

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

N°

UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



Faculté de Médecine
Département de Médecine Dentaire



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en
Médecine Dentaire

Thème

Les candidoses buccales de la clinique au traitement

Présenté et soutenu publiquement le : 03 juillet 2022

par :

- Benchenna Narimene
- Benziane Hibat Errahmane Meriem
- Bouriah Narimane

- Hemmar Kattia
- Mazari Nesrine

Promoteur : Docteur Ayoune S.

Devant le jury composé de :

Présidente : Docteur Ammar Boudjelal H.

Examinatrice : Docteur Boulmerka S.

Année universitaire 2021-2022

REMERCIEMENTS

DR AYOUNE S. Maitre-assistant en Pathologie bucco dentaire–Université de Blida 1

Vous nous avez fait un très grand honneur d’accepter de diriger ce travail et de nous guider tout au long de son élaboration. Nous vous sommes reconnaissantes pour votre patience, votre disponibilité et vos conseils.

Veillez trouver ici le témoignage de notre plus grande estime et nos remerciements les plus sincères ainsi que l’assurance de notre respect.

DR AMMAR BOUDJELAL H. Maitre-assistante en Pathologie bucco dentaire–Université de Blida 1

Nous vous remercions d’avoir accepté de présider ce jury. Nous vous remercions également pour le partage de votre savoir et votre disponibilité durant nos années de clinique.

Veillez trouver ici le témoignage de notre plus grande estime et nos remerciements les plus sincères ainsi que l’assurance de notre respect.

DR BOULMERKA S. Maitre-assistante en Pathologie bucco dentaire–Université de Blida 1

Nous sommes très honorés de vous compter parmi les membres de ce jury . Nous vous remercions pour vos enseignements et votre disponibilité tout au long de nos études .

Veillez trouver ici le témoignage de notre plus grande estime et nos remerciements les plus sincères ainsi que l’assurance de notre respect.

DÉDICACES

Je dédie ce modeste travail

À mes chers parents,

Je ne trouve pas les mots pour exprimer l'amour et la gratitude que je ressens envers vous, merci d'avoir cru en moi, lorsque j'étais trop épuisée et trop faible pour le faire moi-même. Dire merci ne semble même pas très équitable compte tenu de tout ce que vous avez fait pour moi pendant toutes ces années.

Je suis très reconnaissante pour tout ce que vous m'avez donné et j'espère le rendre un jour.

À mes sœurs,

Khaoula, Loubna et Tamadheur pour votre présence, soutien et vos encouragements.

À mon frère Hichem,

Personne ne peut me faire rire autant que toi, dans mes jours les plus sombres tes blagues ont fait toute la différence.

Je t'aime.

À ma nièce Tin hinan Evgenia,

My Genny, ta naissance a été la plus belle chose arrivée dans ma vie, merci d'être la raison qui me fait sourire, que Dieu te protège et te garde pour tes parents.

À la mémoire de

Mes grands-parents paternels et maternels, Mama Aicha et ma tante Saïda,

I wish you were still here,

Que Dieu vous accueille dans son éternel paradis.

À mes amis,

Kattia Hemmar, Narimene Benchenna, Manel Brakni et Wael Medjoubi,

Merci tout simplement d'avoir croisé mon chemin

Ce fut un honneur de vous rencontrer.

À toute personne qui a contribué à ma formation de près ou de loin.

Avec de profonds sentiments et beaucoup d'affection, je vous remercie du fond du cœur.

Benziane Hibat Errahman Meriem

Je voudrais remercier tout d'abord, mon Dieu pour m'avoir donné la santé, la capacité d'écrire et de réfléchir, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve. Merci de me guider et d'être toujours avec moi.

C'est avec respect et gratitude que je tiens à exprimer toute ma reconnaissance et ma sympathie à :

À mes parents,

Pour leur présence, leurs encouragements dans les moments difficiles, leur aide permanente tout au long de ces années. Toute mon affection et ma gratitude.

À mes sœurs,

Messoada .Hiba .Hadjer.Nada

vos soutien, votre amour et votre encouragement ont été pour moi d'un grand réconfort. Je vous dédie ce travail, l'expression de mon amour et mon affection indéfectible. Qu'Allah vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité.

À toute ma famille,

Pour leur aide, leur soutien, pour être là à chaque moment. Avec tout mon amour.

À mes amis,

Benziane Hibat Errrahmane Meriem .Hemmar kattia

Pour les bons moments passés ensemble pendant ces six années d'études. Les meilleures années ensemble, avec vous mes sœurette. J'en garderai un souvenir inoubliable.

A la personne qui m'encourage et qu'elle été toujours à mes côtés

Linda et Chahrazed

Sofiane qui m'a beaucoup aidé.

Benchenna Narimene

Ce projet fin d'études est dédié

*En premier lieu, à ceux que personne ne peut compenser les sacrifices qu'ils ont consentis pour mon éducation et mon bien-être à mes chers parents , **HEMMAR Miloud et MAHROUG Fadhila** , qui se sont sacrifiés pour me prendre en charge tout au long de mes études et qui sont l'origine de ma réussite que Dieu les garde et les protège*

À mes chères sœurs,

***Imene, Sarra** pour leurs encouragements et leur soutien moral, à ma petite adorable sœur **Rita**. Les mots ne suffisent pas pour exprimer l'amour et l'affection que je porte pour vous.*

À mes chères amies,

***Sillia**, en souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passé ensemble.*

***Hiba et Narimene** en témoignage de l'amitié qui nous unit, des souvenirs et de tous les moments de travail que nous avons passé ensemble, je vous remercie pour la patience, la coopération et les efforts fournis pour ce travail.*

À tous les membres de ma famille,

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin, et ceux qui ont contribué à ma réussite.

A tous mes camarades de la promotion 2022.

Hemmar Kattia

A travers la lumière de ma vie ,plusieurs personnes m'ont accompagné et soutenu dans mon circuit vécu jusqu'à ce jour,qui je les dois un grand remerciement;et je profite a cette occasion de les dédie cette mémoire de fin d'études ,à savoir :

A mes parents ,qui m'ont appris la première parole ainsi que le premier pas dans cette vie ,aussi aspirer haut dans mes rêves et le comment de les atteindre .

A mon père ,”Bouriah Mahfoud “,mon appartenance à vous me suffit ainsi que votre présence dans ma vie et pour moi rien ne peut comparé au regard de fierté dans vos yeux ,mon cher héro souvent ton proverbe répété,derrière chaque femme progresse ,il y'a un parent Que Dieu bénisse mon père.

A ma mère ,”Lamraoui Khoukha “la raison pour laquelle j'existe ,qui a vécue toujours ses bras ouverts et son coeur plein d'amour et porte mes plaintes,de ces faits je vous remercie infiniment de me suivre et de m'encourager dans mes décisions et me prouvant toujours sentir que vous êtes derrière moi et en croyant à mes capacités . Que Dieu bénisse ma mère

A ma chère soeur “Imane” ,qui est toujours souriante que je remercie énormément d'être à mes côtés dans les moments de joie ainsi que les difficiles et tristes ,sachant que tu déniche à chaque fois les mots et les phrases sympas pour me faire rire ou pour me consolider à mes peines de coeur .

Aussi ,à mes deux très chers frères :”Aymen “et “Abdel Moncif.”

A ma chère tante” Samia” .Celle qui m'a porté l'amour l'aide et le soutien.

A ma très chère copine” Nesrine “ ,compagnon de mon âme durant ces six années d'études universitaires ,qui a vécue avec moi dans les bon et les mauvais souvenir ,source énergie pour ma personne .elle se présente à chaque fois pour constituer le duelle convenable pour réjouir et ou sortir des situations difficiles ,c'est une manière de se compléter comme le proverbe le dicte “ qu'on ne peut applaudir avec une seul main “ .

Sans oublier ma très chère cousine “Achwak “ qui a joué un grand rôle en m'orientant dans le choix de ma spécialité et qui m'a offert la chance de vivre cette expérience ,merci pour vos petits mots qui m'ont permis de poursuivre mes études .

En dernier ,je remercie tous les membres de ma famille ,la petite et la grande ,en particulier ma grand-mère et mes chères tantes ,qui ont participé dans le passage de ma vie .

Bouriah Narimane

Je tien tout d'abord à remercier "ALLAH " le tout puissant et miséricordieux, de m'avoir donné la force et la patience pour pouvoir y arriver et d'accomplir ce modeste travail.

Je tien très chaleureusement à le dédier à :

la plus belle créature que Dieu a créée sur terre, la source de mes efforts, ma vie et mon bonheur, Symbole de patience, de sacrifice et de douceur, t'as toujours su me réconforter dans les moments difficiles.

Longue vie à toi, j'adore.

À ma mère !

A celui qui m'a offert la vie et à ce que je dois réussir, source de sagesse, qui a toujours été à mes côtés, m'a soutenu et m'a appris le respect et le sens du devoir et qui a sacrifié le tout pour me voir heureuse.

Je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir Que dieu te préserve et te protège pour nous.

À mon père !

Cette réussite est avant tout la vôtre, aucune dédicace ne pourra compenser les sacrifices de mes parents"que dieu vous protège" .

À mes chères sœurs, mon cher frère qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagnaient durant mon chemin Merci d'avoir toujours été là pour moi-même aux moments les plus durs.

À mon adorable amie "Narimane" qui était à mes côtés et qui m'a soutenu, merci pour votre amour, pour les petits plaisirs, pour les rires et pour les fois où nous avons partagé nos rêves, je suis vraiment chanceuse de t'avoir à mes côtés.

Mazari Nesrine

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Les objectifs : 1

Introduction : 1

Chapitre I : Généralité

1. Historique : 4

2. Rappel anatomique , histologique et microbiologique de la cavité buccale : 5

2.1 Anatomie de la cavité buccale : 5

2.1.1 Le vestibule buccal : 5

2.1.2 La cavité buccale proprement dite : 6

2.2 Histologie de la muqueuse buccale : 10

2.2.1 Epithélium: 10

2.2.2 La membrane basale : 12

2.2.3 Le tissu conjonctif ou chorion: 13

2.2.4 Les types de muqueuse buccale selon la topographie: 13

2.3 l' écosystème buccale : 14

2.3.1 La flore buccale : 14

Chapitre II : Les candidoses buccales

1. Définition d'une candidose buccale : 18

2. Epidémiologie : 18

3. Agents pathogènes 19

3.1 Le *Candida albicans* (principale levure) : 20

3.1.1 Généralités et caractéristiques : 20

3.1.2 Habitat 21

3.1.3 Structure et organisation cellulaire 21

3.1.4 Pouvoir pathogène : 23

3.1.5 Mécanismes de pathogénicité : 25

3.2 Autres espèces de *Candida* 28

4.	Physiopathologie :.....	28
4.1	Facteurs prédisposant à l'infection candidosique :.....	28
4.1.1	Les facteurs intrinsèques liés à l'hôte :.....	28
4.1.2	Les facteurs extrinsèques et / ou iatrogènes :.....	32
5.	Classification et formes cliniques:.....	34
5.1	Candidoses superficielles :.....	35
5.1.1	Candidoses buccales superficielles primaires.....	36
5.1.1.1	Candidoses buccales superficielles primaires aiguës :.....	37
5.1.1.1.1	Candidose pseudomembraneuse (muguet) :.....	37
5.1.1.1.2	Candidose érythémateuse:.....	41
5.1.1.2	Candidoses buccales superficielles chroniques :.....	43
5.1.1.2.1	Candidose hyperplasique chronique :.....	43
5.1.1.2.2	La perlèche ou chéilite angulaire :.....	45
5.1.1.2.3	La paréite candidosique rétrocommissurale:.....	46
5.1.1.2.4	La glossite losangique médiane:.....	47
5.1.1.2.5	L'ouranite candidosique :.....	48
5.1.1.2.6	Candidose prothétique:.....	49
5.1.1.2.7	L'érythème gingival linéaire:.....	50
5.1.1.2.8	Langue noire villose:.....	51
5.1.2	Candidoses buccales superficielles secondaires :.....	52

Chapitre III : Démarche diagnostique

1.	Examen clinique :.....	55
1.1	Interrogatoire.....	55
1.2	Examen clinique proprement dit :.....	55
1.2.1	Examen exo-buccal :.....	56
1.2.2	Examen endo-buccal :.....	56
2.	Examen complémentaire :.....	57
2.1	Examen mycologique :.....	57
2.1.1	Recueil des échantillons (prélèvement) :.....	57
2.1.2	Examen direct (Microscopie) :.....	58
2.1.3	Culture :.....	60

2.1.4	Identification :	64
3.	Diagnostic positif :	65
4.	Diagnostic différentiel :	65
4.1	La candidose pseudomembraneuse :	65
4.1.1	Syphilis secondaire :	66
4.1.2	Les ulcères nécrotiques :	66
4.1.3	La stomatite gangréneuse :	66
4.1.4	L'herpès simplex récurrent :	67
4.1.5	Les brûlures chimiques:	67
4.1.6	Lichen plan :	67
4.1.7	La langue saburrale :	68
4.2	La candidose érythémateuse :	69
4.2.1	Stomatite à la nicotine :	69
4.2.2	Lichen plan érosif :	69
4.2.3	La glossite marginée exfoliatrice (langue géographique) :	70
4.2.4	Lupus érythémateux :	70
4.3	La candidose hyperplasique ou hypertrophique :	71
4.3.1	Leucoplasie buccale :	71
4.3.2	La ligne de morsure :	72
4.3.3	White sponge nævus syndrome » ou maladie de Cannon :	73
4.4	La glossite losangique médiane:	74
4.5	La perlèche :	74

Chapitre IV : Prise en charge des candidoses buccales

1.	Principes :	77
2.	Prévention :	77
3.	Prise en charge non pharmaceutique :	79
3.1	Elimination des facteurs favorisants et aggravants :	79
4.	Prise en charge pharmaceutique :	81
4.1	Traitement aux antifongiques :	81
4.1.1	Classification des antifongiques :	82
4.1.1.1	Les polyènes :	82
4.1.1.2	Les antifongiques azolés :	83

4.1.1.2.1	Les imidazolés :.....	84
4.1.1.2.2	Les triazolés :.....	85
4.1.1.3	Echinocandines :.....	87
4.1.1.4	Les analogues nucléosidiques(analogues d'ADN) :.....	89
4.1.2	La résistance aux antifongiques :.....	91
4.1.3	Traitement curatif :.....	91
4.1.3.1	Formes à usage local :.....	92
4.1.3.2	Formes à usage systémique :.....	95
5.	Le traitement de la candidose buccale dépend la forme clinique :.....	98
5.1	Candidose pseudomembraneuse :.....	99
5.2	Candidose érythémateuse :.....	101
5.2.1	Forme érythémateuse aiguë :.....	101
5.2.2	Stomatite induite par la prothèse :.....	101
5.3	Candidose hyperplasique chronique :.....	102
5.4	Traitement des perlèches :.....	103
5.5	La glossite rhomboïde médiane :.....	104
6.	Les candidose buccal chez les patients atteint de covid-19 :.....	106
7.	Les derniers traitements développés :.....	109
7.1	La thérapie photodynamique :.....	110
7.2	Le nano dimensionnement de la nystatine :.....	112
7.3	La thérapie laser de bas niveau (LLLT) :.....	114
7.4	Probiotiques pour la candidose buccale :.....	117
	Conclusion.....	120
	Résumé	
	Summary	
	Cas cliniques	121
	Premier cas clinique.....	122
	Deuxieme cas clinique.....	128
	Bibliographie.....	132

Liste des tableaux

N	Titre	Page
01	Répartition des types microbiologiques de <i>Candida</i> retrouvés en bouche d'après E. Alix et P.Brocker	19
02	Composition de gélose sabouraud.	60
03	Liste de l'Observatoire de Veille des médicaments disponibles en officine : (2022)	105

Liste des figures

N	Titre	Page
01	Vue du vestibule oral	5
02	Vue antérieur de la cavité buccale	6
03	Dos de la langue	9
04	Relations entre l'épiderme oral, le derme (lamina propria) et le tissu sous-muqueux. Les noms des couches de l'épiderme et du derme sont indiqués à gauche	10
05	Jonction entre l'épithélium et le tissu conjonctif tissu conjonctif.	12
06	Muqueuse palatine (HES,40)	13
07	Candidose buccale	18
08	Organisation moléculaire de la paroi de <i>Candida albicans</i>	23
09	Candida albicans attaché à la muqueuse buccale	24
10	Un hyphe filamenteux formé par <i>Candida albicans</i> pénètre dans une cellule de la muqueuse buccale.	24
11	Diagramme schématique illustrant les étapes de la formation de biofilm chez <i>Candida albicans</i> et le réseau de régulation de la transcription impliqué dans le processus.	27
12	Candidose pseudo-membraneuse se présentant la langue	38
13	Candidose pseudomembraneuse située superficiellement sur une muqueuse érythémateuse.	38
14	Candidose pseudo-membraneuse se présentant sur le palais mou	40
15	Candidose pseudo-membraneuse chronique située sur le palais dur chez un patient souffrant d'un diabète non contrôlé.	41
16	Candidose érythémateuse sur la face dorsale de la langue .	42
17	Candidose érythémateuse du palais dur chez un patient porteur du VIH.	42
18	Candidose hyperplasique chronique dans la zone post modiolus de la muqueuse buccale droite (a) et gauche (b) (même patient).	43
19	Granulome moniliasique de la joue.	44
20	Chéilite angulaire	46
21	Cheilo candidose	46
22	Kératose rétro-commissurale	47
23	Glossite rhomboïde médiane chez un patient utilisant des inhalateurs	48
24	Aspect de palais chez même patient	48
25	Stomatite érythémateuse associée au dentier.	49

26	Érythème gingival linéaire montrant une marge gingivale libre érythémateuse clairement délimitée	50
27	La langue noire villosité	51
28	Candidose cutanéomuqueuse chronique, lésions multiples de la langue	53
29	Prélèvement par écouvillonnage lors d'un muguet buccal	58
30	Sp. Aspect macroscopique des colonies de levure en culture	61
31	Aspect des colonies sur <i>Candida</i> ID® 2 après 48 heures de culture à 37°C.	62
32	Apparences des diverses colonies sur CHROMagar® <i>Candida</i> après 48 heures d'incubation.	63
33	Lichen plan, forme réticulaire, de la muqueuse buccale	67
34	La langue saburale	68
35	Ulcère douloureux de bord latérale de la langue chez un patient atteint de lichen plan	69
36	Langue géographique	70
37	Lésion atrophique du lupus érythémateux.	71
38	Leucoplasie homogène	72
39	Leucoplasie inhomogène	72
40	Morsicatio de la joue droite	72
41	Morsicatio de la joue gauche	72
42	Nævus blanc spongieux de la muqueuse	73
43	L'autre côté chez le buccale chez un garçon de 16 ans. même patient .	73
44	Les sites d'action des antifongiques .	81
45	Structure chimique des antifongiques azolés	84
46	Mécanisme d'action des antifongiques azolés.	87
47	Présentation schématique et simplifiée du mode d'action de la 5-fluorouracil.	90
48	Miconazole gel buccal	93
49	Daktarin gel orale	93
50	Fungizone suspension buvable	94
51	Mycozan	97
52	Mycoflucon	97
53	Lésions buccales chez les patients COVID-19.	107
54	Photographie intra buccale montrant une muqueuse palatine érythémateuse	116
55	Hyphes fongiques	116
56	Application du faisceau laser.	116
57	Résolution complète de la lésion	117
58	Proviotic® – <i>Candida</i>	119

Liste des abréviations :

ACE 2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

AmB : Amphotéricine B.

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique.

ANOVA : Analysis of Variance.

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

APDT : Antimicrobial photodynamic therapy.

ARN : Acide ribonucléique.

ATM : Articulations temporo-mandibulaires.

BM : Bleu de Méthylène.

C : *Candida*

CD4 : Cluster of differentiation

CE : Candidose érythémateuse.

CMI : Concentration minimale inhibitrice.

COVID-19 : CoronaVirus Disease appeared in 2019.

DBA/2 : Dilute Brown Non-Agouti.

ECR : Essais cliniques contrôlés randomisés.

FAO : Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (Food and Agriculture Organization).

FdUMP : Fluorodésoxyuridine monophosphate.

FIA : Fluorescence Immunoassay.

FUDP : Fluorouridine diphosphatepage.

FUMP : Fluorouridine monophosphatepage.

FUTP : Fluorouridine triphosphatepage.

HAART : Highly active antiretroviral therapy.

HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance.

HSV : Herpès Simplex Virus.

IgA : Immunoglobulines salivaires A.

J.C : Avant Jésus-Christ.

LCR : **Liquide** céphalorachidien.

LED : Diode électro luminescent, light-emitting diode.

LED : Lupus érythémateux discoïde.

LES : Lupus érythémateux disséminé.

LLLT:Low Level Laser Therapy thérapie laser de bas niveau.

LP : Lichen plan.

LPB : Lichen plan buccal.

MRG : La glossite rhomboïde médiane.

MTL : Mating type locus.

NYS : Nystatin.

OC:Oral candidiasis.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

OPC : Oropharyngeal candidiasis.

PACT : Chimiothérapie photodynamique antimicrobienne.

PAFE : Effet post-antifongique.

PAS (coloration) : Periodic acid schiff.

PC : Candidose pseudomembraneuse.

PCR : Polymerase Chain Reaction.

PDT : Thérapie photodynamique.

PDZ : Photodithazine.

PS : Photo sensibilisant.

ROS : Reactive oxygen species.

SGH : Salivary gland hypofunction.

SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise.

SRAS-CoV-2 : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère ; virus corona 2 du syndrome respiratoire aigu sévère.

SS : syndrome de Sjögren.

TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2.

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale. 12

UFC : Unités formant colonies.

UPRT : Uracile phosphoribosyltransférase.

VADS : Voies aérodigestives supérieures.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

Les objectifs :

La trop forte augmentation de la prévalence des infections fongiques, lors des vingt dernières années, a profondément transformé l'attention portée à la mycologie médicale. [1] dans ce contexte, il nous a semblé intéressant de réaliser notre étude qui a pour objectif de :

- ✓ Mise au point d'une démarche médicale logique devant une candidose buccale.
- ✓ La compréhension de la physiopathologie de ces infections a permis de déterminer les principaux facteurs de risque. [2]
- ✓ Dans le but d'augmenter l'efficacité des moyens thérapeutiques nécessaire dans la prise en charge des infections fongiques. [3]
- ✓ Connaitre et diagnostiquer une infection cutanéomuqueuse à *Candida albicans*
- ✓ Connaitre les diagnostics différentiels .

Introduction :

Les candidoses sont un problème de santé publique dans le monde du fait de leur prévalence et de leur gravité ceci est dû en partie aux progrès des moyens de prise en charge thérapeutique et chirurgicale des patients.

Le spectre des infections à *Candida* et autres levures est large, depuis les infections de la peau ou des ongles jusqu'aux candidoses disséminées. Les levures rencontrées en pathologie humaine sont peu nombreuses par rapport à l'ensemble du monde fongique. Elles ont des profils biologiques différents mais partagent la caractéristique d'être principalement des agents opportunistes : leur pouvoir pathogène ne s'exprime que lorsque des facteurs de risque sont présents. Parmi elles, *Candida albicans* demeure la levure la plus souvent impliquée, mais les espèces non *albicans* sont de plus en plus souvent rapportées, en particulier dans les infections disséminées. [4]

Candida albicans est une levure commensale saprophyte du tube digestif et des cavités naturelles de l'homme. Se trouve dans la cavité buccale de 53% de la population générale en tant qu'organisme commensal commun. 150 espèces de ce genre ont été isolées dans la cavité buccale, et 80% des isolats correspondent à *Candida albicans*, qui peut coloniser la cavité seul ou en association avec *Candida glabrata* ou *Candida tropicalis*. [5]

Le site d'infection le plus courant par *Candida albicans* est la cavité buccale (la candidose buccale ou muguet) liée à la prolifération de ce genre de champignon permettant de passer d'un état commensal à un état pathogène. Bénéfique dans la grande majorité des cas, il peut également être le signe d'une pathologie sérieuse [6]. Toutes les surfaces buccales se prêtent à la colonisation bactérienne, chaque environnement abritant une flore bactérienne spécifique. La quantité et la composition de la flore, sur les surfaces muqueuses et dentaires, est influencée par l'intégrité des tissus, l'hygiène dentaire, la quantité et la composition salivaires, le régime alimentaire et les réponses immunitaires et inflammatoires de l'hôte. [7]

Le diagnostic repose sur l'examen clinique mais la confirmation se fait par l'examen mycologique qui permet une meilleure identification de l'espèce impliquée ainsi qu'une plus grande rapidité d'obtention des résultats et qui sont utiles dans le choix du traitement comprend la prise en charge des facteurs favorisants et la prescription médicamenteuse.

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉ

1. Historique :

L'histoire de la découverte et de la dénomination de *Candida* s'étend des Grecs anciens aux chercheurs d'aujourd'hui. La perception du *Candida* a évolué, passant de la présence d'un exsudat chez l'hôte humain à un agent infectieux connu.

Les premiers rapports sur le muguet sont antérieurs au concept d'agent pathogène microbien. Dans " Of the Epidemics ", Hippocrate décrit la candidose buccale (vers 400 avant J.-C.) comme " des bouches affectées d'ulcérations aphteuses " [8]. Qui qualifiait cette maladie de "maladie des malades". [9]

En 1665, le journal de Pepys rapporte qu'un patient a de la fièvre, un muguet et un hoquet" [10] perpétuant ainsi l'idée que le muguet oral provient de l'hôte. Les mycologues ont accepté cette perception jusqu'au début des années 1900, lorsque Castellani a cité des comptes rendus antérieurs du muguet comme "sécrétions morbides de la muqueuse buccale". [11]

En 1771, Rosenvon Rosenstein a défini une forme invasive du muguet, mais c'est en 1839 que Langenbeck a été reconnu comme le premier à documenter un champignon associé au muguet chez un patient atteint de fièvre typhoïde [12]. (La première détection au microscope dans des écouvillons de muguet).

En 1846, Berg a présenté des observations selon lesquelles le muguet était causé par un champignon, qui a été classé en 1847 par le mycologue français Charles Philippe Robin sous le nom *d'Oidium albicans*, la première utilisation *d'albicans* qui signifie "blanchir" [10.11].

En 1923, Berkhout a reclassé le champignon dans le genre actuel *Candida*, un nom dérivé du mot latin *toga candida*, faisant référence à la toge (robe) blanche portée par les sénateurs romains de l'ancienne république romaine, une référence probable aux colonies blanchâtres sur la gélose ou aux lésions blanches [13]. Cependant, ce n'est qu'en 1954 que le binôme *Candida albicans* a été formellement entériné. Dans les années 1980, l'intérêt pour les infections buccales à *candida* s'est nettement accru, principalement en raison de l'augmentation de l'incidence de l'OC due à l'escalade de l'épidémie du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). À ce jour, l'OC reste l'infection opportuniste buccale la plus fréquente chez les personnes séropositives pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli [13.14]. Après cette découverte, d'autres infections seront attribuées à ce champignon dimorphe, notamment des vaginites et des candidoses gastro-intestinales. Une fois que l'étiologie a été démontrée de

manière concluante par les mycologues, le point de discordance suivant était l'identité de l'agent pathogène.

2. Rappel anatomique, histologique et microbiologique de la cavité buccale

2.1. Anatomie de la cavité buccale :

La cavité buccale ou bouche est une cavité irrégulière située entre le massif osseux et la mandibule, elle constitue la partie initiale du tube digestif, où se font l'insalivation, la mastication et la gustation des aliments. [15]

Les arcades dentaires divisent la cavité buccale en deux parties :

- Une partie périphérique c'est le vestibule buccal.
- Une partie centrale c'est la cavité buccale proprement dite.

2.1.1. Le vestibule buccal :

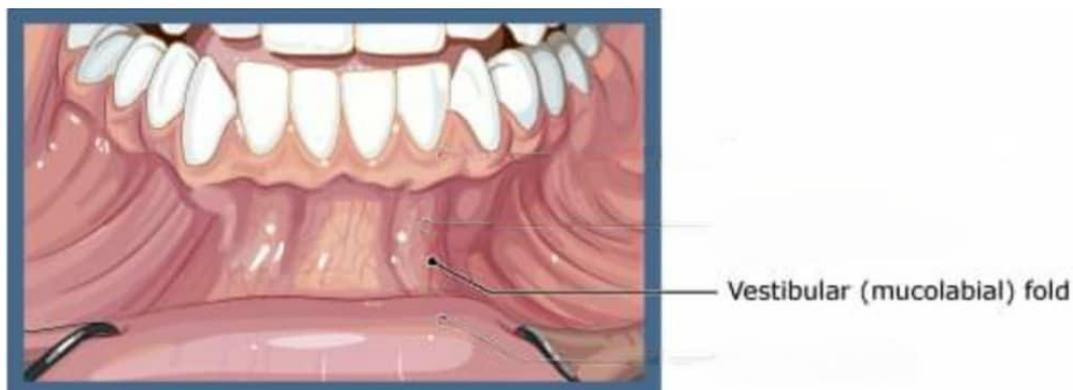


Figure 01: Vue du vestibule oral.

