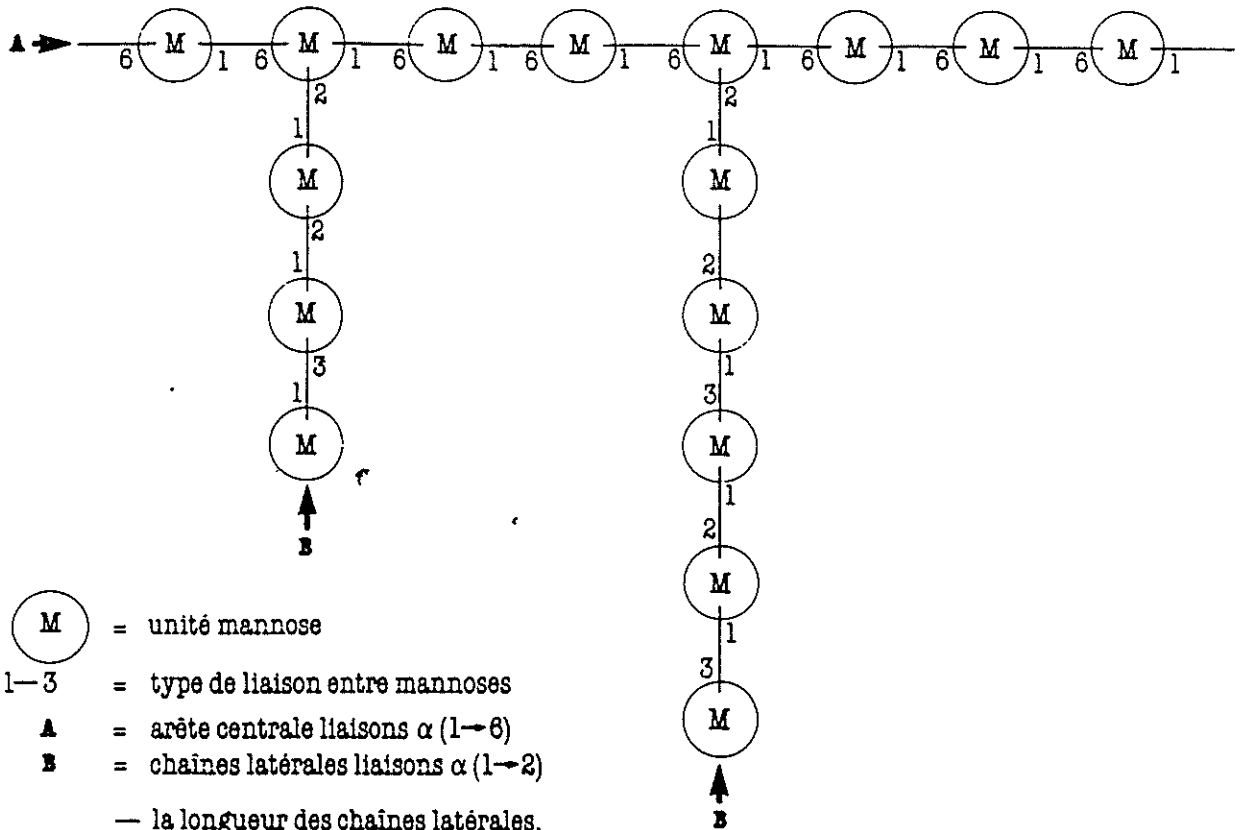
squelette de *Candida albicans*.

Polysaccharides

* La fraction mannane représente 40 % de la paroi de *Candida albicans*. Ce sont des polymères d'unité D-mannopyrannose dont l'organisation comporte :

- un squelette central linéaire d'unités réunis par des ponts

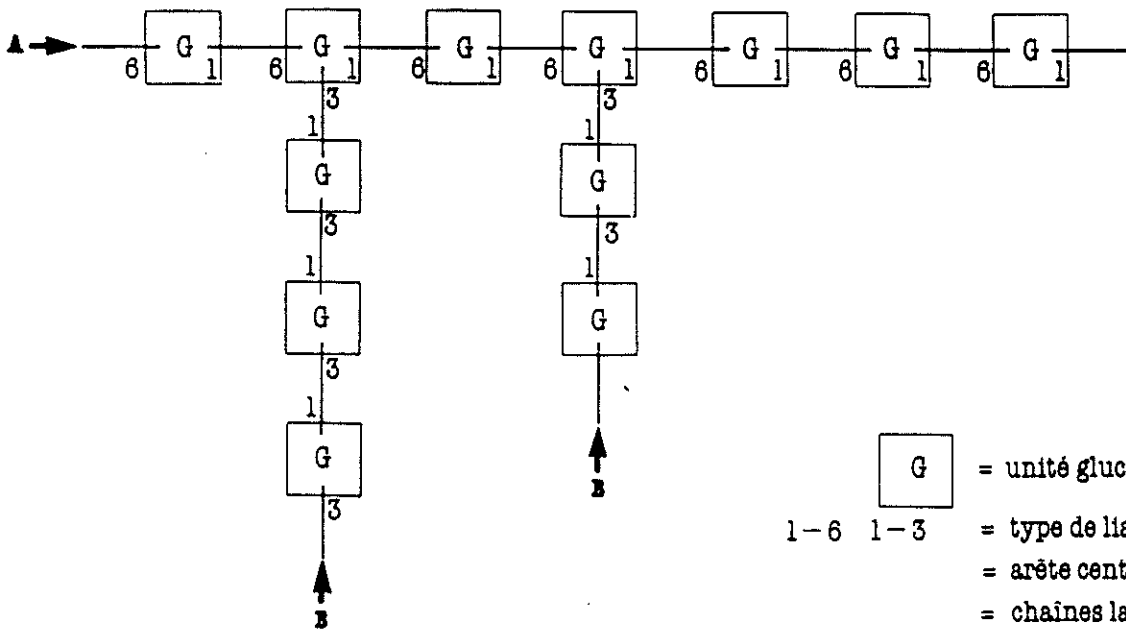
REPRÉSENTATION SCHEMATIQUE DU MANNANE DE C. ALBICANS



(M) = unité mannose
 1-6 1-2 1-3 = type de liaison entre mannoses
 A = arête centrale liaisons $\alpha(1 \rightarrow 6)$
 B = chaînes latérales liaisons $\alpha(1 \rightarrow 2)$

— la longueur des chaînes latérales, les proportions de liaisons $\alpha(1 \rightarrow 2)$ $\alpha(1 \rightarrow 3)$ sont probablement le support de la spécificité antigénique.
 — la disposition générale des chaînes latérales semble plus proche du type "sapin" que du types "peigne".

REPRÉSENTATION SCHEMATIQUE DU GLUCANE DE C. ALBICANS



(G) = unité glucose
 1-6 1-3 = type de liaison entre glucoses
 A = arête centrale liaisons $\beta(1 \rightarrow 6)$
 B = chaînes latérales liaisons $\beta(1 \rightarrow 3)$

D'après : Diagnostic Biologique des candidoses.
Laboratoire Pasteur

alpha 1-6,

- des chaînes latérales courtes de mannose branchées sur ce squelette central avec des liaisons alpha 1-2 et parfois alpha 1-3.

Le degré de polymérisation et la nature des ponts varient selon les espèces. La comparaison des mannoses extraits des sérotypes A et B des *Candida albicans* montrent des différences. Le mannose du sérotype A présente des chaînes latérales plus longues que celles du sérotype B. Les principaux déterminants antigéniques sont :

- la longueur des chaînes latérales,
- la situation des liaisons alpha 1-3,
- la substitution avec des phosphodiester.

* La fraction glucanne représente l'autre polysaccharide pariétal de *Candida albicans* (environ 50 %). C'est le constituant essentiel du squelette microfibrillaire pariétal. C'est une ossature centrale d'unité de types glycopyrannose reliés par des liaisons bêta 1-6 et probablement bêta 1-3. Tous ces sucres sont de type pyrannose. Divers procédés d'extraction montrent que les glucanes sont associés à des protéines dans la fraction alcalino insoluble et à des mannoprotéines dans la fraction alcalino soluble. Le glucane est un puissant stimulateur du système réticulo endothélial induisant une intense prolifération et une activation des macrophages.

Chitine

C'est un polymère d'unité N-acetyl-D-glucosamine relié par des liaisons bêta 1-4. Sa structure fibrillaire participe au squelette cellulaire.

Protéines

6 à 10 % de la paroi. Elles jouent un rôle dans le branchement pour les unités de N-acétyl-D-glucosamine (par asparagine) ou par le mannose (serine, threonine).

Lipides

Extraits par les solvants, représentent 5 % environ de la paroi. Leur rôle est inconnu encore.

b) - Antigène cytoplasmique

Encore appelés antigènes somatiques.

Ils sont obtenus par broyage de levures.

Beaucoup d'équipes ont travaillé sur ce sujet. Matthews et coll (54) obtiennent par immunoelectrophorèse bidimensionnelle un antigène particulièrement intéressant correspondant à la bande de 47 Kd. Cette fraction serait la plus spécifique du *Candida albicans* parmi les 78 fractions retrouvées.

c) - Antigènes de produits sécrétés et excrétés

Ce sont des antigènes métaboliques récupérés après avoir mis en culture le champignon. Ils sont recueillis par centrifugation du milieu, au niveau du surnageant. La nature biochimique de certains de ces antigènes a été précisée :

- Arabinitol (Eng 1981) (30),
- mannose et isomères (Goullier 1976),
- enzymes protéiques.

Ces antigènes ont été séparés par chromatographie gazeuse. Certains auteurs ont essayé de pratiquer des tests d'agglutinations à partir de ces antigènes. En injectant à des lapins de l'arabinitol, ils arrivaient à obtenir des

anticorps monoclonaux anti-arabinitol. Ceux-ci fixés à des particules de latex ont été utilisés pour la recherche d'antigène de *Candida* chez les sujets à risque de candidose profonde.

d) - Conclusion

A partir des différents constituants, la détection des anticorps circulants est réalisée grâce :

- à des antigènes figurés ou totaux : ce sont des blastopores de *Candida albicans*,

- à des antigènes solubles :

- . antigène de paroi : mannane,
- . antigène cytoplasmique.

Quant à la détection des antigènes circulants, les anticorps ont été produits à partir des mannanes ou des antigènes cytoplasmiques. Cette détection fait l'objet de notre étude, et les deux tests seront décrits plus loin.

2 - Techniques détectant les anticorps

Les foyers mycosiques profonds échappent souvent aux recherches mycologiques. Devant le peu de signes cliniques spécifiques, le recours aux méthodes sérologiques s'avère indispensable (52).

a) - Technique de précipitation en gélose

- Double immunofluorescence : OUTCHERLONY

Au sein d'une gélose, des puits à l'emporte pièce sont pratiqués. On dépose au sein d'un puit le sérum du malade et au niveau du puit voisin l'antigène. Nous utilisons les antigènes somatiques et métaboliques de *Candida albicans*.

S'il y a des anticorps anti candida, ceux-ci vont migrer au sein de la gélose. La rencontre antigène-anticorps va entraîner la formation d'arcs de précipitation.

S'il n'y a pas d'anticorps anti Candida, il n'y aura pas d'arc de précipitation.

- Immunoélectrophorèse :

la migration de l'antigène au sein de la gélose dans un même temps est accélérée par l'application d'un courant électrique (49).

Les anticorps mis en évidence par diffusion en deux temps sont des précipitines. Le nombre d'arcs de précipitation antigène-anticorps ainsi retrouvés va intervenir dans l'interprétation des résultats. Il est positif quand nous retrouvons au moins deux arcs de précipitation.

b) - Immunofluorescence indirecte

Par cette technique, des antigènes figurés de Candida albicans sont utilisés. A partir des suspensions lavées de Candida albicans issus d'une culture de 24 Heures, nous les fixons sous forme de levures sur des lames.

Après avoir mis en contact le sérum du patient avec les antigènes figurés, les complexes antigène-anticorps seront révélés grâce à une anti-globuline humaine liée à l'isothiocyanate de fluoresceine.

Taux de positivité supérieur ou égal à 1/160.

c) - Hémagglutination passive

Les antigènes de Candida albicans sont extraits par broyage et fixés à la surface de globule rouge de mouton. On va rechercher une hémagglutination à

différentes dilutions en vue d'un titrage de l'anticorps (77).

Taux de positivité quand il est supérieur ou égal à 1/160.

d) - Autres techniques

Elles relèvent de la recherche et ne sont pas utilisées en routine (74). Ainsi, plusieurs techniques ont été mises au point par différentes équipes. Il faut savoir qu'elles sont longues à réaliser et onéreuse.

- ELISA

- . soit l'antigène est fixé dans les puits de la plaque (73),
- . soit des fractions de mannane, sont fixées au niveau du puit (57). Ce test est difficile à réaliser en routine (57).

- RIA

Mise en contact du sérum étudié avec un antisérum contenant des anticorps couplés à un composé radioactif. La mesure de la radioactivité permet de quantifier le taux d'Ag dans le sérum.

- Chromatographie gazeuse

Dosage de l'arabinitol (8).

- Western blot

Mise en évidence d'anticorps dirigés contre la protéine de 47 Kd (60).

e) - Conclusion

Un résultat sérologique, quel qu'il soit en matière de candidose, sera interprété en fonction du contexte clinique.

Il faut connaître le problème des faux positifs où des anticorps peuvent être décelés sans infection authentique :

- brûlures étendues,
- chirurgie cardiaque,

- endocardites bactériennes,
- candidose vésicale sur sonde à demeure,
- héroïnomanes,
- parasitisme digestif intense et prolongé.

A l'inverse, des anticorps peuvent ne pas être détectés et réaliser ainsi des faux négatifs :

- immunodéprimé par sa maladie ou par la thérapeutique (33),
- formation de complexes immuns qui consomment les anticorps au sein du tissu infecté et masquent ainsi les sites anticorps,
- mauvais répondeur anticorps,
- prélèvement trop précoce.

Dans le dosage des anticorps, il faut réaliser au moins deux techniques différentes. Au laboratoire, nous utilisons deux techniques de précipitation et une technique immunofluorescence indirecte.

3 - Détection des antigènes circulants

Dans les candidoses profondes, la clinique est souvent peu explicite.

La culture des différents prélèvements peut rester négative et la sérologie présente aussi des difficultés d'interprétation.

Ainsi, pour palier au problème du diagnostic de candidose profonde, et devant l'urgence thérapeutique, la détection de l'antigène circulant de *Candida* a été préconisée (78). Cette recherche d'antigène nous fait gagner de 3 à 5 jours ; en effet, il faut environ trois jours pour isoler et identifier la levure et la recherche d'anticorps nécessite de 3 à 5 jours selon les techniques.

Les équipes de recherche ont été bloquées dans la préparation d'un système de référence afin de détecter l'antigène de *Candida* (79). Pour détecter l'antigène dans le sérum du patient il a fallu produire un anticorps spécifique du

Candida albicans. C'est ainsi que plusieurs types d'anticorps ont été produits :

- anticorps anti protéine : Candtect,
- anticorps anti arabinitol (50),
- anticorps anti Prot. 47 Kd (3°),
- anticorps anti mannane (21).

Mis à part les deux techniques Cand-tec (Laboratoire RANCO), et Pastorex (Diagnostic Pasteur) de pratique facile et réalisables en routine, les autres techniques sont difficiles à réaliser et nécessitent un appareillage important.

La détection de l'antigène circulant de Candida a été inclu dans une étude en étroite collaboration avec les soins intensifs du service de Chirurgie B.

IV - ETUDE PERSONNELLE

A - INTRODUCTION

Le but de notre étude a été la recherche et le diagnostic de candidose profonde chez les malades hospitalisés dans l'unité de soins intensifs d'un service de chirurgie digestive.

L'étude est réalisée sur une période de quatre mois, de décembre 88 à mars 1989. Ainsi, tout patient entrant dans le secteur de soins intensifs est inclus dans cette étude.

364 prélèvements sont recueillis, provenant de 70 patients :

- 49 hommes,
- 21 femmes,

âge moyen 63,6 ans (22 à 90 ans).

B - MATERIEL ET METHODES

1 - Protocole utilisé

Tout est mis en oeuvre pour retrouver des candidoses profondes et le protocole suivant est suivi :

J1 J7 J14 J21 J28 :

- Prélèvements périphériques multiples,
- recherche de l'antigénémie,
- dosage des anticorps.

J4 J10 J17 J24 J30 :

- Recherche de l'antigénémie.

L'antigénémie est dosée deux fois par semaine, et, selon la durée de l'hospitalisation au niveau des soins intensifs, de 3 à 10 fois (moyenne 5,6).

2 - Population étudiée

Voir tableau.

3 - Examens biologiques

Prélèvements périphériques multiples

- sang (hémoculture sur milieu coeur-cervelle),
- urines,
- crachats après rinçage de la bouche à l'eau distillée,
- liquide de lavage broncho-alvéolaire,
- selles,
- muqueuses,
- liquide de drainage.

Tous ces prélèvements étaient pratiqués une fois par semaine et plus si cela s'avérait nécessaire.

Dosage des anticorps

Deux techniques différentes sont utilisés :

- immunoprécipitation : double immunodiffusion radiale d'Outcherlony-IEP,
- immunofluorescence indirecte.

Recherche de l'antigénémie

Dans notre étude, le Cand-tec est utilisé en premier. Les sérums sont congelés à -80°C ; nous les avons repris afin de détecter l'antigène Candida par la technique Pastorex huit mois plus tard.

TABLEAU RECAPITULATIF DES PATHOLOGIES

| | | HOMMES | FEMMES |
|--|----|--------|--------|
| Non opéré | 7 | 7 | 0 |
| Oesophagectomie totale ou partielle | 10 | 7 | 3 |
| Gastrectomie | 4 | 2 | 2 |
| Résection colique | 12 | 9 | 3 |
| Cholecystectomie | 8 | 3 | 5 |
| Hépatectomie | 5 | 4 | 1 |
| Eventration | 6 | 3 | 3 |
| Pancréatectomie (kystectomie) | 3 | 3 | 0 |
| Appendicectomie | 4 | 4 | 0 |
| Greffe hépatique | 1 | 0 | 1 |
| Autres* | 10 | 7 | 3 |

* Cathéter sur la veine porte ; obstruction hernière ; anastomose mesentérico cave ; colostomie partielle ; résection de fistule du grêle ; laparotomie exploratrice ; lombotomie de drainage ; splénectomie ; continuité colique.

Deux techniques sont commercialisées :

- CAND-TEC (Laboratoire RAMCO) (37).

Ce sont des particules de latex de taille uniforme recouvertes d'anticorps spécifique anti candida albicans de lapin. Cet anticorps est dirigé contre un antigène cytoplasmique de Candida.

Le coffret comprend :

- . le composant réactif constitué de particules de latex sensibilisées à diluer en tampon glycine pH 8,4 et contenant 0,1 % d'azide de sodium.
- . un diluant pour les sérums à tester constitué par de la glycine tamponnée en sérum physiologique, pH 9,5 et contenant 0,1 % d'azide de sodium et un agent chelateur.
- . Un contrôle positif : sérum lyophilisé de lapin contenant l'antigène Candida albicans,
- . un contrôle négatif : sérum lyophilisé de lapin ne contenant pas d'antigène de Candida albicans.

Les réactifs se conservent à + 2°C, + 8°C. Avant d'utiliser le coffret, il convient d'amener les réactifs à température ambiante.

Sur une plaque à fond noir, sont réalisées les réactions d'agglutination des sérums suspects, du témoin positif et négatif. Si le témoin positif n'agglutine pas ou si le témoin négatif agglutine, les réactions sont ininterprétables.

. Prendre 20 µl de sérum et 20 µl de suspension latex après agitation vigoureuse avec un tips : on posera la plaque sur un agitateur horizontal à la vitesse de 140 tours/mn pendant 10 minutes. La lecture est faite immédiatement après l'agitation. Si le sérum du patient est positif, il conviendra de réaliser des dilutions de 1/2 en 1/2 et de recommencer la manipulation pour apprécier le titre de positivité.

L'antigène recherché par ce test est thermosensible. Il ne faut pas chauffer les sérums car l'antigène est stable à température ambiante. Les sérums ayant le facteur rhumatoïde donnent des agglutinations non spécifiques.

Il faut se rappeler qu'une réaction négative n'exclut pas la possibilité d'une infection systémique à *Candida albicans*. Le taux de positivité retenu dans notre étude est supérieur ou égal à 1/4.

- PASTOREX (Diagnostic Pasteur)(57)

Ce sont des particules de latex de taille uniforme recouvertes d'un anticorps monoclonal anti mannane. Cet anticorps est dirigé contre un constituant de la paroi du *Candida*.

Le coffret comprend :

- des particules de latex sensibilisées, à diluer dans le tampon glycéринé,
- un témoin positif : antigène de mannane purifié à partir de la paroi de *Candida albicans* (concentration : 20 mg/l),
- un tampon glycine pH 8,2
- un réactif de traitement du sérum.

Le coffret se conserve à +2°C, +8°C.

Un traitement du sérum s'avère nécessaire avant de réaliser le test.

Pipeter 300 µl de sérum, rajouter 100 µl de réactif de traitement, homogénéiser le tout de façon rigoureuse. Placer l'ensemble au bain marie à 100°C pendant 3 minutes, puis centrifuger à 10 000 g pendant 10 minute. Le surnageant sera testé avec les particules de latex sensibilité.

Mélanger 40 µl de surnageant et 10 µl de latex avec un bâtonnet, agitation de la carte à fond noir pendant 10 minutes à 160 tours/minute.