(d'après Moore KL, Dalley AF, Agur A (Eds), Lippincott Williams & Wilkins ,2017.)

Le vestibule oral (vestibule buccal) est un espace en forme de fer à cheval limité en dehors par les lèvres et les joues en dedans par les arcades alvéolo-dentaire.

Il communique avec la cavité orale propre (cavité orale proprement dite) par les espaces interdentaires et l'espace rétro-dentaire ou rétro-molaire (en arrière de la 3^e molaire), et avec le milieu extérieur par l'orifice oral (ou orifice buccal).

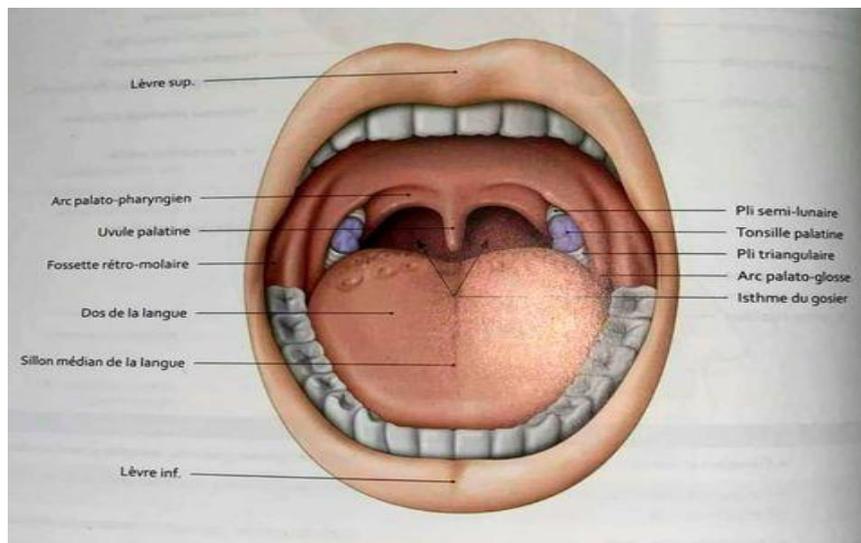
Le vestibule est tapissé par la muqueuse orale qui devient fibro-muqueuse ou gencive sur les arcades alvéolaires. Cette muqueuse présente, en avant et sur la ligne médiane du

vestibule, un repli muqueux, le frein de la lèvre ; celui-ci est plus important sur la lèvre supérieure et peut déterminer un diastème inter-incisif. [16]

2.1.2. La cavité buccale proprement dite :

Elle est limitée :

- en haut par la voûte ou palais dur et le voile du palais ou palais mou
- en bas par la langue et le plancher buccal. Celui-ci est formé d'une lame musculaire épaisse tendue entre les deux branches du maxillaire inférieur et l'os hyoïde
- en arrière par l'isthme du gosier, qui est formé par les deux piliers postérieurs du palais. On observe en avant des piliers postérieurs, les piliers antérieurs du voile du palais latéralement par les joues. [17]



**Figure 02: Vue antérieure de la cavité buccale.
(d'après P.Kamina, 2012)**

Le palais :

Le palais comprend deux parties :

- les deux tiers antérieurs, qui forment le palais dur
- Le tiers postérieur, qui est le palais mou

*** le palais dur :**

Le palais dur est concave transversalement et d'avant en arrière. Il présente sur la ligne médiane un raphé blanchâtre, le plus souvent en relief. À l'extrémité antérieure du raphé se

trouve une saillie, le tubercule palatin qui correspond à l'orifice inférieur du canal palatin antérieur. De part et d'autre de ce tubercule, la voute présente des crêtes, appelées crêtes palatines. [15]

*** Le palais mou**

Le palais mou ou voile du palais est en continuation avec le palais dur. Son bord postérieur porte la luette qui, lorsque le palais est relâché, se pose sur la langue. De la luette partent latéralement deux piliers membraneux qui divergent vers le bas pour former les piliers antérieur et postérieur. Entre les deux, et de chaque côté, est logée une amygdale palatine. [17]

Le plancher buccal :

Région impaire et médiane en forme de fer à cheval, le plancher de la bouche ou région sub-linguale, est situé au-dessus et en avant de l'os hyoïde, dans la concavité du corps de la mandibule autour du segment antérieur de la partie fixe de la langue, immédiatement au-dessous de la muqueuse buccale.

C'est en fait un espace celluleux qui contient outre les glandes salivaires sub-linguales et le canal excréteur de la glande sous-mandibulaire, des éléments vasculaires et nerveux importants.

✓ Situation :

La région du plancher de la bouche est située :

- Au-dessus de la région sus-hyoïdienne,
- Au-dessous de la muqueuse buccale et de la partie mobile de la langue,
- En arrière d'en dedans de la région gingivo-dentaire,
- En avant et en dehors de la partie fixe de la langue.

✓ Limites :

Elles sont formées :

- En bas par le muscle mylo-hyoïdien,
- En haut par la muqueuse buccale,
- En avant et en dehors par la face profonde du corps de la mandibule au-dessus de la ligne mylo- hyoïdienne,

- En arrière et en dedans, par le génio-glosse, l'hyo-glosse et le lingual inférieur ; à ce niveau, le plancher de la bouche entre en communication avec la région sous-mandibulaire (partie latérale de la région sus-hyoïdienne) par l'interstice situé entre le bord postérieur du mylo-hyoïdien et la face externe de l'hyo-glosse.

✓ **Constitution anatomique :**

Shématiquement, la région du plancher buccal se présente donc comme un espace cellulaire comprenant quatre parois :

- Une paroi inférieure, musculaire ;
- Une paroi antéro-externe, osseuse ;
- Une paroi postéro-interne, linguale ;
- Une paroi supérieure, muqueuse.

Le plancher buccal est divisé par une cloison médiane et sagittale en deux creux sublinguaux.

- Il contient des éléments glandulaires, vasculaires et nerveux. **[18]**

La langue :

Organe de structure musculuse et muqueuse, la langue (Lingua) occupe la plus grande partie de la cavité buccale. Organe de la gustation elle joue aussi un rôle important dans la mastication, la déglutition et l'articulation de certains sons et de la plupart des consonnes.

✓ **Situation :**

Occupant l'espace concave en arrière circonscrit par les arcades dentaires la langue s'implante en bas sur la partie centrale du plancher buccal dont elle semble être une évagination musculaire revêtue de muqueuse et bombant dans la bouche et le pharynx.

Elle est donc située :

- Entre les arcades gingivo-dentaires,
- Au-dessous de la région palatine,
- Au-dessus du plancher de la bouche, de la région sus-hyoïdienne et de l'os hyoïde sur lequel elle s'insère,
- En avant du pharynx dont elle forme une partie de la paroi antérieure.

✓ **Morphologie extérieure :**

Masse ovoïde à grosse extrémité postérieure et à pointe antérieure la langue comprend deux parties :

- **Une partie fixe** ou racine de la langue, située à la partie postéro-inférieure de l'organe, profondément enfoncée dans le plancher buccal, attachée à l'os hyoïde en bas, à la mandibule en avant et aux piliers du voile en arrière.
- **Une partie mobile** ou libre, beaucoup plus étendue, comprenant le segment antérieur et supérieur de l'organe. Elle est seule visible à l'examen et on peut lui décrire deux faces, deux bords latéraux, une pointe et une base. [19]

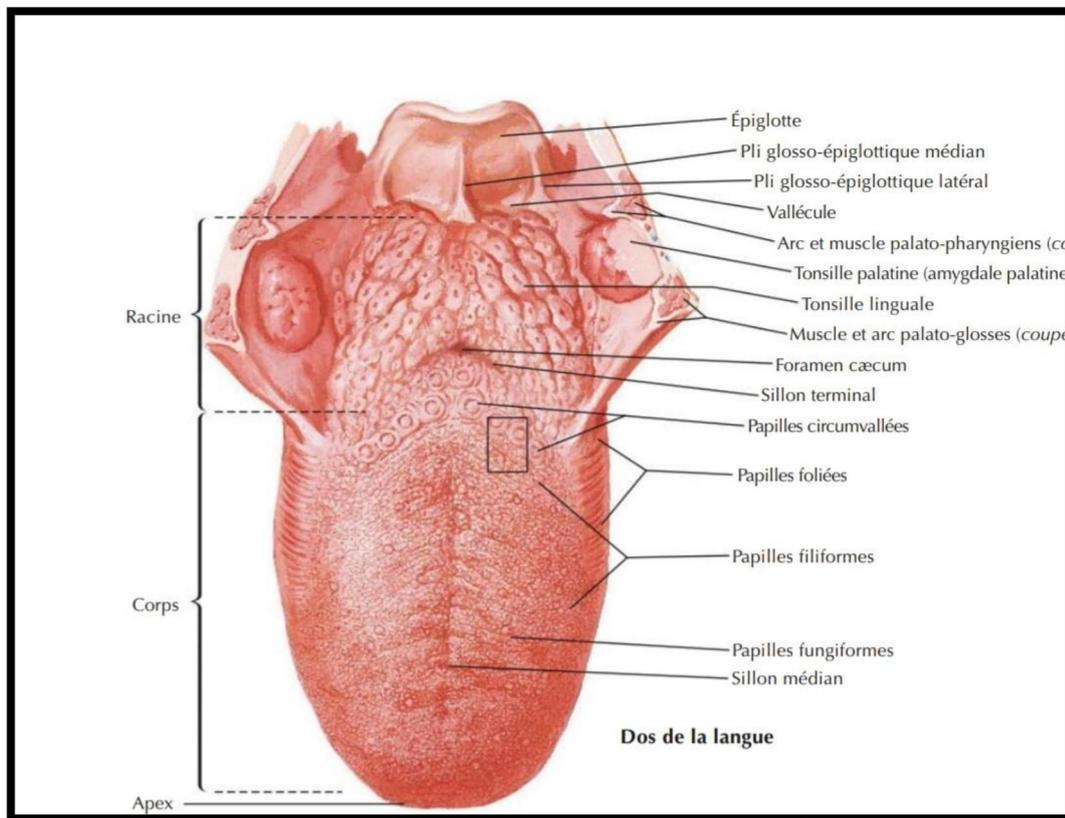


Figure 03 : Dos de la langue.

(d'après P.Kamina, 2019)

2.2. Histologie de la muqueuse buccale :

La cavité buccale est tapissée dans sa totalité par une muqueuse orale, cette dernière se compose d'un épithélium qui constitue la principale barrière entre l'environnement buccal et Les tissus profonds, et d'un tissu conjonctif sous-jacent. La jonction entre ces deux tissus est assurée par la membrane basale, cette muqueuse est directement jointe à l'os et aux muscles sous-jacents.[20]

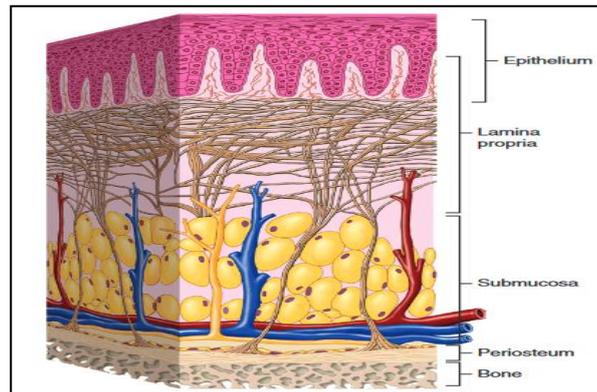


Figure 04: Relations entre l'épiderme oral, le derme (lamina propria) et le tissu sous-muqueux. Les noms des couches de l'épiderme et du derme sont indiqués à gauche.
(d'après Nanci , Antonio .2017)

2.2.1. Epithélium:

C'est la partie la plus superficielle de la muqueuse, il est de type malpighien pavimenteux et pluristratifié ;L'épithélium se compose généralement des cellules polyédriques appelées kératinocytes étroitement groupées sur-arrondi par très peu ou pas de substance intercellulaire ou de fluide tissulaire ,il est avasculaire, n'ayant aucun apport sanguin propre La nutrition cellulaire constituée d'oxygène et de métabolites est obtenue par diffusion à partir du tissu conjonctif adjacent, qui est généralement très vascularisé, partageant sa source de nutrition.

Il caractérise par un renouvellement permanent dont les Cellules épithéliales subissent généralement une différenciation cellulaire par mitose lorsqu'ils se déplacent de la couches germinales plus profondes à la surface du tissu à jeter ou perdu, Cet épithélium peut être kératinisé ou non

✓ **L'épithélium kératinisée :**

Plusieurs couches de cellules de morphologies distinctes peuvent être reconnues dans le épithélium pavimenteux stratifié tapissant la cavité buccale ,il présente à décrire de la profondeur vers la surface quatre couches :

- couche basale (stratum germinativum ou stratum basale)
- couche de cellules épineuses (stratum spinosum)
- couche granuleuse (stratum granulosum)
- couche kératinisée (cornifiée) (stratum corneum)

➤ **La couche basale ou germinative (stratum germinatum) :**

La couche basale est la couche cellulaire unique adjacente à la lamina propria et délimité par une lame basale

➤ **La couche épineuse ou squameuse ou corps muqueux de Malpighi (stratum spinosum) :**

Au-dessus de la couche basale, des cellules rondes ou ovoïdes s'aplatissent forment une couche de plusieurs cellules d'épaisseur appelée couche de cellules épineuses . Ces cellules montrent le premier stade de maturation, étant plus gros et plus ronds que ceux de la base couche.Au sein de la couche de cellules épineuses, les desmosomes augmentent en nombre et deviennent plus évidents que dans la couche basale, le terme « parabasal » est utilisé pour désigner la couche la plus profonde de cellules de la couche épineuses qui se trouve à côté de la couche basale. Ils peuvent montrer caractéristiques similaires à celles de la couche basale en ce qu'elles peuvent être allongées et subissent une prolifération.

➤ **La couche granuleuse (stratum granulosum) :** de très faible épaisseur, Leurs cellules montrent une nouvelle augmentation de maturation par rapport à celles des couches basales et épineuses. De nombreux organites sont réduits ou perdus, de sorte que le cytoplasme est principalement occupé par les tonofilaments et les tonofibrilles mais, plus important encore, contiennent un grand nombre de petits granules, de 0,5 à 1,0 m de long, appelés granules kérato hyalines .

➤ **La couche cornée (stratum corneum) :** Dans l'épithélium kératinisé, survenue la dernière étape de la maturation des cellules épithéliales et entraîne la perte de tous les organites (y compris les noyaux et les granules kérato hyalines) .Les cellules de la couche superficielle peuvent être appelées squames épithéliales ; Ce sont les cellules qui sont éliminées (le processus de desquamation)

- **La couche kératinisée** : assure la fonction de protection mécanique de la muqueuse. Elle varie en épaisseur (jusqu'à 20 cellules) et elle est plus épaisse pour la muqueuse buccale que pour la plupart des zones de la peau (à l'exception de la paume des mains et de la plante des pieds). Dans certaines zones telles que la gencive, les noyaux peuvent être conservés, bien que petits et rétrécis. Ces cellules sont décrites comme par kératinisées (contrairement aux cellules ortho kératinisées plus habituelles sans noyau).

2.2.2. La membrane basale :

La région où le tissu conjonctif de la lamina propria rencontre le recouvrant l'épithélium buccal est une interface ondulante au niveau de laquelle les papilles du tissu conjonctif s'interdigitent avec les crêtes épithéliales. L'interface est constituée de crêtes de tissu conjonctif, de papilles coniques ou des deux, se projetant dans l'épithélium .

Cette disposition rend la surface de l'interface plus grande qu'une simple jonction plate et peut fournir une meilleure fixation, permettant aux forces appliquées à la surface de l'épithélium d'être dispersées sur une plus grande surface de tissu conjonctif.

La jonction représente également une interface majeure pour les échanges métaboliques entre l'épithélium et le tissu conjonctif, car l'épithélium n'a pas de vaisseaux sanguins.

Les lames basales ne peuvent pas être visualisées directement par microscopie optique à l'aide de colorants conventionnels tels que l'hématoxyline-éosine. Dans les coupes histologiques de la muqueuse buccale colorées par la réaction périodique acide-Schiff, la lame basale apparaît comme une bande brillante et sans structure à l'interface entre l'épithélium et le tissu conjonctif sous-jacent.

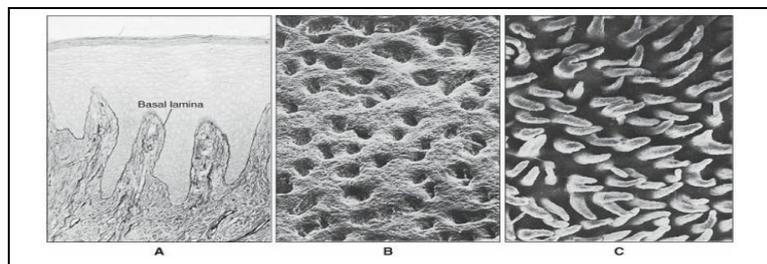


Figure 05: Jonction entre l'épithélium et le tissu conjonctif tissu conjonctif. A, photomicrographie d'une section.

(d'après Klein-Szanto AJP, Schroeder HE : Architecture et densité des papilles du tissu conjonctif de la muqueuse buccale humaine, J Anat 123:93-109, 1977.)

2.2.3. Le tissu conjonctif ou chorion:

Le tissu conjonctif ou chorion assure le support à l'épithélium. Il est composé de fibroblastes, de cellules immunitaires, de différentes fibres (collagène, élastique), de vaisseaux sanguins et d'éléments nerveux, contenus au sein d'une substance fondamentale amorphe.

Au sein de conjonctive on distingue plusieurs zones :

- une zone superficielles ou papillaire (lamina propria) qui engrène les papilles du conjonctif avec les crêtes épithéliales
- une zone profonde ou couche réticulaire, composée de fibres de collagène disposées parallèlement à la surface de la muqueuse
- une sous-muqueuse, qui sépare la muqueuse des muscles ou de l'os, renfermant de la graisse, des glandes salivaires accessoires, des vaisseaux sanguins et des nerfs. Elle est absente des muqueuses masticatoires ou celles-ci sont directement attachées au périoste.[21][22][23]

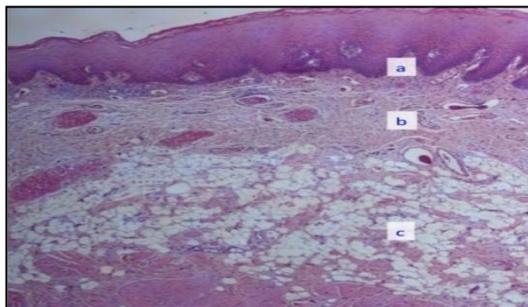


Figure 06: muqueuse palatine (HES,40) trois zones au sein du tissu conjonctif :

a-lamina propria ,b- couche réticulaire-sous muqueuse

(d'après Hélène Raybaud ,Christine Voha,Hélène Dellebare .)

2.2.4. Les types de muqueuse buccale selon la topographie:

En fonction de la topographie, SCHRODER a classé la muqueuse buccale en trois types :

- Muqueuse masticatrice 25%
- Muqueuse bordante 60%
- Muqueuse spécialisée. 15% [24]

Muqueuse masticatrice :

La muqueuse masticatoire est un type de muqueuse buccale remarquable pour sa texture de surface caoutchouteuse et sa résilience.

La muqueuse masticatrice participe à la compression mécanique des aliments elle tapisse la gencive et le palais dur, Kératinisée en surface, elle est solidement amarré aux structures osseuses sous-jacentes (palais et os alvéolaire), sans interposition de sous-muqueuse, il augmente la fermeté des tissus.

Ces caractéristiques histologiques générales permettent à la muqueuse masticatrice de fonctionner dans les régions qui ont besoin d'une base solide, comme pendant la mastication et la parole.

La muqueuse bordante :

Elle recouvre la majeure partie de la cavité buccale 60% lèvre, joue, palais mou, face ventrale de la langue, plancher, n'adhérant pas fermement aux tissus sous-jacents. Souple et flexible elle se laisse distendre par les aliments ses crêtes épithéliales sont de faible amplitudes expliquant la souplesse de ce type de muqueuse , son chorion est très vascularisé et connecté aux muscles sous-jacents par une sous muqueuse de texture lâche : une couche de graisse comportant des glandes salivaires, des vaisseaux et des nerfs, sépare la muqueuse des muscles sous-jacents.

La muqueuse spécialisée :

Se limite à la face dorsale de la langue, elle est kératinisée et pourvue de papilles intervenant dans la fonction gustative;Les papilles filiformes,les papilles fongiformes,les papilles circumvallées et les papilles foliées.[21][25][26]

2.3. L'écosystème buccal :

La cavité buccale avec sa flore microbienne constitue un écosystème d'interactions d'une grande complexité.

2.3.1. La flore buccale :

Composition du microbiote oral :

Appelé longtemps flore buccale le microbiote oral contient un ensemble de micro-organismes diversifiés constitué principalement par des bactéries, représentant une des communautés bactériennes les plus complexes du corps humain avec plus de 700 espèces bactériennes. En plus de la diversité bactérienne le microbiote oral contient également au moins 30 espèces de champignons dont le genre prédominant est le *candida*, des espèces protozoaires des archaebactéries ainsi que des virus. [27]

on peut diviser cette population en 2 sous groupes :

- Une flore commensale,
- Une flore pathogène.

La flore commensale :

Ensemble de bactéries qui entretiennent des relations stables avec l'hôte, sans conséquence pathologique. Encore appelée flore **saprophyte, protectrice**, elle constitue dans la cavité buccale une flore compatible avec l'état de santé bucco-dentaire. [28]

Elle se caractérise par sa stabilité qui représente le reflet d'un équilibre dynamique entre la flore et l'environnement oral.

Les principaux genres retrouvés :

Les bactéries :

Classiquement les bactéries de la flore buccale sont classées en deux grands groupes en fonction de la structure de leurs parois : bactéries à Gram positif et bactéries à Gram négatif. Les bactéries à gram positif sont les plus nombreuses dans la flore d'un sujet sain.[28]

Les champignons :

Constituent relativement une faible portion de la flore buccale, *les candidas albicans* sont les plus représentés. *Les candidas* sont distribués d'une manière égale dans la cavité buccale cependant on les trouve essentiellement sur la face dorsale de la langue.

La cavité buccale représente une source de colonisation potentielle des champignons véhiculés par la salive vers le système digestif. [29]

La flore pathogène :

Lorsque l'habitat est perturbé ou lorsque les micro-organismes se trouvent dans des sites qui ne leur sont normalement pas accessibles. Les maladies buccales causées par des déséquilibres de la microflore résidente, sont très répandues et peuvent également constituer des facteurs de risque pour des pathologies plus graves, telles que les maladies cardiaques et pulmonaires. [30]

CHAPITRE II :
LES
CANDIDOSES
BUCCALES

1. Définition d'une candidose buccale :

La candidose buccale est l'infection fongique opportuniste la plus fréquemment rencontrée en dentisterie, le principal agent responsable, *Candida albicans*, est un organisme commensal très polyvalent qui est bien adapté à son hôte humain[31], généralement obtenue à la suite d'une immunodépression, elle se manifeste par une irritation des muqueuses, associée à des rougeurs, allant jusqu'à l'ulcération. Parfois, des taches blanchâtres, plus ou moins pâteuses peuvent siéger sur la langue et le palais. Un traitement est nécessaire pour rétablir l'équilibre de la flore locale [32]. Au niveau clinique, les candidoses sont soit superficielles soit profondes.



Figure 07:Candidose buccale.
(d'après Dermatologue en visio, Avril 2016)

2. Epidémiologie :

Malgré la mise sur le marché de nombreux antifongiques spécifiques, la prévalence des Candidoses buccales augmente depuis la dernière décennie. Le site incidence de la candidose, y compris les deux formes, aiguës et chroniques, varie selon la population étudiée et dépend de la présence de certains facteurs de risque.

Chez l'Homme, ces levures peuvent coloniser de nombreux sites et vivre en commensales à l'intérieur du tube digestif, des voies uro-génitales, des VADS ou sur le revêtement cutané [33].Elles sont alors en équilibre avec la flore bactérienne locale et ainsi maintenues à une faible densité.

C. albicans est d'ailleurs le pathogène fongique humain opportuniste le plus fréquemment isolé dans la cavité buccale : il est présent, par exemple, chez 78% des personnes âgées hospitalisées. Odds (1988) suggère une incidence moyenne de 42,9% dans la cavité buccale, contrairement au tractus anorectal et au vagin dans lesquels l'incidence moyenne est respectivement de 22% et 20,7%. [34]

Chez les adultes en bonne santé, 50 à 65% chez les porteurs de prothèses amovibles, 65 à 88% chez les résidents d'institutions de soins de courte ou de longue durée, 90% chez les leucémiques en cours de radiothérapie et jusqu'à 90% des personnes affectées par le VIH/SIDA. [35]

C. albicans qui y réside de manière symbiotique et asymptomatique chez 20 à 75% de la population générale. [36]

3. Agents pathogènes :

Les *Candida* sont des levures saprophytes de la cavité buccale, du tube digestif et de la peau, sauf *Candida albicans* non retrouvé à l'état normal sur la peau. Ces levures se reproduisent par bourgeonnement et la contamination peut être endogène (à partir du tube digestif) ou exogène par inoculation externe. En l'absence de lésions, *le Candida albicans* est retrouvé dans la salive ou sur la muqueuse buccale de nombreux sujets sains. Cependant, les *Candida* font partie des germes opportunistes susceptibles de devenir pathogènes et de se développer sous certaines conditions liées à l'hôte. Parmi les espèces de *Candida* (plus de 150), une trentaine d'entre elles ont été isolées chez l'homme dont 8 sont considérées. [37]

Tableau 1: Répartition des types microbiologiques de *Candida* retrouvés en bouche d'après E. Alix et P. Brocker.

Type microbiologique	Fréquence
<i>Candida albicans</i>	50 à 80%
<i>Torulopsis glabrata</i>	5 à 15%
<i>Candida krusei</i>	1,7 à 7%
<i>Candida parapsilosis</i>	1 à 2%
<i>Candida stellatoieda</i>	0,5 à 2%
<i>Candida guilliermondii</i>	1 à 3%
<i>Candida pseudotropicalis</i>	2 à 5%
<i>Candida tropicalis</i>	5 à 15%

Le genre *Candida* regroupe des levures non pigmentées, non capsulées, à bourgeonnement multilatéral, productrices ou non de mycélium et pseudo mycélium.

De nombreuses espèces sont un rôle pathogène reconnu chez l'homme. La plus fréquente est *Candida albicans*, commensal des cavités naturelles. D'autres espèces se retrouvent en commensal, aussi bien sur les muqueuses que sur la peau saine (*Candida glabrata*, *C.krusei*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*,...)[38]

3.1. Le *Candida albicans* (principale levure) :

3.1.1. Généralités et caractéristiques

sur le plan taxinomique selon Krick et al., (2008), *Candida albicans* suit l'organisation suivante :

- Règne : *Fungi*
- Division : *Ascomycota*
- Classe : *Saccharomycete*
- Ordre : *Saccharomycetales*
- Famille : *Saccharomycetaceae*
- Genre : *Candida*
- Espèce : *Candida albicans*

C. albicans est un champignon levuriforme unicellulaire diploïde de forme ovale ou circulaire qui mesure environ 3 à 6 µm de long sur 6 à 10 µm de large et sa forme sexuée n'est pas connue. [39]

Candida albicans est classé parmi les polymorphes car il peut prendre l'aspect de levures ou l'aspect de pseudohyphes selon la température, le pH et les nutriments du milieu. La forme levure est associée à une production de blastoconidies et est la forme de *C. albicans* la plus couramment observée. Les pseudohyphes sont quant à eux caractérisés par une absence des structures propres aux hyphes vrais (parois parallèles, septum, etc.), ces derniers prenant l'allure de longs filaments et pouvant produire des chlamydo-spores aux parois épaisses. La reproduction asexuée se produit par bourgeonnement pour donner des blastoconidies. Les colonies apparaissent de 48 à 72 heures après la mise en culture à 37 °C sur un milieu d'isolement des champignons, par exemple sur une gélose de Sabouraud; d'abord plissées, elles prendront un aspect lisse à la remise en culture.[40]

La levure *C. albicans* est dimorphe, caractérisée par deux formes, la forme normale appelée « levure » et la forme infectieuse appelée « mycélium ». Ce caractère dimorphique tenace qui lui confère la particularité d'être l'espèce la plus virulente. Elle n'est jamais retrouvée sur la peau saine, elle se plaît à vivre dans des endroits particulièrement chauds et humides du corps humain, sa nourriture préférée est le glycogène, un sucre complexe des cellules épithéliales formant la peau et les muqueuses. Plus les cellules du corps contiennent de glycogène, plus *Candida* s'en nourrit et se développe.[41]

3.1.2. Habitat

Candida albicans est un champignon cosmopolite dont les fréquences d'isolement montrent que chez des sujets sains la levure se répartit différemment en fonction des sites de prélèvement :

- Peau (3%).
- vagin (13%)
- Tractus ano-rectal (15%)
- Cavité buccale (18%)
- Estomac et duodénum (36%),
- Jéjunum et iléon (41%)

Le réservoir principal est donc le tube digestif où la fréquence de portage varie selon les sujets. Ces résultats sont toute fois à observer avec précaution dans la mesure où les techniques de prélèvements ne sont pas toujours identiques et les sites de prélèvements ne présentent pas toujours un environnement homogène. Par exemple, les fréquences d'isolement au niveau de la peau sont différentes si l'on s'intéresse aux mains, aux aisselles ou aux cheveux. La contamination est essentiellement inter humaine, soit par transmission fécale, soit par contact direct (salive, sécrétions, mains) .[42]

3.1.3. Structure et organisation cellulaire :

Structure intracellulaire :

L'organisation ultra structurale du cytoplasme ne présente pas de différenciation fondamentale par rapport à l'organisation générale des cellules eucaryotes [43]: un noyau, une double membrane nucléaire, des mitochondries, des inclusions lipidiques...

La seule structure différenciant la levure d'une cellule eucaryote classique est la présence d'un système vaculo-vésiculaire, évoluant en relation avec le cycle cellulaire et la division [44] et impliqué en majeure partie dans la synthèse de la paroi.

La membrane cellulaire :

Les principaux constituants lipidiques sont représentés par les phospholipides, les stérols et les sphingolipides. Les lipides de la membrane de *Candida albicans* se répartissent de la manière suivante : la quantité totale de lipides est comprise entre 2,72 et 8.5 mg par gramme de poids sec selon le cycle cellulaire. Les lipides neutres représentent 21,5 % des lipides, dont 39,9 % de triacylglycérol, 28 % de stérols non estérifiés, et 8,1 de stérols esters. [45]

La paroi :

Initialement, la paroi cellulaire était considérée comme une structure presque inerte qui fournit la rigidité et la protection au protoplaste. Aujourd'hui, la paroi cellulaire est établie comme étant essentielle à presque tous les aspects de la biologie et de la pathogénicité de *Candida albicans*. La paroi cellulaire agit comme une barrière de perméabilité et est la structure qui maintient la forme caractéristique du champignon.

De plus, en tant que partie la plus externe de la cellule, la paroi médie l'interaction physique initiale entre le micro-organisme et l'environnement, y compris l'hôte. [46]

 **Composition de la paroi :**

La paroi cellulaire de *Candida albicans* est une structure à deux couches, [47] Environ 80 à 90 % de la paroi est constituée de glucides. Trois constituants de base représentent les principaux polysaccharides de la paroi cellulaire : (i) des polymères ramifiés de glucose contenant des liaisons β -1,3 et β -1,6 (β -glucanes) ; (ii) des polymères non ramifiés de N-acétyl-d-glucosamine (GlcNAc) contenant des liaisons β -1,4(chitine) ; et (iii) des polymères de mannose (mannane) associés de manière covalente à des protéines (glycomannoprotéines). De plus, les parois cellulaires contiennent des protéines (6 à 25 %) et des quantités mineures de lipides (1 à 7 %) .[46]

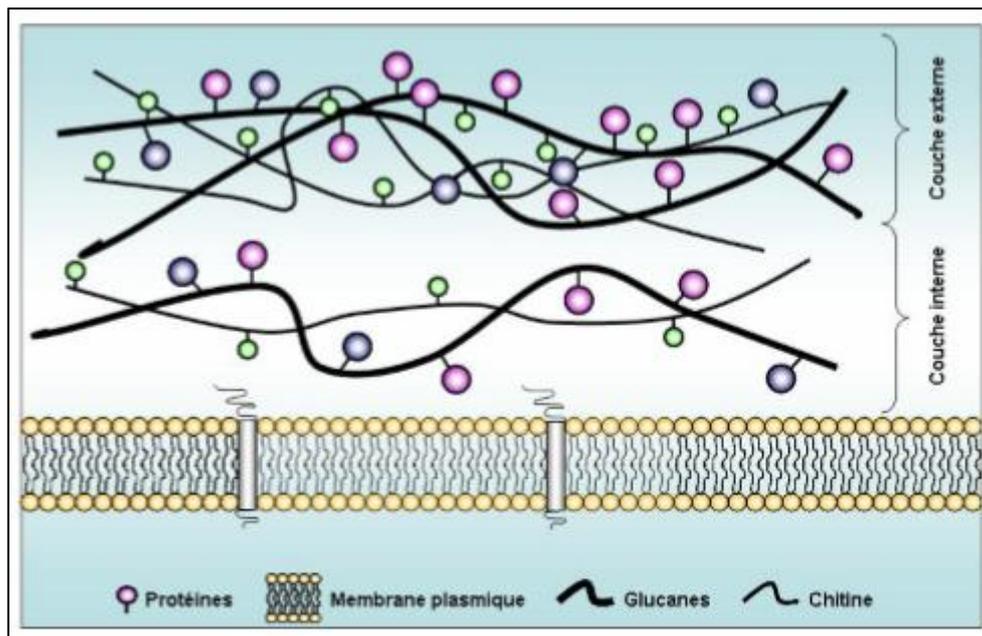


Figure 08: Organisation moléculaire de la paroi de *Candida albicans*.
(d'après Ruiz-Herrera, FEMS YeastRes, 2006)

3.1.4. Pouvoir pathogène :

Le Candida albicans réside comme un commensal inoffensif tout au long de la vie. Dans certaines circonstances, cependant, *C. albicans* peut provoquer des infections allant d'infections superficielles à des infections systémiques potentiellement mortelles. Plusieurs facteurs et activités ont été identifiés qui contribuent au potentiel pathogène de ce champignon.[48]

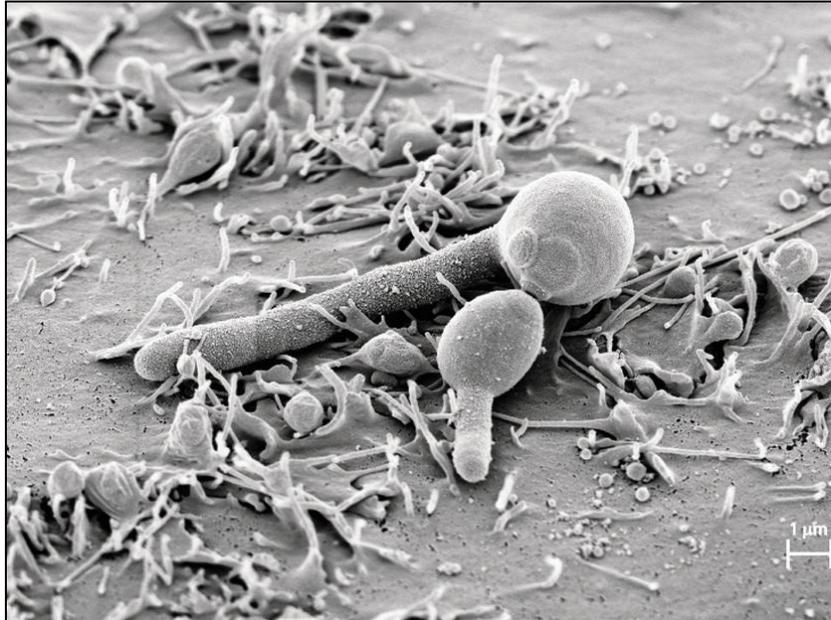


Figure 09: *Candida albicans* attaché à la muqueuse buccale.
(d'après Moyes, D., Wilson, D., Richardson, J. et al. 2016).

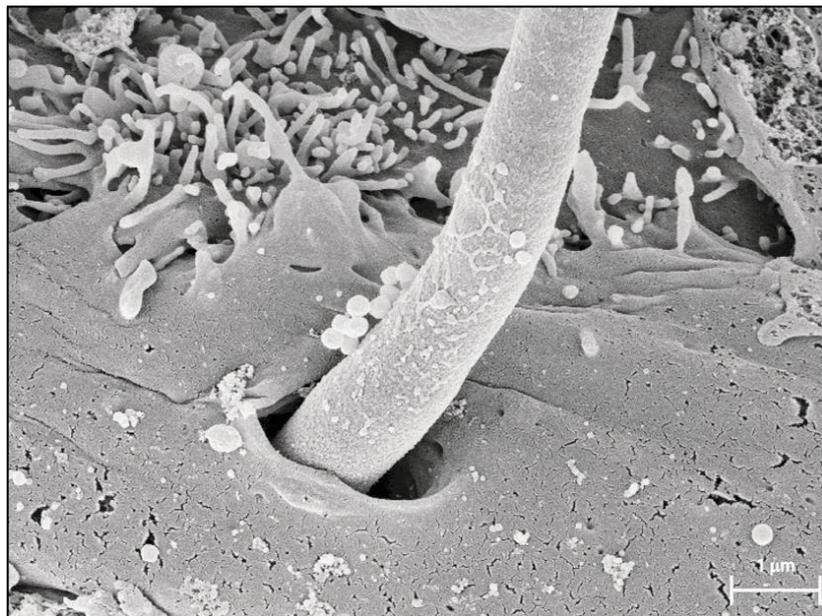


Figure 10: Un hyphe filamenteux formé par *Candida albicans* pénètre dans une cellule de la muqueuse buccale.

(d'après Moyes, D., Wilson, D., Richardson, J. et al. 2016).

3.1.5. Mécanismes de pathogénicité :

Le dimorphisme :

Le dimorphisme correspond à la transition de la forme levure ellipsoïdale, qui se sépare des cellules filles après la cytokinèse, à la forme hyphale, dont les cellules filles restent liées les unes aux autres par des septa et dont la croissance est apicale. Cette transition peut être induite par un grand nombre de stimuli: le pH, la température, la composition du milieu, ... Les voies de signalisation conduisant à la filamentation chez *C. albicans* sont soit MAP-kinase dépendante, soit pH-dépendante, soit AMPc-dépendante. Ces voies sont redondantes: le blocage de l'une d'elles ne suffit pas à inhiber la filamentation. D'autre part, les gènes régulés par ces voies (HWP1, ALS, SAP) sont connus pour leur rôle dans la virulence. Entre les formes levures et hyphales, on peut encore trouver d'autres formes morphologiques comme le pseudo hyphe et la chlamydospore, qui sont toutefois plus rares.[49]

Adhérence :

L'adhérence de *C. albicans* aux muqueuses et à la peau représente la première étape du processus infectieux. Les adhésines de *Candida albicans* sont multiples et très diverses. La suppression d'une seule adhésine n'induit généralement qu'une réduction partielle de l'adhérence par rapport à la souche sauvage. Cela est probablement dû au fait que plusieurs adhésines interviennent dans l'adhérence. Zhao et collaborateurs (2005) ont découvert que des souches mutées au niveau d'un gène codant pour une adhésine augmentaient l'expression d'une autre adhésine. Ce phénomène de compensation rend difficile la détermination de la contribution d'une seule adhésine dans l'adhérence. [50]

Commutation Phénotypique « phenotypic switching » :

La commutation phénotypique est une stratégie qui permet aux micro-organismes de s'adapter aux changements environnementaux. Chez les champignons, cet événement est aléatoire, réversible et défini comme l'émergence de colonies à morphologie altérée à des taux supérieurs aux taux de mutation somatique.[51] Actuellement, le changement phénotypique fongique le mieux caractérisé est la transition « blanc-opaque » du pathogène opportuniste *Candida albicans*. [52], où des effets pléiotropiques sur la virulence ont été décrits.[53][54]

Facteurs sécrétés :**Les enzymes :**

Les hyphes de *C. albicans* peuvent sécréter des hydrolases, qui ont été proposées pour faciliter la pénétration active dans ces cellules.[55] De plus, on pense que les hydrolases sécrétées améliorent l'efficacité de l'acquisition de nutriments extracellulaires. Trois classes différentes d'hydrolases sécrétées sont exprimées par *C. albicans* : les protéases, les phospholipases et les lipases.[56]

La sécrétion d'enzymes hydrolytiques au cours de l'infection favorise la virulence en dégradant les surfaces des muqueuses de l'hôte ainsi que ses défenses immunitaires. [57]

Quorum Sensing ou communication intercellulaire :

Le champignon dimorphe *Candida albicans* est le premier système eucaryote possédant un comportement de détection de quorum.[58] La détection du quorum a été décrite en détail chez les procaryotes mais n'avait pas été démontrée chez les eucaryotes jusqu'à récemment. Avec ce phénomène, un composé sécrété s'accumule à une concentration critique dans le milieu, puis agit en retour sur les cellules productrices pour déclencher une réponse physiologique.[59]

La détection de quorum (QS) est utilisée par *C. albicans* pour communiquer avec d'autres cellules de *Candida* et est pilotée par des molécules solubles de détection de quorum ou des auto inducteurs qui sont sécrétés dans l'environnement d'une manière dépendante de la densité.[60][61]

Formation de biofilm :

Les biofilms sont des structures tridimensionnelles complexes composées d'une communauté de cellules microbiennes centrales (une seule espèce ou des espèces mixtes) liées à des tissus hôtes ou à des surfaces abiotiques et noyées dans une substance polysaccharidique extracellulaire (SPE), qui assure la protection des micro-organismes. [62] Bien que les micro-organismes aient traditionnellement été étudiés dans des cultures flottantes (planctoniques) ou sous forme de colonies cultivées à la surface de milieux de culture sur gélose nutritive, il est maintenant admis que les biofilms sont l'état de croissance préféré et probablement l'état « naturel » pour la plupart des micro-organismes.[63]

Le Candida albicans ce commensal souvent bénin de l'homme est aujourd'hui l'espèce fongique la plus fréquemment associée à la formation de biofilms affectant différents types de patients immunodéprimés.[64]

Les dispositifs médicaux tels que prothèses, implants, tubes endo-trachéaux, pacemakers, cathéters, ont tous été identifiés comme pouvant être le support de colonisation de biofilm par *le Candida*. [65]

Ces biofilms ne sont pas une simple accumulation de cellules, mais plutôt des communautés microbiennes hautement structurées, supposées représenter un agencement spatial optimal pour faciliter l'afflux de nutriments et l'élimination des déchets. En général, la plupart des chercheurs dans le domaine s'accordent à dire que le développement du biofilm de *C. albicans* englobe différentes phases, notamment l'adhérence initiale, la colonisation, la prolifération, la maturation et finalement la dispersion, de sorte que le "cycle de vie du biofilm" puisse se répéter à nouveau. [66]

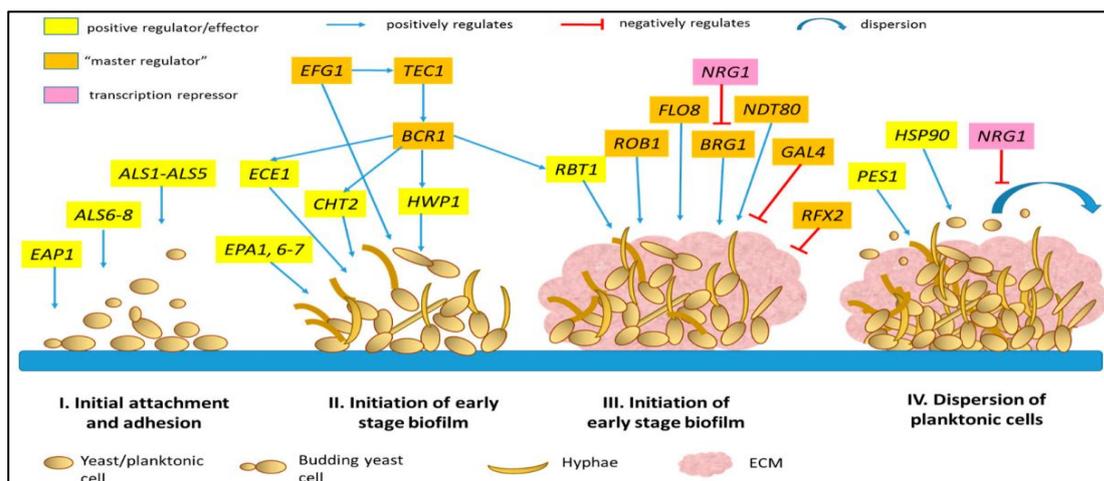


Figure 11: Diagramme schématique illustrant les étapes de la formation de biofilm chez *Candida albicans* et le réseau de régulation de la transcription impliqué dans le processus.

(d'après Chong, P.P.; Chin, V.K.; Wong, W.F.; Madhavan, P.; Yong, V.C.; Looi, C.Y. *Genes* 2018.)

3.2. Autres espèces de *Candida* :

Candida glabrata :

Candida glabrata est souvent la deuxième cause la plus fréquente de candidose après *C. albicans*. Les infections à *C. glabrata* peuvent être muqueuses ou systémiques et sont fréquentes chez les hôtes anormaux (par exemple, les personnes immunodéprimées ou celles atteintes de diabète sucré). [67]

Profil pathogène : Haploïde, séquence génomique disponible, résistance antifongique élevée, plusieurs outils de laboratoire moléculaire disponibles. [68]

Candida tropicalis :

C'est une levure saprobitique de la nature , elle se trouve dans le sol, les végétaux ,l'eau fréquemment isolée. Elle est retrouvée dans le tube digestif et les voies urinaires de l'homme elle se trouve seulement des 4 % des isolats. Il provoque des infections superficielles cutanéomuqueuses des onyxis ainsi que des infections profondes : pulmonaires, urinaires et septicémiques. [68]

4. Physiopathologie :

4.1. Facteurs prédisposant à l'infection candidosique :

Les candidoses sont des maladies opportunistes profitant de la déstabilisation du fragile équilibre de commensalisme installé entre le parasite et l'hôte pour se disséminer. En cela, certains facteurs, propres ou étrangers à l'hôte favorisent leur développement.

4.1.1. Les facteurs intrinsèques liés à l'hôte :

Les facteurs physiologiques :

➤ Âge :

À la naissance, les nouveau-nés ont généralement une faible charge fongique.[69][70] Cependant, la colonisation se produit chez la majorité des nouveau-nés par transmission verticale (mère à enfant) et horizontale (nosocomiale).[70][71] La plupart des infections invasives à *Candida* surviennent entre la deuxième et la sixième semaine d'âge postnatal en

raison du moment de la colonisation.[72][73]

Les candidoses orales sont plus fréquentes aux âges extrêmes de la vie.[74]

➤ **Groupe sanguin :**

Le groupe sanguin d'un individu peut jouer un rôle dans l'hôte susceptible aux infections à *Candida* en influençant la capacité de l'organisme à adhérer aux cellules épithéliales. Plusieurs hexoses et les hexosamines ont été identifiés comme récepteurs de *Candida*, et ces glyco composés sont les immunodominants sucrés des groupes sanguins.[75]

Des études ont démontré que le groupe sanguin H l'antigène fonctionne comme un récepteur pour *C. albicans*. Par conséquent, les individus du groupe sanguin O (qui ont augmenté l'antigène H à la surface de leurs cellules) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une candidose buccale.[76]

Facteurs locaux :

Hypo salivation/xérostomie :

La salive a des propriétés antibactériennes et antifongiques qui aident à protéger le patient sain contre l'infection. Les protéines telles que les IgA sécrétoires, le lysozyme, la mucine et la lactoferrine ont des propriétés inhibitrices. Ces protéines et peptides inhibent l'activité conservatrice contre l'adhésion et la multiplication des *Candida* sur les surfaces muqueuses. Les Phagocytes dans la salive peut également aider à réguler la croissance de *Candida*.

Quand la quantité et/ou la qualité de la salive est réduite, les mécanismes de protection sont altérés ou perdus, et SGH (Salivary gland hypofunction) devient un facteur prédisposant à l'OPC (oropharyngeal candidiasis).

Il existe une multitude des causes de SGH, y compris les médicaments, la radiothérapie, chimiothérapie et syndrome de Sjögren. [77][78][79]

Terrain endocrinien :

 **Le diabète :**

Le diabète est un facteur prédisposant aux candidoses buccales, notamment candidoses pseudomembraneuses.

C'est liées à la production d'enzymes extracellulaires telles que la protéinase et la phospholipas .aussi, le mauvais contrôle glycémique est associé à une concentration élevée de glucose dans le sang et la salive, qui peut être un nutriment pour les champignons.[80]
La fréquence des patients diabétiques contractant une candidose est très élevée. Ceci peut être expliqué par une très forte glycémie.[81][82]

Une diminution de l'activité des polynucléaires et par diminution de la salive.

La grossesse :

La grossesse est caractérisée par une immunodépression relative caractérisée par une prédominance de la réponse cellulaire anti inflammatoire qui permet une certaine tolérance aux antigènes fœtaux.[83][84]

Dans une études parue en 2006 qui comparait la sante buccale de deux groupes de 100 femme le groupe des femmes enceintes présentait une incidence de candidose buccale de 15% alors que dans le groupe contrôles , l'incidence n'était que de 5% .[85]
Chez la femme enceinte, en particulier au 3ème trimestre de la grossesse, la fréquence des candidoses est 3 à 4 fois plus élevée..[74]

Autres maladie endocriniennes :

La candidose cutanéomuqueuse chronique ou granulome à *candida* est une affection rare, le plus souvent liée à une polyendocrinopathie de type 1 avec hypoparathyroïdie, insuffisance surrénalienne et diabète. [86]

Le terrain ou la maladie sous-jacente :

Toute maladie affaiblissant les défenses immunitaires de l'hôte est susceptible d'induire le déclenchement d'une candidose. L'immunodéficience peut être due à la maladie (SIDA), ou plus souvent encore, peut être secondaire au traitement mis en œuvre pour obtenir ou consolider la rémission (cancer).

Le SIDA :

La candidose buccale représente l'infection opportuniste la plus fréquente au cours de l'infection à VIH. Elle peut être très précoce et survenir pendant la période de séroconversion.

Ses récurrences sont fréquentes et, avec la progression du déficit immunitaire, elles augmentent en intensité.[87]

Candida albicans est la cause la plus fréquente mais d'autres espèces, y compris des souches résistantes aux azolés, sont parfois impliquées.

Toutes les formes de candidoses buccales sont observées mais la différence entre formes aiguës et formes chroniques n'est pas aussi tranchée qu'habituellement. Le muguet et les formes diffuses sont très fréquentes alors qu'en dehors d'un déficit immunitaire ces formes sont rares, la candidose se présentant alors le plus souvent sous la forme en foyer.[87]

Depuis l'introduction des thérapies antirétrovirales hautement actives HAART pour l'infection à VIH, le taux de candidoses oropharyngées et oesophagiennes a diminué même si le taux de colonisation asymptomatique semble rester stable.[88]

Les manifestations orales sont probables lorsque le nombre de lymphocytes CD4+ circulants tombe en dessous de 200/mm³, la charge virale dépasse 3000 copies/ml ou le patient présente également d'autres facteurs prédisposant comme la bouche sèche. Cependant, il serait prudent de signaler toute augmentation ou nouvelle manifestation buccale (autre que les papillomes, voir plus loin) au médecin VIH du patient. L'apparition de signes tels que la candidose récurrente ou la leucoplasie chevelue coïncide souvent avec une augmentation du nombre de copies virales en circulation à mesure que la progression de la maladie s'accélère. Pour un patient sous HAART, cela indique l'émergence d'une nouvelle variante génétique et la nécessité d'envisager de changer de médicament pour reprendre le contrôle de la réplication virale.[89]

La prévalence de la candidose buccale dans l'infection à VIH varie, mais elle est d'environ 20% chez les patients séropositifs qui n'ont pas développé le SIDA contre 70 % ou plus chez les personnes atteintes le SIDA.[89]

Affection maligne :

Dyscrasies sanguines et malignité d'organes solides ou hématologiques et leurs traitements par chimiothérapie cytotoxique ou radiothérapie sont associés à l'altération de mécanismes de la défense de l'hôte et fréquemment le développement de candidose.[90][91]

L'incidence de la candidose buccale dans ce groupe de patients a été signalée comme allant de 30 à 94 %.[92][93] Lésions muqueuses et neutropénie prolongée jouent un rôle majeur dans la pathogenèse de ces lésions.[94]

Les facteurs alimentaires et la dénutrition :

Plusieurs facteurs nutritionnels ont été impliqués dans la pathogénie des candidoses buccales.

4.1.2. Les facteurs extrinsèques et / ou iatrogènes :**Les traitements médicamenteux :****➤ Les immunosuppresseurs, la radiothérapie cervico faciale et la chimiothérapie anticancéreuse :**

La thérapie cytotoxique et la radiothérapie sont deux facteurs prédisposant importants . Les mécanismes de défense du patient qui ont déjà affaibli par la maladie principale peut être encore plus épuisé par les cytotoxiques et la radiothérapie Comme un conséquence d'un traitement cytotoxique, la candidose buccale survient 30 à 70 % des patients. Les effets secondaires des radiothérapies de la tête et du cou, tels que bouche sèche et salive épaisse et collante, sont associés à une colonisation accrue de la muqueuse buccale par *Candida*, en particulier *Candida albicans* .[95]

➤ Antibiothérapie :

Les antibiotiques ont été identifiés comme un facteur majeur responsable du développement de candidose chronique. Puisque son mode d'action est basé sur l'élimination des bactéries, responsables de la prévention de la croissance des levures et d'autres organismes pathogènes, ainsi que de la suppression du système immunitaire, l'action des antibiotiques entraîne une prolifération de *C. albicans*. Cette situation devient rapidement un cercle vicieux.[96]

Le risque augmente avec la durée de l'administration[97] ,une modification de la flore favorisant les candidoses buccales est également causée par l'usage régulier de certains bains de bouche antiseptiques .[98]

➤ Les corticoïdes :

Au moment de décider de commencer ou non un traitement avec des corticostéroïdes inhalés, les effets secondaires potentiels doivent être pris en compte. Le traitement avec un corticostéroïde inhalé provoque le dépôt du médicament dans la bouche et la gorge. Puisqu'il est nécessaire de prendre ces médicaments pendant de nombreuses années, le contact et l'effet sur la cavité buccale est prolongé et répété. [99]

Les effets secondaires locaux de la corticothérapie inhalée surviennent chez environ 10 à 30 % des patients .[100]

Le traitement primaire contribue au développement de la candidose, qui s'accompagne d'enrouement et de toux, de sensation de soif et de bouche sèche, de modifications de la composition et du taux de sécrétion de salive, de troubles des tissus durs des dents, des gencives et d'irritation des la muqueuse buccale et la zone autour des coins de la bouche.[101]

Les prothèses dentaires amovibles :

De même, la prévalence de *C. albicans* est augmentée chez les porteurs de prothèses dentaires.[102]

Dont, la capacité de *Candida spp.* d'adhérer aux résines acryliques des acryliques des prothèses dentaires, combinée à une réduction de la salivaire sous les prothèses et/ou une mauvaise hygiène, crée un réservoir potentiel de levures, par opposition à une cavité buccale sans prothèse.[103]

Cigarette :

Les utilisateurs de cigarettes de tabac sont connus par avoir des taux de portage de candidose orale significativement plus élevés et, par conséquent, courent un risque accru de développer une CO .

Le mécanisme exacte par lequel le tabagisme conventionnel prédispose au développement du CO est encore être définitivement établie, mais une théorie plausible suggère que la diminution du débit salivaire dans les fumeurs de cigarettes et, par conséquent, la baisse du pH peut entraîner un environnement acide qui est susceptible favoriser la colonisation et la croissance de *Candida* .De plus, il a été suggéré que le tabagisme peut entraîner une diminution des IgA et une dépression de la fonction des neutrophiles, encourageant la colonisation orale de *Candida* .[104]

Chirurgie :

- **Les cathéters intraveineux :**

- Les cathéters périphériques ou centraux : les accès vasculaires représentent un facteur de risque majeur de candidose.[105][106]
- Les sondes peuvent aussi être responsables de candidoses par effraction des muqueuses.