Si le test est positif, il faut reprendre le sérum et le diluer avec le

CAND-TEC

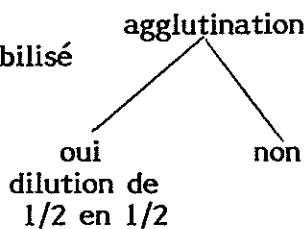
Tube sec

CENTRIFUGATION

SERUM EST PRELEVE

20 µl sérum

20 µl latex sensibilisé



PASTOREX

Tube sec

CENTRIFUGATION

SERUM SUSPECT

TRAITEMENT

a) 300 µl sérum
100 µl réactif de traitement } homogenéisation

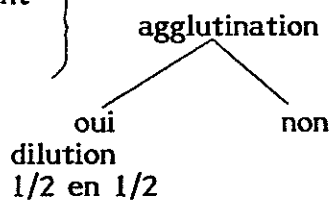
b) Chauffage 100° pendant 3 minutes

c) Centrifugation

SURNAGEANT

400 µl surnageant

10 µl latex



tampon glycine.

Le problème réside dans le pipetage du surnageant qui est parfois difficile à obtenir. La difficulté du test tient à la quantité très faible de mannane circulant, de l'ordre du nannogramme. Un test négatif n'exclut pas le diagnostic de candidose disséminée compte tenu du caractère transitoire de l'antigénémie.

Le taux de positivité retenu dans notre étude est de 1/4.

4 - Conclusion

La recherche de l'antigénémie est immédiate, dans l'heure qui suit nous donnons le résultat, ce qui contraste avec le temps nécessaire pour la culture et l'identification du parasite (environ 3 jours) ou le dosage des anticorps (3 jours en moyenne).

Cette étude a tenté de déterminer l'intérêt de la recherche systématique de l'antigénémie candidosique dans le diagnostic des candidoses profondes par ces deux techniques.

C - RESULTATS

Les patients de cette étude ont été séparés en deux groupes. La constitution de ceux-ci a été réalisé sur l'ensemble du dossier du patient par les anesthésistes réanimateurs du service de chirurgie B n'ayant pas participé à l'étude.

Groupe 1 : 56 patients (Tableau)

- pas de fièvre prolongée sous antibiothérapie,
- culture des différents prélèvements négatifs,
- dosage de l'anticorps négatif,

| PATHOLOGIE | SEXE | AGE | CAND-TEC | PASTOREX | TRAITEMENT |
|-----------------------------------|------|-----|----------|----------|--------------------------------|
| 1 : Greffe hépatique | F | 32 | 0 | 0 | Triflucan J1 à J24 |
| 2 : Désobstruction hernière | M | 82 | 4 | 0 | Triflucan J2 à J21 |
| 3 : Gastrectomie | M | 78 | 2 | 2 | Nizoral Ancotyl J5 à J25 |
| 4 : Gastrectomie | M | 67 | 1 | 1 | Nizoral J1 à J20 |
| 5 : Laparotomie | M | 85 | 3 | 3 | Triflucan J7 à J28 |
| 6 : Appendicectomie + drainage | M | 73 | 1 | 1 | Nizoral J1 à J20 |
| 7 : Hémicolectomie | M | 63 | 1 | 1 | Nizoral Ancotyl J1 à J17 |
| 8 : Eventration | M | 63 | 3 | 3 | Nizoral J8 à J30 |

Nous avons réalisé les courbes d'antigénémie avec le moment du traitement antifongique.

- recherche de l'antigénémie parfois positive.

Dans ce groupe, 265 prélèvements ont été effectués :

- . 39 ont été positifs avec le Cand-tec,
- . 31 avec le Pastorex.

Le tableau suivant nous indique le nombre de prélèvements positifs et le nombre de patients ayant cet antigénémie, tout en comparant les deux tests.

Dans ce groupe, 38 patients ont un Cand-tec négatif et 41 patients ont un Pastorex négatif.

Le Candtec s'est avéré positif 39 fois réparti comme suit :

- 1 fois chez 8 patients,
- 2 fois chez 5 patients,
- 3 fois chez 2 patients,
- 4 fois chez 2 patients,
- 7 fois chez 1 patient.

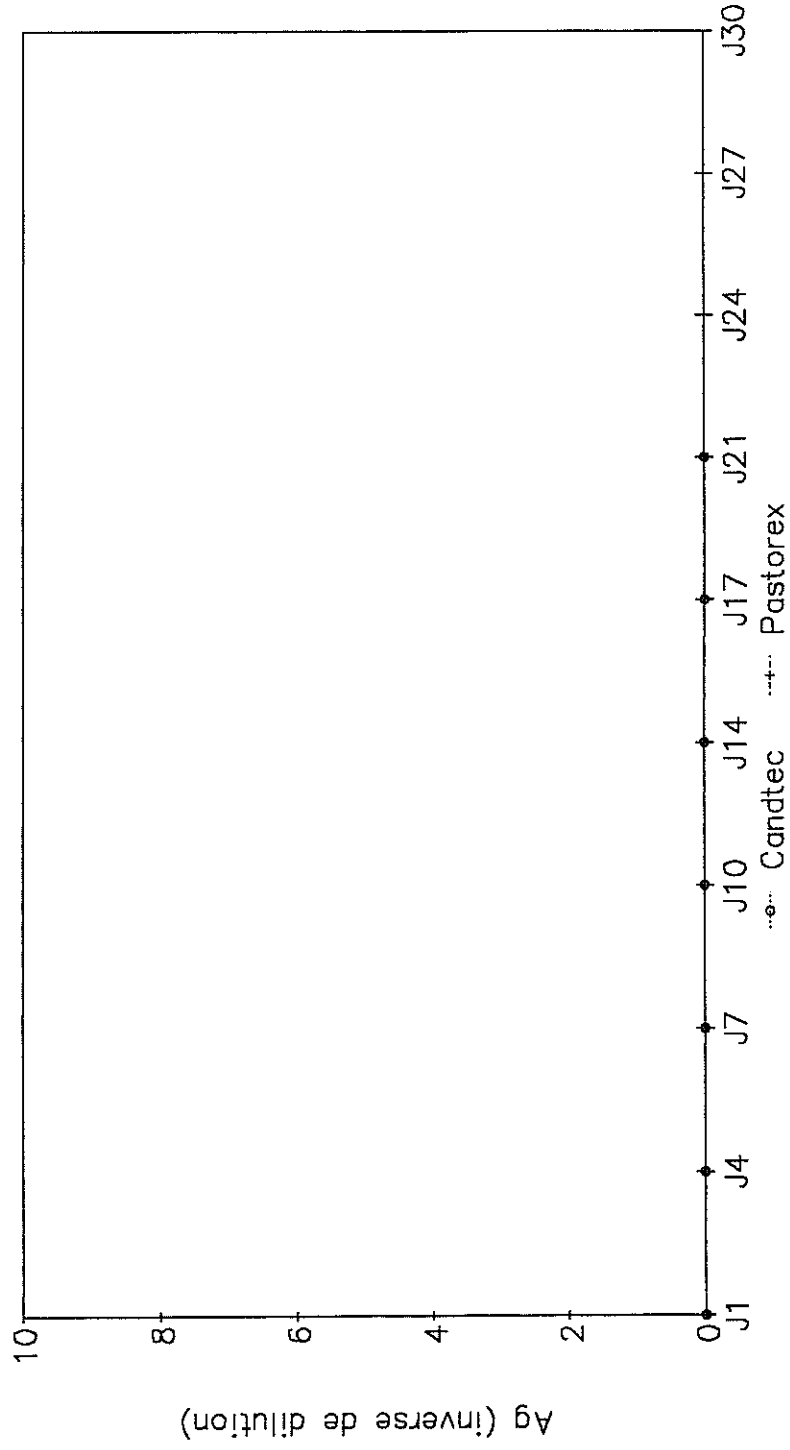
Le Pastorex s'est avéré positif 31 fois, réparties comme suit :

- 1 fois chez 5 patients,
- 2 fois chez 4 patients,
- 3 fois chez 6 patients.

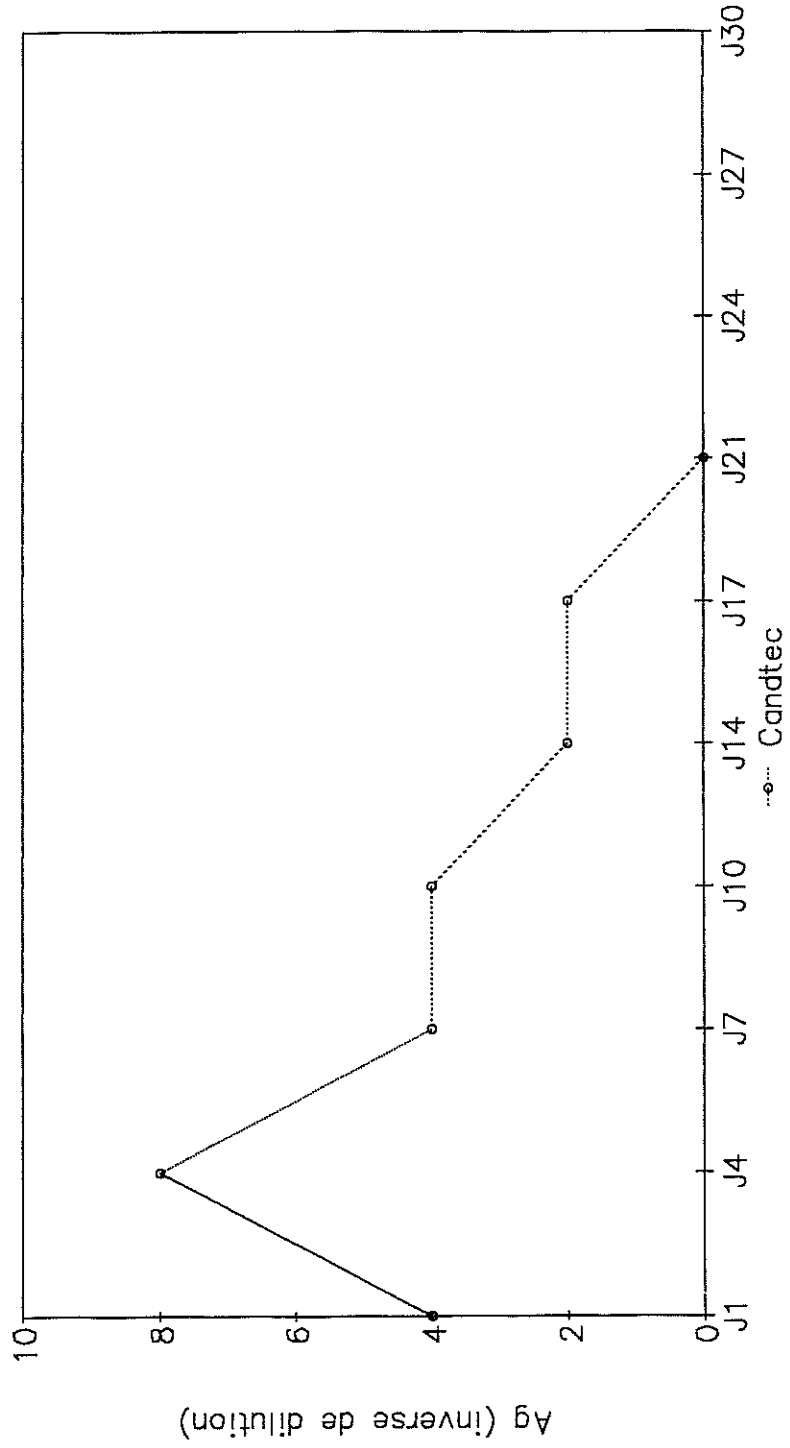
Chez le patient où nous avons retrouvé 7 fois le Cand-tec positif à la dilution 1/4, nous avons retrouvé un facteur rhumatoïde positif au 1/320.

D'après les travaux de Price et Gentry (71), le facteur rhumatoïde positif à des taux compris entre 80 et 1280 entraîne des faux positifs. Ces auteurs préconisent le traitement du sérum avec 1,5 % EDTA qui chélatent les ions et dissocie les complexes moléculaires du complément. De plus le traitement du

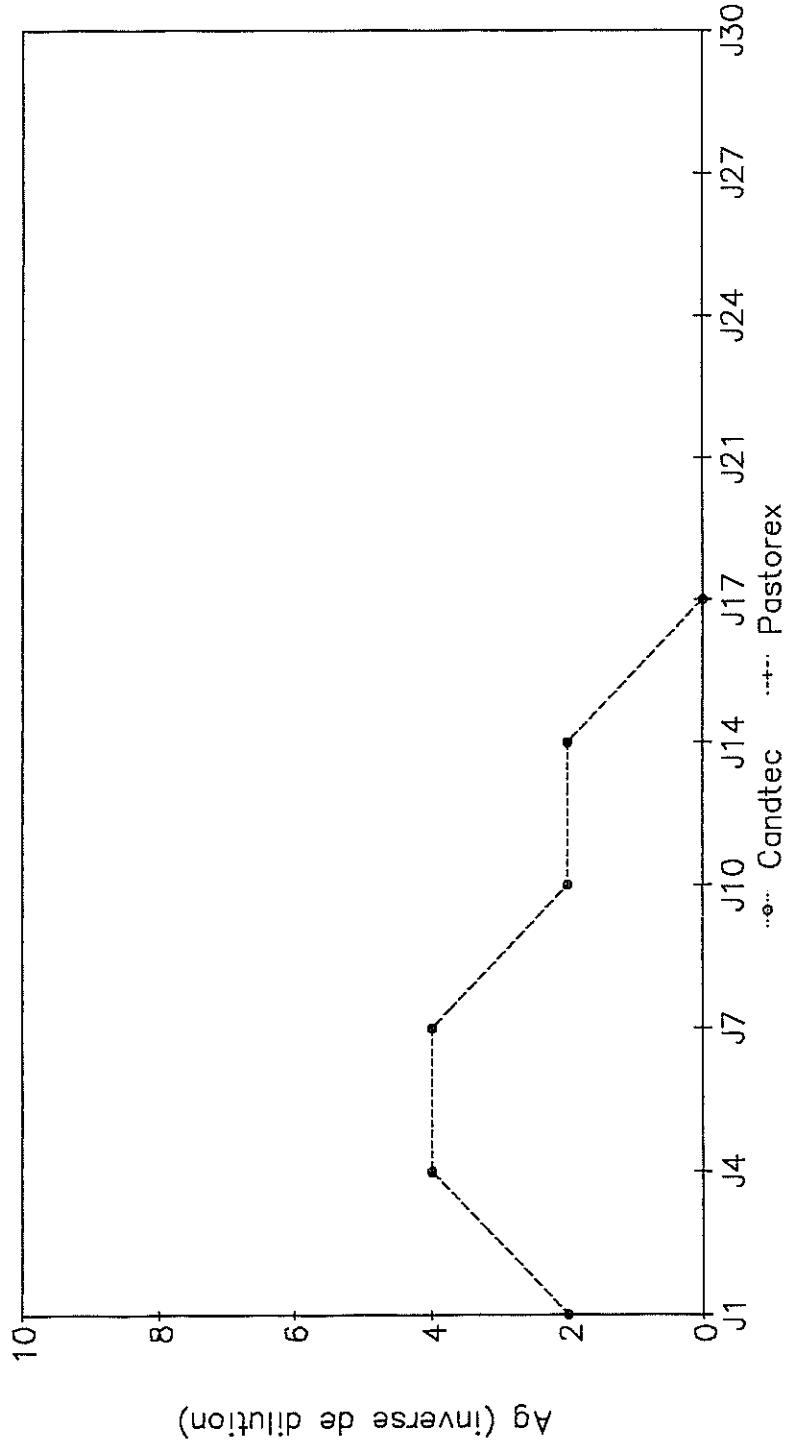
MALADE 1
F, 32 ans, greffe hépatique



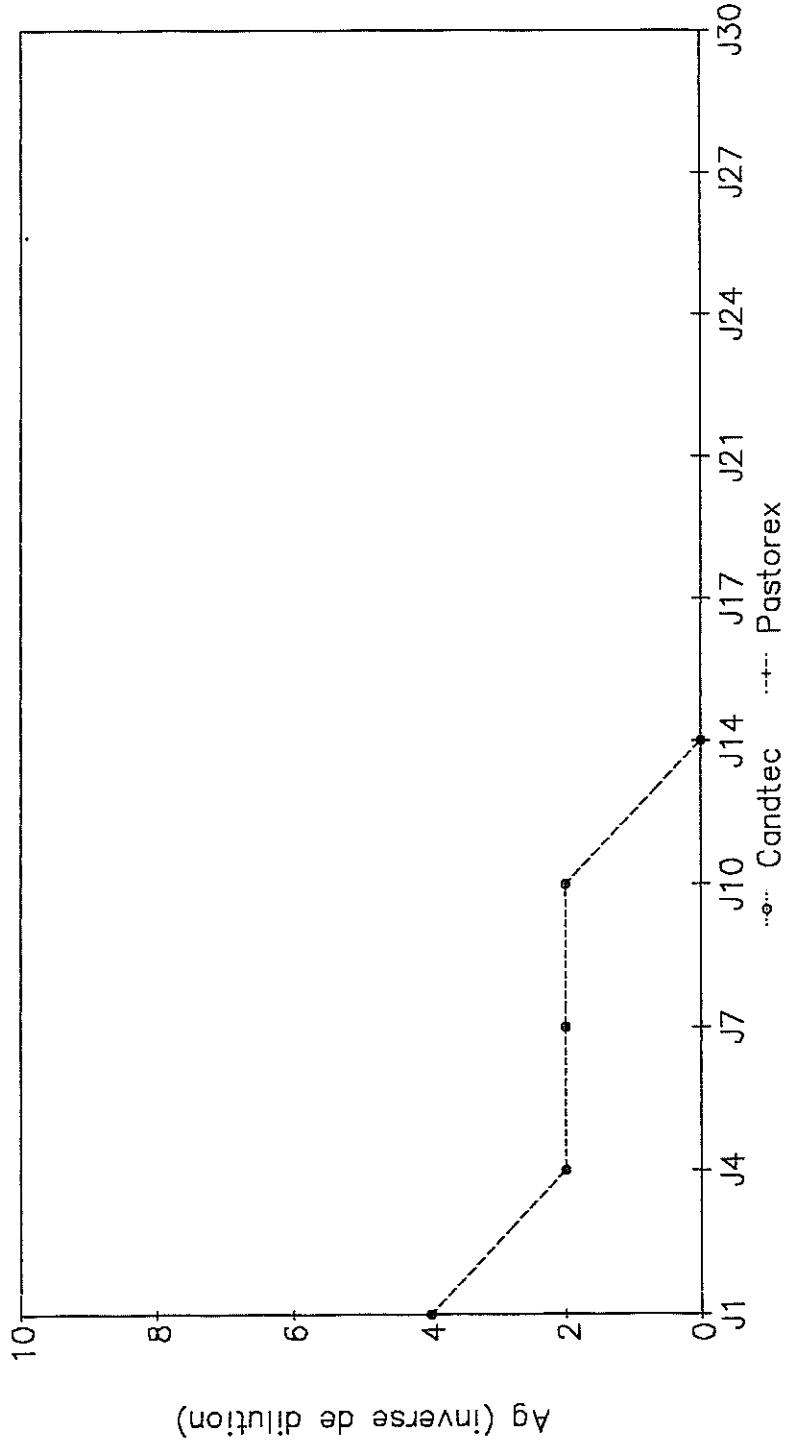
MALADE 2
H, 82 ans, Désobstruction hernière