- **Chirurgie digestive, cardiaque, greffes d'organes :**

Transplantation cardiaque : les manifestations orales associées à la transplantation cardiaque résulte de complications d'un traitement médical et d'une immunosuppression, dont les candidoses buccales sont fréquentes, le plus souvent sous forme pseudomembraneuse aiguë . [103]

Les valvulopathies et l'introduction de prothèses valvulaires peuvent favoriser le développement de candidoses par adhésion des levures aux plastiques.[74]

5. Classification et formes cliniques :

Les manifestations cliniques de l'infection à *Candida* peuvent être classées en deux grands groupes les candidoses superficielles (ou cutanéomuqueuses) et les candidoses profondes (ou invasives):

- ❖ **Candidoses superficielles ou cutanéomuqueuses :**

Le champignon localisé au niveau de la couche cornée, sans tendance à la dissémination hématogène/ viscérale sauf dans des conditions exceptionnelles.[107]

- ❖ **Candidoses Profondes (systémiques ou invasives) :**

Dissémination viscérale et hématogène à partir d'un foyer d'inoculation (muqueux ou cutanée) mettant en jeu le pronostic vital.[107]

5.1. Candidoses superficielles :

Le diagnostic de la candidose orale est généralement basé sur les signes et symptômes cliniques en conjonction avec un historique médical complet. Différentes classifications de la candidose orale ont été proposées au cours des années,[103] présentées afin de faciliter le diagnostic de cette affection polymorphe.

Les candidoses buccales peuvent présenter une grande variété de formes cliniques. Samaranayake proposa en 1991 de subdiviser les candidoses buccales en deux groupes principaux :

-Groupe 1 ou candidoses dites « **primaires** » (lésion localisée à la cavité buccale sans implication de la peau ou des autres muqueuses).

-Groupe 2 ou candidoses dites « **secondaires** » (des lésions sont présentes dans la cavité buccale mais aussi dans des sites extra-buccaux.[108]

Candidoses buccales « primaires »

(Groupe 1)

- Pseudomembraneuse
- Érythémateuse
- Hyperplasique:

Candidoses buccales « secondaires »

(Groupe 2)

- Candidose cutanéomuqueuse familiale chronique
- Candidose cutanéomuqueuse
- Candidose liée à une endocrinopathie
- Candidose cutanéomuqueuse Syndrome de Di George Granulomateuse chronique .

SIDA

Lésions associées:

- Stomatite prothétique
- Chéilite angulaire
- Glossite losangique médiane
- Érythème gingival linéaire

Adapté de Samaranayake (1991)

En 1997, Axell et al proposa une modification afin d'adopter une classification Plus simple et plus clinique:[109]

Candidoses buccales « primaires »**Formes aiguës**

- Pseudomembraneuse
- Érythémateuse

Formes chroniques

- Hyperplasique:
Nodulaire en placard
- Érythémateuse
- Pseudo-membraneuse

Candidoses buccales « secondaires »

- Manifestation buccale d'une candidose cutanéomuqueuse

Lésions associées

- Stomatite prothétique
- Chéilite angulaire
- Glossite losangique médiane

Lésions kératinisées surinfectées par *Candida*

- Leucoplasie
- Lichen plan
- Lupus érythémateux

Adapté d'Axel et al. (1997)

La classification actuellement acceptée des infections orales à *Candida* est basée sur deux catégories: les candidoses orales primaires et secondaires.[103]

5.1.1. Candidoses buccales superficielles primaires :

Comprenant des infections exclusivement localisées à la sphère orale et péribuccal [110] Ils ont subdivisées en trois variantes principales, à savoir : pseudomembraneuse, érythémateuse et hyperplasique. Ce dernier se manifeste généralement par une lésion chronique, tandis que les autres se présentent en général par des lésions aiguës. En plus de ces lésions candidosiques bien définies, un groupe de maladies dites lésions associées à *Candida* ont été décrites car leur étiologie est multifactorielle soit avec ou sans candidose.[111]

Il s'agit notamment de la stomatite de prothèse associée à *Candida* observée principalement chez les porteurs de prothèses complètes, de la chéilite angulaire, de la glossite rhomboïde médiane et de la plus récemment décrite, à savoir l'érythème gingival linéaire.

Il existe deux autres affections candidosiques décrites dans la littérature qui ne sont pas encore reconnues comme des entités pathologiques spécifiques. Il s'agit de la cheilo-candidose et de la candidose multifocale chronique qui ne rentrent strictement dans aucune des variantes décrites ci-dessus. La cheilo-candidose se présente comme une lésion granuleuse ulcéralive chronique de la zone vermillon de la lèvre inférieure. La candidose multifocale chronique provoque des lésions chroniques ressemblant à des plaques érythémateuses dans deux sites ou plus de la bouche, du palais ou du dos de la langue.[112]

5.1.1.1. Candidoses buccales superficielles primaires aiguës :

5.1.1.1.1. Candidose pseudomembraneuse (muguet) :

Définition:

Ce type de candidose buccale a été décrite pour la première fois par le pédiatre français François Valleix en 1838 .[113]

La candidose pseudomembraneuse est l'infection opportuniste la plus répandue affectant la muqueuse buccale., causée par le champignon à levure *Candida albicans* et occasionnellement par d'autres espèces de *Candida* Oral.[114]

La candidose aiguë pseudomembraneuse également appelée le muguet en raison de l'épaisse couche blanche d'hyphes candidosiques, de cellules épithéliales et inflammatoires mortes et de débris qui recouvre la muqueuse comme une membrane.[89]

Selon certains auteurs ,la candidose pseudomembraneuse peut être classée comme aiguë et peut se manifester comme une infection chronique.[113]

Dans de rares cas, le muguet persistant est un signe précoce de candidose cutanéomuqueuse chronique ou du syndrome de candidose-endocrinopathy.[89]

Bien que la candidose pseudomembraneuse soit considérée comme la forme classique de la candidose buccale, cela peut ne pas être le cas car la variante érythémateuse semble être une forme plus fréquente, mais moins souvent diagnostiquée.[114]

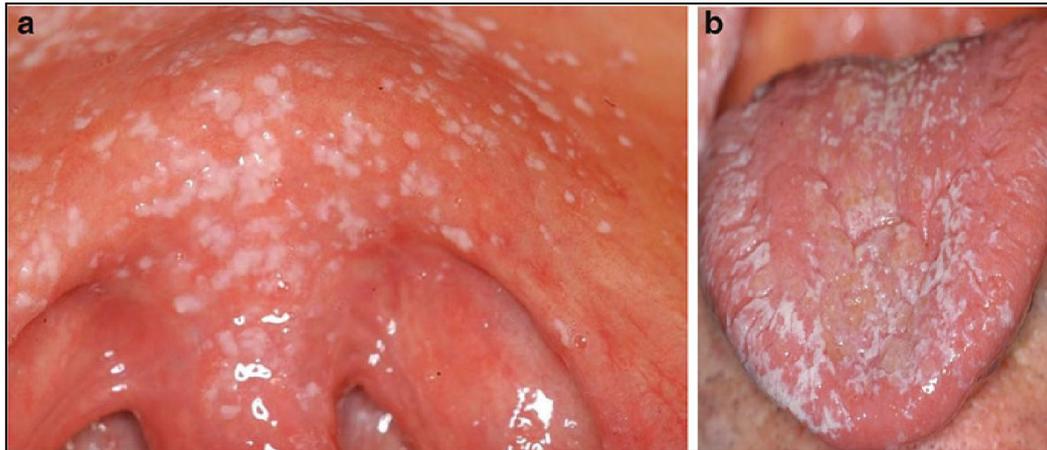


Figure 12: Candidose pseudo-membraneuse se présentant la langue.

(d'après Farah, Camile S., Ramesh Balasubramaniam, and Michael John McCullough 2019)

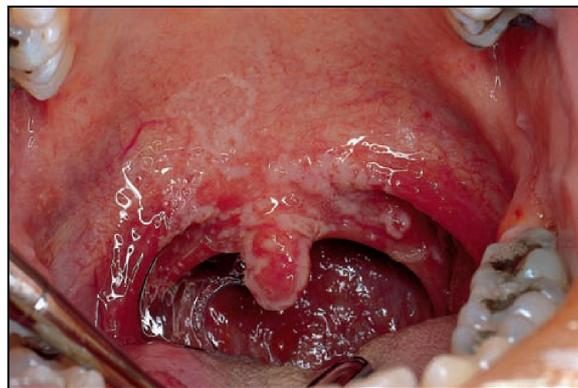


Figure 13: Candidose pseudomembraneuse située superficiellement sur une muqueuse érythémateuse.

(d'après Regezi, Joseph A., James J. Sciubba, and Richard CK Jordan .2017)

La prévalence:

L'incidence de la candidose pseudomembraneuse, y compris les deux formes, aiguës et chroniques, varie selon la population étudiée et dépend de la présence de certains facteurs de risque. Cette infection est fréquente chez plus de la moitié des patients subissant chimio et/ou radiothérapie.

Glaber et al ont évalué l'incidence de la candidose orale chez les patients hospitalisés atteints du VIH, et les résultats ont montré que 50,7 % des patients présentaient une candidose buccale et la forme pseudomembraneuse était la plus fréquente.[113]

La forme chronique est typique chez les individus qui sont immunodéprimés ou chez les patients utilisant des corticostéroïdes par voie topique ou par aérosol [103]. Il n'y a pas de prévalence par sexe ou par âge dans les cas de Candidose cependant, certaines études ont rapporté que cette infection pouvait affecter particulièrement les nouveau-nés, le nourrissons et les personnes âgées.

Chez les nouveau-nés et les nourrissons l'infection est en général superficielle et facile à gérer, principalement lorsque chez ces patients la pseudomembraneuse aiguë se présente comme une infection opportuniste et transitoire prédisposée par leur système immunitaire non développé[113] ,ou par l'infection acquise pendant le passage par le canal de la naissance.[89]

Gonsalves et al ont indiqué que la candidose est l'une des maladies bucco-dentaires les plus fréquentes chez les personnes âgées.

On estime que la fréquence de la candidose varie autour de 5 % chez les nouveau-nés, 5 % chez les patients atteints de cancer,et chez 10 % des personnes âgées, affaiblies ou hospitalisées.[113]

Caractéristiques Cliniques:

L'infection aiguë est une manifestation clinique particulière compte tenu de sa rapidité de manifestation orale. [113]

Candidose pseudomembraneuse s'annonce par une sensation de goût métallique ou de cuisson ,bientôt suivie de l'apparition de macules rouges sur la face interne des joues et des lèvres de la langue ,le palais et le voile, qui respectent au moins au début les gencives ,et tendent à confluer ,un enduit blanchâtre apparaît d'abord au centre des macules qui s'étend en nappes irrégulières et plus ou moins épaisses comparées a des « grumeaux de lait » correspond à un feutrage de filament sans pseudo mycéliens de *C albicans* mêlé d'abondants kératinocytes desquamés.[107]

L'étendue de la pseudomembrane varie de petites mouchetures isolées à des plaques confluentes étendues.Sur la langue l'enduit tend à s'étaler et peut prêter à confusion avec une langue saburrale.

la pseudomembrane peut être facilement grattée ou essuyée,exposant ainsi la muqueuse érythémateuse située en dessous et parfois une surface légèrement hémorragique

Ce site différencie le muguet des formes chroniques de candidoses dans lesquelles la couche superficielle blanche est de la kératine.[89]

Les descriptions d'une muqueuse crue et saignante après le retrait des plaques sont quelque peu trompeuses car les hyphes de candida ne pénètrent pratiquement jamais au-delà de la couche de kératine non vitale la plus externe. Si une surface saignante est rencontrée, le patient a probablement un problème survenant, tel qu'un lichen plan érosif ou un pemphigus.[115]

Gabler et al ont identifié que la localisation anatomique principale de la candidose pseudomembraneuse chez les patients séropositifs était la langue (55,5 %) la muqueuse buccale (37 %) et le palais (7,4 %). [113]

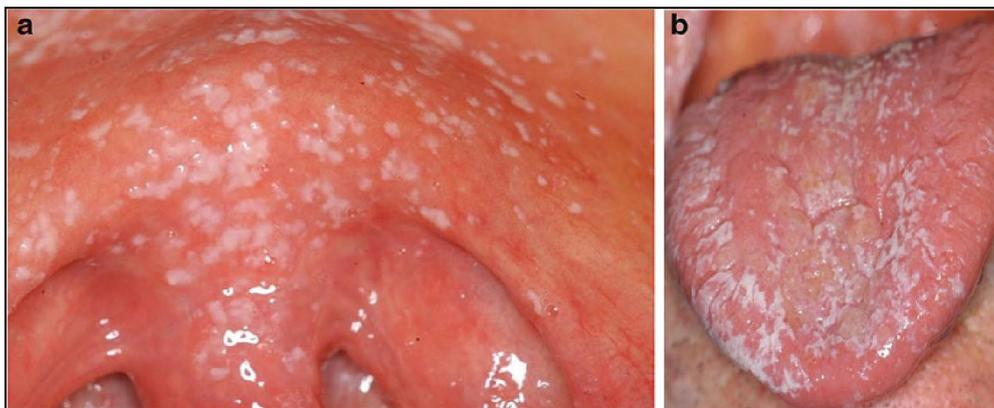


Figure 14: Candidose pseudo-membraneuse se présentant sur le palais mou*

(d'après Farah, Camile S., Ramesh Balasubramaniam, and Michael John McCullough 2019)

Le muguet peut devenir chronique avec une caractéristique de propagation à la muqueuse oropharyngée surtout chez les patients immunodéprimés affaiblis et les utilisateurs des inhalateurs de stéroïdes.[103]

particulier ceux qui sont en phase terminale et qui ont des affections sous-jacentes graves telles que la leucémie et d'autres tumeurs malignes.[112]



Figure 15: Candidose pseudo-membraneuse chronique située sur le palais dur chez un patient souffrant d'un diabète non contrôlé. (d'après Rosa, Edvaldo Antonio Ribeiro.2015)

5.1.1.1.2. Candidose érythémateuse:

Définition :

La candidose érythémateuse auparavant appelée "candidose buccale atrophique "(ang: atrophic oral candidiasis) .[116]

Elle peut survenir à la suite d'une candidose pseudomembraneuse aiguë persistante lorsque les pseudomembranes se détachent, peut se développer de novo ou peut précéder la candidose pseudomembraneuse.[117]

Cette variante est très répandue chez les personnes infectées par le VIH[116] ,et peut être secondaire à des applications topiques, le plus souvent d'antibiotiques également été appelée " antibiotic sore mouth " en raison de son association avec l'utilisation chronique de l'antibiotique à large spectre.et de corticostéroïdes.[113]

La forme la plus fréquente est sans doute les glossites érythémateuses ou érythématopultacées post antibiothérapie .[118]

Caractéristiques Clinique:

L'efflorescence de taches blanchâtres n'apparaît pas ou reste très discrète. La muqueuse buccale est rouge, inflammatoire et vernissée. La langue prend une teinte rouge vermillon et présente des zones dépaillées.[119]

La présentation clinique de langue érythémateuse avec atrophie papillaire se produit également en association avec d'autres troubles, y compris l'anémie ferriprive, la carence en vitamine B12 et un diabète sucré mal équilibré. et un diagnostic différentiel précis est nécessaire. [113]

Un érythème candidosique généralisé similaire peut également être une conséquence de la xérostomie est une complication typique du syndrome de Sjögren. [89]

Bien que le palais ou la muqueuse buccale puissent être le site d'infection le plus fréquent est le dos de la langue . [113]



**Figure 16: Candidose érythémateuse sur la face dorsale de la langue .
(d'après Farah, Camile S., Ramesh Balasubramaniam, and Michael John McCullough
2019)**



**Figure 17: candidose érythémateuse du palais dur chez un patient porteur du VIH.
(d'après Samaranayake, Lakshman P., Lim K. Cheung, and Yuthika H. 2002.)**

5.1.1.2. Candidoses buccales superficielles chroniques

5.1.1.2.1. Candidose hyperplasique chronique :

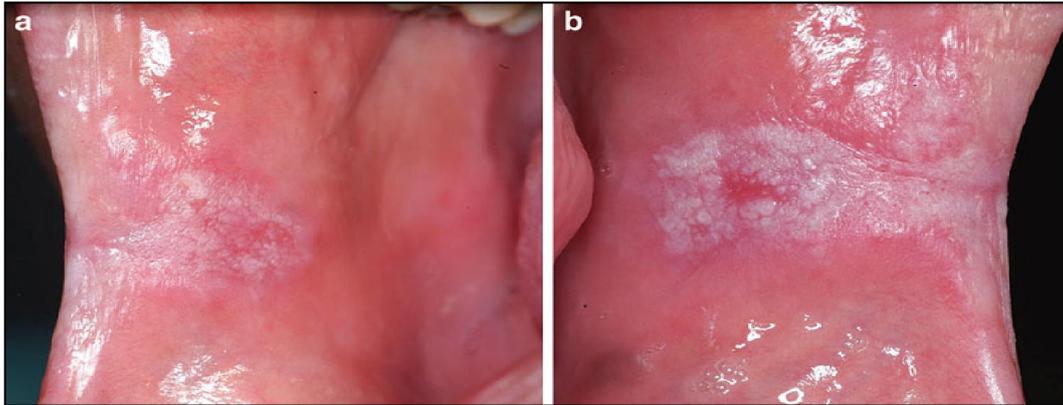


Figure 18: Candidose hyperplasique chronique dans la zone post modiolus de la muqueuse buccale droite (a) et gauche (b) (même patient).

(d'après Farah, Camile S., Ramesh Balasubramaniam, and Michael John McCullough 2019)

Définition:

candidose hyperplasique chronique ou Candidose leucoplasique est une variante clinique de la candidose orale dont l'étiologie est associée à l'agent pathogène fongique, *Candida albicans*.

Il s'agit de la moins fréquente des trois principales variantes cliniques de la candidose buccale (pseudo-membraneuse, érythémateuse et hyperplasique).[113]

Caractéristiques cliniques :

La candidose hyperplastique est une forme chronique de candidose orale caractérisée par des lésions blanches adhérentes , allant de petites plaques translucides à de grandes plaques opaques-Elle peut se présenter sous l'une des deux variantes suivantes : lésions homogènes ou tachetées, appelées lésions nodulaires .

Les lésions surviennent généralement bilatéralement sur la région rétro-commissurale muqueuse orale, généralement chez les hommes d'âge moyen qui sont des fumeurs de tabac. [103]

Le tabagisme a été considéré comme le principal comportement à risque associé au développement de la candidose hypertrophique buccale, moins fréquemment les lésions

peuvent être présentes sur le bord latéral de la langue et le palais. Contrairement à la variantes pseudomembraneuse , les lésions de candidose hyperplasique sont non grattables.[113] Elles peuvent réaliser un aspect pseudotumoral : c'est le granulome moniliasique. [120]



Figure 19:Granulome moniliasique de la joue.
(d'après Agbo-Godeau, A. Guedj. 2005.)

En plus des trois variantes typiques de la candidose buccale, il existe d'autres lésions buccales liées à la présence de *Candida* spp. où les levures ne sont pas les seuls agents étiologiques.[103]

Candidoses chroniques en foyer:

Dans cette forme plus fréquente que la candidose chronique hyperplasique les lésions candidosiques de caractères focale sont associés de façon variable avec dans les cas complets..

Deux foyers habituellement bilatéraux qui sont:

- Perlèche
- Foyer retro commissural

Deux foyer médians:

- glossite
- ouranite médiane . [107]

5.1.1.2.2. La perlèche ou chéilite angulaire :

Définition:

La chéilite angulaire est une maladie d'étiologie multifactorielle. qui peut être infectieuse ou non.[110] dans lequel les lésions sont souvent co-infectées par *Candida* et

Staphylococcus aureus. L'atopie a également été associée à la formation de la chéilite angulaire.

Dans des études microbiologiques , 20% de ces cas sont causés par *C. albicans* seul, 60% sont dus à une infection combinée avec de *Staphylococcus aureus*, et 20 % sont associés à *S. aureus* seul.[116]

Elle peut être observée avec le muguet chez les nourrissons, chez les porteurs de prothèses, en association avec une candidose hyperplasique chronique ou seule. Il s'agit d'un signe caractéristique de l'infection candidosique.[89]

La chéilite angulaire peut également être observée chez les patients qui carences en acide folique, en fer, en riboflavine, en thiamine et en vitamine B12.[121]

Trente pour cent des patients souffrant de stomatite dentaire présentent également une chéilite angulaire.[116]

Caractéristiques Cliniques:

La perlèche candidosique Est une lésion érythémateuse du pli et de versant cutané de la commissure labiale ,elle peut être discrète ou au contraire très marquée chez l'édenté en cas d'affaissement de la commissure En forme de triangle de peau rouge et raboteuse aux bords soulignés par des petits lambeaux de couche cornée soulevée, une perlèche très marquée est parfois centrée par une fissure radiée ,oblique en bas et en dehors le long du (pli d'amertume).[107]

On retrouve habituellement la perlèche des deux côtés mais il est aussi possible qu'un seul soit touché elle peut parfois s'étendre vers la joue ou l'intérieur de la bouche

La morphologie des lèvres, de la commissure et de la peau contribuent à cet état. La commissure est normalement sèche et légèrement kératinisée, mais chez les patients atteints de chéilite angulaire.[89]

Elle est généralement humide, soit à cause d'une fuite de salive, soit à cause d'un léchage délibéré ou de l'application de vaseline ou d'un produit similaire. Cela permet au candida d'infecter l'épithélium.

Chez les personnes âgées la commissure communique avec des plis de la peau causés par la perte d'élasticité et l'affaissement des tissus du visage avec l'âge suite à la dimension

verticale d'occlusion réduite et des plis accentués aux coins de la bouche. La salive a tendance à s'accumuler dans ces zones, les gardant humides et favorisant ainsi une infection à levures.

Si une candidose intra buccale est présente, elle doit être traitée en même temps, si non la stomatite angulaire.[89]



Figure 20:chéliite angulaire.

Figure 21:cheilo candidose .

(d'après Brad W. Neville , Douglas D. Damm , Carl M. Allen , Jerry E. Bouquet.2009)

5.1.1.2.3. La paréite candidosique rétrocommissurale:

Le foyer retro commissural est le prolongement de la perlèche sur le versant muqueux mais peut être séparé par une petite zone de muqueuse normale ou kératinisée ,c'est une plaque érythémateuse triangulaire grossièrement arrondie ou ovalaire semée de petits points blanchâtre en léger relief qui correspondent histologiquement à des crêtes épithéliales hyperplasique mais dépourvues d'atypies ,cet aspect cliniquement est très voisin de celui d'une oin mosaïque.[107]

Hormis son aspect très polymorphe qui soulève parfois des problèmes diagnostiques, ce foyer candidosique chronique possède, plus que tout autre, un potentiel de dégénérescence certain, surtout lorsqu'il est associé à une intoxication tabagique.

L'aspect ponctué de la kératose doit faire suspecter un carcinome épidermoïde insitu, l'aspect hyperplasique verruqueux une papillomatose inversée ou une papillomatose orale floride, lésions qui évoluent toutes obligatoirement vers un carcinome épidermoïde invasif.[118]

Depuis Krogh et al. On sait que c'est la production par certains biotypes de *Candida albicans* de nitrosamine carcinogène (Nitrobenzyl Methylamine) qui est la cause de cette transformation maligne. Ils ont également démontré que les souches de *Candida* possédant un

potentiel de nitration plus élevé étaient associées avec des lésions présentant des changements précancéreux plus importants.[122][123]

Mc Cullough et al. ont démontré sur un échantillon de 223 sujets une forte corrélation entre le degré de dysplasie épithéliale révélé par biopsie et la concentration de levures retrouvées dans la cavité buccale.[124]

Selon Samaranayake on peut estimer que plus de 15% des lésions hyperplasiques de la cavité buccale dues à des *Candida* connaîtront une évolution dysplasique .[125]



**Figure 22:kératose rétro-commissurale.
(d'après jean christophe fricaine,2015.)**

5.1.1.2.4. La glossite losangique médiane:

La glossite rhomboïde médiane (MRG) est une caractéristique lésion du dos de la langue, caractérisée par une zone atrophique érythémateuse, plus ou moins de forme rhomboïdale, situé dans la partie médiane postérieure du dos de la langue légèrement en avant des papilles circumvallées .[103]

En général, il s'agit d'une forme asymptomatique, symétrique, et lésion plate/lisse, bien que dans certains cas, il peut être lobulé ou mammillaire . A prédilection pour les hommes d'âge moyen qui consomment du tabac a été signalée, avec une incidence qui varie de 0,2% à 3%. [113]

Chez l'adulte, Les *Candida spp.* sont fréquemment isolés de la lésion, et il est possible de trouver une ouranite (kissing Lésion) sur le palais, chez les patients affectés.

Bien qu'il existe plusieurs études et hypothèses sur l'origine du MRG, l'importance de *Candida* dans l'étiologie de cette lésion est encore controversée car des facteurs embryologiques, anatomiques, traumatiques et un microbiote mixte peuvent favoriser l'apparition de *Candida*. [113]



Figure 23: Glossite rhomboïde médiane chez un patient utilisant des inhalateurs. (d'après Van der Waal, Isaïc. 2016)

Figure 24: aspect de palais chez même patient. (d'après Van der Waal, Isaïc. 2016)

Le MRG peut se produire non seulement dans la région du foramen caecum mais aussi dans la région antérieure de la langue. [126]

5.1.1.2.5 L'ouranite candidosique :

Est une plaque érythémateuse parfois parsemée de quelques granulations blanches située sur le plan médian postérieure juste en avant des fossettes palatines en décalque de glossite médiane, l'ensemble des deux lésion en contact avec l'une avec l'autre quand la bouche est fermée représentant l'homologue d'une intertrigo intéressant les 2 versants d'un pli cutané. [107]

5.1.1.2.6 Candidose prothétique:

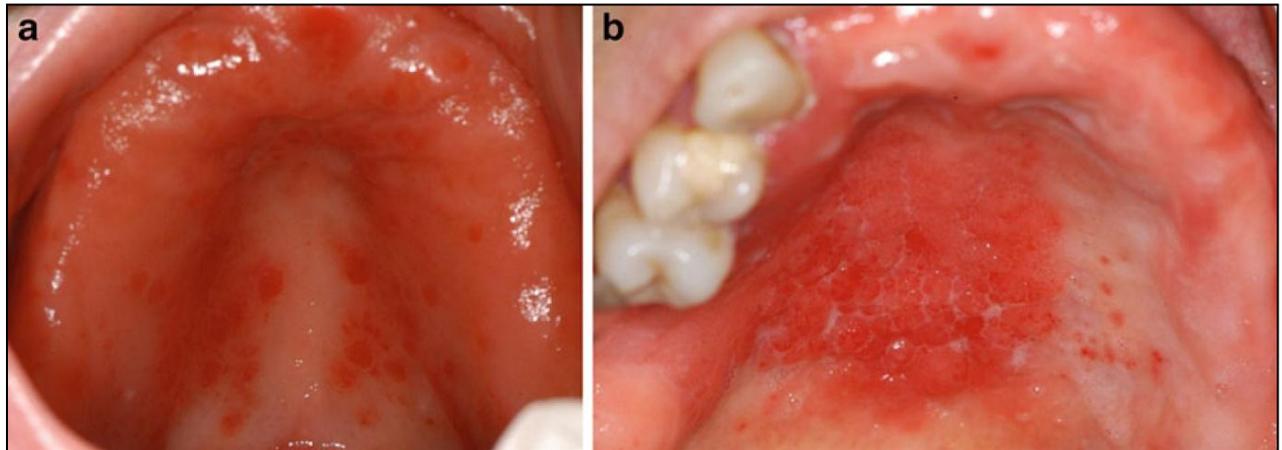


Figure 25: Stomatite érythémateuse associée au dentier.

a: chez un patient complètement édenté.

b: chez un édenté partiel .

(d'après Camile Farah, Queensland Oral Medicine & Pathology, Brisbane QLD, Australie)

La stomatite dentaire associée à *Candida* se caractérise par un érythème et un œdème chroniques de la muqueuse en contact avec la surface d'adaptation de la prothèse. Son étiologie primaire est la prolifération de *Candida* commensal entre la surface de la prothèse et le palais où le flux salivaire naturel est restreint . La muqueuse située sous les prothèses mandibulaires n'est presque jamais touchée. En dehors d'une douleur occasionnelle, cette affection est généralement asymptomatique. Cependant, les patients peuvent se plaindre d'une chéilite angulaire associée et d'une sensation de brûlure ou de picotement sous la prothèse. La stomatite dentaire associée à *Candida* a été classée en trois sous-types selon la gravité de la lésion . [115]

On distingue selon Newton (1962) trois stades évolutifs :

- ✚ **Stade I:** Plage érythémateuse limitée, médiane.
- ✚ **Stade II:** Érythème diffus avec pétéchies, intéressant toute la muqueuse palatine, plus discret au niveau de la fibromuqueuse gingivale.
- ✚ **Stade III:** Hyperplasie papillaire inflammatoire, plus ou moins étendue, se développant sur une muqueuse palatine érythémateuse.

Ce dernier type de lésions papillaires était essentiellement causé par la présence de la prothèse. Cependant, des rapports récents de lésions similaires chez des personnes infectées par le VIH impliquent que la prothèse dentaire n'est pas le principal facteur étiologique de cette affection. En plus de *Candida*, des cofacteurs tels qu'une infection bactérienne, une irritation mécanique ou, rarement, une réaction allergique au matériau de base de la prothèse, ont également été impliqués dans la stomatite induite par la prothèse.[115]

5.1.1.2.7 L'érythème gingival linéaire:

L'érythème gingival antérieur est défini comme une gingivite localisée ou généralisée non induite par la plaque. se présentant sous la forme d'une bande érythémateuse distincte de 2-3 mm le long du bord des gencives, elle peut être associée à une gêne et à des saignements occasionnels. Cette affection a été décrite pour la première fois chez des patients infectés par le VIH, avec une prévalence allant de 2 à 38 %.mais elle peut aussi être présente chez des sujets non infectés par le VIH. Le diagnostic de cette affection doit être réservé aux lésions qui restent résistantes à l'élimination de la plaque dentaire après de multiples traitements.

L'érythème gingival linéaire est probablement causé par une infection combinée de bactéries et de *Candida spp.* (*C. albicans* et *C. dubliniensis* en particulier) sur fond d'infection généralisée.).[103][115]



Figure 26: Érythème gingival linéaire montrant une marge gingivale libre érythémateuse clairement délimitée.

(d'après Farah, Camile S., Ramesh Balasubramaniam, and Michael John McCullough, eds. 2019.)

5.1.1.2.8 Langue noire villose:

La découverte de cette affection remonte à 1557, lorsque le Dr Amatus Lusitanus a décrit un patient atteint de BHT , Lusitanus a décrit l'affection comme des poils auto-renouvelables sur la langue.[127]

Langue noire villose implique une pigmentation noire des papilles filiformes uniquement sur la face dorsal de la langue, mais peut également se manifester par une couleur verte ou jaune sur la langue[127] ; la coloration due à l'oxydation de la kératine.[128]

Elle correspond à une hypertrophies et à une oxydation des papilles linguales ,cette lésion n'est pas d'origine candidosique mais elle peut être colonisée secondairement par candida ,Au cours de l'infection par VIH .

Il s'agit souvent d'une candidose pseudomembraneuse extensive,mais les autre formes clinique sont également rencontrées et la forme hyperplasique peut simuler une leucoplasie chevelue ,les particularités sont :

- isolement : fréquent de *C glabrata* *C krusei* *C dubliniensis* ou *C tropicalis* en règle en association avec *C albicans* les infections mixtes sont souvent sévères et de traitements difficile
- le caractère: récurrent l'évolution possible vers une localisation oesophagienne avec dysphagie rétrosternale .[129]
- La présence simultanée de la langue noire villose et de l'OC a également été observée comme une énigme .OC peut être une maladie primaire ou une lésion secondaire superposée à la langue noire villose parce que les hyphes de *Candida* n'ont pas détectés à tout moment, la deuxième proposition semble être soutenue.[113]



Figure 27: la langue noire villose .

(D'Après NISA, Lluís; GIGER, Roland.2019)

5.1.2. Candidoses buccales superficielles secondaires :

La candidose buccale peut également être observée dans le cadre d'un groupe de troubles immunologiques appelés candidoses mucocutanées.

Quelques patients souffrent de candidose chronique dès leur plus jeune âge, avec un défaut immunitaire identifiable.. Les infections à *Candida* chez ces patients se produisent dans la muqueuse buccale, langue, la peau et d'autres parties du corps. Ces infections candidosiques orales secondaires ont augmenté récemment en raison de la forte prévalence d'une réponse immunitaire atténuée, consécutive à des maladies telles que le cancer du poumon, l'infection par le VIH, les hémopathies malignes et les traitements agressifs avec des agents cytotoxiques. [115]

Nous décrivons ici les syndromes classiques, mais rares, qui se manifestent par des lésions dans la cavité buccale ainsi que dans d'autres parties du corps.

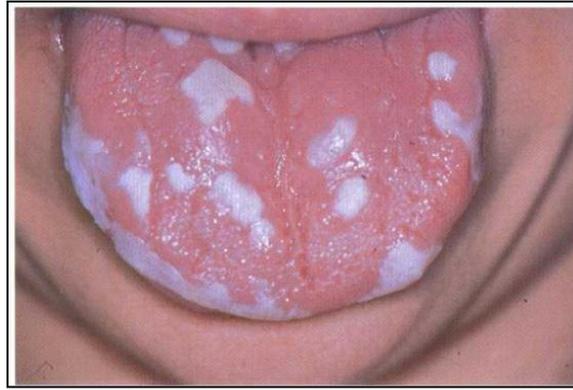
Manifestations buccales d'une candidose cutanéomuqueuse :**Candidose cutanéomuqueuse chronique :**

Une candidose buccale sévère peut également être considérée comme une composante d'un groupe relativement rare de troubles immunologiques connue sous le nom de candidose cutanéomuqueuse[130], elle débute chez l'enfant de moins de 5 ans.[107]

Cliniquement, au début les lésions buccales sont similaires à celles observées dans candidose pseudomembraneuse, mais plus tard , ils sont semblable aux candidoses hypertrophiques chroniques[110], produit une parakératose très épaisse et envahit la demi muqueuse des lèvres ,qui apparaissent des lésions unguéales ,et des lésions papulo-croûteuses de la face du cuir chevelu et des mains.[107]

Plusieurs dysfonctionnements immunologiques distincts ont été identifiés, et la gravité de l'infection candida est en corrélation avec un défaut immunologique. La plupart des cas sont sporadiques, bien qu'un modèle de transmission autosomique récessif ait été identifié dans certaines familles.[130]

En bref, les lésions buccales de ces patients atteints de candidose sont réfractaires et ne répondent pas aux antifongiques topiques de base, tels que les polyènes, mais peuvent répondre aux médicaments du groupe des azolés qui sont administrés par voie systémique. Cependant, en raison de la déficience immunitaire sous-jacente , les rechutes sont de règle après l'arrêt des médicaments antifongiques.[115]



**Figure 28 :Candidose cutanéomuqueuse chronique, lésions multiples de la langue.
(d'après George Laskaris, 1994.**

CHAPITRE III :

DÉMARCHE
DIAGNOSTIQUE

1. Examen clinique :**1.1. Interrogatoire :**

Etablir le premier contact, et aboutir à l'amorce du rapport de confiance. L'interrogatoire doit être réalisé avec respect, fermeté et patience.

Il Comprend :

- L'état civil : nom, prénom, âge, profession (pour évaluer le niveau socio-économique + les maladies liées au travail), adresse, numéro de téléphone (afin de garder contact en cas d'urgence).
- Motif de consultation : représente l'attente du patient, et oriente l'examen clinique. Le patient consulte : en urgence (ambulatoire) – motif fonctionnel (douleur) – motif esthétique – orienté par un confrère.
- Les antécédents généraux : afin de détecter les contre-indications et prendre les précautions nécessaires. (diabète, VIH, insuffisance rénale chronique, maladies auto-immunes) Comprend : les antécédents généraux personnels et médicamenteux ex : Immunosuppresseurs.....
- Antécédents familiaux et héréditaires + facteurs de risque (alcool – tabac – drogues – allergies- carences)
- Permettent de découvrir si le patient a : - un risque infectieux – hémorragique – syncopal – allergique- psychiatrique.
- Les antécédents stomatologiques-locaux-dentaires : extractions, soins, ODF, traumatismes faciaux et dentaires.
- Histoire de la maladie : date d'apparition, mode d'évolution (chronique/aigu), circonstances et facteur(s) déclenchant, traitements et résultats après traitement.
- A ce stade, tout est subjectif. [131]

1.2. Examen clinique proprement dit :

- A pour but de dépister les signes objectifs.
- Fait appel à l'inspection puis la palpation.
- Se divise en : exo et endo-buccal + général (téguments).

- Nécessite un éclairage et une instrumentation adéquats. (précelles, sondes, miroirs plans...).

1.2.1. Examen exo-buccal :

L'inspection débute en réalité dès l'interrogation par observation de certains signes parfois évidents. Elle doit néanmoins se faire méthodiquement.

La sphère cervico-faciale s'apprécie étage par étage selon trois incidences principales (face-profil-incidence axiale) Sont analysés successivement :

- Le rapport des 3 étages de la face et la symétrie faciale.
- La palpation douce et progressive utilisant un ou plusieurs doigts, une ou les deux mains.Elle permet d'apprécier : examen des aires ganglionnaires : pas d'adénopathies cervicales palpables.
- L'examen exo-buccal recherchera aussi des lésions cutanées qui peuvent être l'expression d'une maladie générale.

1.2.2. Examen endo-buccal :

- L'examen des muqueuses buccales repose sur l'analyse minutieuse des lésions visibles et palpables, permettant l'identification de lésions élémentaires, l'aspect la topographie et le mode évolutif ces lésions élémentaires apportent des données sémiologiques indispensables au diagnostic étiologique.
- Évaluation de l'hygiène bucco-dentaire.
- Examen lèvres : L'examen apprécie l'état de versant cutané et muqueux, le tonus musculaire labial ainsi que la hauteur d'insertion des freins et leur répercussion sur les arcades dentaires et le parodonte marginal.
- L'examen de la face interne des joues.
- L'examen de plancher buccal
- L'examen de la voûte palatine et du voile du palais.
- L'examen de la langue : son examen peut être facilité en tractant avec 2 doigts après avoir entouré sa pointe. L'inspection permet d'apprécier plusieurs paramètres : la forme - le volume -position de la langue au repos - l'aspect de la muqueuse sur l'ensemble des faces dorsales et ventrales et bords latéraux

- L'examen des dents : l'établissement de la formule dentaire permet d'estimer l'âge dentaire et sa concordance avec l'âge civil. Elle permet aussi de préciser : les dents manquantes, les dents cariées ou délabrées.
- L'examen de parodonte : portera sur l'état de la gencive et de l'os alvéolaire :
 - L'état gingival : sera apprécié en fonction de certains critères :
 - présence ou l'absence de tartre.
 - saignement spontané ou provoqué.
 - récessions ou hypertrophies gingivales.
 - type inflammatoire ou hyperplasique.
 - L'os alvéolaire : Il fera l'objet d'une radiographie complète pour évaluer la perte osseuse. [132]

2. Examen complémentaire :

2.1. Examen mycologique :

Il n'est pas toujours pratiqué en routine :

- Car la présentation clinique est souvent évidente ;
- En raison de l'efficacité du traitement d'épreuve antifongique local.

- **Indications :**

Le diagnostic mycologique est à faire en cas :

- D'atypie clinique ou de doute diagnostique : à faire avant traitement (++) ;
- De lésions récidivantes ;
- De résistance à un traitement adapté. [133]

2.1.1. Recueil des échantillons (prélèvement) :

Le prélèvement est réalisé par écouvillonnage afin de mettre en évidence *le Candida* par examen direct et culture. [134]

Les techniques disponibles pour l'isolement de *Candida* dans la cavité buccale comprennent l'utilisation d'un frottis, d'un écouvillon simple, d'une culture d'empreinte, d'un prélèvement de salive entière, du rinçage oral concentré et de la muqueuse biopsie. Chaque

méthode présente des avantages et des inconvénients particuliers et le choix de la technique de prélèvement est avant tout gouverné par la nature de la lésion à investiguer. Lorsqu'une lésion accessible et définie est évidente, une approche d'échantillonnage direct telle que l'utilisation d'un écouvillon ou d'une empreinte est souvent préférée car cela fournira des informations sur les organismes présents au niveau de la lésion elle-même. Dans les cas où il n'y a pas de lésions évidentes ou dans les cas où la lésion est difficile d'accès, un échantillon indirect basé sur la culture d'échantillons de salive ou un rince-bouche est plus acceptable. L'estimation quantitative de la charge fongique peut être effectuée à l'aide d'empreintes, d'un rince-bouche concentré et de la culture de rince-bouche, comme moyen de différencier le portage commensal de l'existence pathogène de *Candida buccal*, des charges plus élevées étant considérées comme probables dans ce dernier cas. [135]

Au laboratoire, le produit biologique ainsi prélevé sera partagé en deux parties sensiblement égales pour effectuer en parallèle examen direct et culture . [136]



Figure 29: Prélèvement par écouvillonnage lors d'un muguet buccal .
(d'après Gadra A. Prise en charge de patients atteints de candidose buccale, 2013)

2.1.2. Examen direct (Microscopie) :

Le microscope est le meilleur outil pour un microbiologiste. Les caractéristiques distinctes des levures peuvent être identifiées en observant leur morphologie. Les microscopes peuvent être utilisés pour une identification et une détection rapides d'éventuelles levures dans un échantillon clinique.[137]

L'examen microscopique peut être effectué avec des échantillons frais, en utilisant de l'hydroxyde de potassium (KOH) à 10 %, qui dissout les cellules épithéliales et laisse *Candida* intact, ou de l'hydroxyde de sodium (NaOH) à 15-30 %.[138]

La solution d'hydroxyde de potassium (10-20 % de KOH et 10 % de glycérine) est le prétraitement le plus couramment utilisé pour détecter les champignons ou les cellules de levures. Le KOH digère la kératine et la glycérine prévient la dégradation de la levure. [137] La préparation de l'hydroxyde de potassium (KOH) de l'échantillon révèle des hyphes septés non pigmentés avec une ramification dichotomique caractéristique (à un angle d'environ 45°) [139], Le coton bleu de lactophénol peut également être utilisé avec le KOH pour une meilleure observation de la levure au microscope à fond clair. [137]

Il est également possible de préparer des frottis ou des empreintes des échantillons de lésions, suivis d'une coloration Giemsa ou PAS conventionnelle, ou de techniques rapides telles que la coloration de Gram. [138]

Les colorations Gram et Giemsa sont utiles pour colorer les cellules de levure en raison de leur petite taille (3-4 µm). Le blanc calcofluor, un colorant incolore, peut être utilisé pour détecter des éléments fongiques même dans des coupes de tissus congelés et inclus en paraffine, l'avantage de l'utilisation de ce colorant est que les échantillons colorés peuvent être visualisés immédiatement à l'aide d'un microscope à fluorescence improvisé et économique avec une lampe halogène de 25 watts plutôt qu'une lampe à épifluorescence ou à vapeur de mercure. L'acide périodique Schiff peut également être utilisé pour détecter les champignons dans les tissus mais peut prendre plusieurs heures pour effectuer le test. [137]

Dans la méthode de coloration fluorescente au KOH-Calcofluor, les caractéristiques fongiques telles que les hyphes, les cellules de levure et d'autres éléments fongiques deviennent fluorescentes, en utilisant ces méthodes, les hyphes et les levures candidales apparaissent soit en bleu foncé (coloration de Gram) soit en rouge/violet (PAS). [139]

En cas de candidose hyperplasique chronique, une biopsie de la lésion est nécessaire pour la détection ultérieure de *Candida* envahissant par coloration histologique utilisant soit le PAS, soit les colorations à la méthénamine à l'argent de Gomori. La démonstration des éléments fongiques dans les tissus se fait au fur et à mesure qu'ils sont teints en profondeur par ces taches. La présence de blastospores et d'hyphes ou de pseudohyphes peut permettre à l'histopathologiste d'identifier le champignon comme une espèce de *Candida* et, compte tenu de la présence d'autres caractéristiques histopathologiques, de poser un diagnostic de candidose hyperplasique chronique. [137]

2.1.3. Culture :

La croissance peut se faire sur différents milieux de culture, commerciaux ou non, avec comme milieu de référence le milieu de Sabouraud[140], les boîtes de Pétri offrent une surface d'ensemencement plus importante que les tubes .Elles permettent de bien isoler les colonies et mettre en évidence les associations de levures .En revanche, elles offrent un risque de contamination par les spores de moisissures aéroportées par l'ensemencement et la manipulation des boîtes ,elles permettent un bon isolement des colonies et de visualiser les associations de levures.[141]C'est néanmoins le seul examen biologique qui permet à l'heure actuelle une détermination ultérieure de la sensibilité aux antifongiques.

Certains milieux commerciaux sont dits « chromogènes », car les colonies peuvent présenter une coloration particulière suivant l'espèce donnée.[140]

Milieux standards :

Ils ne permettent pas l'identification des différentes espèces de *Candida*. On utilise une boîte de Petri dans laquelle le milieu de Sabouraud est additionné de chloramphénicol et/ou de gentamicine pour inhiber la croissance de bactéries buccales. Les colonies de *Candida* apparues après une incubation de 24 à 48 heures à 37 °C mesurent quelques millimètres de diamètre. Plutôt blanchâtre, leur surface est lisse, brillante et luisante, ou plus rarement, croûteuse, terne, sèche, mate, ou ridée.[141]

Tableau 02: Composition de gélose Sabouraud.

Composition gélose Sabouraud	
Peptones	10,0 g
Glucose (ou Dextrose)	40,0 g
Agar	15,0 g
pH = 5,6	
Eau distillée	qsp 1 L

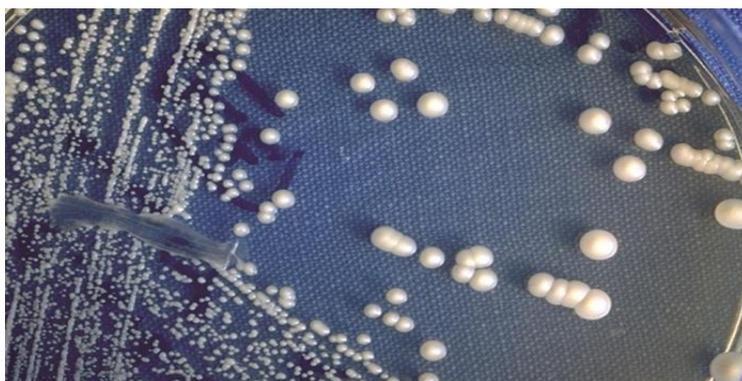


Figure 30: Sp. Aspect macroscopique des colonies de levure en culture .
(d'après Talbert, 2008)

Les milieux spéciaux :

Les milieux chromogènes :

Ces milieux, auxquels sont rajoutées des substances chromogènes, confèrent aux colonies qui s'y développent une coloration particulière, variable en fonction de l'espèce. Cette coloration est dans la plupart des cas basée sur la mise en évidence d'une activité enzymatique du type hexosaminidase (N-acétyl- α -D-galactosaminidase).[141]

De nombreux milieux chromogéniques sont disponibles dans le commerce, la plupart permettent d'identifier correctement le *C. albicans*, les colonies se colorant en bleu (*Candida* ID® 2, bioMérieux) ou en vert (CHROMagar® *Candida*, BectonDickinson). Des sensibilités supérieures à 99% pour la détection de *C. albicans* sont rapportées par les différents fabricants. *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* et *C. kefyr* forment des colonies roses sur *Candida* ID© 2 tandis que *C. dubliniensis* présente les mêmes caractéristiques culturelles que *C. albicans*.

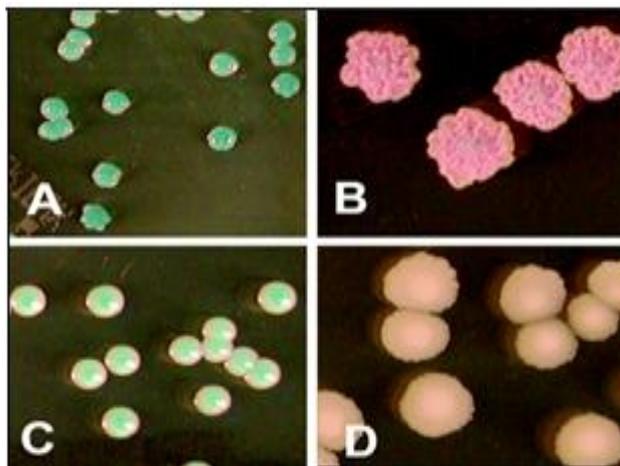


Figure 31: A) *C. albicans* B) *C. tropicalis* C) *C. dubliniensis* D) *C. krusei*
Aspect des colonies sur *Candida* ID® 2 après 48 heures de culture à 37 °C.
(d'après Eraso et al.)

Le milieu CHROMagar *Candida* permet de distinguer *C. dubliniensis* dont les colonies sont d'un vert plus foncé que celles de *C. albicans* .

C. tropicalis forme des colonies bleu métallique et *C. krusei* des colonies rose pâle plutôt rugueuses .La sensibilité de *C. tropicalis* sur ce milieu n'est que d'environ 66%et d'autres espèces (*C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. kefyr*,...) ainsi que d'autres genres (*Cryptococcus*, *Saccharomyces*) peuvent produire des colonies roses d'aspect similaire.[142]

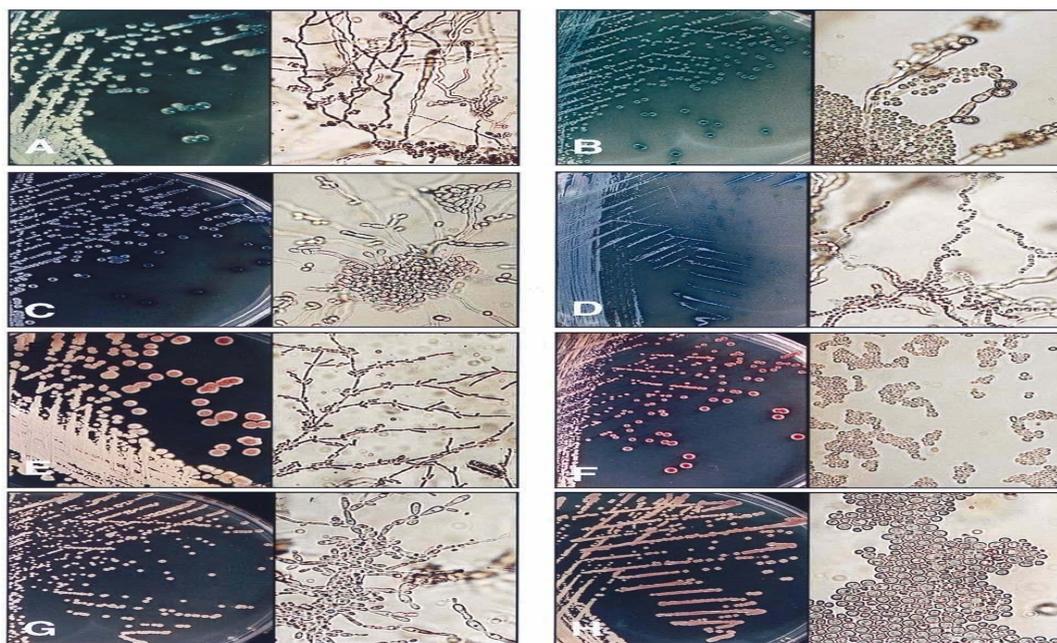


Figure 32:(A) *C. albicans*. (B) *C. dubliniensis*. (C) *C. tropicalis*. (D) *T. beigeli*.
 (E) *C. krusei*.(F) *C. glabrata*. (G) *C. parapsilosis*. (H) *C. neoformans*.
 Apparences des diverses colonies sur CHROMagar® *Candida* après
 48heuresd'incubation.
 (D'après Koehleretal.)

Milieux fluorogènes :

Le plus utilisé est le Fluoroplate® *Candida* de Merck. Ce milieu de culture contient, en plus d'une base nutritive d'extrait de levure, de la glycine, du glucose et le substrat fluorogéniqueMUGal comme indicateur. 99% des souches de *Candida albicans* produisent l'enzyme N-acetyl-D-Galactosaminidase, qui agit sur le substrat 4méthylumbelliféрил-N-acétyl-D-Galactosaminide (MUGal), formant le 4 métylumbeliférone reconnaissable à sa fluorescence à la lumière UV (366 nm).[143]

Même si une sensibilité et une spécificité supérieures à 99% ont été décrites, l'utilisation de tels tests est limitée en raison de l'équipement spécifique requis.

2.1.4. Identification :

En présence de colonies bien individualisées, l'identification précise l'espèce isolée, elle peut être réalisée par différentes méthodes.

Test de germination :

Le test de blastèse ou test de Taschadjian est apparu en 1960. On incube *les Candida* durant 3 à 4 heures dans du sérum de veau, de mouton ou de lapin à 37°C. Si *le Candida* isolé est *C. albicans*, on observe dans 95% des cas la production par les cellules-mères de tubes germinatifs.

Longtemps considérée comme la méthode de référence, ce test présente une fiabilité limitée puisque 5% des *C. albicans* ne produisent pas de tubes germinatifs et que des espèces comme *C. tropicalis* et *C. parapsilosis* produisent des structures similaires. De plus, *C. dubliniensis* est également capable de produire des tubes germinatifs, raison pour laquelle il a longtemps été confondu avec *C. albicans*. Pour ces raisons, ce test est de moins en moins utilisé.[144][145]

Test de chlamydosporulation :

On ensemence les levures sur milieu PCB (pomme de terre, carotte, bile) ou RAT (riz, agar, tween) et l'on incube à 37 °C pendant 24 heures.

La présence de chlamydozoïdes, structures arrondies de 10 à 15 µm entourées d'une paroi épaisse à double contour, signifie qu'il s'agit dans 95% des cas d'un *Candida albicans*. Récemment, des milieux Tournesol-agar, agar de Staib, Caséine-agar, Tabac-agar ont permis d'induire la chlamydosporulation sélectivement chez *C. dubliensis* permettant ainsi sa différenciation de *C. albicans*. [146]

Test immunologique :

Le dispositif Bichrolatex® *albicans* (Fumouze Diagnostics) repose sur le principe de la Co-agglutination sur lame. Le réactif est constitué de particules de latex colorées en rouge, en suspension dans un contre-colorant vert, sensibilisées par un anticorps monoclonal reconnaissant un antigène pariétal de *C. albicans*. Devant l'apparition d'agglutinats rouges

sur fond vert, les colonies fraîchement isolées sont identifiées en quelques minutes comme étant *C. albicans* ou *C. dubliniensis*. La différenciation entre ces deux espèces repose ensuite sur un second dispositif, le bichrodubli.[147]

Test métabolique :

Des tests biochimiques, utilisables sur les colonies isolées, peuvent également être réalisés afin d'identifier *C. albicans*. Trois dispositifs sont actuellement commercialisés : Murex *C. albicans*® (Murex Diagnostics), albicans-Sure® (Clinical Standards Laboratoires) et BactiCard *Candida*® (RemelCO). Les trois tests consistent en la recherche d'une double activité β - galactosaminidase et L-proline aminopeptidase, positive pour les seules colonies de *C.albicans*. Les autres espèces peuvent présenter l'une ou l'autre des deux activités, mais pas les deux associées.[147]

3. Diagnostic positif :

Le diagnostic de mycose buccale repose sur la confrontation des données cliniques et paracliniques. Il faut rester critique sur les résultats des cultures en raison de la présence saprophyte de *Candida* sur les muqueuses buccales. La quantification des colonies sur la culture peut aider à la décision thérapeutique. En dessous de 30 colonies, on peut considérer la présence de *Candida* comme « normale » à l'état saprophyte de la cavité buccale, au-dessus de 30, on s'accorde à reconnaître une mycose buccale qu'il faut traiter. Certains résultats mentionnent « nombreuses colonies » ce qui correspond à un comptage de plus de 100 colonies. [148]

4. Diagnostic différentiel :

Il est nécessaire de distinguer les lésions causées par une infection à *Candida* des autres lésions afin d'établir un traitement adéquat et assurer la guérison .La variété des formes cliniques met nous devant un diagnostic différentiel large .

4.1. La candidose pseudomembraneuse :

La forme pseudomembraneuse de la candidose ressemble à des plaques muqueuses de la syphilis secondaire, des brûlures chimiques ou thermiques, et le spectre des lésions de

leucoplasie clinique telle que l'hyperplasie verruqueuse, le carcinome verruqueux et le carcinome épidermoïde[149], et pyostomatite végétaliens.[150]

Il y avait d'autres lésions imitant la candidose pseudomembraneuse pourraient être la langue blanche, les brûlures thermiques et chimiques, les réactions lichénoïdes, la syphilis secondaire et la diphtérie.[151]

4.1.1. Syphilis secondaire :

La plaque muqueuse de la syphilis est généralement une petite lésion nécrotique blanche discrète sur la langue, le palais ou les lèvres, alors que la candidose est généralement plus diffuse. Les lésions cutanées associées à la syphilis secondaire et les résultats sérologiques positifs différencient facilement la plaque muqueuse de la candidose.[25]

4.1.2. Les ulcères nécrotiques :

Sont des cratères profonds avec une surface nécrotique blanche. Les ulcères nécrotiques d'une maladie systémique débilante peuvent être difficiles à différencier de la candidose car cette dernière entité est également présente chez les patients présentant une résistance réduite.

En règle générale, si l'ulcère est profond, la candidose serait rarement la cause principale, bien qu'un tel ulcère puisse en effet être secondairement infecté par *C. albicans* Les ulcères traumatiques avec des surfaces nécrotiques peuvent dans presque tous les cas être liés à une histoire de traumatisme spécifique.