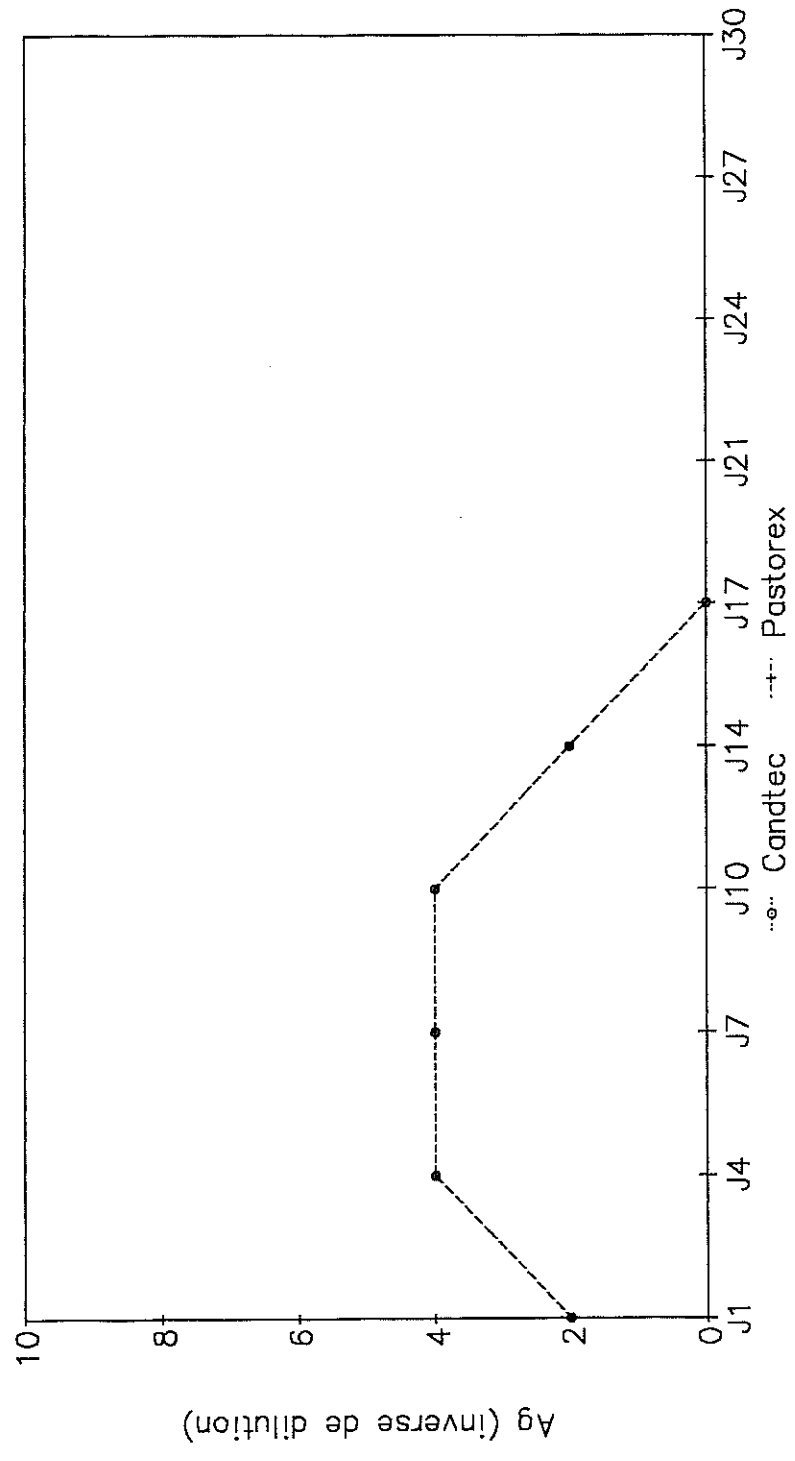
MALADE 3
H, 78 ans, Gastrectomie



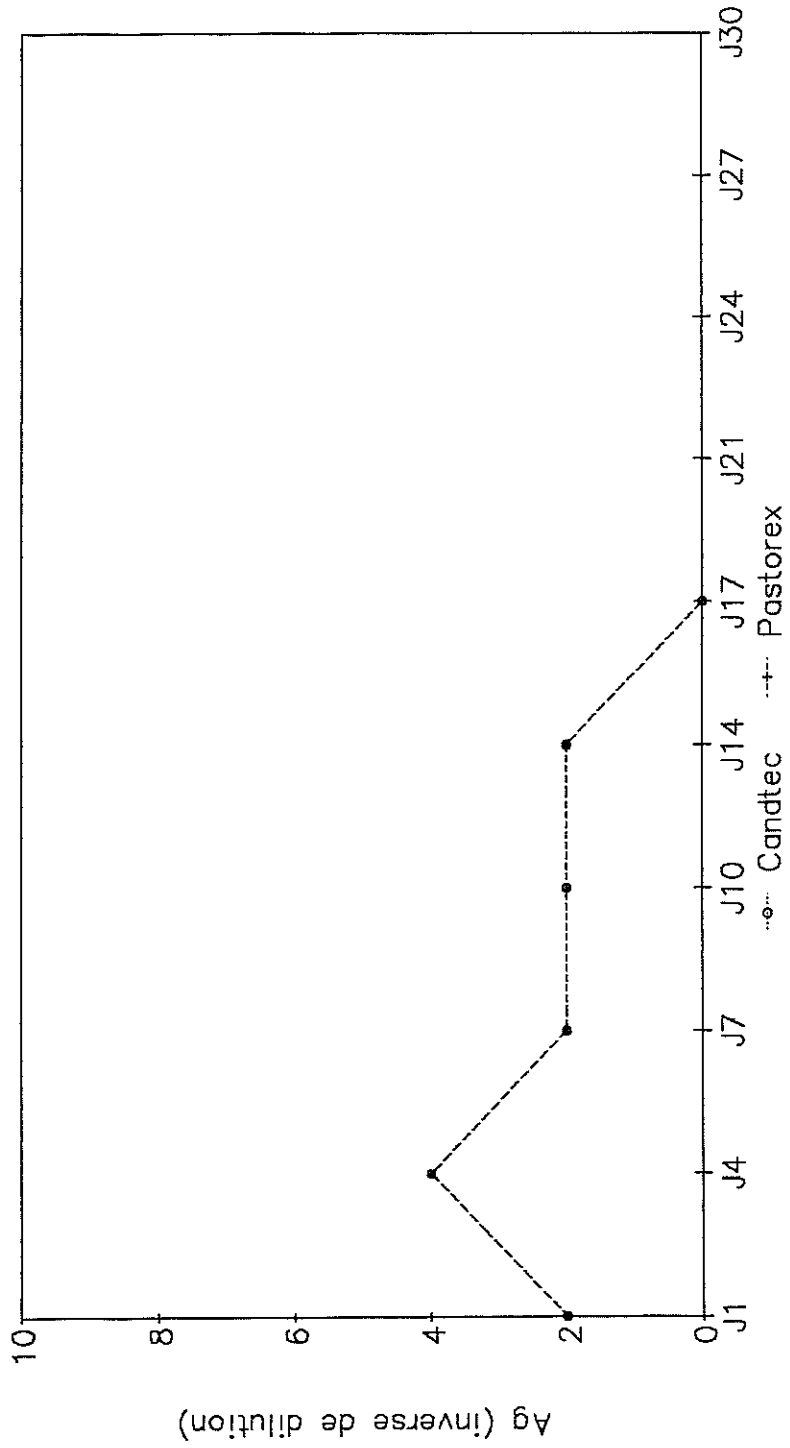
MALADE 4
H, 67 ans, Gastrectomie



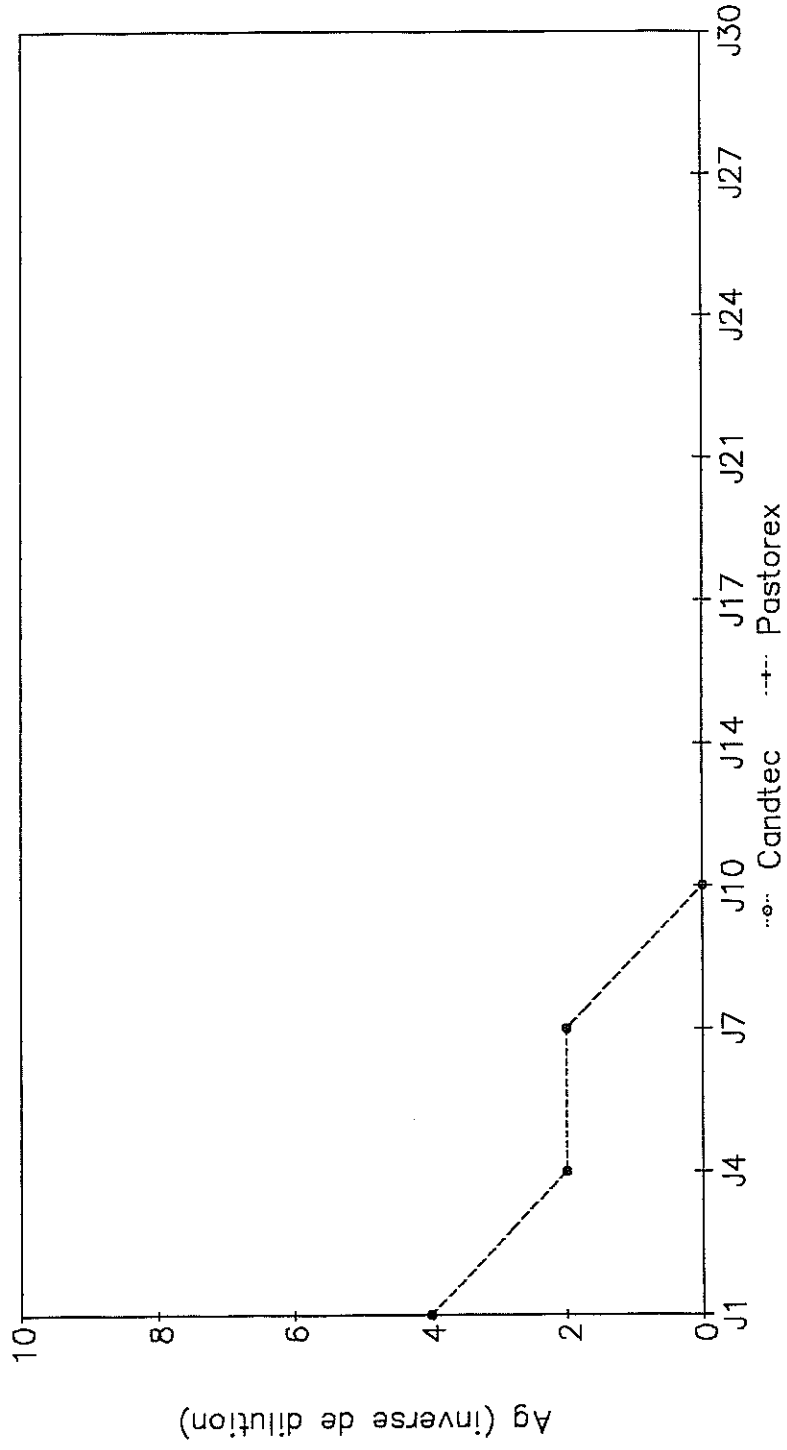
MALADE 5
H, 85 ans, Laparotomie



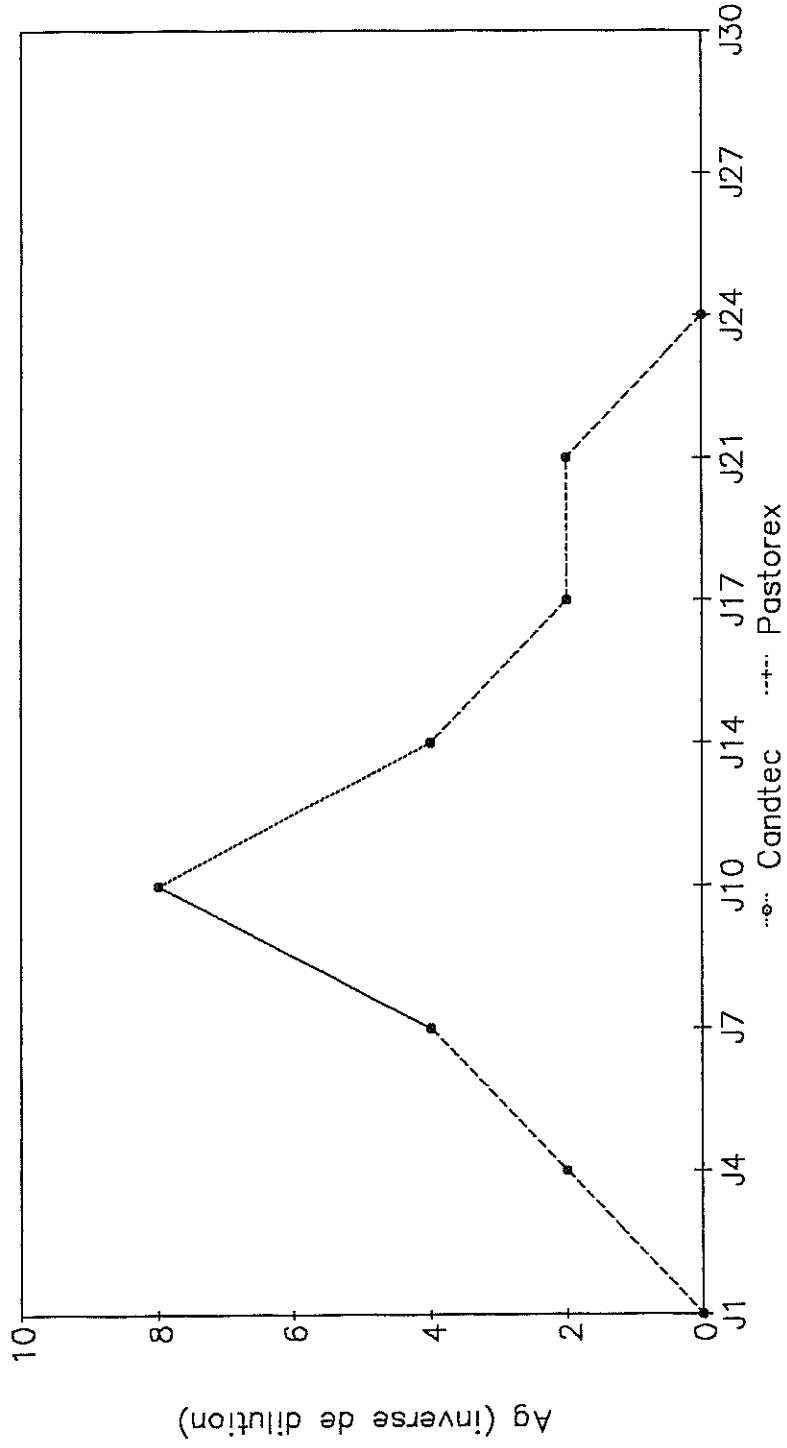
MALADE 6
H, 73 ans, Appendicectomie



MALADE 7
H, 63 ans, Hémicolectomie



MALADE 8
H, 63 ans, Eventration



sérum par le 2-mercapto-ethanol dissocie les IgM, et donc, le facteur rhumatoïde. Une fois ce traitement réalisé, le Cand-tec est négatif.

Parmi les patients inclus dans ce groupe, huit d'entre eux ont eu un traitement antifongique. Ce traitement est mis en oeuvre :

- à titre prophylactique,
- ou devant la positivité de l'antigénémie (1/4 ou 1/8).

Dans tous les cas, le traitement antifongique a fait régresser le taux d'antigénémie et l'a rendu négatif. Cette antigénémie est très précoce dès les premiers jours.

Groupe 2 : 14 patients

- fièvre prolongée sous antibiothérapie à large spectre pour tous les patients.

Deux critères au moins parmi les trois suivants sont retenus :

- . culture des différents prélèvements positifs,
- . sérologie positive avec éventuellement une séroconversion,
- . recherche de l'antigène positif.

* Dans ce groupe, 99 prélèvements ont été effectués pour la recherche de l'antigénémie :

Pour le Cand-tec : 39 sont revenus positifs,

Pour le Pastorex : 36 sont revenus positifs.

Le seuil de 1/4 est retenu comme le taux de positivité de l'antigène ; par ailleurs aucun facteur rhumatoïde n'est retrouvé.

* En ce qui concerne les anticorps :

Sur les 14 patients, 11 sont séropositifs et 8 ont eu une séroconversion.

Pour mieux visualiser la cinétique des antigènes et des anticorps, nous avons réalisé des courbes pour chaque patient.

*Parmi les prélèvements périphériques réalisés en systématique, plusieurs localisations sont positives. Nous avons toujours isolé *Candida albicans*. Ainsi 12 patients ont eu des prélèvements positifs.

Chez 12 patients pour lesquels la culture est positive, nous isolons *Candida albicans* dans :

2 hémocultures positives (2 patients différents),

2 cathéters jugulaires positifs (2 patients différents),

2 liquides de drainage péritonéal (2 patients différents),

5 liquides de lavage broncho alvéolaire (5 patients différents),

8 urines (8 patients différents).

Chez 7 patients, nous avons eu l'association de deux prélèvements positifs provenant de localisations différentes.

4 patients : urines et liquides de lavage broncho-alvéolaire,

2 patients : cathéter jugulaire et une hémoculture périphérique,

1 patient : urines et liquide de drainage péritonéal.

Pour CAND-TEC

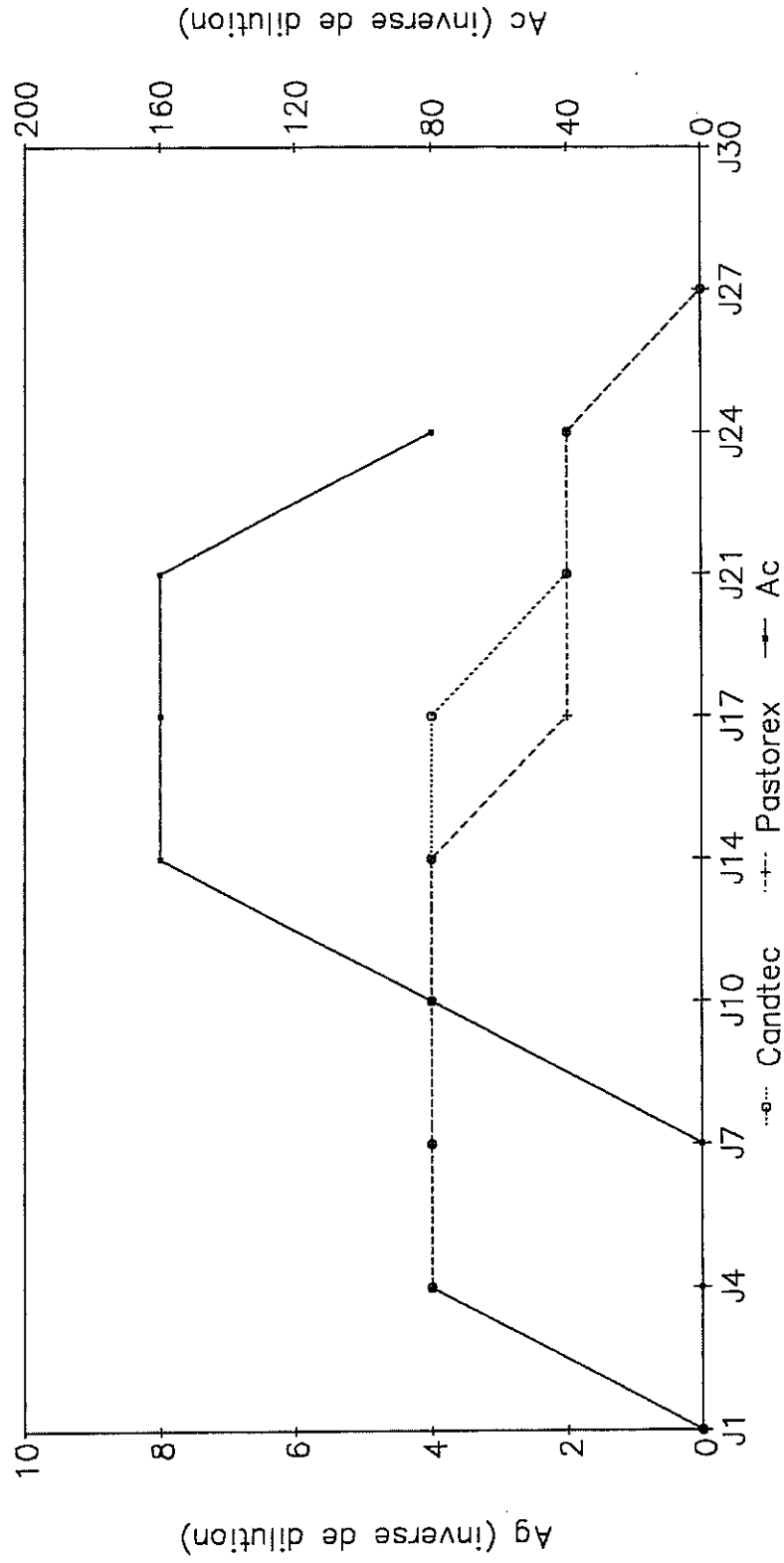
Dans 8 cas sur 14 (environ 60 %), la recherche de l'antigénémie s'est révélée positive en premier, bien avant le dosage des anticorps et le résultat de la culture. En tenant compte de cette positivité nous réalisons un gain de 3 à 5 jours. Ce gain n'est pas négligeable car les candidoses disséminées sont des

| | Opération | Sexe/age | Prélèvement | Ac | Antigène | | | Antibiotique | Antifongique | Evolution |
|---|--|----------|-------------------------|----|----------|----|----|---------------------------------------|----------------------|-----------|
| | | | | | T* | C* | P* | | | |
| 1 | Oesogastrectomie | F 76 | - | + | 10 | 5 | 4 | Baypen Tienam | Triflucan | Favorable |
| 2 | non opéré | M 83 | + urines | + | 4 | 4 | 4 | Augmentin Amiklin | - | DCD |
| 3 | non opéré LLC | M 73 | + | + | 6 | 6 | 6 | Augmentin + Klaforan et Amiklin | Ancotyl Fungizone | DCD |
| 4 | non opéré | M 75 | + Liquide péritonéal | + | 10 | 0 | 4 | Augmentin Amiklin | Fungizone | Favorable |
| 5 | Anastomose mesentérico- cave | M 60 | + urines, drain abdo | + | 5 | 0 | 0 | Augmentin Amiklin | Nizoral | Favorable |
| 6 | Fistule drain de kehr | M 65 | + Cathéter, hémoc. | - | 5 | 4 | 0 | Tienam | Ancotyl | DCD |
| 7 | Colostomie et toilette péritonéale | M 79 | + Liquide alvéolaire | + | 10 | 8 | 8 | Baypen Amiklin | Triflucan Nizoral | DCD |