Des infections bactériennes superficielles peuvent survenir chez les patients atteints d'une maladie débilante et peuvent imiter une candidose pseudomembraneuse.

Auparavant, on croyait que certaines de ces lésions étaient causées par des organismes *Candida* résistants aux antibiotiques. Mais la culture a donné des bactéries abondantes comme les *staphylocoques*, *Neisseria*, bactéries *coliformes* et *lactobacilles*. [152]

4.1.3. La stomatite gangréneuse :

Est une maladie buccale dans laquelle se forme une pseudomembrane., elle survient chez des patients extrêmement affaiblis.

Elle peut être confondue avec la candidose, Ses plaques ou pseudomembranes ne sont pas élevées au-dessus de la muqueuse, mais couvrent un lésion ulcéreuse pouvant s'étendre à

l'os. Aussi les pseudomembranes sont généralement de couleur gris sale, contrairement à la blancheur de celles qui se développent dans la candidose.[152]

4.1.4. L'herpès simplex récurrent :

Peut ressembler à une candidose pseudomembraneuse. Parfois, la candidose montre quelques exemples de lésions blanches et arrondies de même taille que les grappes d'herpès simplex récemment rompu vésicules. Les lésions herpétiques sont généralement plus douloureuses. Le Frottis montrerait des organismes de *candida*.[152]

4.1.5. Les brûlures chimiques:

Dans certains cas, imitent étroitement la candidose. La distinction est généralement faite par une précision historique, révélant qu'un médicament a été appliqué à la muqueuse.[152]

4.1.6. Lichen plan :

C'est une affection inflammatoire d'évolution chronique et récidivante, généralement bénigne atteignant la peau, les phanères, les muqueuse malpighiennes, le lichen plan buccal est la forme muqueuse la plus fréquente.

Le LPB peut toucher toutes les régions de la muqueuse buccale, les formes localisées étant plus fréquentes que les formes diffuses. Il prend le plus souvent, un aspect de stries blanchâtres entrelacées. Les lésions sont bilatérales et grossièrement symétriques.[25]



**Figure 33: Lichen plan, forme réticulaire, de la muqueuse buccale.
(d'après George Laskaris.1994)**

Lorsque cette affection se présente sous la forme d'une lésion unique, elle peut facilement être confondue avec la leucoplasie mouchetée et la candidose hyperplasique, hypertrophique, érythémateuse ou atrophique. [152]

Les patients atteints de lichen plan buccal présentent fréquemment une infection à *Candida*. Les lésions de candidose superposées peuvent interférer sur le diagnostic du LPB, car l'organisme *Candida albicans* peut modifier le motif réticulaire caractéristique du LPB.[113]

4.1.7. La langue saburrale :

Elle est souvent banale [25] , Caractérisée par la présence sur la face dorsale d'un enduit blanc grisâtre plus ou moins étendu ; d'aspect sale.

Il est la conséquence d'un allongement des prolongements kératinisée des papilles filiformes qui sont engainés par des manchons de bactéries saprophytes et englués dans un mucus visqueux, assez rarement cet enduit peut être très épais et masquer les papilles fongiformes tout en gardant sa teinte blanc grisâtre a blanc jaunâtre. [107]



Figure 34: La langue saburrale.

(d'après Albert Hauteville .mars 2016)

4.2. La candidose érythémateuse :

Doit être cliniquement différenciée des lésions traumatiques thermiques, du lichen plan érosif et des réactions lichénoïdes, du lupus érythémateux, de l'érythème polymorphe, de l'anémie pernicieuse et de la dysplasie épithéliale.[113]

4.2.1. Stomatite à la nicotine :

Les affections suivantes doivent en particulier être considérées comme des tableaux cliniques quelque peu similaires lorsqu'une stomatite nicotinique à un stade précoce est suspectée papillomateuse multiple, stomatite prothétique, candidose atrophique ou candidose atrophique/érythémateuse seule.

Des antécédents de tabagisme et la prévalence relativement plus élevée de la stomatite nicotinique lui confèrent un rang plus élevé dans le diagnostic différentiel que la candidose atrophique sauf en cas de diminution de l'immunocompétence.[152]

4.2.2. Lichen plan érosif :

La forme érosive décrit un érythème rouge vif et brillant. Les lésions sont œdémateuses. Généralement localisé sur la partie postérieure de la face interne des joues, la région rétro commissurale, les bords de la langue et les gencives.[153]



Figure 35: Ulcère douloureux de bord latérale de la langue chez un patient atteint de lichen plan .

(d'après Farah, Camile S., Ramesh Balasubramaniam, and Michael John McCullough, eds .2019)

4.2.3. La glossite marginée exfoliatrice (langue géographique) :

C'est une dystrophie linguale transmissible sur le mode autosomique dominant irrégulière caractérisée par des zones décapillées fréquemment cernées par un liseré blanc et par sa variabilité changeant d'aspect de siége et de forme d'un jour à l'autre. [25]



Figure 36: Langue géographique.
(d'après Van der Waal, Isaïc.2016)

4.2.4. Lupus érythémateux :

Est une maladie auto-immune rare qui peut se manifester avec lésions blanches buccales, ulcères ou syndrome de Sjögren. (SS)

Le lupus est généralement observé chez les femmes sous l'une des deux formes suivantes :

- Le lupus érythémateux discoïde (LED).
- Le lupus érythémateux disséminé (LES). [153]

Le LED doit être considéré comme une cause potentielle de symptômes et d'ulcération des lèvres dans cette situation, avec des diagnostics différentiels comprenant des infections (p. ex., candidose, syphilis et infection streptococcique).[155]



Figure 37: Lésion atrophique du lupus érythémateux.

(d'après Langlais DDS MS, Robert P., Miller DMD, Craig S., Nield-Geh .2009)

4.3. La candidose hyperplasique ou hypertrophique :

La candidose hyperplasique peut être confondue avec une leucoplasie ou une langue géographique.[156]

Il existe peu de lésions kératosiques qui peuvent se superposer à une candidose. Ceux-ci comprennent la leucoplasie, le lichen plan et le lupus érythémateux. Ils peuvent ressembler cliniquement à la candidose hyperplasique chronique mais ne peuvent pas régresser avec un traitement antifongique comme le fait la candidose hyperplasique chronique.[157]

4.3.1. Leucoplasie buccale :

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a d'abord défini la leucoplasie buccale comme une tâche ou une plaque blanche qui ne pouvait être caractérisée cliniquement ou pathologiquement comme aucune autre maladie ; par conséquent, les affections telles que, mais sans s'y limiter, le lichen plan , la candidose et le naevus spongieux blanche ont été exclues.

Un atelier plus récent de l'OMS a modifié la définition antérieure de l'OMS comme suit : Le terme leucoplasie doit être utilisé pour reconnaître les plaques blanches de risque douteux ayant exclu (d'autres) maladies ou troubles connus qui ne comportent aucun risque de cancer.[158]



Figure

Figure 38 : Leucoplasie homogène .

(d'après LOTFI BEN SLAMA 2019)

Figure 39: Leucoplasie inhomogène .

(d'après LOTFI BEN SLAMA 2019)

La leucoplasie est généralement diagnostiquée à l'aide d'un examen oral. De nombreux patients prennent cette maladie pour une candidose buccale.

Les examens complémentaires de la leucoplasie buccale vont permettre de confirmer le diagnostic grâce aux prélèvements histologiques (étude des cellules composant la plaque de leucoplasie).[159]

4.3.2. La ligne de morsure :

Désigne les tics de mordillements de la joue, de la langue et des lèvres. Ces tics compulsifs vont entraîner des lésions blanchâtre-jaunâtre bénigne de la muqueuse irrégulières ainsi qu'une desquamation épithéliale sans érosion ni saignements.[153]

Habituellement, Le diagnostic différentiel clinique comprend :

Candidose, type hyperplasique , Naevus en éponge blanche.[126]



Figure 40: Morsicatio de la joue droite.

(d'après Van der Waal, Isaäc2016)



Figure 41: Morsicatio de la joue gauche.

(d'après Van der Waal, Isaäc2016)

4.3.3. White sponge nævus syndrome ou maladie de Cannon :

C'est une dyskératose hyperplasique de la muqueuse buccale, héréditaire.

Il se manifeste par des lésions blanches symétriques siégeant habituellement au niveau de la joue et de manière bilatérale et pouvant s'étendre à l'ensemble de la cavité buccale. La muqueuse a un aspect spongieux et desquame par lambeaux.

La muqueuse jugale, site de prédilection de l'affection, prend un aspect blanc-gris, légèrement plicaturé, semblable à un voile opalescent .[160]



Figure 42 :Nævus blanc spongieux de la muqueus.

(d'après Van der Waal, Isaäc2016)



**Figure 43: L'autre côté chez le buccale chez un garçon de 16 ans.
même patient .**

(d'après Van der Waal, Isaäc, 2016)

4.4. La glossite losangique médiane:

Est facilement reconnaissable par son caractère asymptomatique habituel et sa localisation caractéristique. Les lésions suivantes doivent être incluses dans le diagnostic différentiel : érythroplasie géographique de la langue, carcinome in situ, carcinome épidermoïde, herpès atypique, autre type d'infection fongique, lichen plan ou réaction médicamenteuse lichénoïde, ou états de carence.[152]

4.5. La Perlèche :

Est une maladie d'étiologie multifactorielle. Qui peut être infectieuse ou non.,[110] Parfois unilatérale, il peut s'agir d'une infection à *streptocoques*, à *staphylocoques*. Il faut également la différencier d'une dermite de contact, de syphilides commissurales.[161]

- **Les perlèches à streptocoques** (+++) ou à *staphylocoques* : très douloureuses, elles répondent mal à l'antifongique seul ; d'autres lésions cutanées par auto-ensemencement sont à rechercher.
- **La syphilis secondaire** (perlèche syphilitique) : des plaques muqueuses buccales, dites " plaques fauchées ", accompagnent des lésions cutanées génitales et périanales riches en tréponèmes.
- **L'herpès récurrent** : caractérisé par la présence de vésicules puis de croûtes, spontanément résolutive en quelques jours, {Généralement non bilatérale comme la chéilite angulaire. } [162]
- **Perlèche carencielle** : carence martiale, carence en zinc, terrain évocateur . [162]
- **La chéilite de contact/eczémateuse** : est une réaction inflammatoire des lèvres causée par les effets irritants ou allergiques de diverses substances présentes dans de nombreux produits tels que les rouges à lèvres, les produits d'hygiène buccale (dentifrices), les aliments, les parfums, colorants, matériaux dentaires, instruments de musique ou professionnels, objets mis en bouche (clous, aiguille).....ect.

Certains auteurs utilisent le terme cheilitis venenata, qui indique spécifiquement une réaction de contact, le plus souvent de type allergique.

L'utilisation du test épicutané est importante pour déterminer ces allergènes responsables de la chéilite et pour identifier l'allergène étiologique.[163]

Le diagnostic différentiel de la chéilite angulaire comprend également les traumatismes physiques, les lésions chimiques.[164]

Si la plaie est unilatérale plutôt que bilatérale, cela suggère un facteur local (exp: un traumatisme) ou une papule syphilitique fendue .

CHAPITRE IV :
PRISE EN CHARGE
DES
CANDIDOSES
BUCCALES

1. Principes :

Les candidoses buccales se traitent habituellement assez bien avec des mesures d'hygiène et l'utilisation d'antifongiques topiques. La prise en charge comprend :

- Le traitement des facteurs favorisants.
- Le traitement simultané de tous les foyers.
- Le traitement des candidoses buccales est local.
- Le choix des antifongiques tient compte de :
 - La localisation et de l'étendue des lésions
 - Du terrain (enfants, immunodépression. . .)
 - D'une atteinte phanérienne associée (poils, ongles)
 - Du risque d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses (traitement oral)
 - Du coût
 - Un traitement général est prescrit en cas d'atteinte :
 - Etendue
 - Inaccessible à un traitement local simple
 - Associée un contexte de déficit immunitaire (génétique ou acquis).[165]

2. Prévention :

La meilleure façon de prévenir la candidose buccale est de prendre soin de la santé globale de tout votre corps. Il est essentiel de maintenir un système immunitaire fort pour éviter toutes sortes d'infections. En outre, il existe de nombreuses autres mesures qui peuvent être prises pour empêcher la prolifération des champignons qui se trouvent naturellement dans la cavité buccale.[166]

Elle doit être envisagée à chaque fois que les conditions locales ou générales favorables à la survenue d'une mycose buccale ne peuvent être modifiées. Elle vise à corriger les facteurs de risque, et repose essentiellement sur des conseils hygiéno diététiques.

Les mesures d'hygiène comprennent le nettoyage quotidien des dents, l'utilisation du fil dentaire et le rinçage complètent le nettoyage pour garder le muguet sous contrôle. Il est très important de bien se brosser les dents après chaque repas, afin d'éliminer les débris alimentaires qui constituent un environnement propice à la croissance des micro-organismes, à la fois les champignons et les bactéries responsables de la plaque dentaire. S'il y a lieu de la prothèse, la prothèse devrait être enlevée pour au moins 6 heures par jour.

Les prothèses devraient être trempées dans une solution désinfectante, comme la chlorhexidine, ce qui produit une meilleure désinfection que le simple brossage. Lorsque le rinçage avec l'antifongique topique est fait, les prothèses devraient avoir été enlevées pour assurer un bon contact entre le médicament et les muqueuses affectées. [167]

- Patients souffrant de chéilite angulaire : Éviter de lécher les lésions pour ne pas les surinfecter de bactéries salivaires. Jeter les baumes à lèvres et rouges à lèvres utilisés par le patient afin d'éviter la réinoculation de l'agent infectieux.
- Patients utilisant des inhalateurs stéroïdiens : Brosser et rincer le palais après chaque utilisation de l'inhalateur. Diriger le patient vers le pharmacien afin de passer en revue la technique d'inhalation des composés en aérosol et considérer au besoin l'utilisation d'une aérochambre ou d'un inhalateur doseur.[168]
- En cas de glossite pseudo- membraneuse il faut brosser la langue.
Bain de bouche avec du bicarbonate de soude chaque soir, 1 cuillère à café dans un verre d'eau , et un bain de bouche à base de chlorhexidine(excellent fongicide sur *candida albicans*) le matin et le midi.
- Prévention de la mycose buccale chez le nourrisson
 - Eviter l'utilisation de sucette.
 - Rincer la sucette après chaque usage avec une solution d'eau bicarbonatée,
 - Laver les biberons et les tétines après chaque usage.
 - S'il s'agit d'allaitement maternel, bien nettoyé les mamelons avec une compresse d'eau bicarbonatée avant et après chaque tétée pour éviter une contamination.
- Bien se laver les mains avant et après s'être occupé de l'enfant.[169]
- La prévention des récurrences de mycoses buccales chez le patient immunodéprimé, notamment par la prescription de fluconazole au long cours, pose la question de la sélection de souches résistantes.[168]
- En cas d'extraction dentaire, à faire en urgence chez un patient qui présente une candidose oropharyngée, il faudra prescrire une thérapeutique antifongique préventive complémentaire.

3. Prise en charge non pharmaceutique :

3.1. Elimination des facteurs favorisants et aggravants :

L'objectif est d'éliminer ou de rectifier les étiologies contribuant au afin d'améliorer le résultat thérapeutique et de réduire la probabilité de réapparition de la candidose.

*Généraux :

- Régime pauvre en sucre :

La limitation de la consommation de sucreries est une autre mesure très utile pour le contrôle de la candidose buccale (pour éviter d'augmenter la fréquence des phases acides orales). Dans le cas des patients atteints de diabète, il est essentiel de maintenir le taux de glucose sanguin sous contrôle par un traitement pharmacologique et un régime alimentaire.[166]

- Eviter les aliments acides, l'alcool et de manière générale toute alimentation irritante (épices etc.).
- Une carence nutritionnelle ; le traitement consiste en la supplémentation médicamenteuse dans un premier temps(quelques mois) pour faire remonter le taux de nutriments concerné. Toutes supplémentsations doivent se faire sur avis médical.
- Stabiliser les pathologies systémiques et de remplacer si possible les médicaments à effet sialoprives par d'autres ou du moins d'aménager au maximum l'utilisation de ces médicaments (par exemple au patient après inhalation de corticoïde de bien nettoyer et rincer la bouche afin d'éliminer les corticoïdes résiduels déposés sur les muqueuses) [170]

* Locaux :

Traitement de la bouche sèche : La xérostomie ou sécheresse buccale favorise également la croissance des champignons buccaux.

Des sprays hydratants pour la bouche, l'utilisation de bains de bouche adaptés à ce problème, dentifrices pour la bouche sèche et d'autres traitements tels que gels hydratants oraux améliorer le confort et la protection des patients concernés. [165]

Stimuler mécaniquement la sécrétion salivaire pendant les repas en augmentant lamastication par une alimentation adéquate. En dehors des repas il faut consommer des chewing-gums sans sucre.[171]

Augmenter le PH du milieu buccal par :

- Boire de l'eau de Vichy (avec modération)
- Bains de bouche avec du bicarbonate de soude : 1 cuillerée à café dans un verre d'eau tiède après chaque repas.
- Utiliser un dentifrice bicarbonaté. [172]

En cas d'hyposialie liée à un traitement sialoprive. Il faut si possible faire prendre le médicament de telle sorte que son pic sérique arrive au moment d'un repas (moment où l'activité salivaire est maximale).Le traitement d'une candidose associée à une hyposialie pose souvent un problème thérapeutique.

Prescrire des sialagogues : mais il faut savoir qu'ils seront inefficaces en cas de radiothérapie (pour des doses supérieures à 40 grays) et dans certaines maladies systémiques comme le GougerotSjögren, par perte du parenchyme fonctionnel de la glande.[171]

-Entretien des prothèses dentaires : après désinfection, la prothèse doit être parfaitement séchée ce qui complète l'action antifongique [173]. Idéalement, le patient laisse la prothèse à l'air libre durant toute la nuit. Si cela est impossible, pour des raisons sociales par exemple, il la sèche parfaitement avec un sèche-cheveux en insistant particulièrement sur l'intrados. Ces séchages successifs n'ont, même à long terme, pas de réel effet sur la stabilité de l'acrylate de la prothèse [174].

-Une bonne hygiène bucco-dentaire :

- On prend de bonnes habitudes d'hygiène bucco-dentaire : brossage des dents et de la langue après chaque repas avec une brosse à dents à poils doux et utilisation quotidienne de fil dentaire et d'utiliser ensuite le produit de rinçage, pour obtenir une hygiène buccale complète et adéquate.
- Faites régulièrement des examens dentaires. Surtout si vous êtes diabétique ou portez un dentier. Même si vous êtes en bonne santé et n'avez pas de problèmes dentaires, vous devriez vous faire nettoyer les dents par votre dentiste tous les 6 mois.
- Consultez votre dentiste si vous avez des lésions sur la langue ou dans la bouche afin de déterminer la cause du problème et de prévoir un traitement.

4. Prise en charge pharmaceutique :

4.1. Traitement aux antifongiques :

Globalement, les antifongiques utilisés dans le traitement des candidoses sont divisibles en quatre grandes classes chimiques. Ils agissent selon quatre grands mécanismes d'action.[175]

- Action sur la synthèse des stérols fongiques et donc sur l'intégrité de la membrane plasmique fongique :
 - o les dérivés azolés,
 - o (les allylamines)
- Action directe sur la membrane plasmique fongique
 - o les polyènes
- Action sur la paroi cellulaire fongique
 - o les échinocandines
- Inhibition de la synthèse d'acides nucléiques
 - o la 5-fluorocytosine

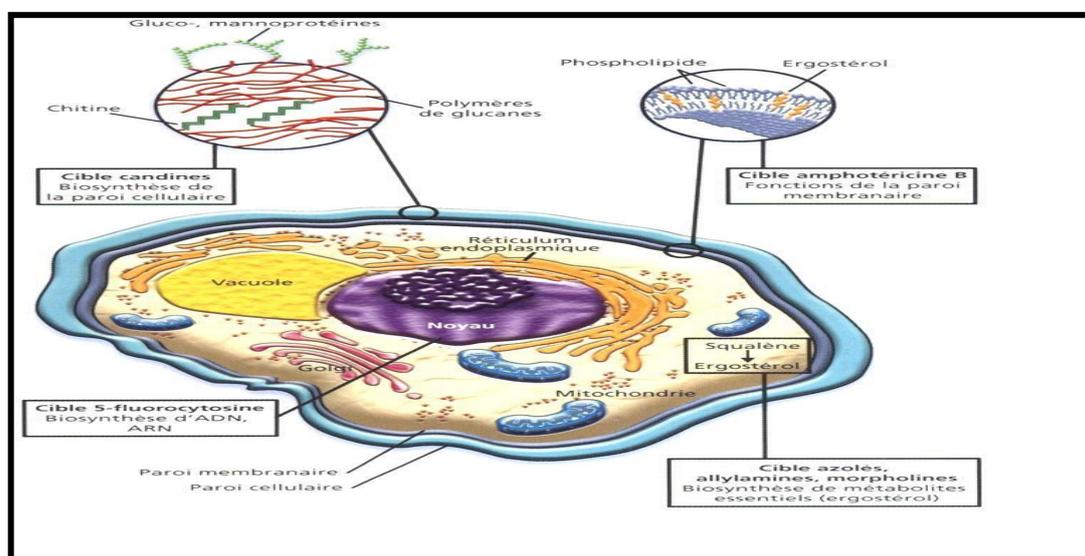


Figure 44: Les sites d'action des antifongiques.

(d'après A Hulinet al , 2005)

Parmi les plus anciens antifongiques, on peut citer l'iode existant sous forme d'Iodure de potassium découvert en 1903, qui est encore utilisé aujourd'hui pour le traitement de la sporotrichose, ainsi que certains dérivés organiques iodés (polyvinylpyrrolidone). Des produits soufrés (pyrithione, tolnaftate, sulfure de sélénium) et des acides organiques (benzoïque, salicylique) sont encore employés surtout pour le traitement des mycoses superficielles.[176]

Les antifongiques topiques sont généralement utilisés, en traitement de première intention, dans les dermatoses non compliquées, superficielles et localisées, tandis que les antifongiques systémiques sont utilisés pour traiter des mycoses cutanées plus étendues. [177]

La plupart des mycoses buccales cosmopolites traitées ont un pronostic favorable. Le traitement est curatif, mais il doit également être préventif quand le terrain fait craindre des récurrences.

Certains principes d'administration font l'unanimité selon les dernières recommandations nationales et internationales :[178]

- Privilégier les antifongiques à action locale ;
- Préférer des topiques ayant le moins possible d'interactions médicamenteuses ;
- Préférer un topique ayant le moins possible de résistance et un spectre étendu si possible à tous les *Candida*
- Réserver les formes systémiques d'antifongiques aux candidoses invasives et/ou sévères
- L'inefficacité des solutions antiseptiques non spécifiques
- Plusieurs formes locales sont disponibles et appartiennent principalement à deux familles.

Voyons d'abord les quatre grandes classes d'antifongiques.

4.1.1. Classification des antifongiques :

4.1.1.1. Les polyènes :

Ils sont produits par des *Actinomycètes* du genre *Streptomyces*. Plus de 200 molécules à action antifongique, élaborées par les *Actinomycètes*, appartiennent à cette famille, les deux principaux polyènes utilisés sont l'amphotéricine B et la nystatine. Elle est caractérisée par un groupe chromophore formé de doubles liaisons conjuguées (CH = CH)_n, d'où le nom de polyènes, ainsi un grand anneau lactone macrocyclique et sont parfois dénommés, pour cette raison, macrolides polyéniques.[179]

L'amphotéricine B :

L'amphotéricine B est un antibiotique de la famille du macrolide polyénique Commercialisé sous le nom de Fungizone®, elle est utilisée dans le traitement des infections fongique systémiques.[180]

✓ **Mécanisme d'action des polyènes :**

L'AMB agit en se liant à l'ergostérol principal composant stéroïdien de la paroi des champignons et en formant un barillet composé de six molécules formant un canal. Ce canal ou pore exerce un effet cytotoxique en perturbant l'intégrité de la bicouche lipidique. Ce dérèglement affecte la perméabilité de la membrane en favorisant la fuite de composants cytoplasmiques puis en menant à la mort cellulaire [181]. Toutefois, des auteurs ont récemment rapporté que suite à la formation de pores, il y aurait dommage de la cellule par un stress oxydatif (venant probablement de la mitochondrie) [182].

L'amphotéricine B possède un large spectre d'activité, en particulier sur le genre *Candida* à l'exception de *C. lusitanae* et *C. guilliermondii* chez qui l'on retrouve des résistances in vitro, bien qu'une concentration élevée permette une action fongicide.[183]

✓ **La nystatine :**

C'est un antifongique topique, de structure polyénique, extrait des cultures de *Streptomyces noursei*, présenté sous forme de crème, poudre ou pommade. La structure et le mécanisme d'action sont semblables à celles de l'amphotéricine B mais la nystatine est la seule à disposer d'une forme à usage externe. La nystatine se lie de manière irréversible aux stérols de la membrane cellulaire fongique, entraînant des altérations au niveau de la perméabilité et la mort de la cellule.[184]

Elle est active sur un large spectre de champignons filamenteux et levuriformes. Elle a une activité essentiellement de contact. [185]

4.1.1.2. Les antifongiques azolés :

Les antifongiques azolés sont un groupe de médicaments qui contiennent un cycleazole et inhibent la croissance d'un large éventail de champignons.

Ils sont classés en deux groupes : ceux avec deux azotes dans le cycleazole (les imidazoles ; les exemples incluent le clotrimazole, l'éconazole, le kétoconazole, le miconazole

et le tioconazole) et ceux avec trois azotes dans le cycle azole (les triazoles ; les exemples incluent le fluconazole, l'itraconazole, posaconazole et voriconazole). [186] Malgré un mécanisme d'action pharmacologique commun, ils sont caractérisés par des indications et des paramètres pharmacocinétiques variables. Les triazolés sont à usage systémique et les imidazolés à usage local. L'arrivée des triazolés au cours des trois dernières décennies a considérablement élargi l'arsenal thérapeutique dans le traitement des infections fongiques.[187]

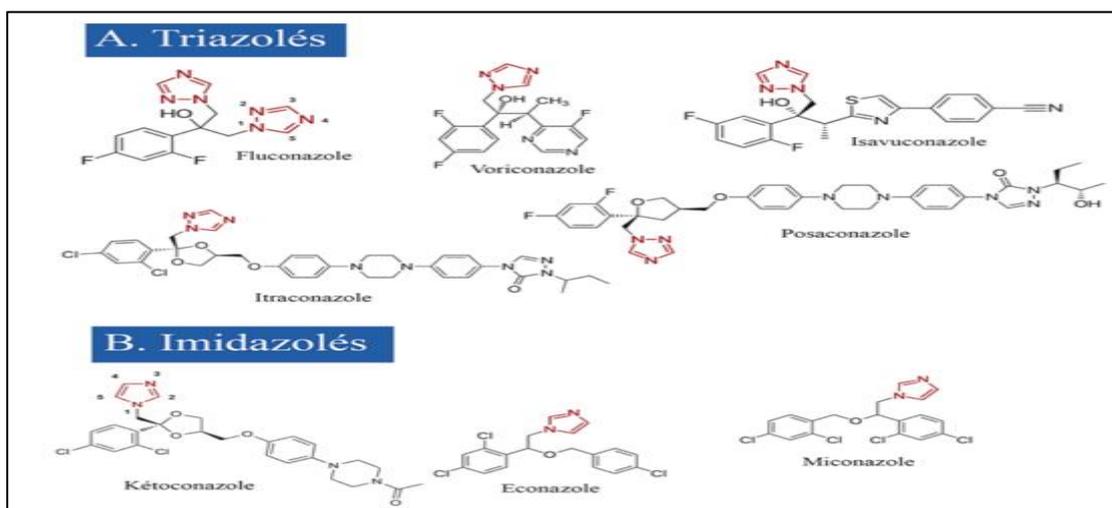


Figure 45: structure chimique des antifongiques azolés .

A : Antifongique triazolés à usage systémique, B: Principeaux antifongiques imidazolés à usage local.

(D'après Nonnotte, Anne Claire.« Antifongiques azolés : Pharmacologie ». Elsevier ,2018.)

4.1.1.2.1. Les imidazolés :

Les imidazolés sont historiquement les premiers antifongiques azolés qui ont été utilisés. Du fait de leur mauvaise absorption digestive et de leur hépatotoxicité, leur utilisation de nos jours se fait principalement par voie locale pour les mycoses superficielles touchant principalement les phanères, la peau ou les muqueuses.[188]

✓ Le miconazole :

Le miconazole est un antifongique azolé à large spectre avec une certaine activité contre les bactéries Gram-positives également.[189] Le miconazole peut être administré par voie topique, orale ou intraveineuse, mais ces deux dernières voies sont très rares. Il est

administré sous forme de comprimés buccaux de miconazole, de gomme à mâcher de miconazole, de gel oral de miconazole et de laque de miconazole. [190]

Le miconazole est efficace sur tous les types de candidoses buccales. De faibles concentrations sont déjà capables d'empêcher l'adhésion des *Candida* aux cellules épithéliales. [191]

✓ **Le kétoconazole :**

Le kétoconazole est un antifongique utilisé pour traiter les infections à champignons de la bouche (muguet), de l'œsophage, de l'appareil génital (infection à levures) et d'autres régions. Il peut aussi être utilisé pour prévenir une rechute après le traitement de l'infection initiale. [192]

Le kétoconazole est disponible sous forme de comprimés et en tant qu'agent topique dans les crèmes, les mousses et les shampooings. [193]

Les autres imidazoles à usage topique sont le bifonazole, le clotrimazole, l'éberconazole, le fenticonazole, le flutrimazole, l'oxiconazole, le sertaconazole, le sulconazole, le terconazole et le thioconazole, avec un large spectre comprenant *Staphylococcus epidermidis* et d'autres bactéries gram-positives. Cependant, la plupart ne sont pas commercialisés pour un usage oral dans de nombreux pays. [190]

4.1.1.2.2. Les triazolés :

Les triazolés de première (fluconazole, itraconazole) et deuxième génération (voriconazole, posaconazole et plus récemment l'isavuconazole) ont succédé aux imidazolés avec l'avantage de présenter un spectre d'activité élargi. [188]

✓ **Le fluconazole :**

Le fluconazole a une bonne activité antifongique contre la plupart des espèces de *Candida*. [190] l'un des agents antifongiques les plus largement utilisés. C'est un médicament approuvé par la FDA (Food and drug administration) pour traiter la candidose vaginale, la candidose oropharyngée et œsophagienne, les infections des voies urinaires, la péritonite et les infections systémiques à *Candida*.

Le fluconazole est disponible sous forme orale (suspension et comprimé) et intraveineuse. Les propriétés pharmacocinétiques sont similaires après administration par voie

intraveineuse ou orale ; l'administration intraveineuse est utile chez les patients présentant une altération de l'absorption gastro-intestinale ou de la motilité. [194]

✓ **L'itraconazole :**

L'itraconazole est une substance lipophile, bien absorbée après son administration orale et efficace contre un large spectre de levures comprenant *C. albicans*, *C. krusei* et *C. glabrata*. [195]

Le médicament est de plus en plus utilisé comme prophylaxie chez les patients souffrant d'immunodépression. [196]

✓ **Le voriconazole :**

C'est un antifongique triazolé avec une structure proche de celle du fluconazole et un spectre d'activité comparable à celui de l'itraconazole. [197] Le voriconazole est actif contre toutes les espèces de *Candida*, y compris *Candida krusei*, les souches de *Candida glabrata* qui sont intrinsèquement résistantes au fluconazole et les souches de *Candida albicans* qui ont acquis une résistance au fluconazole. Le voriconazole est disponible en formulation intraveineuse et orale. [198]

✓ **Mécanisme d'action des antifongiques azolés :**

Tous les azoles fonctionnent via un mode d'action commun : ils empêchent la synthèse de l'ergostérol, le principal composant stérol des membranes plasmiques fongiques, par l'inhibition de l'enzyme lanostérol 14- α -déméthylase dépendante du cytochrome P450 fongique. L'épuisement de l'ergostérol qui en résulte et l'accumulation concomitante de précurseurs 14- α -méthylés interfèrent avec la fonction globale de l'ergostérol dans les membranes fongiques et modifient à la fois la fluidité de la membrane et l'activité de plusieurs enzymes liées à la membrane (par exemple la chitine synthase). L'effet net est une inhibition de la croissance et de la répllication des champignons. De plus, un certain nombre d'effets secondaires, tels que l'inhibition de la transformation morphogénétique des levures en forme mycélienne, une diminution de l'adhérence fongique et des effets toxiques directs sur les phospholipides membranaires, ont été rapportés. [199]

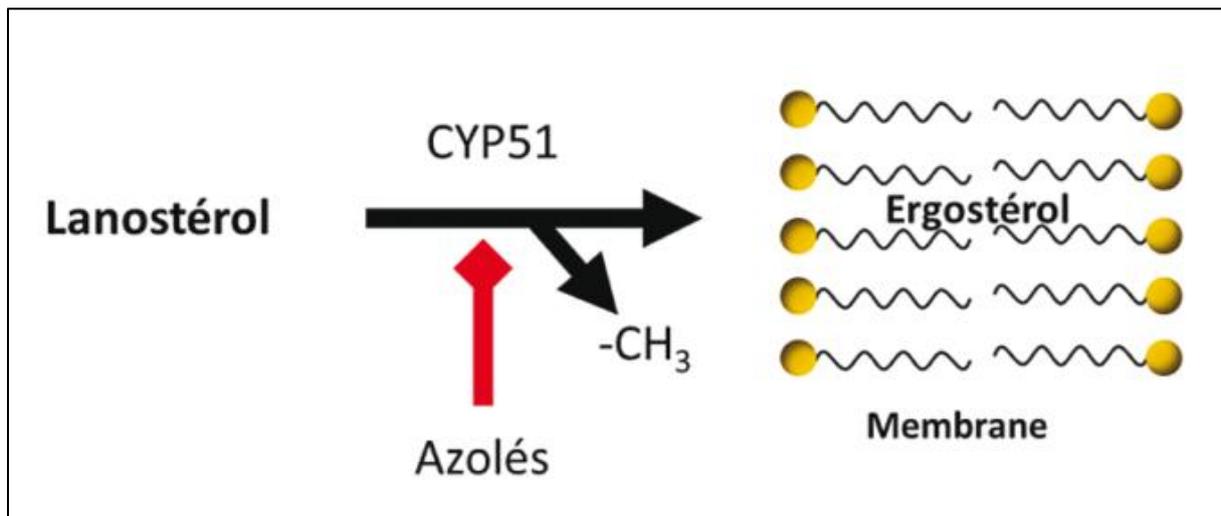


Figure 46: Mécanisme d'action des antifongiques azolés.

(D'après Nonnotte, Anne Claire, Elsevier, 2018.)

4.1.1.3. Echinocandines :

Depuis ces 15 dernières années, les échinocandines représentent la seule nouvelle classe d'antifongiques mise à disposition des praticiens pour lutter contre les infections fongiques invasives .[200]

Cette classe comprend la caspofongine, l'anidulafungine et la micafungine 16.elle fait partie des polypeptides. Il s'agit de métabolites lipopolypeptidiques obtenus par fermentation de divers champignons.[182]

✓ Caspofongine :

Substance issue d'un produit de fermentation de *Glarealozoyensis*, la caspofongine est le premier d'une nouvelle classe d'antifongiques. En brisant l'intégrité structurale de la paroi cellulaire, la caspofongine entraîne un déséquilibre osmotique, puis finalement la lyse de la cellule fongique. Elle a une activité fongicide, active contre les espèces de *Candida albicans* sensibles ou résistantes au fluconazole. Cependant elle est moins active que l'amphotéricineB contre les souches de *Candida parapsilosis*.[201]

✓ Mycافungin :

Son AMM a été obtenu en 25 avril 2008. Comme les autres échinocandines, c'est un antifongique à usage intraveineux qui inhibe la synthèse des β 1-3 D-glucanes dans la paroi fongique. Son action est fongicide sur la plupart des espèces de *Candida*.

✓ **Anidulafongine :**

Ce médicament d'administration intraveineuse présente une pharmacocinétique linéaire, suggérant un modèle bicompartimental. Utilisé pour le traitement de la candidose oropharyngée. [201]

✓ **Aminocandine :**

C'est une nouvelle molécule apparue au sein de la famille des échinocandines. C'est un produit semi-synthétique de la fermentation d'*Aspergillus sydowi*. Sa structure chimique présente quelques similitudes avec les autres échinocandines. Pour *les Candida spp.*, y compris les espèces résistantes au fluconazole, l'aminocandine possède une efficacité égale à celle de l'amphotéricine B et supérieure à celle du fluconazole. Les espèces les plus sensibles à l'aminocandine sont *Candida glabrata*, *Candida albicans* et *Candida krusei*, tandis que *Candida parapsilosis* et *Candida guilliermondii* sont significativement moins sensibles.[201]

✓ **Mécanisme d'action des échinocandines :**

Les échinocandines sont les seuls antifongiques ciblant la synthèse de la paroi fongique, structure polysaccharidique indispensable à la croissance et à la survie des champignons. Ces lipopeptides cycliques agissent par inhibition non compétitive de la $\beta(1-3)$ -glucane synthase, entraînant une altération de la paroi fongique par diminution de la synthèse d'un de ses constituants majeurs : les $\beta(1-3)$ -glucanes . La $\beta(1-3)$ -glucane synthase est un complexe enzymatique membranaire composé d'au moins deux sous-unités : une sous-unité régulatrice Rho, et une sous-unité catalytique Fks , dont il existe plusieurs isoformes : Fks1, Fks1, voire Fks3 selon les espèces. La sous-unité régulatrice Rho est une GTPase, qui régule également la protéine kinase C (PKC). La sous unité catalytique Fks est responsable de la synthèse de chaînes linéaires de $\beta(1-3)$ -glucanes à partir d'UDP-glucose.[202] L'inhibition de la synthèse des $\beta(1-3)$ -glucanes par les échinocandines est majoritairement due à l'inhibition des sous-unités Fks.[203]

Les échinocandines ont une activité dite fongicide et concentration-dépendante sur la majorité des espèces de *Candida*(dont *C. albicans* et *C. glabrata*). En revanche, les CMI de ces antifongiques vis-à-vis des espèces *C.parapsilosis* et *C. guilliermondii* sont élevées.[204]

4.1.1.4. Les analogues nucléosidiques (analogues d'ADN) :

Compte-tenu de l'importance de l'ADN et de l'ARN, et de leur implication dans de nombreuses maladies, les scientifiques se sont orientés vers la synthèse de briques élémentaires de ces acides nucléiques.

Les analogues d'acides nucléiques sont des composés analogues (structurellement similaires) à l'ARN et à l'ADN naturels, utilisés en médecine et dans la recherche en biologie moléculaire. Les acides nucléiques sont des chaînes de nucléotides composées de trois parties : un squelette phosphate, un sucre pentose, ribose ou désoxyribose, et l'une des quatre nucléobases. Un analogue peut avoir l'un de ces altérés. [205]

La Flucytosine ou la 5-Fluorocytosine (5-FC, Ancotil®) est un analogue de la cytosine synthétisée en 1957 pour le traitement des leucémies pour lesquelles elle était inefficace. C'est en 1963 que son activité antifongique a été découverte. [206]

✓ Mécanisme d'action du flucytosine (la 5-Fluorocytosine) :

Le mode d'action du 5-FC est unique parmi les agents antifongiques, car il cible l'ADN, Synthèse d'ARN et de protéines.

Le 5-FC est un promédicament, c'est-à-dire que pour son activation, le composé doit être métabolisé via la voie de récupération de la pyrimidine, où il agit comme un substrat subversif avec la production subséquente de nucléotides toxiques et la perturbation de l'ADN et des protéines synthèse, après avoir été activement transporté dans la cellule fongique par membrane perméases (cytosine perméase, codée par le gène FCY2 et d'autres homologues codés par FCY21, FCY22), le 5-FC est converti via le 5-FU en 5-fluoro-uridylylate (synonyme de 5-fluoro-UMP (5-FUMP)) sous l'action des enzymes cytosine désaminase, codées par FCY1, et l'uracile phosphoribosyltransférase (UPRT), qui est codée par le gène FUR1, respectivement. Le 5-FUMP est à son tour phosphorylé par deux kinases spécifiques en 5-fluoro-UTP, qui est incorporé dans l'ARN. Le 5-FUMP est également réduit en 5-fluoro-20-désoxyuridylylate, qui inhibe l'enzyme thymidylylate synthétase et donc la synthèse d'ADN en diminuant le pool de nucléotides disponibles.

Les cellules de mammifères sont dépourvues de l'enzyme cytosine désaminase. Par conséquent, le 5-FC n'est pas converti en 5-FU et par conséquent ces cellules ne sont pas directement soumises aux effets toxiques du 5-FC. [207]

La flucytosine possède une action synergique avec l'AmB et avec les imidazolés sur *Candida*. [208]

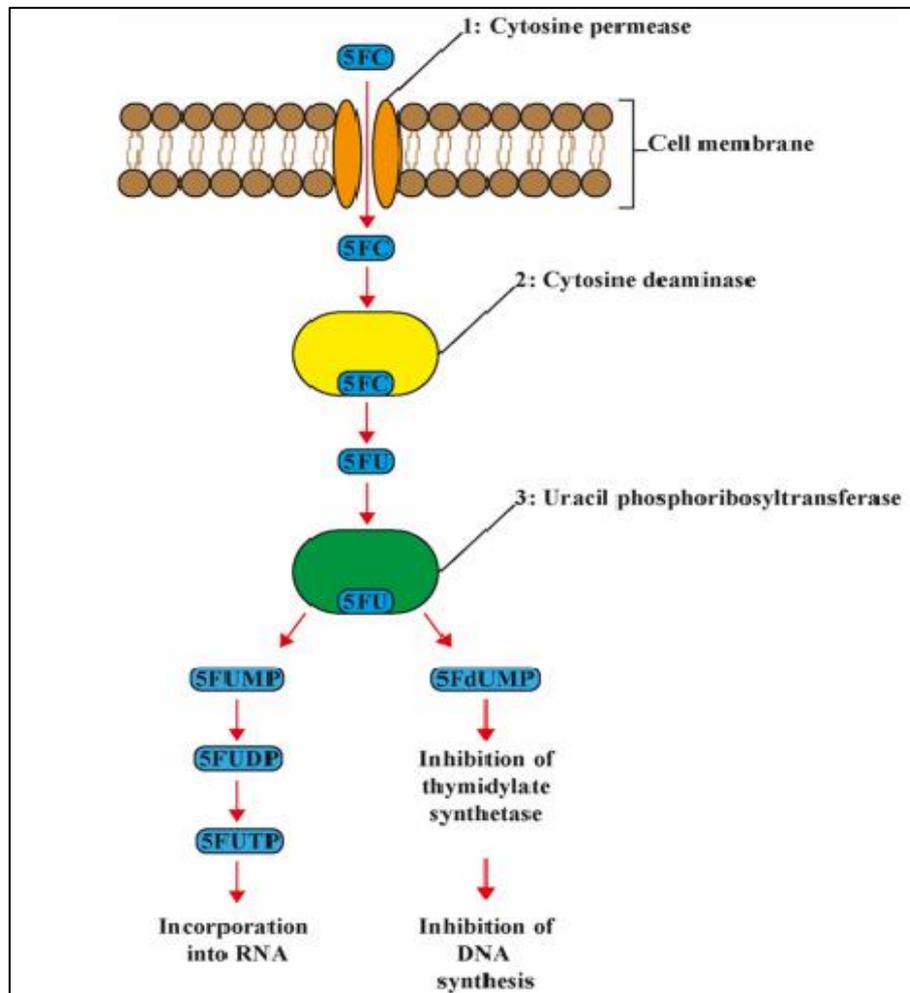


Figure 47: Présentation schématique et simplifiée du mode d'action de la 5-fluorocytosine. 5-fluorocytosine(5-FC) est transporté dans la cellule par l'enzyme 1 : cytosine perméase. Ici 5-FC est désaminé en 5-fluorouracil (5-FU) par l'enzyme 2 : cytosine désaminase. Ensuite, le 5FU est converti en 5-fluorouridine monophosphate (FUMP) par l'enzyme 3 : uridine monophosphate pyrophosphorylase, puis en 5-fluorouridine diphosphate (FUDP) et éventuellement en 5-fluorouridine triphosphate (FUTP). FUTP est incorporé dans l'ARN modifiant l'acétylation de l'ARNt et inhibant la synthèse des protéines. De plus, le 5FU est converti en 5-fluorodésoxyuridine monophosphate (FdUMP) par l'enzyme 3 : uridine monophosphate pyrophosphorylase. Le FdUMP inhibe la biosynthèse de l'ADN via l'inhibition de thymidylate et incorporation dans l'ADN. (d'après Delma, Fatima Zohra & Al-Hatmi, Abdullah & Bruggemann, Roger & Melchers, Willem & Hoog, Sybren & Verweij, Paul & Buil, Jochem, 2021)

4.1.2. La résistance aux antifongiques :

Définie comme la capacité à se développer à des concentrations de médicaments antifongiques supérieures à un seuil défini de sensibilité aux antifongiques, normalement (mais pas exclusivement) en raison d'un changement moléculaire causal défini suite à l'adaptation à l'exposition au médicament. Elle est exprimée en concentration minimale inhibitrice (CMI). [209]

La résistance microbiologique peut être primaire (intrinsèque) ou secondaire (acquise). La résistance primaire se trouve naturellement chez certains champignons sans exposition préalable au médicament et souligne l'importance de l'identification des espèces fongiques à partir d'échantillons cliniques. Une résistance secondaire se développe parmi les souches précédemment sensibles après exposition à l'agent antifongique et dépend généralement de l'expression génique altérée.[210,211] À côté de la résistance primaire et secondaire, on décrit un troisième type de résistance, la « résistance clinique », qui correspond à la progression ou à la rechute d'une infection par un isolat qui reste sensible à la drogue antifongique prescrite, sur les tests de laboratoire. Ce type de résistance est souvent lié à des facteurs de risque dépendants du patient.[212,213]

L'évolution de la résistance aux antimicrobiens est un processus presque inévitable qui est universel dans le monde microbien. Bien que la résistance fongique ne soit pas au même niveau que la résistance bactérienne, les facettes économiques associées aux infections fongiques restent inacceptablement élevées.[214] Compte tenu également du nombre limité de médicaments antifongiques disponibles, l'une des principales stratégies d'amélioration du traitement des mycoses consiste à surmonter la résistance aux antifongiques.[215,216]

4.1.3. Traitement curatif :

Deux modes d'administration sont utilisés : topique ou systémique. La première agit au niveau local, sans ou avec peu de passage dans le système sanguin. Le second doit rester un remède en cas de résistance aux traitements topiques.

4.1.3.1. Formes à usage local :

Leur utilisation est facile et il n'y a peu ou pas d'effets secondaires. Ils agissent par contact direct et sont fongostatiques ou fongicides. Leurs inconvénients sont là une durée de traitements longs (trois semaines) et un goût désagréable. Leur utilisation implique donc une bonne coopération du patient.

Il existe 3 formes à usage local dans le traitement de la candidose oropharyngée. Il s'agit d'une part du Daktarin 2%, miconazole en gel buccal et d'autre part de la mycostatine, nystatine sous forme de suspension le fungizone, amphotéricine B en suspension buvable

Daktarin® 2%, gel buccal (Vidal 2022, ANSM) [217] :

Le daktarin 2% contient un antifongique de la famille des imidazolés son principe actif est le miconazole, il se présente sous la forme d'un gel actif en particulier sur les candidoses.

Il est utilisé dans le traitement des mycoses buccales chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 mois.

✓ Mode d'emploi et posologie :

La posologie usuelle chez :

- L'adulte : 2 cuillères-mesure (5 ml), 4 fois par jour.
- L'enfant de plus de 2 ans : 1 cuillère-mesure (2,5 ml), 4 fois par jour.
- Le nourrisson de 4 à 24 mois : 1/2 cuillère-mesure (1,25 ml), 4 fois par jour

Ce médicament doit être pris à distance des repas (ou au moins 10 minutes après les repas) et conservé dans la bouche 2 à 3 minutes avant d'être avalé.

Pour les enfants, le gel peut être placé sur un doigt puis appliqué sur les zones lésées, en veillant à ne pas l'appliquer au fond de la gorge pour éviter tout risque de suffocation.

La durée habituelle du traitement est de 7 à 15 jours, auquel s'ajoute au moins une semaine après que les symptômes aient disparu.

En ce qui concerne les porteurs de prothèses dentaires, ils doivent les retirer la nuit et les brosser avec le gel.

Contre indications :

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Insuffisance hépatique.
- Nourrisson de moins de 4 mois ou nourrisson ayant des difficultés à contrôler la déglutition.
- En association avec les anticoagulants oraux, les sulfamides hypoglycémiants et les médicaments contenant du pimozide.

Interactions du médicament :

Ce médicament ne doit pas être associé :

- Aux anticoagulants oraux : risque d'hémorragie grave.
- Aux sulfamides hypoglycémiantes : risque d'hypoglycémie.
- À un médicament contenant du pimozide (ORAP) : risque de troubles du rythme cardiaque.
- Il peut interagir avec les médicaments contenant de l'halofantrine (HALFAN).



Figure 48: Miconazole gel buccal.



Figure 49 : Daktarin gel orale.

Fungizone® : 10% suspension buvable et Fungizone® Nourrissons et enfants 10% suspension buvable (Vidal 2022, ANSM)) [217]

Son principe actif est l'amphotéricine B qui se présente sous forme de suspension buvable. Il permet d'éliminer certains champignons microscopiques présents dans le tube digestif (bouche et intestin). Ces champignons peuvent être à l'origine de la contamination d'autres organes : peau, vagin...

Il est utilisé dans :

- Le traitement des candidoses de la bouche (muguet, stomatite) et du tube digestif.
- Le traitement des candidoses de la peau ou du vagin, en complément d'un traitement local.
- La prévention des candidoses chez les personnes à haut risque d'infection.

Mode d'emploi et posologie :

Ce médicament est pris de préférence en dehors des repas. La dose quotidienne est répartie en 2 ou 3 prises.

Dans le cas des candidoses de la bouche, la suspension buvable peut être utilisée comme bain de bouche, 3 ou 4 fois par jour.

La posologie usuelle chez :

-L'adulte : 3 à 4 cuillères à café de suspension buvable par jour.

-L'enfant de plus de 30 kg (plus de 10 ans) : 3 cuillères à café de suspension buvable par jour.

-L'enfant et nourrisson : 1 pipette de 1 ml de suspension nourrisson et enfant pour 2 kg de poids et par jour ; soit, pour un enfant de 12 kg : 6 pipettes de 1 ml par jour.

La durée du traitement est habituellement de 2 à 3 semaines, même si les symptômes ont disparu



Figure 50: Fungizone suspension buvable.

Mycostatine® 100 000 UI/ml suspension buvable (Vidal 2022,ANSM) [217]

Son principe actif est la nystatine qui se présente sous forme de suspension buvable. Il permet d'éliminer certains champignons microscopiques présents dans le tube digestif (bouche et intestin). Ces champignons peuvent être à l'origine de la contamination d'autres organes : peau, vagin...

Il est utilisé dans le traitement :

-Des candidoses de la bouche, du pharynx et du tube digestif.

-Des candidoses de la peau ou du vagin, en complément d'un traitement local.

Il est utilisé également dans la prévention des candidoses chez les sujets à haut risque d'infection.

➤ **Mode d'emploi et posologie :**

Agiter vigoureusement la suspension buvable avant l'emploi. Pour traiter une infection de la bouche, il est possible d'utiliser la suspension buvable, en badigeonnage, 4 à 6 fois par jour. La posologie usuelle chez :

-L'enfant et Adulte : 1 à 6 ml de suspension buvable, 4 fois par jour.

-Nourrisson : 1 à 2 ml de suspension buvable, 4 fois par jour.

Après ouverture, la suspension buvable se conserve 7 jours à température ambiante.

4.1.3.2. Formes à usage systémique :

Sont choisis en deuxième intention, en cas d'inefficacité, de récurrences ou de faible observance (mauvais goût, troubles gastro-intestinaux, intolérance).

Triflucan® (Vidal 2022, ANSM)[217] :

Le triflucan® est un antifongique apparenté à la famille des imidazolés, son principe actif est le fluconazole qui se présente sous différentes formes pharmaceutiques : gélule à 50, 100 ou 200 mg, poudre pour suspension buvable à 50 mg/ 5 ml et 200 mg/5 ml ou encore en solution pour perfusion à 2 mg/ml.

De nombreux génériques sont aujourd'hui commercialisés sous toutes les formes disponibles.

Il est utilisé pour :

-Traiter les candidoses généralisées et les mycoses de la peau et des muqueuses (candidose buccale, vaginale, de l'œsophage...) lorsqu'un traitement local n'est pas possible.

-Prévenir les récurrences de candidoses, notamment chez les personnes immunodéprimées ou atteintes d'une infection à VIH/sida.

-Traiter la méningite à cryptocoques et prévenir les récurrences chez les personnes à risque.

➤ **Mode d'emploi et posologie :**

Ce médicament peut être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas. Les gélules doivent être avalées telles quelles avec un verre d'eau. Elles ne sont pas adaptées à

l'enfant de moins de 6 ans. En effet, elles risquent d'obstruer les voies respiratoires si l'enfant déglutit mal et que la gélule passe dans la trachée (fausse route).

Les suspensions buvables sont reconstituées en ajoutant de l'eau jusqu'au niveau marqué sur le flacon. Le flacon doit être agité avant chaque utilisation. La seringue-doseuse est munie d'un adaptateur à fixer sur le bouchon. Prélever la suspension en retournant le flacon avec la seringue en position tête en bas. L'administrer directement dans la bouche en plaçant l'extrémité de la seringue doseuse contre la face interne de la joue et en appuyant doucement sur la piston.

La posologie usuelle chez :

L'adulte : la posologie varie selon la nature et la gravité de l'infection traitée. A titre indicatif:

-Candidoses invasives : 800 mg le premier jour, puis 400 mg par jour pendant au moins 2 semaines.

-Candidoses des muqueuses : 200 à 400 mg le premier jour, puis 100 à 200 mg par jour ensuite. La durée du traitement varie selon la gravité de l'infection. En prévention des rechutes, le médecin peut également prescrire une prise de 200 mg, 3 fois par semaine.

-Candidoses buccales liées aux prothèses dentaires : 50 mg par jour pendant 2 semaines

-Mycoses de la peau : 50 mg, 1 fois par jour ou 150 à 300 mg, 1 fois par semaine.

L'enfant : la posologie varie en fonction du poids de l'enfant et de la gravité de la maladie.

➤ **Contre indications :**

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Allergie aux imidazolés
- Enfant de moins de 6 ans (gélules)
- En association avec un médicament contenant de l'astémizole, du cisapride, du pimozide, de la quinidine ou de l'érythromycine.

➤ **Interaction du médicament :**

Ce médicament ne doit pas être associé aux médicaments contenant du pimozide (ORAP), de la quinidine (QUINIMAX) ou de l'érythromycine (ERY, EGERY, ERYTHROCINE...) ni aux médicaments contenant de l'astémizole, du cisapride ou de la terféndine: risque de torsades de pointes.

Il peut interagir avec les médicaments contenant de l'halofantrine (qui n'est plus commercialisé en France), de l'amiodarone, de la colchicine ou du midazolam.

La liste des médicaments susceptibles d'interagir n'est pas exhaustive et les recommandations peuvent varier selon les situations et l'importance des traitements associés.

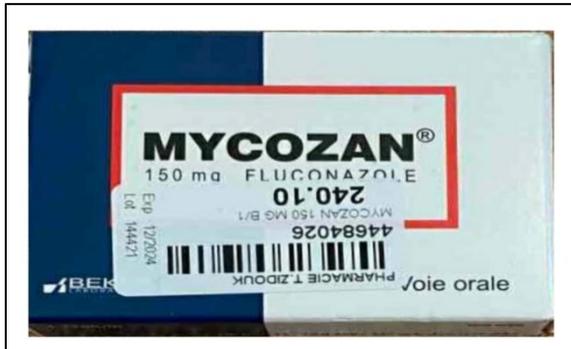


Figure 51 : Mycozan.



Figure 52: Mycoflucon.

Sporanox® 10 mg/ml, solution buvable (Vidal 2022, ANSM) [217] :

Le sporanox® contient est un antifongique de la famille des triazolés, le principe actif est l'itraconazole qui se présente sous forme de solution buvable.

Il est utilisé pour traiter certaines mycoses (kératite, dermatophytie ou pityriasis versicolor étendus ou mycoses des organes internes).

➤ Mode d'emploi et posologie :

Ce médicament doit être pris immédiatement après un repas. Les gélules doivent être avalées sans être ouvertes, avec un verre d'eau.

La posologie usuelle chez l'adulte pour les mycoses graves : 2 à 4 gélules par jour.