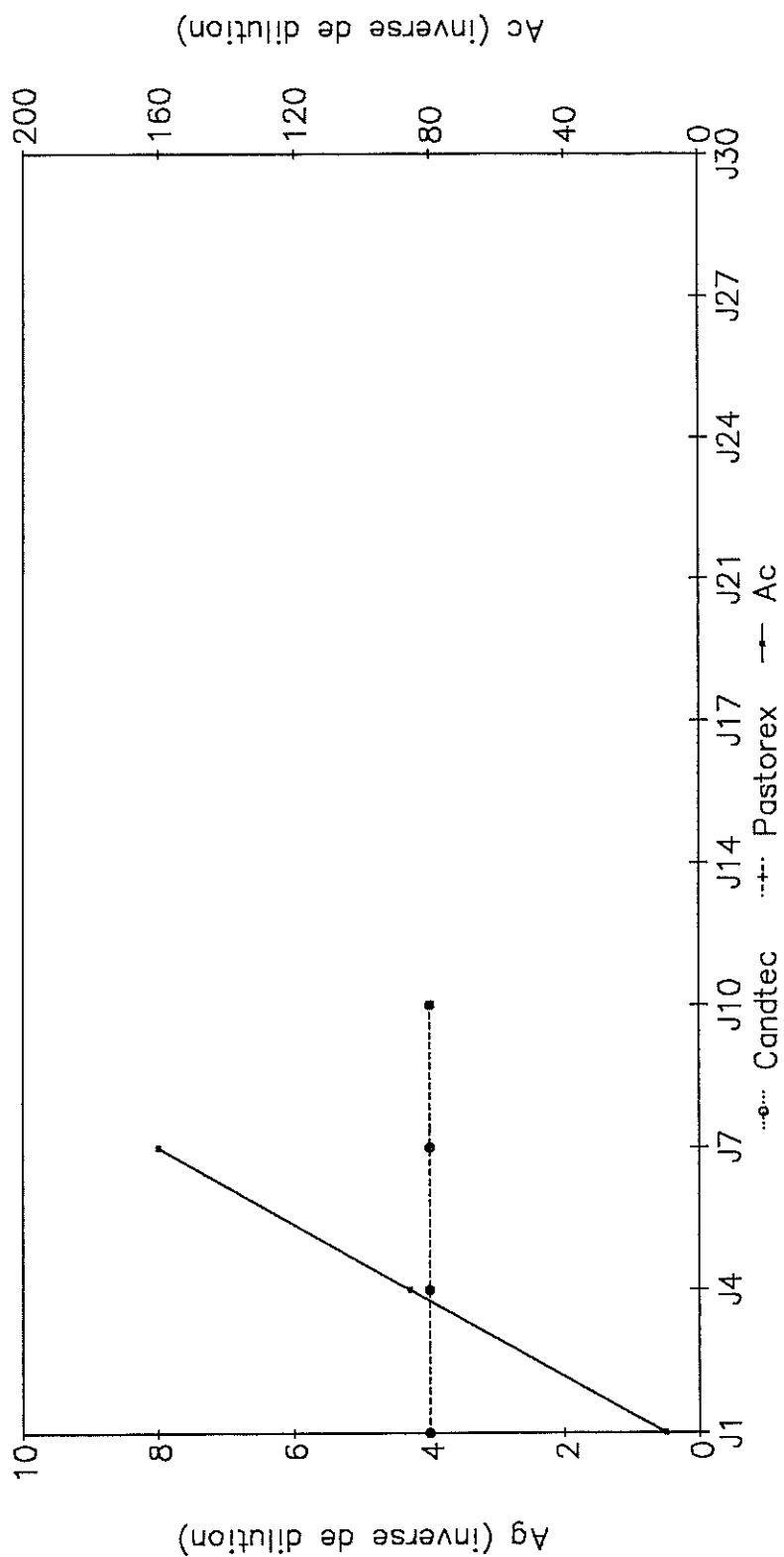
* T = Total, C = Cand-tec, P = Pastorex

| | | | | | | | | | | | |
|----|---------------------------------|------|-----------------------------------|---|----|---|---|---|-------------------------|--------------------|-----------|
| 8 | Colectomie segmentaire | M 62 | + Urines, liquide alvéolaire | + | 5 | 0 | 0 | 0 | Flagyl Vancomycine | Nizoral Ancotyl | Favorable |
| 9 | Cholecystectomie | M 62 | + Urines | + | 5 | 0 | 0 | 0 | Augmentin Amiklin | - | Favorable |
| 10 | Laparotomie exploratrice | F 71 | + Liquide alvéolaire et urines | + | 10 | 0 | 0 | 0 | Augmentin Peflacine | Nizoral Ancotyl | DCD |
| 11 | Lombotomie de drainage | F 71 | + Liquide alvéolaire et urines | - | 10 | 3 | 0 | 0 | Flagyl Vancomycine | Nizoral Ancotyl | DCD |
| 12 | Oesophagectomie | M 71 | + Liquide alvéolaire et urines | - | 4 | 3 | 4 | 4 | Flagyl Erythromycine | - | Favorable |
| 13 | Gastrectomie | M 76 | - Liquide alvéolaire et urines | + | 10 | 6 | 6 | 6 | Baypen Peflacine | Ancotyl Nizoral | Favorable |
| 14 | Rétablissement de la continuité | M 65 | + Urines | + | 5 | 0 | 0 | 0 | Augmentin Amiklin | - | Favorable |

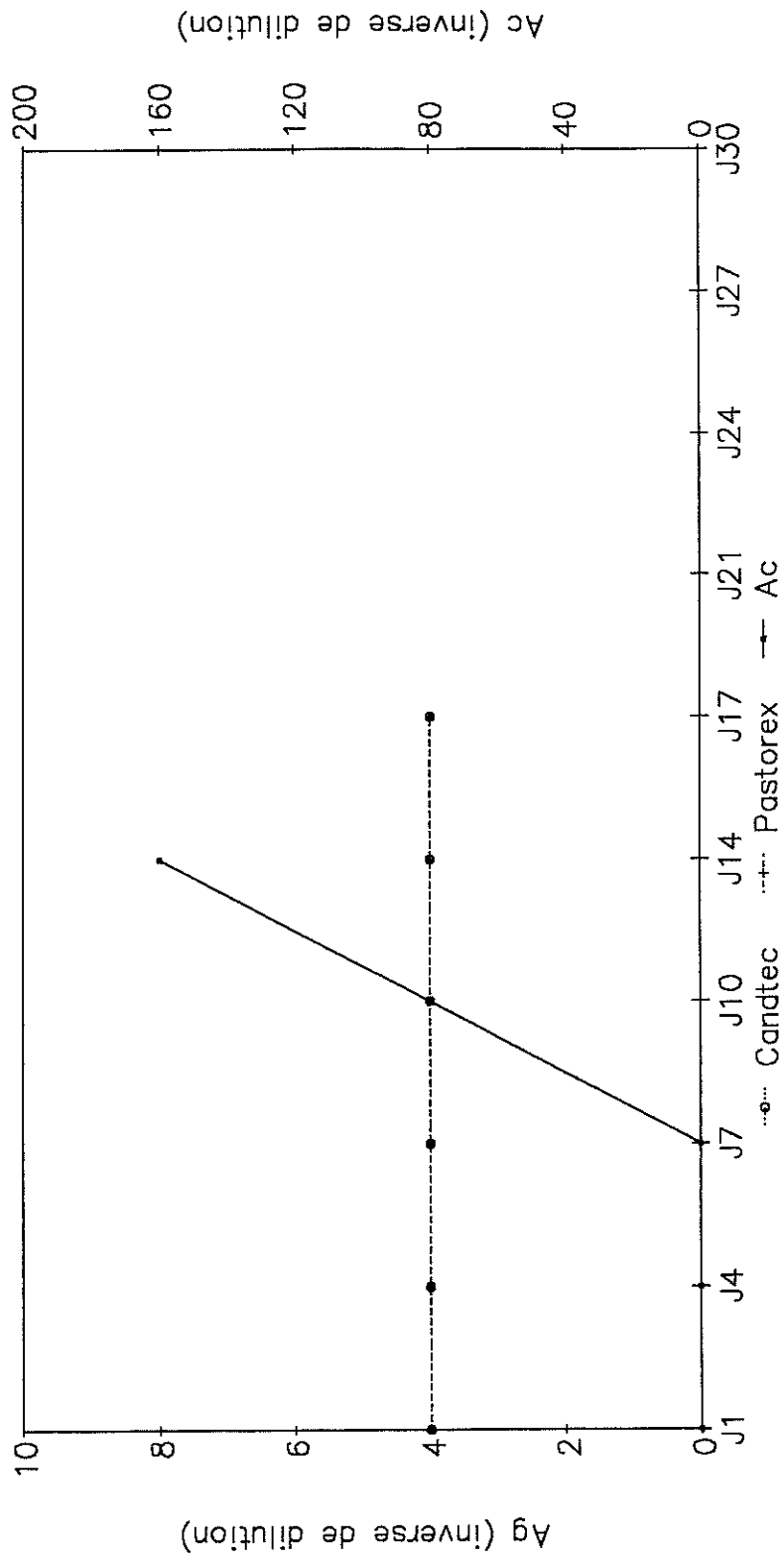
MALADE 1
F, 76 ans, oesogastrectomie



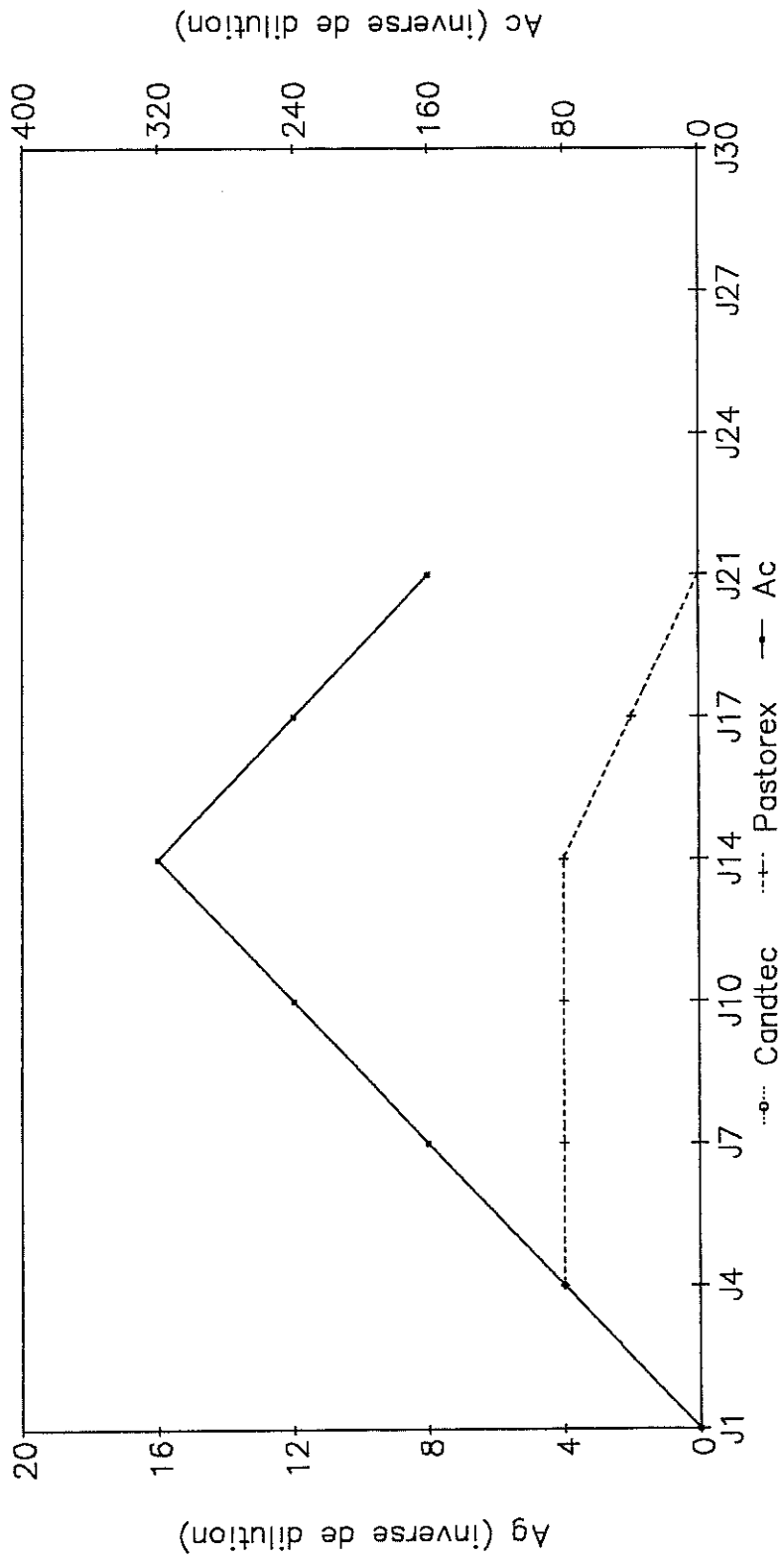
MALADE 2
H, 83 ans, non opéré



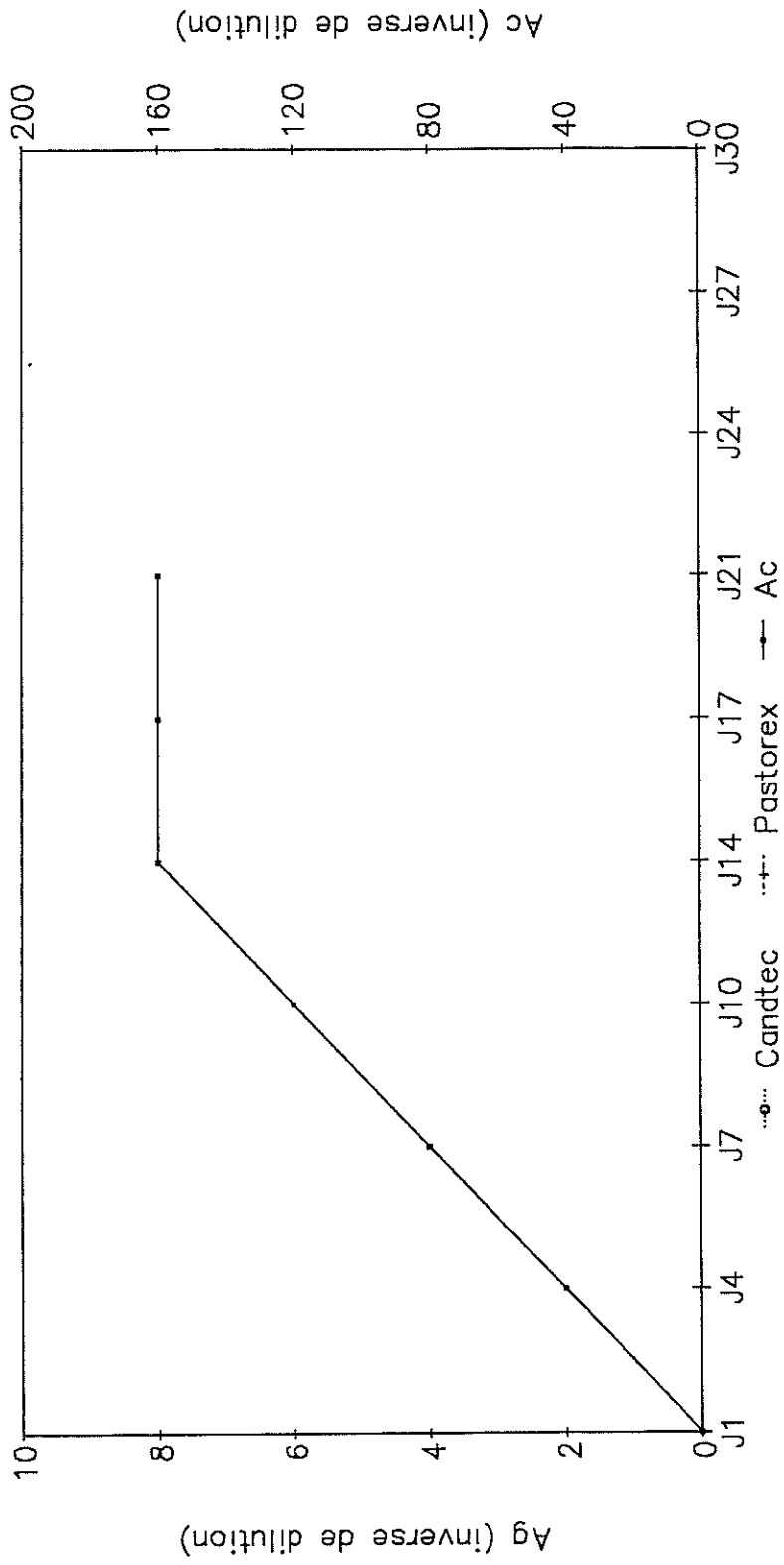
MALADE 3
H, 73 ans, non opéré



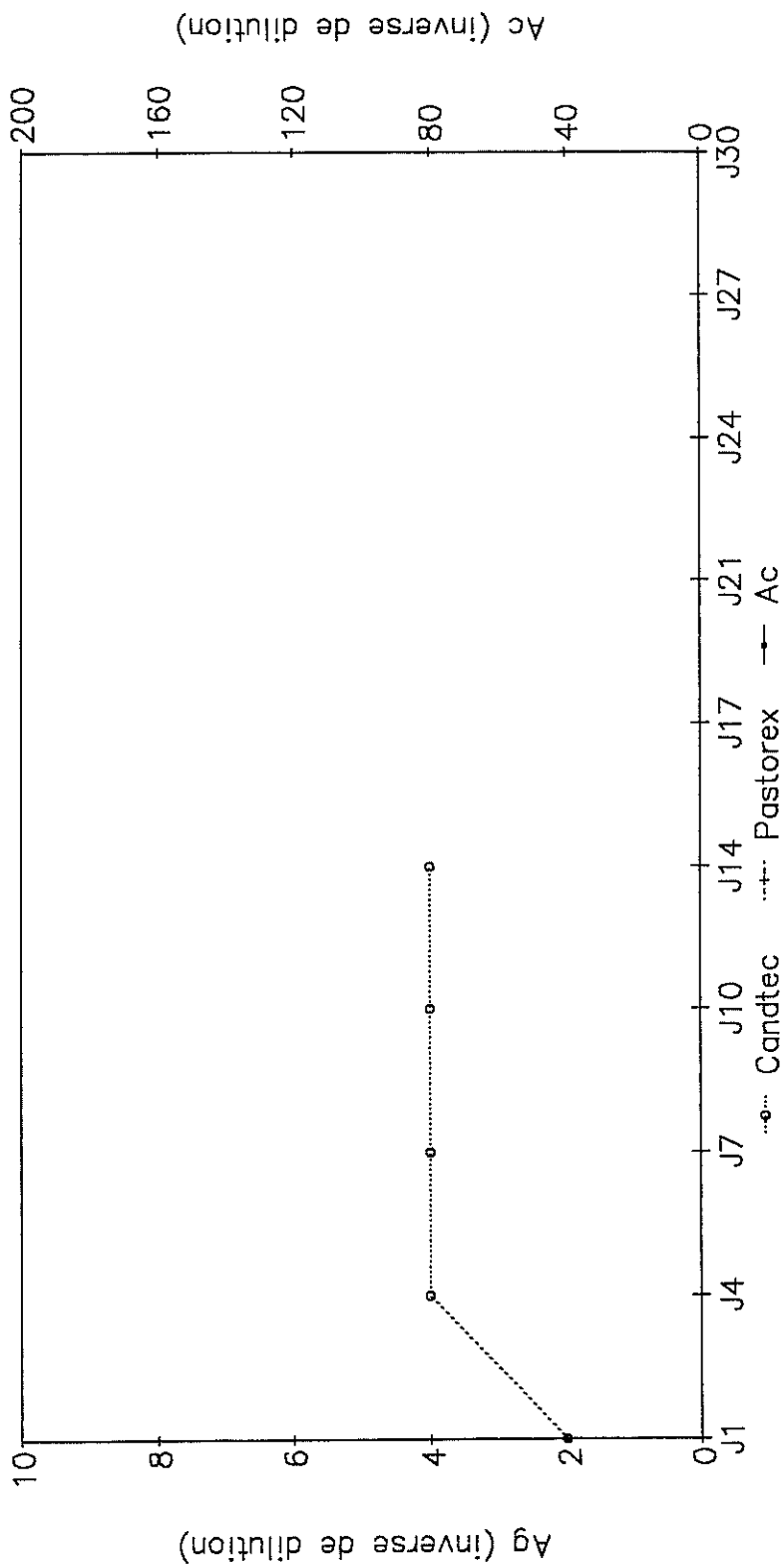
MALADE 4
H, 75 ans, non opéré



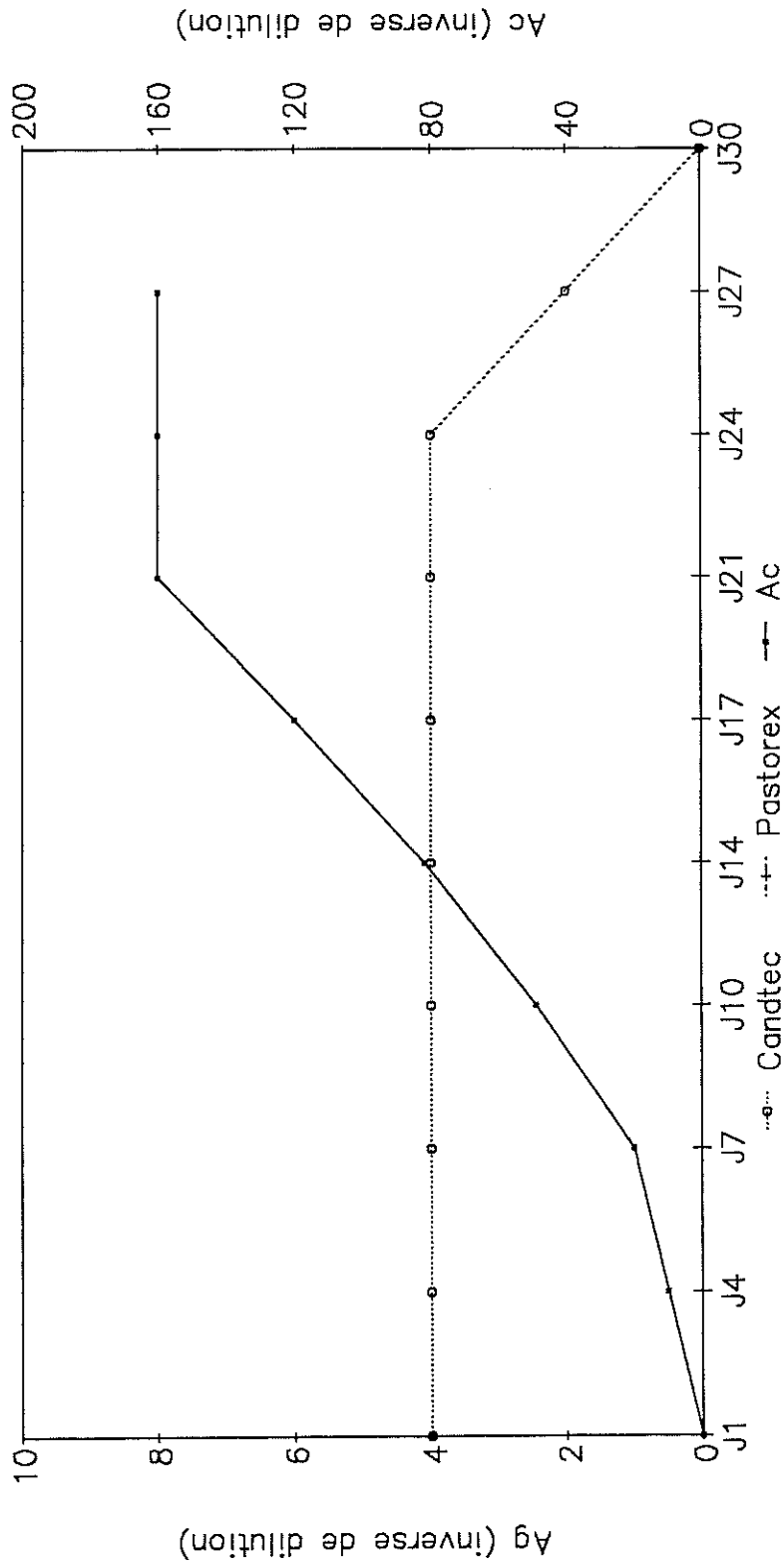
MALADE 5
H, 60 ans, Anast. mesenterico-cave



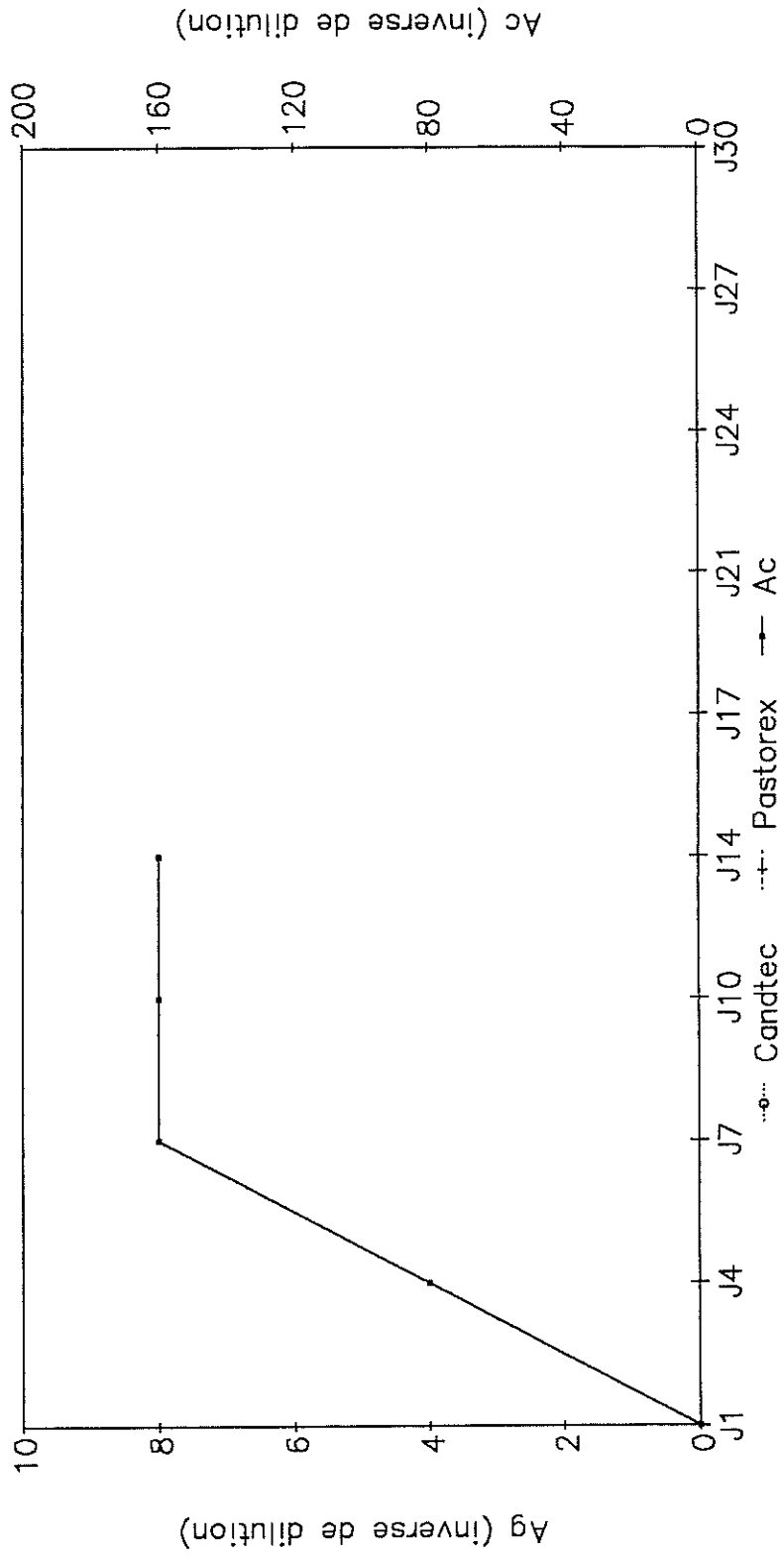
MALADE 6
H, 65 ans, Fistule drain de KEHR



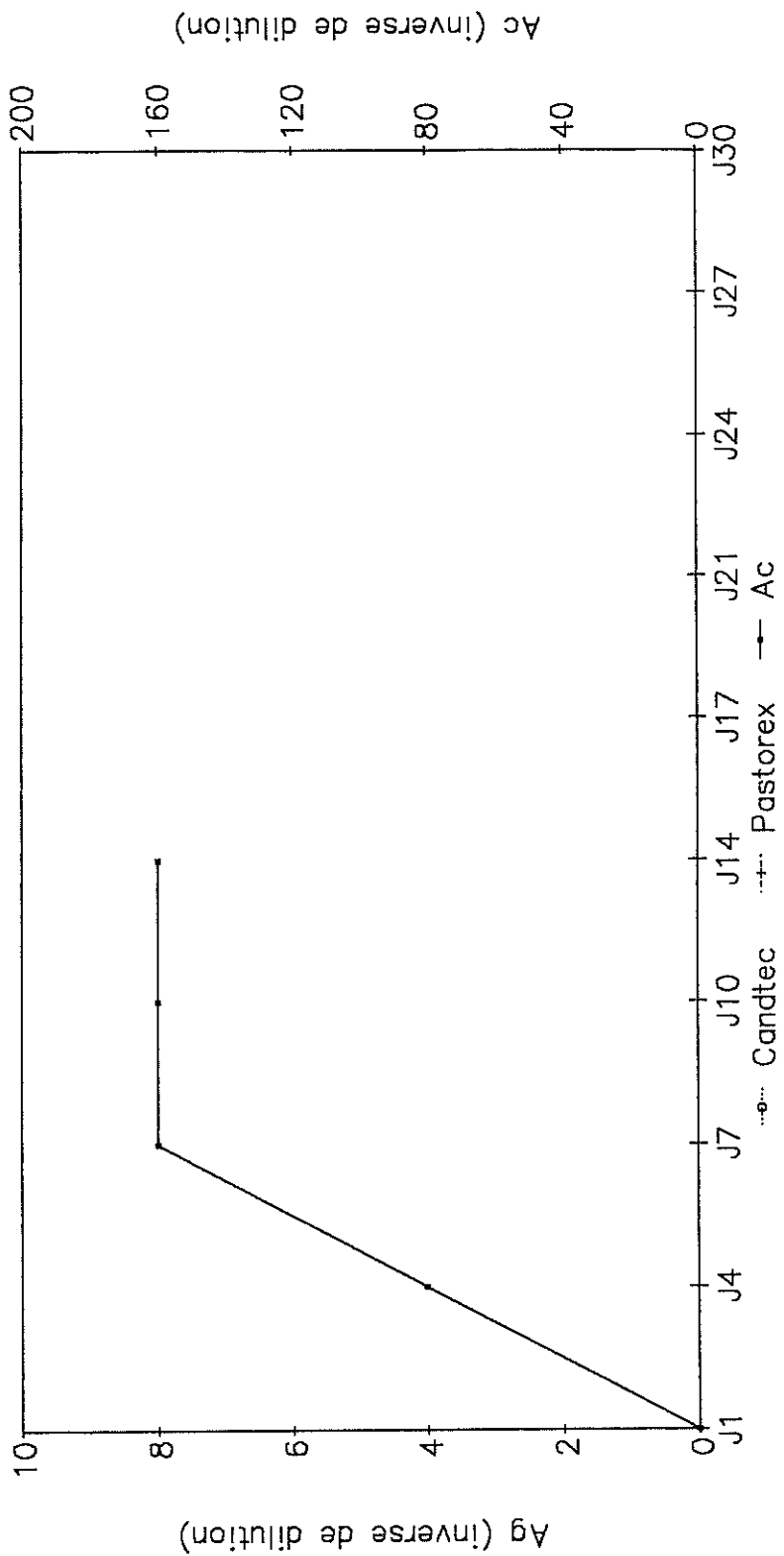
MALADE 7
H, 79 ans, Colostomie



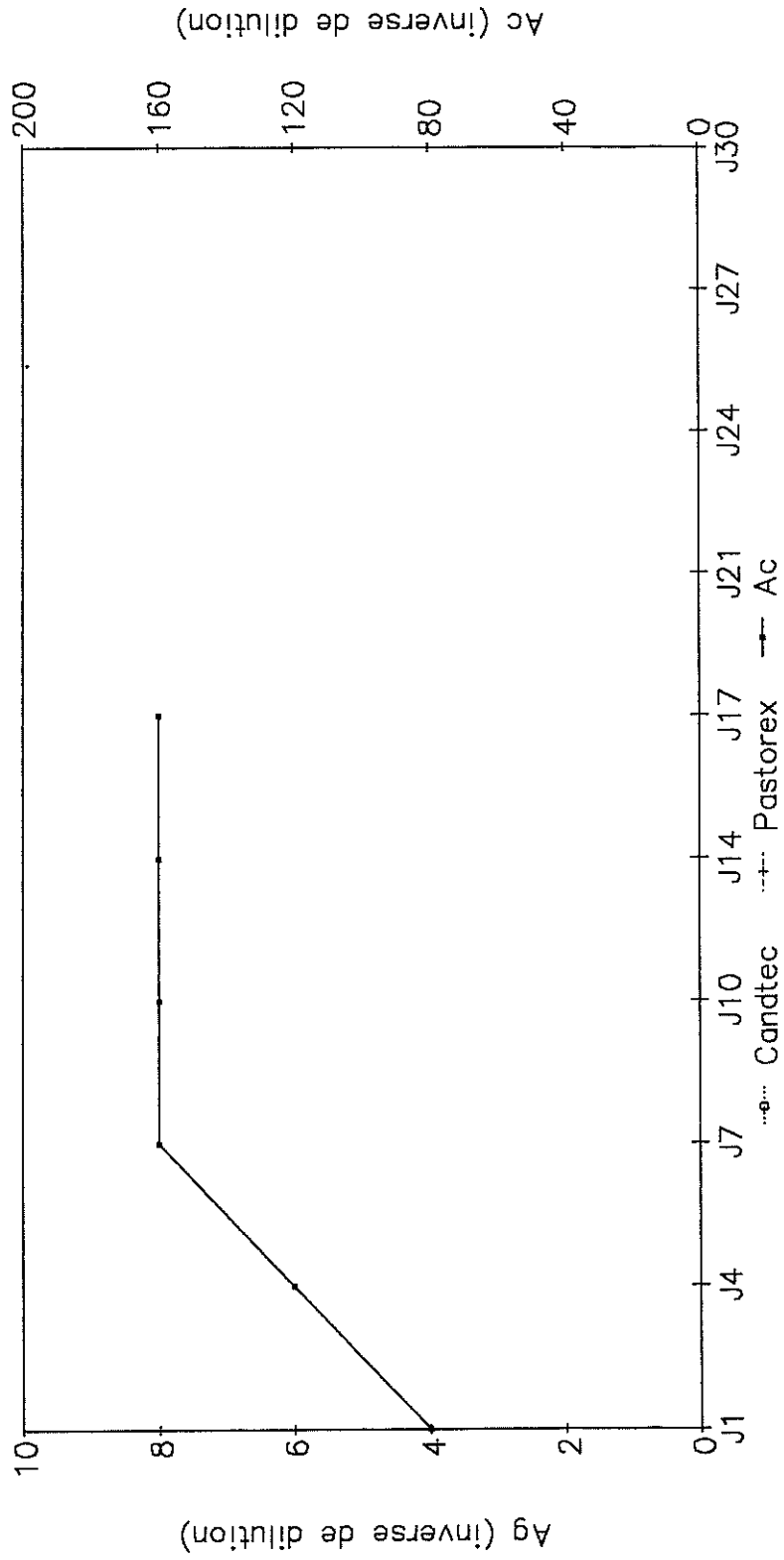
MALADE 8
H, 62 ans, Colectomie segmentaire



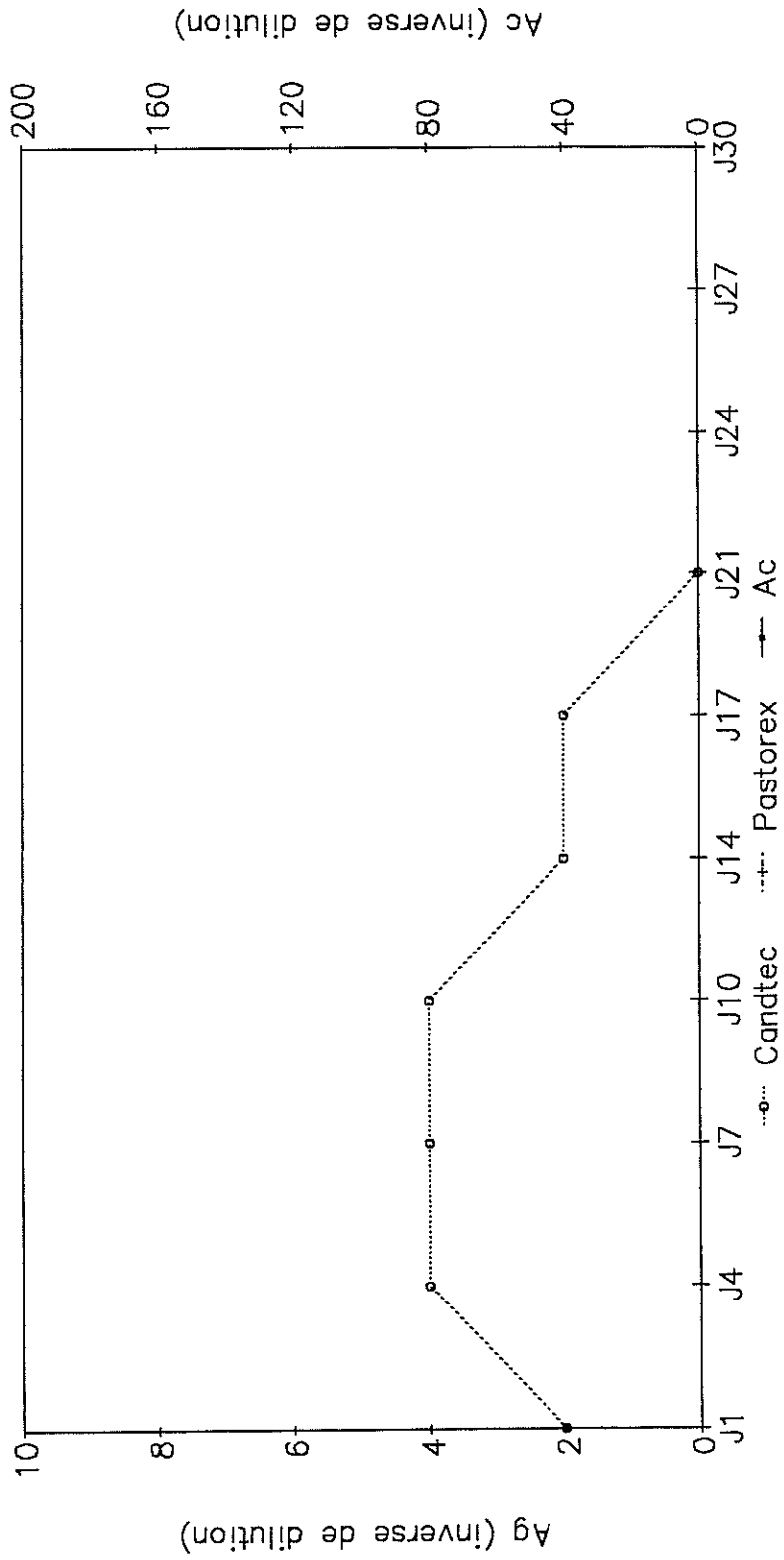
MALADE 9
H, 62 ans, Cholecystectomie



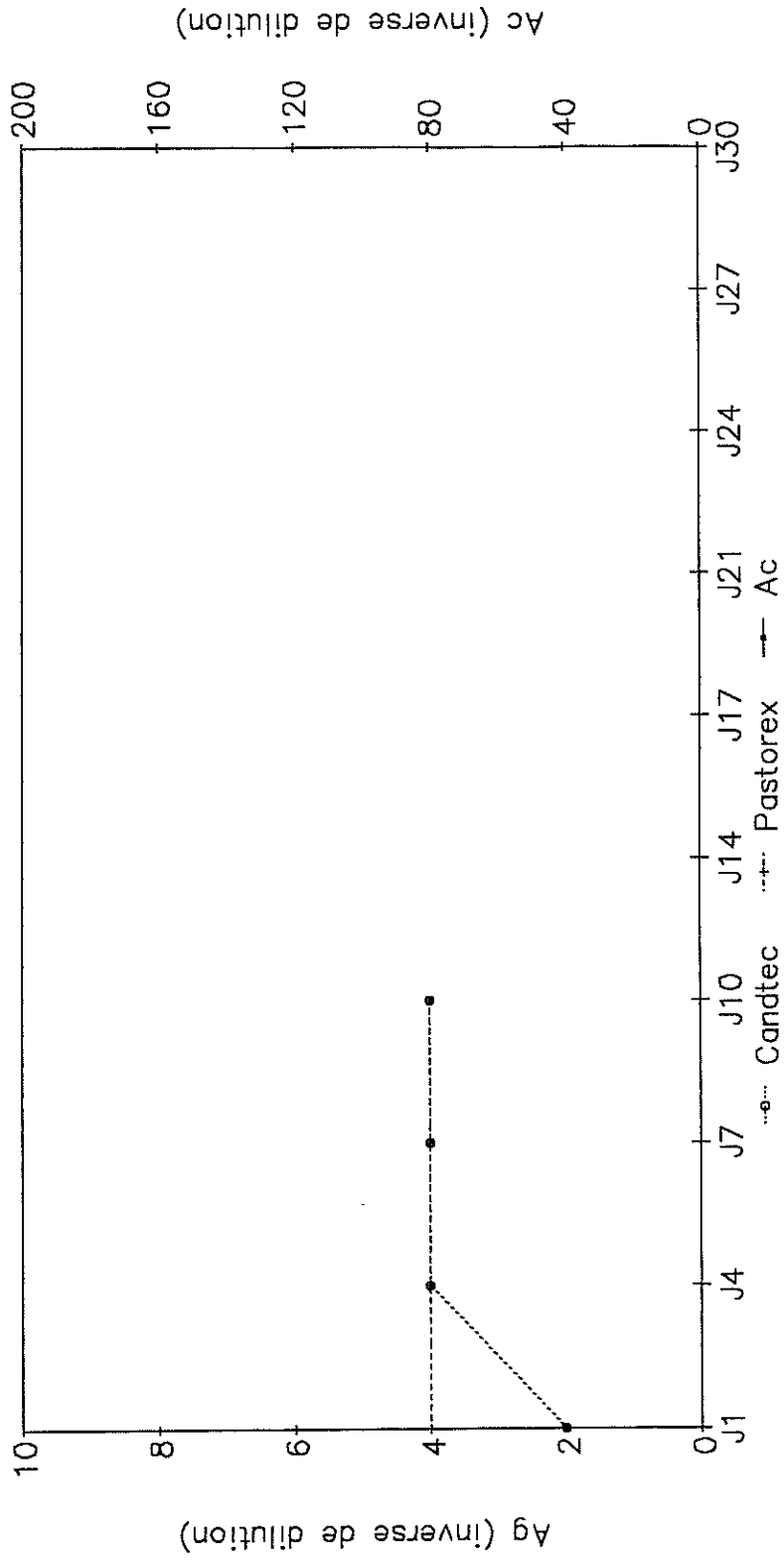
MALADE 10
F, 71 ans, Laparotomie exploratrice



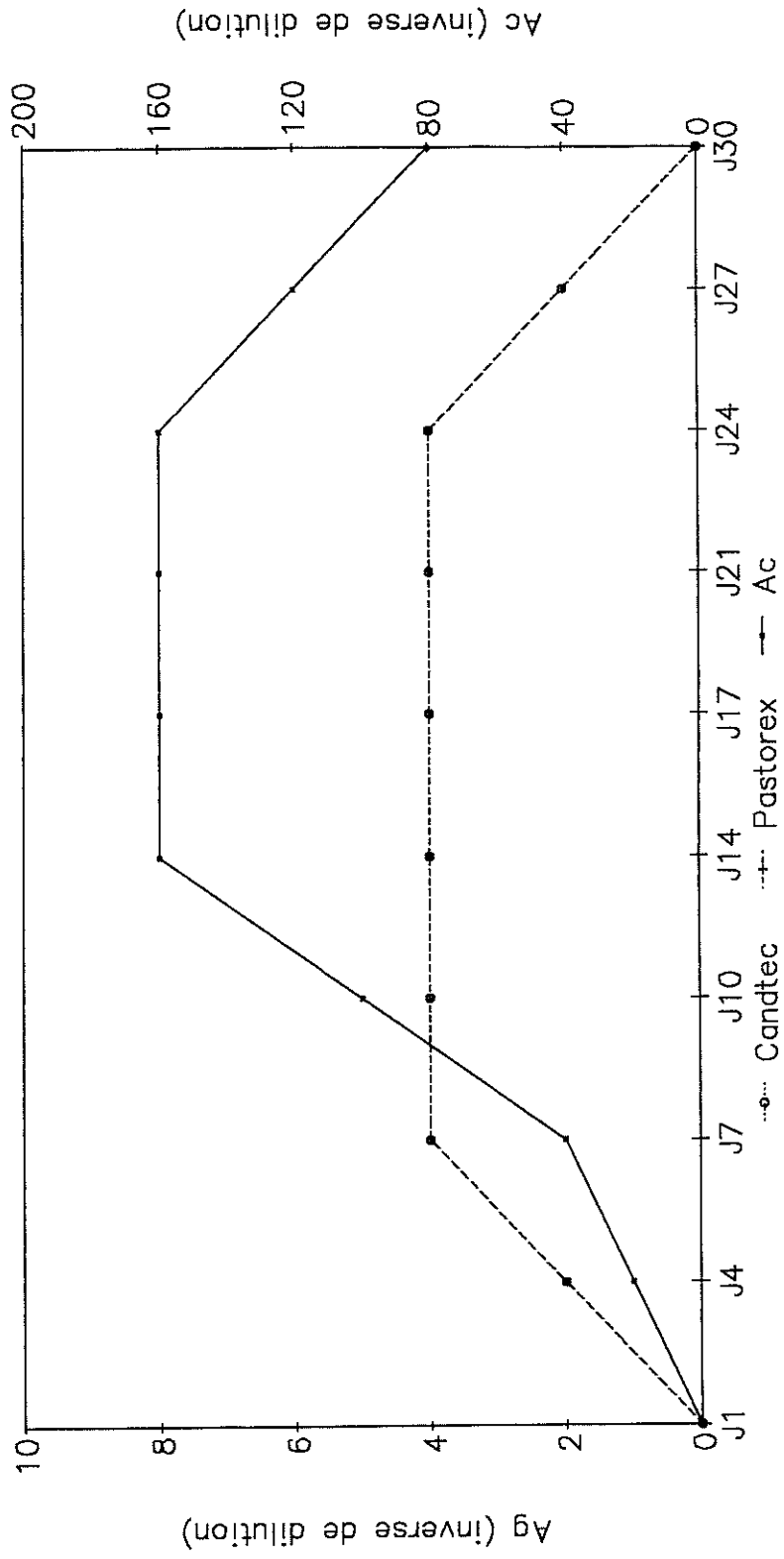
MALADE 11
F, 71 ans, Lobotomie de drainage



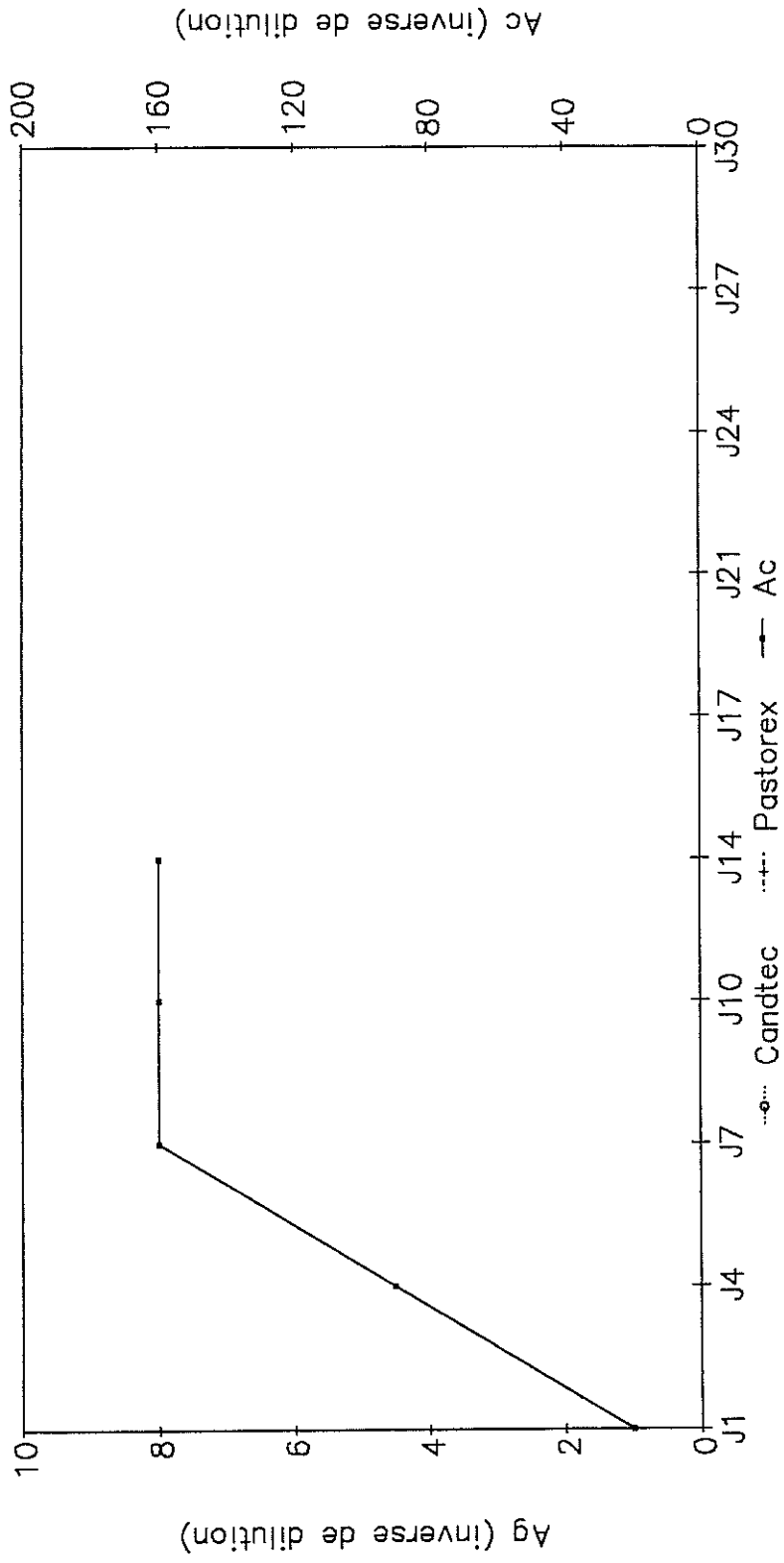
MALADE 12
M, 71 ans, Oesophagectomie



MALADE 13
M, 76 ans, gastrectomie



MALADE 14
M, 65 ans, Ret. continuité



urgences thérapeutiques (6 patients sur 14 ont pu en bénéficier).

Chez 6 autres patients nous n'avons pas eu de recherche d'antigène positive. Mais, nous constatons que ces patients étaient sous antifongique dès J1 (c'est-à-dire à leur entrée aux soins intensifs).

Pour PASTOREX

Dans 7 cas sur 14 (50 %) la recherche s'est révélée positive en premier.

Dans 7 cas sur 14 (50 %) pas de positivité.

Pour les deux tests

Pour les patients sous thérapeutique antifongique nous avons constaté une baisse de leur antigénémie qui est devenue négative. Cette recherche a permis de surveiller l'efficacité de la thérapeutique. Une fois négative, nous n'avons pas retrouvé de remontée de l'antigénémie. Par contre, la persistance de l'antigénémie au 1/4, malgré un traitement antifongique est de mauvais pronostic.

Ce groupe 2 nous a permis de déterminer les vrais positifs et les faux négatifs pour notre étude statistique.

D - ETUDE STATISTIQUE

Le diagnostic : "absence d'une maladie M" doit pouvoir être posé avec une marge d'erreur acceptable.

L'objectif d'un test paraclinique est de permettre dans une situation donnée d'affirmer ou d'exclure le diagnostic.

Ainsi, un test parfait permettrait de conclure à l'absence ou à la présence de la maladie.

En fait, dans la majorité des cas, un test biologique est quantitatif et on

observe un recouvrement entre les valeurs normales et pathologiques, nécessitant ainsi le choix d'un seuil de décision plus ou moins arbitraire. L'interprétation doit être considérée comme une décision statistique admettant un pourcentage d'erreur.

| MALADIE | PRESENTE | ABSENTE |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| RESULTAT DU DYE TEST | | |
| TEST + | Vrai positif (V P) | Faux positif (F P) |
| TEST - | Faux négatif (F N) | Vrai négatif (V N) |

En raison de son imperfection, le résultat de l'application d'un test sur une population permet de définir quatre groupes.

V P : Test positif chez des sujets malades,

V N : Test négatif chez des sujets indemnes de toute maladie,

F P : Test positif chez des sujets indemnes de toute maladie,

F N : Test négatif chez des sujets malades.

C'est à partir de ces quatre groupes que sont calculés les valeurs statistiques.

* Sensibilité : (Se) elle correspond au pourcentage d'individus malades pour lequel le test diagnostique est positif :

$$Se = \frac{VP}{VP + FN}$$

* Spécificité : (Sp) elle correspond au pourcentage d'individu non malade pour lesquels le diagnostic est négatif.

$$Sp = \frac{VN}{VN + FP}$$

A côté de ces deux valeurs qui croissent proportionnellement pour atteindre 1, on peut calculer deux autres valeurs.

VPP : Valeur Prédictive Positive.

Elle correspond à la proportion des tests réellement positifs par rapport à l'ensemble des tests positifs :

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

VPN : Valeur Prédictive Négative

Elle correspond à la proportion des kits négatifs chez les patients indemnes de la maladie :

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

La fiabilité du test est une autre valeur que l'on peut calculer :

$$\text{Fiabilité (Fi)} = \frac{\text{VN} + \text{FP}}{\text{VN} + \text{FP} + \text{FN} + \text{VP}}$$

Le test est idéal quand la fiabilité atteint 1

Grâce aux deux groupes que nous avons constitué, nous allons pouvoir présenter nos tableaux statistique.

Le groupe 1 : patients indemnes de la maladie. Nous avons retrouvé 39 fois le CAND-TEC positif et 33 fois le PASTOREX.

Le groupe 2 : patients malades. Nous avons retrouvé 60 fois le CAND-TEC négatif et 63 fois le PASTOREX.

CAND-TEC

| | G 2 | G 1 | |
|--------|-----|-----|-----|
| Test + | 39 | 32 | 71 |
| Test - | 60 | 233 | 293 |
| | 99 | 265 | 364 |

PASTOREX

| | G 2 | G 1 | |
|--------|-----|-----|-----|
| Test + | 36 | 33 | 69 |
| Test - | 63 | 232 | 295 |
| | 99 | 265 | 364 |

D'après l'étude de Burnie, si nous considérons l'Ag positif comme antigène retrouvé trois fois positif à trois niveaux successifs, les statistiques vont changer.

CAND-TEC

| | | | |
|--------|-----|-----|-----|
| | G 2 | G 1 | |
| Test + | 39 | 14 | 53 |
| Test - | 60 | 251 | 311 |

PASTOREX

| | | | |
|--------|-----|-----|-----|
| | G 2 | G 1 | |
| Test + | 36 | 18 | 54 |
| Test - | 63 | 247 | 310 |
| | 99 | 265 | 364 |

| | CANDTEC | | PASTOREX | |
|-------------|---------|-------|----------|------|
| | + 1 f | + 3 f | 1 f | 3 f |
| Sensibilité | 40 % | 40 % | 36 % | 36 % |
| Spécificité | 88 % | 95 % | 87 % | 93 % |
| VPP | 55 % | 73 % | 52 % | 67 % |
| VPN | 55 % | 81 % | 78 % | 79 % |
| Fi | 0,75 | 0,73 | 0,74 | 0,73 |

Par le test du CHI2, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les deux tests.

V - DISCUSSION

Les deux techniques utilisées en routine n'ont jamais été comparées dans la littérature. Seul le CAND-TEC a été testé face à un antigène préparé au laboratoire.

- Pour ABB (1990)(1).

Le diagnostic de candidose profonde est difficile. Or, d'après l'étude d'Edward (1978), parmi les patients ayant une candidose profonde prouvée en post mortem, seuls 15 à 40 % avaient été traités en pre-mortem. La détection de l'anticorps s'avère difficile chez l'immunocompromis, de plus elle n'est pas fiable. La recherche de l'antigène est plus intéressante : 398 sérums provenant de 180 patients de soins intensifs ont été testés.

La recherche de l'antigène s'est effectuée par Cand-tec et le dosage de l'anticorps par hémagglutination.

Le seuil du 1/8e a été proposé pour la positivité du Cand-tec et 1/320e pour le dosage des anticorps.

19 patients ont eu des sérologies positives, soit 10 %.

12 avaient Cand-tec + et sérologie +,

7 avaient uniquement Cand-tect +, en tenant compte de la clinique, de la séologie et des prélèvements périphériques.

La sensibilité s'élève à 91 % et spécifique 97 %.

Ainsi 11 patients sur 12 ont eu antigène positif, 4 à 18 jours avant la montée des anticorps.

Le pic antigénique est rapide et il diminue avec le traitement. La persistance de la négativation de l'antigénémie prouve l'efficacité de la thérapeutique antifongique.

- Pour BAILEY (1985)(5).

Lors d'une étude rétrospective, l'auteur a comparé le Cand-tec à un test latex ou les anticorps étaient préparé à partir d'une immunisation de lapins néozélandais, après injection de Candida albicans type A.

Sur 89 patients :

21 étaient atteints de candidose profonde (diagnostic par biopsie d'organe, autopsie, 2 hémocultures positives à 24 heures d'intervalles prélevées à deux endroits différents).

81 % des patients ont eu la recherche positive avec le test fabriqué au laboratoire, 28 % avec le Cand-tec.

Il en conclut que la variation dans la détection de l'antigène dépend de l'anticorps fabriqué et de la stimulation immunitaire.

Le test latex est d'utilisation facile et rapide et doit être préconisé dans l'ensemble des tests biologiques en vue du diagnostic de candidose profonde.

- Pour BOUREE (10).

40 patients atteints de pathologie lourde ont été suivi avec :

- dosage de l'anticorps,
- recherche de l'antigénémie

dans le but de déceler au plus vite une candidose profonde.

Chez 8 patients du Candida albicans a été retrouvé dans les prélèvements périphériques avec une élévation de leur antigénémie au seuil supérieur ou égal à 1/4.

Dans tous les cas, l'antigène se positive en premier, bien avant les anticorps. L'auteur retrouve une bonne spécificité (environ 75 %) et une sensibilité modérée (environ 40 %).

L'antigène détecté est thermolabile et ne comporte pas de mannane. Le

fait d'avoir trois tests positifs successivement supérieur ou égal à 1/4 est en faveur d'une candidose profonde.

Ce test pratiqué sur d'autres prélèvements s'est avéré inefficace, alors que la recherche de mannane dans les urines ou les sécrétions vaginales est possible.

- BURNIE a réalisé deux études (15) :

* La première :

. sur 225 sérums provenant de 30 patients atteints de candidose profonde (diagnostic par biopsie pre ou post mortem ou deux hémocultures positives à 24 heures d'intervalle en deux sites différents),

. 81 sérums de patients colonisés (c'est-à-dire présentant des cultures positives dans les urines, lavage broncho-alvéolaire, cathéter veineux),

. 400 sérums de contrôle.

Le taux de positivité retenu est supérieur ou égal 1/4.

L'antigénémie est positive chez :

- 20 patients atteints de candidose profonde,
- 1 patient colonisé,
- 2 patients ayant un facteur rhumatoïde

Sensibilité 67 %, spécificité 93 %.

La répétition du test améliore la sensibilité de la technique.

* La deuxième étude : elle porte sur 1 700 sérums provenant de :

- . 74 patients atteints de candidose profonde,
- . 183 patients colonisés,
- . 636 patients témoins.

Le seuil de positivité retenu était de 1/4 chez tous les sujets et de 1/8 pour les hémopathies.

Il trouve une sensibilité de 90 % et une spécificité de 80 %.

L'augmentation de positivité du 1/4 au 1/8 entraîne une diminution de la sensibilité et une augmentation de la spécificité.

- Pour CABEZUDO (16).

Il mène une étude sur

. 911 sérums de 171 patients hospitalisés,

. 24 sérums de 24 patients non hospitalisés,

Parmi les 171 patients hospitalisés on retrouve :

- 37 patients ayant une candidose systémique prouvée (hémoculture, biopsie, anapath),

- 6 candidémie transitoire,

- 20 candidurie,

- 53 colonisations muqueuses,

- 21 non colonisés mais ayant reçu de l'amphotéricine B en prophylaxie,

- 34 patients sans traitement.

La sensibilité et la spécificité sont étudiées à différents taux :

| | 1/2 | 1/4 | 1/5 |
|-------------|------|------|------|
| Sensibilité | 95 % | 73 % | 46 % |
| Spécificité | 50 % | 72 % | 80 % |

Le test est reproductible au titre exact à 90 % et à 100 % avec une dilution d'écart.

La rapidité de la détection de l'antigénémie par Cand-tec a permis le

traitement précoce et rapide. L'antigène est retrouvé 3 à 5 jours avant les anticorps. Malgré une spécificité moyenne, l'auteur recommande le test chez les patients à risque. Ce test est à inclure dans la batterie de test biologique.

- Pour DUPOUY-CAMET

Lors d'une étude sur la surveillance mycologique des grands brûlés, l'auteur recherche les antigènes circulants de manière hebdomadaire.

120 sérums sont recueillis provenant de 19 patients du centre des brûlés.

Candida albicans est retrouvé 8 fois, et

Torulopsis glabrata est retrouvé 1 fois,

5 fois à partir d'examens urinaires et 4 fois d'examen broncho-pulmonaire.

La détection de l'antigène est positive chez 12 patients, le seuil retenu est 1/4

| | Patient Levures + (9) | Patient sans isolement (10) |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Cand-tec positif (12) | 5 | 7 |

La détection des antigènes apparait décevante chez les brûlés.

- Pour le Laboratoire EUROBIO (31)

Les antigènes circulants sont recherchés chez les sujets présentant des hémocultures positives à Candida albicans :

- 100 sérums de contrôle chez des patients non hospitalisés sont étudiés (provenant de 50 hommes et 50 femmes) :

- . 95 sont négatifs,
- . 4 sont positifs, dilution 1,
- . 1 est positif, dilution 1/2.

- Colonisation : des sérums provenant de 20 patients ayant une fonction rénale et hépatique normale, mais présentant des prélèvements périphériques positifs au niveau de la bouche, du vagin, et des urines :

- . 13 patients ont un Cand-tec négatif,
- . 5 patients ont un Cand-tec +, dilution 1,
- . 2 patients ont un Cand-tec +, dilution 1/2.

Chez les sujets ayant une candidose systémique, 33 patients ont eu leur sérum testé. Critères d'inclusion (hémocultures positives, biopsies +).

- . 3 : test négatif,
 - . 8 : test + 1/4
 - . 13 : test + 1/8
 - . 8 : test + 1/16
 - . 1 : test + 1/32
- } 91 %

Seuls les patients ayant une candidose disséminée avaient un Cand-tec positif supérieur ou égal au 1/4, alors que les patients sains ou colonisés, ou ayant un facteur rhumatoïde, n'avait qu'un Cand-tec au 1/2 ou négatif.

Pour le diagnostic de candidose profonde, le seuil supérieur ou égal à la dilution 1/4 permet d'éliminer pour le laboratoire les faux positifs.

- Pour FUNG (35)

L'intérêt du Cand-tec réside en la possibilité de différencier un simple portage à *Candida albicans* et une mycose profonde.

L'auteur retient comme critère de dissémination le taux de 1/8.

Dans cette étude,

la sensibilité est de 71 %,

la spécificité de 98 %.

Un patient ayant eu un prélèvement périphérique positif à *Candida albicans* (sonde artérielle) a été considéré comme faux positif. Si ce patient n'est pas considéré comme tel, la sensibilité est retrouvée à 83 %.

Pour l'auteur, l'agglutination latex paraît utile dans le diagnostic de candidose disséminée. C'est un moyen non invasif pour réaliser le diagnostic.

- Pour GENTILINI et Coll (46)

Dans une note d'information pour l'Assistance Publique de Paris, l'auteur a réalisé une étude sur :

- 32 sérums positifs en anticorps par hémagglutination, 9 sont positifs en Cand-tec,

- 92 sérums positifs en anticorps par deux techniques différentes, le Cand-tec est 35 fois positif.

11 patients avaient un déficit immunitaire (acquis ou provoqué), le Cand-tec est 4 fois positif. La recherche et le dosage de l'antigène circulant par le test latex est une aide précieuse au diagnostic. Quand le test est positif, il incite le clinicien à débiter un traitement antifongique.

Chez 7 patients, le Cand-tec se repositivise malgré le traitement, ceci a permis au clinicien de reprendre le traitement à des doses plus fortes et sur une durée plus importante.

Si le test reste négatif, cela prouvera l'efficacité de la thérapeutique mise en oeuvre.

Pour l'auteur, il s'agit d'un test rapide et simple qu'il préconise pour effectuer le diagnostic biologique de candidose profonde.

- Pour GENTRY (37)

Lors d'une étude dans un laboratoire de Houston, le Cand-tec est comparé à un contrôle préparé au laboratoire.

Une suspension de blastoconidie de *Candida albicans* traitée par la chaleur, mélangé à de l'adjuvant complet de Freund, est injecté en intra-musculaire à des lapins néozélandais. Le sérum recueilli, traité par la chaleur : 30 minutes à 56°C est fixé à des particules de latex.

Le contrôle préparé au laboratoire est considéré comme référence.

Trois groupes sont constitués :

- 100 adultes jeunes sains,

. 0 positif à la dilution 1/4

. 3 positifs à la dilution 1/2

- 20 adultes présentent une colonisation à *Candida albicans* (bouche, vagin, urines...)

. 0 positif à la dilution 1/4,

. 2 positifs à la dilution 1/2

- 33 adultes présentent une candidose disséminée (1 hémoculture positive, culture positive dans une cavité close, biopsie positive).

A la dilution 1/4,

91 % de positifs avec le Cand-tec et ce calculé par rapport au contrôle référence,

6 % de faux négatifs.

Cette étude met en valeur la grande spécificité de la technique et de la relative sensibilité. Il faut savoir que lors de cette étude, deux autres espèces

ont été à l'origine de Cand-tec + : *Candida parapsilosis* et *Candida tropicalis*.

Ce test a une valeur pronostic puisque 30 patients dont le sérum positif a une dilution supérieure ou égale à 1/4 ont eu une infection mortelle dans 25 % des cas. Le taux d'antigène s'abaisse avec le traitement antifongique.

Les sujets présentant un facteur rhumatoïde à un taux élevé ont eu des agglutinations non spécifiques avec ce test.

- Pour HAFNER (44)

Il réalise une étude rétrospective pour évaluer le Cand-tec par rapport aux résultats mycologiques, sérologiques (anticorps), et à la clinique.

33 dossiers sont étudiés, provenant de pathologie respiratoire, réanimation médicale et chirurgie.

Il en conclut :

Quand l'antigène est supérieur ou égal au 1/8ème avec la présence d'anticorps dans deux techniques différentes (hémagglutination et immunoelectrophorèse), la positivité du Cand-tec est en faveur du diagnostic de candidose disséminée. La valeur prédictive positive est de 100 %.

Quand l'antigène est supérieur ou égal au 1/4 en présence d'anticorps dans une des deux techniques, ou en absence d'anticorps, la positivité du Cand-tec est en faveur du diagnostic de colonisation.

C'est un test facile à réaliser qu'il faut répéter dans le temps. Il contribue ainsi au diagnostic biologique de candidose disséminée.

- Pour HOPWOOD (46)

L'auteur compare différentes techniques pour la recherche d'antigène de *Candida albicans*.

La recherche de mannane par technique ELISA ou RIA est longue et

onéreuse, la réalisation difficile et soumise à des fluctuations du taux de mannane dans le temps.

La chromatographie gazeuse est une autre approche dans le diagnostic de candidose profonde.

La recherche d'arabinitol a été détectée dans des infections à *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* et *Candida pseudotropicalis*. Cette technique n'est pas spécifique de *Candida albicans*.

L'agglutination latex où des anticorps anti candida sont fixés sur des billes latex semble plus sensible que les autres techniques et surtout beaucoup plus simple à réaliser.

- Pour KAHN (48)

Cet auteur réalise une comparaison entre le Cand-tec et un test préparé pour la recherche d'antigène mannane.

Des anticorps anti mannane sont obtenus par immunisation de lapins par des blatoconidies de *Candida albicans* B 311 traité par la chaleur.

Deux groupes de patients sont testés :

- 355 sérums provenant de 75 patients leucémiques ayant subi au moins une cure de chimiothérapie.

23 patients ont une septicémie à *Candida* (prouvée par deux hémocultures positives à 24 heures d'intervalle à deux endroits différents, pa biopsie +),

. 78 % sont positifs avec le test mannane,

. 48 % sont positif avec le test Cand-tec.

- 364 sérums provenant de sujets suspects de candidose :

. 22 % de positivité avec le test mannane,

. 19 % de positivité avec le Cand-tec.

Le taux de positivité retenu est supérieur ou égal à 1/4

Le test latex à la recherche d'antigène de candida semble utile au diagnostic de septicémie.

La nature transitoire de l'antigénémie nécessite de répéter cet examen dans le temps. Le Cand-tec est d'utilisation simple et rapide, alors que la fabrication du test au laboratoire détectant le mannane est longue et difficile.

C'est un test diagnostique préconisé parmi d'autres tests.

- NESS (61)

Il réalise une étude auprès de 217 admissions en hématologie. Ces patients reçoivent une chimiothérapie préparatoire en vue d'une greffe de moelle osseuse :

- 11 patients ont une candidose disséminée prouvée (3 hémocultures positive, biopsie positive),

6 d'entre eux (55 %) ont un Cand-tec positif supérieur ou égal 1/4 (3 survivants et 8 décès),

- 206 patients n'ont pas de candidose disséminée (60 décès, 146 survivants).

Parmi les 60 décès, 41 autopsies sont pratiquées.

Sur ces 41 autopsies,

20 patients colonisés,

21 patients indemnes de candidose.

- 29 Cand-tec sont positifs 1/4

- 12 chez les patients colonisés,

- 17 chez les patients indemnes de candidose à l'autopsie.

12 patients colonisés Cand-tec +, 6 sont traités par amphotéricine B et leur antigénémie diminuera.

. Parmi 17 patients indemnes de candidose disséminée avec Cand-tec +, 6 ont reçu un traitement par amphotéricine B.

. Parmi les 146 survivants, 30 ont un Cand-tec positifs 1/4 dont 24 traités par amphotericine B.

En tenant compte de la dilution au 1/4 comme seuil de positivité, les valeurs statistiques sont :

- Sensibilité : 54 %
- Spécificité : 29 %
- VPP : 17 %
- VPN / 70 %

L'auteur ne recommande pas ce test dans le diagnostic de candidose disséminée chez les immunodéprimés en raison de la faible spécificité retrouvée dans cette étude.

- NOZAIS et coll

Réalise une étude de 157 sérums provenant de 124 patients, dans le but de détecter en parallèle l'antigénémie par Cand-tec et l'anticorps par deux techniques : électrosynérèse et hémagglutination.

Isolement de *Candida albicans* retrouvé chez 24 patients (sang, urines, vagin, selles) :

- 120 sérums ont été retrouvés positifs en hémagglutination et en électrosynérèse,

44 (soit 36,7 %) ont un Cand-tec positif,

- 37 sérums ont une réaction sérologique anticorps dissocié, soit hémagglutination positive, soit électrosynérèse positive,

9 (soit 25 %) ont un Cand-tec positif.

Pour les auteurs, la mise en évidence conjointe anticorps par deux techniques différentes et d'antigènes circulants (supérieur à 1/4) permet de différencier la colonisation de la septicémie. Les antigènes se sont révélés positifs précocement et ce bien avant les anticorps permettant un début de traitement antifongique rapide.

- Pour PEYRON et coll (64)

L'auteur réalise une étude sur les valeurs et les limites du Cand-tec d'après un suivi de 80 malades à risque (patients de réanimation et hématologie).

En tenant compte d'un seul test + 1/4 :

- 41 malades ont un Cand-tec + mais seuls 8 ont une candidose prouvée ou probable : 1 septicémie à *Candida albicans*, 7 ont une candidose disséminée (5 *Candida albicans*, 1 *Candida krusei*, 1 *Torulopsis glabrata*).

- 39 malades ont un Cand-tec négatif alors que l'on retrouve :
3 septicémies : 1 *Candida albicans*, 2 *Candida krusei*,
2 candidoses disséminées à *Candida albicans*
3 candidoses probables à *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*.

Devant l'anormale prévalence de cand-tec positif dans la population à risque, 3 tests positifs avec une dilution au 1/4 sont retenus comme critères d'inclusion.

Cand-tec positif retrouvé alors chez 25 malades

7 cas de candidose profonde,
18 sans argument mycologique ou sérologique dont l'évolution a été de 7 décès, 11 évolutions favorisées.

Après ces résultats, la sensibilité du test est de 60 % et la spécificité de 63 %.

Ce test ne permet pas de différencier la candidose disséminée de la colonisation. Il n'a pas été déterminant dans la décision thérapeutique.

L'intérêt du test paraît limité pour ce type de patients (Réa - Hémato).

- Pour PIENS et coll (68)

Une étude est entreprise auprès de 123 patients d'hématologie et de réanimation.

Le taux de positivité de l'antigène retenu est supérieur ou égal à 1/4.

123 patients :

- 32 hématologie : 16 Hommes, 16 Femmes
- 91 réanimation : 84 adultes, 7 enfants.

Chez 80 patients le Cand-tec est resté négatif :

- 37 cultures stériles,
- 38 cultures positives 1 ou 2 localisations.
- 5 autres espèces que Candida albicans.

Chez 43 patients, le Cand-tec est positif :

à la dilution 1/2 : pour 19 d'entre eux :

- 10 cultures stériles,
- 9 isoléments Candida albicans.

A la dilution 1/4 : pour 18 d'entre eux :

- 4 cultures stériles,

- 14 isollements Candida albicans (5 septicémies à Candida albicans prouvées par biopsie, 2 candidoses profondes).

A la dilution 1/8 : pour 6 patients :

- 2 cultures stériles,
- 4 isollements Candida albicans.

16 faux positifs sont retrouvés. Les 8 patients atteints de candidose profonde avaient un Cand-tec positif, supérieur ou égal à 1/4. Ce taux est à retenir en faveur du diagnostic de candidose profonde.

Ce test semble être une bonne méthode de diagnostic précoce. Il paraît souhaitable de le réaliser chez tous les patients immunodéprimés ou ayant un fort risque de candidose profonde.

Sensibilité : 80 %, Spécificité : 83 %.

- Pour PLATENKAMPF (69)

Il réalise une étude à la recherche de candidose disséminée chez des sujets à risque (leucopéniques, opérés récents, cancéreux).

Deux groupes sont constitués :

- groupe 1 : 23 patients présentant une candidose disséminée prouvée par

. au moins deux hémocultures positives à 24 heures d'intervalle, prélevées à deux endroits différents,

- . une biopsie d'organe positive à Candida albicans,
- . une nécropsie positive à Candida albicans.

- groupe 2 : 33 patients présentant une colonisation diagnostiquée

par la mise en évidence de Candida à plusieurs reprises dans différents prélèvements.

Chaque groupe est séparé en deux sous-groupes en tenant compte de l'immunodépression. Le diagnostic d'immunodépression est retenu pour les cancéreux, les patients ayant reçu une chimiothérapie ou une corticothérapie ou une irradiation totale.

Ainsi, nous retrouvons :

- 39 patients immunodéprimés (13 candidoses disséminées, 26 colonisations),
- 17 patients non immunodéprimés (10 candidoses disséminées, 7 colonisations).

Les prélèvements sont faits au moins une fois par semaine :

- Les anticorps sont détectés par :
 - . hémagglutination (positivité supérieure ou égale à 1/320),
 - . Contre immunoélectrophorèse (au moins deux arcs), l'antigène utilisé est Candida albicans A N° 5982.
- Les antigènes sont détectés par :
 - . inhibition de l'hémagglutination (positivité avec une dilution au 1/2),
 - . Cand-tec (positivité avec une dilution au 1/4).
- Détection du D-arabinitol par chromatographie gazeuse.

Il en tire deux conclusions :

- a) chez les sujets immunodéprimés, l'inhibition de l'hémagglutination et le Cand-tec sont plus discriminatifs que les autres techniques (sensibilité : 55

%, spécificité : 88 %, valeur prédictive : 70 %). Ainsi, la recherche de l'antigène chez ces sujets est plus sensible à cause du peu d'anticorps produits, mais il faut savoir répéter les dosages en raison du caractère transitoire de l'antigénémie pendant l'infection.

b) chez les sujets immunocompétents, la contre immunoélectrophorèse permet de différencier la colonisation de la septicémie (sensibilité : 80 %, spécificité : 85 %, valeur prédictive positive : 89 %).

Le Cand-tec est un test à préconiser chez les immunodéprimés. Le seuil de positivité à retenir est la dilution au 1/4. Il s'avère nécessaire de répéter ce test dans le temps.

- Pour POULAIN (70)

La surveillance sérologique des candidoses en milieu hospitalier utilise la coélectrosynérèse pour la détection de l'anticorps et le Cand-tec pour la détection de l'antigène :

- 24 sérums de sujets témoins sains,
- 36 sérums fournis par le laboratoire Janssen :
 - . 6 sérums de patients atteints de candidose systémique,
 - . 30 sérums de patients leucémiques (8 candidoses systé-

miques confirmées, 22 sans infection apparente).

Dans le suivi de ces patients :

le pronostic est défavorable quand on note :

- . une chute brutale des anticorps détectés par coélectrosynérèse,
- . concomittante à une augmentation du taux d'antigènes par

Cand-tec.

La disparition des anticorps résulterait de leur complexation in vivo par les antigènes libérés en masse à la suite d'une explosion de la prolifération fongique. L'utilisation de ces deux techniques permettrait au mycologue de répondre à la question : Y-a-t-il candidose profonde évolutive ?

- Pour SHAH (84)

Il réalise une étude afin de détecter l'antigène candida par le Cand-tec dans quatre groupes.

Groupe 1 : 109 sérums de sujets sains :

- . 106 sont négatifs,
- . 2 sont positifs à la dilution 1/2,
- . 1 est positif à la dilution 1/4 (il présente un facteur rhumatoïde positif).

Groupe 2 : 36 sérums provenant de 32 patients ayant des cultures positives à *Candida albicans* (hémocultures, sécrétions trachéales, urines).

- . 21 patients sont négatifs,
- . 4 patients sont positifs à la dilution 1/2,
- . 6 patients sont positifs à la dilution 1/4,
- . 1 patient est positif à la dilution 1/32.

Les 21 patients négatifs sont traités par antifongique de même que les 4 patients trouvés positifs à la dilution 1/2. Pour les 7 patients restant, 3 étaient sous traitement antifongique, et les 3 autres avaient des cultures négatives). Dans ce groupe, les 4 patients présentant la dilution au 1/2 ont pu bénéficier d'un traitement rapide.

Groupe 3 : 36 sérums de patients cancéreux mis sous traitement antifongique en prophylaxie.

Les cultures et la détection de l'antigène restent négatifs.

Groupe 4 : 37 sérums provenant de 34 sujets HIV+ :

. 9 ont un Cand-tec positif à la dilution 1/4 avec une forte suspicion de colonisation.

En conclusion, ce test est à recommander chez les sujets immuno-déprimés. Il faut le répéter dans le temps en raison de la nature transitoire de l'antigénémie pendant l'infection.

Si le Cand-tec reste négatif chez un sujet ayant un traitement antifongique, ce test permet d'éliminer une candidose disséminée.

- Pour SHARP (85)

A partir de 39 sérums provenant de 19 patients, le Cand-tec est utilisé en parallèle avec un test latex détectant le mannane.

Il considère que la détection de mannane sert de référence 100 %.

Le Cand-tec a une sensibilité de 80 % et une spécificité de 63 %.

Une seule étude a été réalisée avec le Pastorex (57).

Lors d'une étude préliminaire réalisée à Paris, il n'y a pas eu de faux positifs avec cette technique.

Par contre, un patient ayant présenté un antigène négatif a eu une autopsie positive.

Nous n'avons pas assez de recul et il n'y a pas eu d'autre étude avec le Pastorex pour permettre de tirer des conclusions.

TABLEAU RECAPITULATIF
DES DIFFERENTES ETUDES

| | SENSIBILITE | SPECIFICITE |
|---------------------|-------------|-------------|
| ABB | 91 % | 97 % |
| BOUREE | 45 % | 66 % |
| BURNIE ¹ | 67 % | 93 % |
| BURNIE ² | 90 % | 80 % |
| CABEDUZO 1/2 | 95 % | 50 % |
| 1/4 | 73 % | 72 % |
| 1/8 | 46 % | 80 % |
| FUNG | 71 % | 98 % |
| NESS | 54 % | 29 % |
| PEYRON | 60 % | 63 % |
| PIENS | 80 % | 83 % |
| PLATENKAMPF | 55 % | 88 % |
| Nous CAND-TEC (1) | 40 % | 85 % |
| (3) | 40 % | 95 % |
| PASTOREX (1) | 36 % | 87 % |
| (3) | 36 % | 93 % |

CONCLUSION

La fréquence des candidoses systémiques viscérales profondes et septicémiques est en augmentation.

Candida albicans est au 4ème rang des agents isolés par hémocultures. Toute circonstance déprimant l'activité de la candidacidie entraîne la dissémination du candida.

Le diagnostic de candidose profonde est le plus souvent porté sur un ensemble d'arguments :

* Clinique :

- fièvre prolongée sous antibiothérapie à large spectre,
- altération rapide de l'état général.

* Mycologique :

- Plus de deux hémocultures positives à 24 heures d'intervalle prélevées à deux endroits différents,
- cultures positives pour des produits pathologiques normalement stériles.

* Sérologiques :

Dosage des anticorps avec des signes d'évolutivité sérologique.

L'étude que nous avons réalisé auprès de 70 malades de soins intensifs de chirurgie B a permis d'évaluer l'antigénémie ; ainsi 364 sérums ont été étudiés. Deux arguments rendent la recherche de l'antigénémie intéressante dans le cadre du diagnostic des candidoses systémiques :

- la mise en évidence de l'antigénémie est plus précoce que celle des anticorps (8 cas sur 14 pour le Cand-tec, 7 cas sur 14 pour le Pastorex).
- La disparition de l'antigène circulant à plusieurs examens

témoigne d'une bonne action thérapeutique (9 cas sur 22).

Le protocole diagnostic de candidose systémique doit inclure la recherche répétée de l'antigénémie étant donné l'irrégularité et la nature transitoire d'apparition de l'antigène circulant.

Nous avons testé le Cand-tec (antigène indéterminé protéique) et le Pastorex (antigène mannane) et il ne nous paraît pas qu'il y ait une différence de sensibilité et de spécificité entre les deux techniques :

Sensibilité du

Cand-tec : 40 %

Pastorex : 36 %

Spécificité du

Cand-tec : 95 %

Pastorex : 93 %

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - **ABB J., ULMS E.**
Predictive value of candida antigen and antibody serology in intensive care patients.
Labmedica, April-Mai 1990, 11-13.
- 2 - **AGUILANIU B., ARVIEUX J., GAILLAT J., BOUJET C., STAHL J.L., BENS A J.C., MICOUD M.**
Inhibition spécifique (in vitro) de la réponse proliférative des lymphocytes en présence de candida albicans, chez l'héroïnomanes souffrant de folliculite et d'endophtalmie. Activité inhibitrice retrouvée dans le sérum et dans la drogue.
Méd. Mal. Inf., 1984, 14/11 Bis, 597.
- 3 - **ARAJ G.F., HOPFER R.L., CHESNUT S., FAINSTEIN V., BODEY G.L.**
Diagnostic value of the enzyme-linked immunosorbent assay for detection of candida albicans cytoplasmic antigen in sera of cancer patients.
J. Clin. Microb., July 1982, Vol 16, 46-52.
- 4 - **BADILLET G., PUISSANT A., COLLIARD H.**
Candidoses graves des héroïnomanes.
Ann. Med. Interne, 1984, 135 N°8, 663-671.
- 5 - **BAILEY J.W., SADA E., BRASS C., BENNETT J.E.**
Diagnosis of systemic candidiasis by latex agglutination for serum antigen.
J. Clin. Microb., Mai 1985, Vol 21 N°5, 749-752.
- 6 - **BAUDRAZ-ROSSELET F., RUFFIEUX C., CALANDRA T., FRANCIOLI P., GLAUSER M.L., GRIGORIU D., DELACRESAZ J.**
Candidoses des héroïnomanes.
Bull. Soc. Frcse Mycol. Med., 1985, XVII N°1, 113-116.
- 7 - **BISBE J., MIRO J.M., MORENO A., MENSA J.**
Candida albicans endocarditis possibly related to systemic candidiasis in a heroin addict.
J. Clin. Microb., 1987, Vol 6 N°6, 657-658.
- 8 - **BISBE J., MIRO J.M., TORRES J.M., LATORRE X., ALIA C., AMARAL M., ESTIVILL D., MALLOLAS J., TRILLA A., SORIANO E.**
Diagnostic value of serum antibody and antigen detection in heroin addicts with systemic candidiasis.
Inf. Dis., 1989, Vol 11 N°2.
- 9 - **BLANC P.L., COTTET A.C., BABORIER D., BRUAND L., BERTHOU J.D.**
Septicémie à candida parapsilosis et alimentation parentérale.
Med. Mal. Inf., 1986, 5, 308-309.
- 10- **BOUREE P., RIGAL S., FRANCOUAL S., BASSET D.**
Intérêt de la recherche de l'antigène circulant dans la surveillance des candidoses profondes.
Bull. Soc. Frcse Mycol. Med., 1988, XVII N°1, 113-116.

- 11- **BOUREE P., SANTUS J.L., LANGLOYS J., QUILLARD J.,
BOURGEOIS A., MARTIN C.**
Un cas de candidose vésiculaire post-opératoire.
Bull. soc. Frcse Mycol. Med., 1982, 11 N°1, 19-21.
- 12- **BRASSEUR P., BRASSEUR G., Le LOET X., GABELLA J.L.**
Spondylodiscite et uvéite à candida albicans.
Bull. Soc. Frcse Mycol. Med., 1981, X N°2, 173-175.
- 13- **BRASSEUR P., BRASSEUR G., LEMELAND J.F., LANGLOIS J.**
A propos de deux cas d'endophtalmie à Candida albicans. Problème
diagnostic et thérapeutique.
Bull. Soc. Frcse Mycol. Med., 1981, X N°2, 187-192.
- 14- **BRUNET F., BELMIN J., DUPOUY-CAMET J., DHAINAUD J.F.,
VARET B., MONSALLIER J.F.**
Méningite à Candida tropicalis résistant à la 5FU chez une malade en
aplasie thérapeutique pour une leucémie.
Med. Mal. Inf., 1984, 14, 600-601.
- 15- **BURNIE J.L., WILLIAMS J.D.**
Evaluation of the Ramco Latex Agglutination test in the
early diagnosis of systemic candidiasis.
J. Clin. Microb., April 1985, 98-101.
- 16- **CABEZUDO I., PFALLER M., GERARDEN T., KOONTZ F.,
WENZEL R., GINGRICH R., HECKMAN K., BURNS C.L.**
Value of the cand-tec Candida antigen assay in the
diagnosis and therapy of systemic candidiasis in high-
risk patients.
J. Clin. Microb., Sept. 1989, 770-777.
- 17- **CANTON P., DUPONT B., MAY T.**
Nouveaux aspects de candidoses systémiques.
Med. Mal. Inf., 1984, 14 N°11, 582-588.
- 18- **DALLY S., THOMAS G., DROUHET E.**
Candidoses chez des toxicomanes.
La Nouvelle Presse Medicale, 23 Mai 1981, 10 N°23.
- 19- **DEI-CAS E., VALLEE L., NUYTS J.L., VERNES A.**
Pneumopathie à Candida albicans au cours d'une granulomatose septique
familiale. Insuccès de la thérapeutique par Ketocenazole, corrélations
avec les données biologiques.
Bull. Soc. Frcse Mycolol. Med., 1984, 13 N°1, 94-98.
- 20- **DEGREGORIO M.W., LEE W.M.F., RIES C.A.**
Candida infections in patients with acute leukemia ineffectiveness of
Nystatin prophylaxis and relations between oropharyngeol and systemic
candidiasis.
American Cancer Society, Dec 1982, 15

- 21- **DELGA J.M., DUPONT B., DROUHET E.**
Dosage de mannane de *Candida albicans* par une technique immuno-enzymatique.
Bull. Soc. Frcse Mycol. Med., 1984, XIII N°2, 395-408.
- 22- **DROUHET E.**
Les mycoses profondes viscérales.
Revue de Médecine, Mars 1978, N°11.
- 23- **DROUHET E., DUPONT B.**
Infections mycosiques et parasitaires au cours des traitements immuno-suppresseurs.
Colloque de la Société Française de Pathologie Infectieuse, Pathologie-Biologie, Février 76.
- 24- **DROUHET E., DUPONT B., LAPRESLE C., RAVISSE P.**
Nouvelle pathologie : candidoses folliculaires et nodulaires avec des localisations ostéo-articulaires et oculaires au cours de septicémie à *Candida albicans* chez les héroïnomanes mono et polythérapie anti-fongique.
Bull Soc. Frcse Mycol. Med., 1981, X, 179-183.
- 25- **DROUHET E.**
Monographie sur les mycoses profondes.
Revue du praticien, 1989, N°19
- 26- **DUPONT B.**
Evolution du monde mycologique.
Laboratoire Squibb.
- 27- **DUPONT B.**
Candidoses : cryptococcose, Aspergillose.
Laboratoire Roche.
- 28- **DUPOUY-CAMET J., PUJOL F., SCHLOTTERER M., WASSERMANN J., LAPIERRE J.**
Detection des antigènes circulants de *Candida* (Cand-tec) et surveillance mycologique des grands brûlés.
Med. Mal Inf., 1987, 10, 572-573.
- 29- **ENG R.H.K., SEN P., BROWNE K., LOURIA D.B.**
Candida pericarditis.
Am. J. Med., April 1981, 867-869.
- 30- **ENG R.H.K., CHMEL H., BUSI M.**
Serum levels of arabinitol in the detection of invasive candidiasis in animals and humans.
J. Inf. Dis., Mai 1981, Vol 143 N°5, 677-683.
- 31- **EUROBIO**
Section four : comparison study of *Candida* detection system versus *Candida* positive blood cultures.
Laboratoire Ramco, 1984.

- 32- FEUILHADE de CHAUVIN M., TOURAINE R.
Folliculite à *Candida albicans* chez trois héroïnomanes.
Bull. Soc. Fr. Mycol., 1981, X N°2, 185-188.
- 33- FILICE G., YU B., ARMSTRONG D.
Immunodiffusion and agglutination tests for *Candida* in patients with neoplastic diseases : inconsistent correlation of results with invasive infections.
J. Inf. Dis., march 1977, Vol 135 N°3.
- 34- FROMENTIN C., MENGET A., ESTAVOYER J.M., BARALE T., AMSALLEM D., RAFFI A.
Evolution favorable d'une candidose systémique chez un nouveau-né prématurissime.
Med. Mal. Inf., 1984, 14 N°11 bis, 604.
- 35- FUNG J.C., DONTA S.T., TILTON R.C.
Candida detection system (Cand-tec) to differentiate between *Candida albicans* colonization and disease.
Journal of Clinical Microbiology, Oct 1986, Vol 24 N°4, 542-547.
- 36- GENTILINI M.
Utilisation d'un test latex pour la détection d'antigènes circulants dans les candidoses.
Assistance Publique de Paris, 1985.
- 37- GENTRY L.O., WILKINSON D., LEA A.S., PRICE M.F.
Latex agglutination test for detection of *Candida* antigen in patients with disseminated diseases.
J. Clin. Microb., April 1983, Vol 2 N°2, 122-128.
- 38- GENTRY L.O., PRICE M.F.
Serious *Candida* infections.
Oshner Clinic Roche Laboratories, 1986.
- 39- GERAIN J., SNOECK R., MULLER C., VANDENBOSH G., MEUNIER-CARPENTIER F.
Fongémie chez les malades immunocompromis.
Med. Mal. Inf., 1984, Vol 14 N°11 bis, 605-606.
- 40- GOLDBERG P.K., KOZINN P.J., WISE G.J., NOURI N., BROOKS R.B.
Incidence and significance of candiduria.
JAMA, 1979, Vol 241 N°6.
- 41- GOUIN F., BLANCARD A.
Les infections à levures en milieu chirurgical.
Masson Ed., 1987, 173-181.
- 42- GUERIN J.M., LOEVE G., LAMOTTE M., PEROTTIN J.
Péritonites post-opératoires à *Candida albicans*.
Nouv. Presse Méd., 1981, Vol 10 N°36, 2983-2985.
- 43- GUERIN J.M., BABANY G., LOEVE G., LAMOTTE M.
Infections péritonéales à *Candida albicans*.
Med. Mal. Inf., 1981, 11 N°5, 297-300.

- 44- HAFNER R., SCHAR G.
Predictive potential of positive values in the latex agglutination test for Candida antigen.
Sweiz Med. Wochensh, 1988, 118 N°2, 42-48.
- 45- HENDERSON D.K., EDWARD J.E., MONTGOMERY J.Z.
Hematogenous candida endophtalmitis in patients receiving parenteral hyperalimentation fluid.
J. Inf. Dis., 1981, Vol 143 N°5,
- 46- HOPWOOD V., WARNOCK D.W.
New developments in the diagnosis of opportunistic fungal infection.
J. Microb., 1986, Vol 5 N°6, 379-385.
- 47- JACQUEMIN J.L., VILLELA J.M.
Les candidoses cérébro-méningées. Importance et considération, diagnostiques.
Med. Mal. Inf., 1985, 7, 396-401.
- 48- KAHN F.W., JONES J.M.
Latex agglutination tests for detection of candida antigens in sera of patients with invasive candidiasis.
J. Inf. Dis., 1985, Vol 153 N°3,
- 49- KERKERING T.M., ESPINEL-INGROFF A., SHADOMY S.
Detection of Candida antigenemia by counter immunoelectrophoresis in patients with invasive candidiasis.
J. Inf. Dis., 1979, Vol 140 N°5,
- 50- KIEHN T.E., BERNARD E.M., GOLD J.W.M., ARMSTRONG D.
Candidiasis : Detection by gas-liquid chromatography of D-arabinitol a fungal metabolite in human serum.
Science, 1979, Vol 206, 571-580.
- 51- LAGRANGE P., HURTEL B.
Mécanisme de défenses dans les mycoses profondes.
Med. Mal. Inf., 1984, Vol 14 N°11, 558-564.
- 52- MACKENZIE D.W.R.
Le diagnostic biologique des candidoses.
Ann. Biol. Clin., 1987, 45, 573-578.
- 53- MASUR H., ROSEN P.P., ARMSTRONG D.
Pulmonary diseases caused by candida species.
Am. J. Med., 1977, Vol 63, 914-925.
- 54- MATTHEWS R., BURNIE J.
Diagnosis of systemic candidiasis by an enzyme linked dot immunosorbent assay for a circulating immunodominant 47 Kd antigen.
J. Clin. Microb., 1988, Vol 26 N°3, 459-463.
- 55- MAUHIN F., ESTAVOYER J.M., PLOUVIER F., BATALE M.T., RAFFI A.
Etude clinique et thérapeutique d'un cas de méningite à Candida albicans chez l'enfant.
Med. Mal. Inf., 1984, 14 N°11 Bis, 399.

- 56- MECKSTROTH K.L., REISS E., KELLER J.W., KAUFFMAN L.
Detection of antibodies and antigenemia in leukemia patients with candidiasis by enzyme linked immunosorbent assay.
J. Inf. Disease, 1981, Vol 144 N°1, 24-31.
- 57- MEULEMANS L., ANDREMONT A., MEUNIER F., CEUPPENS A.M.,
GARRIGUES M.L., STYNEN D.
Pastorex candida, a new latex agglutination test for mannan detection in serum of patients with invasive candidosis.
Laboratoire PASTEUR.
- 58- MINOZZI C., DECAZES J.M., VITTICOQ D., BADILLET G.,
de ROQUANCOURT A., MODAI J.
Place des candidoses invasives en pathologie respiratoire.
Ann. Biol. Clin., 1987, 45, 558-561.
- 59- MOGAHED A., DRUILHE P., MONJOUR L., GENTILINI M.
Préparation d'un antisérum spécifique d'antigènes solubles circulants pour le diagnostic précoce de candidose profonde.
Bull. Soc. Frcse Mycol. Med., 1979, VIII N°2, 195-204.
- 60- De MONTCLOS H.
Intérêt de la technique d'immunotransfert (Western blot) dans la sérologie des candidoses profondes.
Spectra Biologie, 1990, N°90/2.
- 61- NESS M.J., VAUGHAN W.P., WOOD G.L.
Candida antigen latex test for detection of invasive candidiasis in immunocompromised patients.
J. Inf. Dis., 1989, Vol 159 N°3
- 62- NOZAIS J.P., DANIS M., ZANONI Y., GENTILINI M.
Utilisation d'un test latex pour la détection et le dosage d'antigènes circulants dans les candidoses.
Bull. Soc. Frcse Mycol. Med., 1985, XIV N°1, 127-130.
- 63- ODDS F.C.
Candidoses profondes. ODDS.
Ann. Biol. Clin., 1987, 45, 553-557.
- 64- PEYRON F., REYNIER P., LEBEAU B., GRILLOT R.
Détection d'antigènes circulants de candida (Cand-tec). Valeur et limite d'après un suivi longitudinal de 80 malades à risque.
Bull. Soc. Frcse Mycool. Med., 1988, XVII N°1, 167-170.
- 65- PFALLER M., CABEZUDO I., KOONTZ F., BALE M., GINGRICH R.
Predictive value of surveillance culture for systemic infection due to candida speces.
J. Clin. Microb., 1987, Vol 6 N°6, 628-633.
- 66- Candidoses : l'explosion d'une pathologie.
Laboratoire Pfizer.

- 67- Les mécanismes de défense au cours des infections fongiques chez l'hôte normal et l'immunodéprimé.
Laboratoires Pfizer.
- 68- **PIENS M.A., GUYOTAT D., PICHOT J., MOJON M.**
Intérêt et limites de la détection d'antigène candida circulant (Cand-tec) dans le diagnostic des candidoses profondes.
Ann. Biol. Clin., 1987, 45, 579-581.
- 69- **PLATENKAMPF G.J., VAN DUIN A.M., PORSUIS J.C., SCHOUTEN H.J., ZONDERVAN P.E., MICHEL M.F.**
Diagnosis of invasive candidiasis in patients with and without signs of immune deficiency. A comparison of 6 detection methods in human serum.
J. Clin. Path., 1987, 40 N°10, 1162-1167.
- 70- **POULAIN D., AYADI A., FRUIT J.**
Détection d'un antigène témoin d'infection systémique à Candida à l'aide d'un anticorps monoclonal couplé à l'or colloïdal.
Ann. Biol. Clin., 1987, 45, 565-567.
- 71- **PRICE M.F., GENTRY L.O.**
Incidence and significance of candida antigen in low risk and high risk patient population.
J. Clin. Microb., 1986, 416-419.
- 72- **De PROST Y., RONDEAU P., VERNANT J.P., TOURAINE R.**
Lésions cutanées des septicémies à Candida.
Nouvelle Presse Médicale, 1981, 10 N°22, 1813-1815.
- 73- **QUINDOS G., PONTON J., CISTERNA R., MACKENZIE D.W.R.**
value of detection of antibodies to Candida albicans germ tube in the diagnosis of systemic candidosis.
J. Clin. Microb., 1990, Vol 9 N°3, 178-183.
- 74- **De REPENTIGNY L., KUYKENDALL J.R., CHANDLER F.W., BRODERSON J.R., REISS E.**
Comparison of serum Mannan, Arabinitol and Mannose in experimental disseminated candidiasis.
J. Clin. Microb., 1984, Vol 19 N°6, 804-812.
- 75- **RIOU B., BENTATA-PESSAYRE M., KRIVITZKY A., DELZANT G.**
Arthrite sterno-costale à Candida chez un toxicomane.
Nouvelle Presse Médicale, 1983, 12 N°6.
- 76- **ROBERT R., CHARLES-GERVAIS C., GALLIMARD J.F., VILELLA J.M., DEBIAIS P., POURRAT O., BECQ-GIRAUDON B.**
Méningo-encéphalite à Candida chez une femme en apparence non immunodéprimée.
med. Mal. Inf., 1984, 14 N°11 Bis, 598.

- 77- **ROBERT R., De la JARRIGE L., GUILBERT F., CHABASSE D., SENET J.M., MOCQUET P.**
Valeur de la recherche d'anticorps antimannanes par hémagglutination indirecte dans le diagnostic des candidoses.
Bull. Soc. Frcse Mycol. Med., 1982, XII N°2, 205-207.
- 78- **ROBERT R., GAUTHEY N., CHABASSE D.**
Evaluation de 4 techniques de recherche d'antigènes candida mannanes pour le diagnostic immunologique des candidoses (septicémies urinaires, vaginales).
Bull. Soc. Frcse Mycol. Med, 1982, XI N°1, 97-100.
- 79- **ROBERT R., GAUTHEY N., BOUALI A.**
Etude comparative de 4 techniques pour la recherche d'antigène mannane de Candida : Etude de la sensibilité et des réactions croisées.
Bull. Soc. Frcse Mycol. Med., 1982, XI N°1, 101-103.
- 80- **ROSNER F., GABRIEL F.D., TASCHDJIAN C.L., CUESTA M.B., KOZINN P.J.**
Serologic diagnosis of systemic candidiasis in patients with acute leukemia.
Am. J. Med., 1971, Vol 51, 54-62.
- 81- **SANDFORD G.R., MERZ W.G., WINGARD J.R., CHARACHE P., SARAZ R.**
The value of fungal surveillance culture as predictors of systemic fungal infections.
J. Inf. Dis., 1980, Vol 142, 503-508.
- 82- **SANTUS J.P., EDOUARD A., VIVIEN A., QUILLARD J., BOUREE P., BOURGEOIS A.**
Cholécystite post-opératoire associée à une candidose vésiculaire.
Nouvelle Presse Médicale, 1982, 45, 3353-3354.
- 83- **SEELIG M.S.**
The role of antibiotics in the pathogenesis of candida infections.
Am. J. Med., 1966, 887-909.
- 84- **SHAH P.M.; SCHAFER V., BUNGERT M., KNOTHE H.**
The evaluation of the cand-tec latex agglutination test (Ramco) in the disseminated candidiasis.
Mycoses, 1988, 31 (8), 433-437.
- 85- **SHARP M.**
Comparison of serum mannan and Cand-tec in 19 patients.
Sweich Med Wochensh, 1988, 118 (2), 48-50.
- 86- **SINGH C.R., LYTLE W.F.**
Cystitis emphysematosa caused by candida albicans.
J. Urology, 1983, 130, 1171-1173.

- 87- **STROCKBINE N.A., LARGEN M.T., BUCKLEY H.R.**
Production and characterization of three monoclonal antibodies to candida albicans proteins.
Infection and Immunity, 1984, 1012-1018.
- 88- **WARREN R., BARTLETT A., RICHARDSON M.D., VOLLER A., WHITE L.O.**
Diagnosis of invasive candidosis by enzyme immunoassay serum antigen.
British Med. J., 1977, 1, 1183-1185.
- 89- **WATANAKUNAKORN C.**
Acute pulmonary mycetoma due to candida albicans with complete resolution.
J. Inf. Dis., 1983, 148, 427.
- 90- **WATTRE P., DEWILDE A., DURIEL D.**
Diagnostic immunologique des candidoses. Etude critique à propos de 123 observations. Perspectives d'avenir.
Med. Mal. Inf., 1984, 14, 308-313.
- 91- **WEINER M.H., COASTS-STEPHEN M.**
Immunodiagnosis of systemic candidiasis : mannan antigenemia detected by radioimmunoassay in experimental and human infection.
J. Inf. Dis., 1979, 140, 989-993.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| Introduction | 1 |
| I - Généralités | 2 |
| A - Agent pathogène | 2 |
| B - Candidose profonde | 3 |
| C - Mécanismes de défense de l'homme | 4 |
| II - Candidoses profondes | 7 |
| A - Facteurs favorisant la survenue de candidose profonde | 7 |
| 1 - Facteurs intrinsèques | 7 |
| a - Age | 7 |
| b - Etat général | 7 |
| c - Facteurs endocriniens | 7 |
| d - Facteurs alimentaires | 8 |
| e - Facteurs mécaniques | 8 |
| f - Déficit immunitaire | 8 |
| g - Autres maladies | 9 |
| 2 - Facteurs extrinsèques | 9 |
| a - Antibiothérapie large spectre | 9 |
| b - Corticothérapie | 9 |
| c - Psychotrope | 9 |
| d - Chimiothérapie | 9 |
| e - Radiothérapie | 10 |
| f - cathéters | 10 |
| g - Toxicomanie | 10 |
| h - SIDA | 10 |
| i - Chirurgie | 10 |
| j - Traitements hormonaux | 11 |
| 3 - Conclusion | 11 |
| B - Différents tableaux cliniques de candidose profonde | 11 |
| 1 - Septicémie | 11 |
| 2 - Métastases septiques | 12 |
| a - Coeur | 12 |
| b - Oeil | 12 |
| c - Appareil urinaire | 13 |
| d - Système nerveux central | 13 |
| e - Cutanées | 13 |
| f - Broncho-pulmonaires | 14 |
| g - Digestives | 14 |
| h - Autres formes | 14 |
| III - Diagnostic biologique | 15 |
| A - Diagnostic direct | 15 |
| 1 - Prélèvements | 15 |
| a - Muqueux | 15 |
| b - Cutanés | 15 |
| c - Sang | 15 |
| d - Cathéters | 15 |

| | |
|---|----|
| e - Urines | 16 |
| f - Suppurations diverses | 16 |
| g - Crachats | 16 |
| h - Biopsies | 16 |
| 2 - Examen direct | 16 |
| 3 - Isolement | 17 |
| 4 - Identification | 17 |
| a - Morphologie | 17 |
| b - Physiologie | 18 |
| c - Biochimie | 18 |
| d - Résultat | 18 |
| 5 - Signification pathologique du Candida isolé | 20 |
| 6 - Conclusion | 22 |
| B - Diagnostic indirect | 23 |
| 1 - Structure antigénique du candida | 23 |
| a - Paroi | 23 |
| b - Cytoplasme | 26 |
| c - Produits sécrétés et excrétés | 26 |
| d - Conclusion | 27 |
| 2 - Techniques détectant les anticorps | 27 |
| a - Précipitation en gélose | 27 |
| b - Immunofluorescence indirecte | 28 |
| c - Hémagglutination | 28 |
| d - Autres | 29 |
| e - Conclusion | 29 |
| 3 - Techniques détectant les antigènes | 30 |
| IV - Etude personnelle | 32 |
| A - Introduction | 32 |
| B - Matériel et méthodes | 32 |
| 1 - Protocole | 32 |
| 2 - Population étudiée | 33 |
| 3 - Examens biologiques | 33 |
| 4 - Conclusion | 38 |
| C - Résultats | 38 |
| D - Etude statistique | 67 |
| V - Discussion | 72 |
| Conclusion | 92 |
| Références bibliographiques | 94 |

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.