Ce médicament est un médicament à prescription restreinte : il doit obligatoirement être prescrit pour la première fois par un médecin hospitalier

➤ Interactions du médicament :

- Ce médicament ne doit pas être associé aux médicaments contenant :
- De l'ergotamine ou de la dihydroergotamine : risque d'ergotisme ;
- Du bépridil, du cisapride, de la mizolastine, du pimozide : risque de troubles du rythme cardiaque ;
- Au triazolam : forte augmentation de l'effet sédatif de ce médicament ;
- De la simvastatine ou de l'atorvastatine : risque de lésions musculaires ;

- Du vardénafil, chez l'homme de plus de 75 ans : risque de chute de tension importante.

Il peut interagir avec les médicaments contenant de l'alfuzosine, de la buspirone, de l'halofantrine, de la lercanidipine, du midazolam, de la phénytoïne, la quinidine, du tacrolimus, de la toltérodine et certaines chimiothérapies anticancéreuses.

Le malade doit informer par ailleurs le médecin ou le pharmacien s'il prend un anticoagulant oral, un antiépileptique, un inhibiteur calcique, un médicament contenant de la buprénorphine, de la ciclosporine, de la rifampicine, du sildénafil, du tadalafil, de la digoxine ou de l'hydroquinidine.

L'itraconazole passe dans le lait maternel. L'allaitement est déconseillé pendant le traitement.

Noxafil® 40 mg/ml, suspension buvable (Vidal 2022, ANSM)[217] :

Le noxafil® se présente sous forme de suspension buvable de posaconazole. Il est indiqué dans le traitement de première intention de la candidose oropharyngée chez les patients adultes avec une pathologie sévère ou chez les patients immunodéprimés chez qui une réponse faible à un traitement local est attendue.

Il est administré selon le schéma posologique suivant :
dose de charge de 200 mg (5 ml) une fois par jour le premier jour, puis 100 mg (2,5 ml) une fois par jour pendant 13 jours.

Chaque dose doit être administrée pendant ou immédiatement après un repas, ou un complément nutritionnel chez les patients qui ne peuvent tolérer la nourriture, de manière à augmenter l'absorption orale et permettre une exposition satisfaisante.

5. Le traitement de la candidose buccale dépend la forme clinique

Le traitement de la candidose buccale repose sur quatre fondements :
faire un diagnostic précoce et précis de l'infection ; Corriger les facteurs prédisposants ou les maladies sous-jacentes ; Évaluer le type d'infection à *Candida* ; Utilisation appropriée des antifongiques en évaluant le rapport efficacité/toxicité au cas par cas.

Lors du choix entre certains traitements, il prendra en compte le type de *Candida*, sa pathologie clinique et si cela suffit avec un traitement topique ou nécessite un type systémique plus complexe , en évaluant toujours le rapport efficacité et toxicité .

D'abord a été soutenu l'utilisation de mesures conservatrices avant de commencer le traitement médicamenteux, la promotion d'une bonne hygiène bucco-dentaire.

Les dentistes doivent également corriger les facteurs prédisposants et les maladies sous-jacentes et essayer de promouvoir l'utilisation de bains de bouche antiseptiques et antibactériens tels que la chlorhexidine ou hexétidine .[218]

5.1. Candidose pseudomembraneuse :

L'infection elle-même est gérée en traitant tous les facteurs prédisposants identifiables, et cela seul peut permettre muguet à résoudre.

Cependant, un traitement antifongique topique est généralement le traitement de première ligne.[89]

➤ Fluconazole :

- Dans une étude récente menée chez 19 patients atteints de candidose pseudomembraneuse, on a montré que la suspension de fluconazole dans de l'eau distillée [2 mg/ml] atteint une guérison de 95%.

La ligne directrice était de rincer avec 5 ml de solution médicamenteuse pendant 1 minute, puis de la recracher et de répéter cette action 3 fois par jour pendant 1 semaine.

- Une autre étude portant sur 36 enfants atteints de candidose pseudomembraneuse a montré que la suspension buvable de fluconazole à la dose de 10 mg/ml donnait de meilleurs résultats que la nystatine. Le principal problème était la mauvaise adhérence de la nystatine à la muqueuse buccale et donc l'ingestion rapide de la suspension, entraînant une moindre efficacité
- En revanche, dans une autre étude comparant la suspension d'amphotéricine b, la suspension buvable de fluconazole a donné de meilleurs résultats en termes d'éradication de *Candida* . La même chose a été corroborée par Taillandier et al , qui ont rapporté que la suspension buvable de fluconazole était aussi efficace que l'amphotéricine b, mais qu'elle était mieux acceptée par le patient. La suspension buvable de fluconazole est administrée à la posologie de 10 mg/ml de suspension aqueuse en administrant 5 ml par jour pendant 7 ou 14 jours. Différentes études montrent qu'il s'agit d'un médicament très efficace contre la candidose

pseudomembraneuse, car il a une bonne adhérence à la surface de la muqueuse buccale et une réponse symptomatique rapide.[219]

Il offre également la commodité d'une prise quotidienne, ce qui peut expliquer la meilleure observance du patient.

➤ **Le miconazole :**

Un autre médicament topique largement utilisé est le miconazole . Nous l'avons trouvé sous forme de gel, en l'appliquant directement sur la zone touchée, à des doses de 200 à 500 mg par jour, réparties en 4 fois. Malgré ses bonnes propriétés, il présente l'inconvénient d'une interaction possible avec d'autres médicaments, tels que la warfarine. En effet, les antifongiques inhibent l'enzyme cytochrome P-450 , qui affecte la clairance de certains médicaments . De plus, ce médicament est absorbé par l'intestin, il faut donc faire attention lorsqu'il est administré. [219]

Le kétoconazole et le fluconazole sont préférables car :

- ✚ Ces médicaments atteignent la circulation sanguine et les lésions génitales sont également traitées
- ✚ Moins de probabilité de réinfection
- ✚ Moins cher que la mycostatine
- ✚ Bon pour une utilisation à court terme, c'est-à-dire sans prurit, douleur abdominale ou enzymes hépatiques excessives.

Il ne doit pas être administré avec des antiacides car il nécessite un milieu acide pour être absorbé. car il nécessite un milieu acide pour être absorbé.[219]

➤ **Le muguet chez les nourrissons :**

Traitement dépend de l'âge et de la gravité.

- Chez les nourrissons de moins de 6 mois, le muguet est assez courant et disparaît généralement tout seul.
- Chez les bébés de plus de 9 mois et chez les enfants, le muguet est moins fréquent et une cause sous-jacente doit être recherchée. La suspension buvable de nystatine peut être prescrite si l'enfant est assez âgé pour bruire et cracher.

Si l'enfant n'est pas capable de bruire et de cracher, la suspension buvable de nystatine peut toujours être prescrite avec une instruction aux parents de "peindre" les taches blanches avec un applicateur à pointe éponge ou un doigt recouvert de gaze.[156] Nourrissons : Sirop de Nystatine 1 ml 4 fois/jour pendant 10 jours (1 ml = 1,00,000 IU).[219]

5.2. Candidose érythémateuse :

En raison du caractère opportuniste de la maladie, la priorité dans le traitement de la candidose buccale est la résolution de tout facteur prédisposant identifiable.

la xérostomie causée par des médicaments ou une maladie sous-jacente peut être contrôlée par des substituts de salive.

Par conséquent, l'acquisition d'un examen médical complet l'histoire est un élément essentiel pour la sélection dès le traitement.[113]

5.2. La forme érythémateuse aiguë :

- Interrompre ou changer les antibiotiques (avec le consentement du médecin).
- Donner de la neutroline B (rétablissement de la flore orale).
- Application locale de clotrimazole ou comprimé de mycostatine écrasé et appliqué avec de la glycérine.[219]

5.2.2. Stomatite induite par la prothèse :

Le tableau clinique est particulier, mais le diagnostic peut être confirmé par la découverte d'hyphes candidales dans un frottis de muqueuse enflammée ou la surface d'ajustement de la prothèse.

La quantification du candida dans la salive est de peu de valeur car le portage candidal est courant et les nombres sont plus élevés chez les porteurs de prothèses dentaires.

L'infection répond aux médicaments antifongiques mais se reproduit à moins que les facteurs liés à la prothèse ne soient traités.

Les agents topiques tels que la nystatine ne peuvent accéder au palais que si le patient laisse de côté la prothèse alors que le médicament est dans la bouche. Le fluconazole systémique est souvent utilisé.

Les vides de porosité dans les bases de prothèses en méthacrylate de méthyle abritent également *C. albicans* et les prothèses peuvent donc former un réservoir qui peut réinfecter la muqueuse. L'élimination de *C. albicans* de la base de la prothèse est importante et peut être

obtenue en trempant la prothèse dans un bain de bouche dilué à la chlorhexidine pendant la nuit.

L'un des principaux facteurs prédisposants est le port nocturne de prothèses dentaires. Cesser cela seul peut permettre une résolution. Une alternative plus simple consiste à revêtir la surface d'ajustage du prothèse avec du gel de miconazole pendant qu'elle est portée. La prothèse doit être retirée et nettoyée à intervalles réguliers et le miconazole appliqué trois fois par jour

Ce traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que l'inflammation disparaisse et que *C.albicans* soit éliminé. Cela prendra probablement 1 à 2 semaines, mais les patients doivent être avertis de ne pas poursuivre ce traitement indéfiniment.

La résistance au miconazole augmente et le gel oral peut être absorbé. Ce régime est contre-indiqué chez les patients prenant de la warfarine ou de la phénytoïne car le miconazole renforce leurs effets.

L'absence de réponse peut être due à une mauvaise observance du patient ou à un trouble sous-jacent, notamment une carence en fer. Les médicaments antifongiques systémiques sans mesures locales sont inefficaces.[89]

5.3. Candidose hyperplasique chronique :

Après confirmation du diagnostic par l'histologie ou un grattage des hyphes, un traitement antifongique est proposé, mais l'éradication de l'infection est difficile dans cette infection chronique.[89]

Le but du traitement est d'éliminer le *candida* de la zone touchée et de réduire ou de supprimer tout autre facteur, tel que le tabagisme, qui augmente le risque de développer un cancer de la bouche. Toute cause sous-jacente doit être traitée.[220]

Une anémie sous-jacente peut y contribuer et doit être traitée en premier, et idéalement, le tabagisme doit cesser. [89]

Ces interventions non ciblées sur la lésion elle-même sont souvent la clé du succès. Un traitement antifongique intermittent à long terme peut être nécessaire.[89]

L'excision de la plaque candidale seule n'a que peu d'intérêt, car l'infection peut se reproduire au même endroit même après une greffe de peau. Si, après toutes ces interventions, la plaque persiste, il faut tenir compte du fait qu'il peut s'agir d'une leucoplasie avec surinfection à *candida* et nécessiter un suivi comme lésion potentiellement maligne. Bien qu'il existe un potentiel d'évolution maligne, le risque est faible. [89]

On lui prescrira des médicaments pour éliminer le *candida* de leur bouche. Il peut recevoir un bain de bouche nystatine qu'il devra rincer autour de sa bouche 4 fois par jour, généralement pendant 2 semaines. [220]

Il peut également recevoir un gel Miconazole. il devra très probablement prendre quotidiennement une cure de comprimés antifongique systémique tel que fluconazole pendant 1 ou 2 semaines. Le bain de bouche Corsodyl (gluconate de chlorhexidine) peut également être prescrit car il possède des propriétés antifongiques. [220]

Pour la candidose hyperplasique, le traitement par un antifongique topique et systémique peut être inefficace pour éliminer complètement les lésions, en particulier ceux qui se produisent sur la muqueuse buccale, près de les commissures. Dans ces circonstances, une prise en charge chirurgicale peut être nécessaire pour compléter les médicaments antifongiques. [221]

En cas de candidose cutanéomuqueuse chronique ou de candidose buccale associée à une immunosuppression, les agents topiques peuvent ne pas être efficaces. Dans de tels cas, l'administration systémique de médicaments tels que le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole ou d'autres peut être nécessaire. Tous sont disponibles sous forme orale. Il faut cependant faire preuve de prudence, car ces médicaments peuvent être hépatotoxiques. [221]

5.4. Traitement des perlèches :

Chez les édentés et ceux qui ont une perte de soutien des lèvres avec des plis cutanés proéminents, les tentatives de correction de la dimension verticale ou d'épaississement de la collerette labiale ne peuvent généralement pas éliminer ces zones sensibles. Les produits de comblement cutané ont été essayés mais restent jusqu'à présent sans une bonne base de preuves. [89]

Le traitement consiste en une correction de la dimension verticale d'occlusion, l'administration de vitamines et stéroïdes local ou pommade antibiotique. [110]

Le traitement vise à traiter le réservoir intraoral de l'infection à *Candida* en utilisant des mesures locales et des médicaments antifongiques, le cas échéant. Dans les cas bénins, cela seul provoque la résolution de la stomatite angulaire.

Le gel de miconazole est le traitement de première ligne idéal pour les commissures car il a une activité supplémentaire contre plusieurs espèces bactériennes à Gram positif, y compris les *staphylocoques*, et on peut s'attendre à ce qu'il traite avec succès presque tous les cas. [89]

L'échec est plus vrai semblablement dû à un traitement incomplet de l'infection intra buccale, mais si celui-ci apparaît contrôlé, il est logique de passer à une crème d'acide fusidique à 2 % pour les angles en cas d'infection *staphylococcique* ou *streptococcique*.

Il existe une proportion particulièrement élevée de patients présentant une anémie comme cause prédisposante à la chéilite angulaire et les taux de fer, de folate et de vitamine B12 doivent être contrôlés. [89]

Les infections fongiques nécessitent des médicaments fongicides topiques appliqués sur les commissures labiales, généralement 3 fois par jour pendant 2 semaines.

➤ **Prescription :**

Nystatine 100 000 unités/mL pommade topique deux fois par jour . La solution de violet de gentiane topique 2à 3 fois par jour est efficace chez les enfants si une décoloration violette est acceptable :

- Crème de kétoconazole à 2 % par voie topique.
- Clotrimazole 1% crème topique.
- Crème de miconazole à 2 % en application topique (avec ou sans hydrocortisone à 1 %)

Les infections mixtes à *staphylocoques* et à candidoses répondent le mieux à ce traitement en raison de son activité bactériostatique à Gram positif inhérente, et sont donc utilisées comme traitement de première ligne par certains prestataires. [110]

5.5. La glossite rhomboïde médiane :

Est une affection bénigne, aucun traitement n'est donc nécessaire. Si les patients sont symptomatiques et/ou souhaitent un traitement, des traitements anti-levures topiques, tels que la suspension de nystatine ou les pastilles de clotrimazole, peuvent être essayés pendant une période de 2 semaines.

Le fluconazole par voie orale pendant une période de 2 semaines serait également raisonnable (200 mg par jour x 1 jour suivi de 100 mg par jour x 13 jours).

Si le patient répond au traitement mais rechute, des traitements d'entretien peuvent être envisagés. Il peut être nécessaire de traiter également les facteurs de risque de réinfection, tels que le fait de dormir avec un dentier.

Les lésions nodulaires ou lobulées ne disparaissent pas sous traitement antifongique.[89]

- Il est important de noter que les antifongiques conçus spécifiquement pour un usage oral contiennent des quantités considérables de sucre, ce qui les rend indésirables pour le traitement de la candidose chez les dentés atteints de xérostomie.

Les suppositoires vaginaux antifongiques sans sucre, dissous dans la bouche, sont une excellente alternative de traitement pour éviter les complications des caries dentaires.[221]

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Industrie Pharmaceutique

**Tableau 03: Liste de l'Observatoire de Veille des médicaments disponibles en officine :
(2022)**

DÉNOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE	FORME	DOSAGE	NOM DE MARQUE/ COMMERCIALE
AMPHOTÉRICINE/	SOL BUV	0,1	MYTRICINE
AMPHOTERICINE B	Solution buvable	FL/40ML	MYTRICINE
FLUCONAZOLE/	GLES	100MG	VIRCET
GRISEOFULVINE/	CPR	250MG	FONGENAL
FLUCONAZOLE/	GLES.	50MG	AMIKOZ 50/ CANDIFLU/ DIFLUCARE/ FLUCAND
TERBINAFINE /	COMPRIME SECABLE	250MG	LAMIDAZ / TERBIFINE/ TERBIL/ TERBINAFINE BEKER/ TERBINAN/ TERFINEX comp 250 mg
Terbinafine Chlorhydrate	Crème Dermique	0,15 g (1%)	Terbifine

TERBINAFINE CHLORHYDRATE /	CREME DERM.	0,01	DERMAFINE/LAMIDAZ TERBIL/TERBINAN/TERFINEX CREME 1%/TERBINAMEX
Ketoconazole/	CREME DERM.	0,02	KETOSKIN/MYCOZOL
Ketoconazole/	gel moussant en sachet- dose	0,02	KETOCONAZOLE novagenerics 2 %
Miconazole/	GEL BUCCAL	0,02	Daktazol / MICONAZOLE novagenerics /ULCEGO
NYSTATINE/	PDE DERM.	100 000 UI/G	MYCOTINE
Econazole	émulsion fluide	0,01	ECONAZOLE novagenerics

6. Les candidose buccal chez les patients atteint de covid-19 :

Au cours de la pandémie, les patients COVID-19 ont manifesté différentes expressions dans divers systèmes y compris la peau et les muqueuses.[222]

Le dérèglement immunitaire déclenché par l'infection par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) a été supposée être une voie causale pour les manifestations orales de plus en plus signalées associées aux maladies à coronavirus (COVID-19), en particulier celles d'origine fongique.[223]

Les lésions de la muqueuse buccale ont été décrites dans quelques articles.il n'est pas encore clair s'ils sont le produit des traitements utilisés pour la maladie, de l'altération immunologique causée par le virus ou d'autres facteurs, tels que les niveaux élevés de stress générés par l'infection. La présence des récepteurs ACE 2 et TMPRSS2 à partir de la protéine Spike du virus dans la muqueuse buccale suggère qu'il existe un effet direct du virus sur certaines des manifestations buccales observées.[222]

Les changements oraux décrits chez les patients COVID-19 ont été variés, bien que beaucoup d'entre eux aient déjà été décrits comme secondaires à d'autres maladies.[222]

L'apparition de la candidose buccale variait considérablement d'un patient signalé, et cela variait entre 1 et 30 jours depuis COVID-19 apparition des symptômes. La plupart des

cas signalés présentaient une candidose pseudomembraneuse buccale décrite comme une plaque blanche s'étendant principalement sur le dos de la langue et la muqueuse buccale.[223] Une étude récente réalisée en Espagne, qui a inclus 666 patients, a montré que plus de 25% des patients présentaient des lésions buccales.

Dans un groupe de patients (55 patients) atteints de COVID-19. 25 femmes (45,5%) et 30 hommes (54,5%), âgés de 1 à 89 ans avec COVID-19 confirmé à différents stades de gravité. Cinquante-cinq patients hospitalisés, COVID-19 confirmé par PCR et le test de diagnostic rapide de l'antigène COVID-19 FIA.

Les antécédents cliniques de chaque patient ont été revus et leur cavité buccale explorée. Chez 22 patients (40 %) au moins une altération ou lésion a été observée dans la muqueuse buccale . Des candidoses érythémateuses et pseudomembraneuses ont été diagnostiquées chez 7 patients (12,7 %), et une chéilite angulaire sévère chez un patient. Tous ont été traités avec des antifongiques topiques et systémiques. Le patient atteint de chéilite angulaire a été traité avec un mélange topique d'antibiotique et d'antifongique.

La candidose et l'infection herpétique récurrente sont des lésions courantes chez les patients COVID-19 vingt.

La relation de cause à effet entre l'infection virale et ces lésions ne pouvant être établie, il semblerait que leur apparition soit plutôt due à une réponse secondaire aux thérapeutiques médicamenteuses utilisées, à l'altération du système immunitaire et au stress élevé généré par l' infection pour le virus.[222]



Figure 53 : Lésions buccales chez les patients COVID-19.

(D'après VILLARROEL-DORREGO, Mariana, et al.2022)

- | | |
|--|--|
| A) Candidose pseudomembraneuse. | D) Ulcères du palais mou et xérostomie |
| B) Chéilite angulaire. | E) Ulcère de la lèvre "aphtoïde". |
| C) Énanthème dans la joue. | F) Ulcères hémorragiques sur la langue. |

Le virus corona 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) provoque une dérégulation du système immunitaire qui pourrait être la raison de l'augmentation de l'incidence de la candidose buccale chez les patients atteints de COVID-19 parmi d'autres manifestations oral.

L'infection opportuniste de la muqueuse buccale la plus fréquemment rencontrée est la candidose buccale due à la prolifération de *Candida Albicans*.

Le pronostic de la candidose buccale est généralement favorable, mais dans des rares cas, il peut entraîner des complications graves. Bien que des symptômes comme l'insomnie et l'agueusie soient des symptômes bien établis du COVID-19, la dysphagie est un symptôme rare pour sa présentation. Il peut y avoir un large éventail de causes de dysphagie .

La manifestation orale de COVID-19 semble être en augmentation après sa propagation en 2020. Le manque d'hygiène bucco-dentaire ainsi que la sécheresse de la bouche (xérostomie), l'utilisation de plusieurs antibiotiques et une inflammation profonde peuvent être la cause du nombre croissant de patients présentant une candidose buccale avec COVID-19.

L'utilisation profonde de stéroïdes provoquant une immunosuppression pourrait également prédisposer l'individu à développer une candidose buccale. La lymphopénie et la suractivation de la cellule T entraînant une réduction globale de l'immunité cellulaire et humorale efficace sont évidentes dans le COVID-19.[224]

Dans la plupart des cas rapportés de COVID-19, un examen intra-oral approfondi et une corrélation avec d'autres facteurs sous-jacents aident le clinicien à poser le diagnostic de candidose buccale.[225]

Cela pourrait favoriser la croissance de *Candida Albicans* qui est par ailleurs un habitant non nocif de la muqueuse buccale.

Il y a une affinité accrue pour les récepteurs ACE-2 dans le SARS-CoV-2 qui exerce son effet en modulant l'expression de ce récepteur. Ces récepteurs ACE-2 existent dans la muqueuse buccale, faisant ainsi de la muqueuse buccale une porte d'entrée du virus. Il a été prouvé que les récepteurs ACE-2 se trouvent dans les cellules épithéliales des glandes salivaires, entraînant ainsi une bouche sèche ou une xérostomie. Cette xérostomie pourrait prédisposer l'individu à développer des infections buccales, y compris la candidose buccale.

L'utilisation aveugle d'antibiotiques plus puissants peut entraîner une croissance excessive des habitants fongiques. De plus, il a été démontré que l'utilisation de stéroïdes à forte dose provoque une immunodéficience conduisant à un état prédisposé à la croissance fongique. Tous les facteurs ci-dessus peuvent conduire à une croissance de *candida albicans* dans la muqueuse buccale conduisant à la manifestation d'une candidose buccale .

Dans la pandémie , il y a une augmentation alarmante des manifestations orales du COVID-19 qui ont tendance à être marquées comme non essentielles en raison des présentations mortelles coïncidentes du COVID-19 telles que la détresse respiratoire.

Nous soulignons le fait que bien que le dépistage du COVID-19 puisse sembler inutile chez les patients atteints de candidose buccale, il a tendance à être bénéfique non seulement pour un diagnostic et une prise en charge précoces, mais également pour mettre un terme à la chaîne de transmission. Par conséquent, nous recommandons aux médecins un dépistage systématique du COVID-19 chez les patients atteints de candidose buccale.[224]

Une surveillance attentive des lésions buccales doit être instituée par la télémédecine interdisciplinaire et la téléconsultation pour faciliter le diagnostic primaire, évitant ainsi une intervention personnelle pendant la pandémie. Les praticiens dentaires doivent être inclus dans les équipes interdisciplinaires pour un examen intra-oral exhaustif et réduire le risque de morbidité et de mortalité.[225]

En conclusion, la candidose buccale a été régulièrement enregistrée chez les patients gravement atteints de COVID-19, en particulier ceux qui ont des comorbidités prédisposantes et prise d'antibiotiques justifiées ou injustifiées. L'âge avancé et le sexe féminin semblaient être les plus facteurs de risque démographiques importants pour cette infection opportuniste, qui a tendance à apparaître tardivement et nécessite un traitement immédiat. tic intervention systémique ou topique pour l'empêcher de progression vers la candidémie mortelle.[223]

7. Les derniers traitements développés :

Le développement de résistances antifongiques intrinsèques et acquises chez les Candidoses a conduit la communauté scientifique à rechercher des nouveaux traitements, visant à améliorer les résultats des patients atteints de ces infections.[226]

7.1. La thérapie photodynamique :

La photothérapie dynamique représente une nouvelle approche thérapeutique dans la gestion des biofilms oraux.

Les applications de la photothérapie dynamique en médecine bucco-dentaire sont de plus en plus nombreuses: traitement du cancer buccal, traitements des infections bactériennes, virales et fongiques, et le diagnostic photodynamique de la transformation maligne des lésions buccales.

La thérapie antifongique photodynamique, également appelée thérapie photosensible ou photochimiothérapie, a acquis une grande pertinence ces dernières années en réponse à la demande de traitements efficaces contre certaines infections.

La chimiothérapie photodynamique antimicrobienne (PACT) a été efficace dans le traitement des infections bactériennes, fongiques, parasitaires et virales.[227]

Le mécanisme d'action de l'aPDT nécessite l'utilisation d'un agent photosensibilisant (PS), et l'application de lumière correspondant à la bande d'absorption du PS.

L'interaction de la longueur d'onde appropriée de la lumière avec le PS en présence d'oxygène se traduit par des espèces réactives de l'oxygène (ROS) capables d'induire la mort de micro-organismes par des dommages oxydatifs.

L'utilisation de SP distincts a montré des effets sur la viabilité des *C. albicans*.[228]

Traitement de la candidose buccale par le bleu de méthylène thérapie photodynamique :

Il y a près d'un siècle, les caractéristiques antibactériennes du colorant phénothiazine bleu de méthylène (BM) ont été décrites et attribuées à ses propriétés photodynamiques.

BM lui-même est utilisé dans la pratique médicale depuis plus de 100 ans et est reconnu comme ayant une très faible toxicité tissulaire.

Il peut être administré à des êtres humains par voie orale ou intraveineuse à fortes doses. sans aucun effet toxique .

De plus, MB a une forte absorption à des longueurs d'onde supérieures à 620 nm, où la pénétration de la lumière dans les tissus est optimale.

En raison de la faible toxicité connue du MB, de son utilisation et de son acceptation dans le domaine médical, et de son potentiel antimicrobien photoactif, ce colorant est idéal pour l'évaluation de l'effet sur la destruction des champignons.

Le mécanisme de destruction PDT (thérapie photodynamique) des champignons implique perforation de la paroi cellulaire et de la membrane avec des radicaux oxygène induits par PDT, permettant ainsi au colorant photosensibilisant de se transloquer dans la cellule. [229]

Par la suite, le colorant photodynamique dans ses nouveaux sites photo endommage les organites internes tels que les mitochondries et induit la mort cellulaire. Il est important de noter qu'il s'agit d'un mécanisme de mort cellulaire fongique entièrement différent de celui des agents antifongiques. Par conséquent, il serait efficace contre les *Candida* résistants aux azolés.

En conclusion, le traitement PDT médié par MB de La candidose est une alternative thérapeutique potentielle à la thérapie médicamenteuse antifongique traditionnelle. Étant donné que MB s'appuie sur un mécanisme de mort cellulaire fongique différent de celui des antifongiques traditionnels, il peut être utilisé efficacement contre les *Candida* résistants aux agents antifongiques et peut être utilisé comme traitement de première ligne pour le mucocutané oropharyngé.[229]

Traitement à l'aide de Photodithazine:

Photodithazine (PDZ) :

C'est un photosensibilisateur de deuxième génération, est un sel de glucosamine de chlore soluble dans le dérivé aqueux.

Ce PS est caractérisé par des périodes de photosensibilisation plus courtes, des longueurs d'onde d'activation plus longues et des rendements plus élevés en oxygène singulet que le PS de première génération . [228]

Les molécules de PDZ sont capables de pénétrer dans la membrane biologique, ce qui devrait améliorer l'action de la PDT in vitro ont montré que les études PDZ associées à la lumière visible étaient efficaces dans l'inactivation des suspensions cellulaires de *C. albicans* et *Candida guilliermondii* simple et biofilms mixtes de *Candida spp* .De plus, une étude in vivo a montré que 100 mg/L de PDZ associés à la lumière LED réduisaient de 4,36 log₁₀ de

la viabilité cellulaire de *C. albicans* sur la langue de souris atteintes de candidose buccale induite.

Des études ont évalué l'efficacité de la thérapie photodynamique antimicrobienne (aPDT) dans le traitement de la candidose buccale dans un modèle murin utilisant la photo dithiazine(PDZ).

Ce modèle de candidose buccale a été développé pour permettre le suivi de l'infection et la mise en place du traitement aPDT. Des souris femelles âgées de 06 semaines ont été immunodéprimées et inoculées avec *C. albicans* provoquant une candidose buccale. Un traitement aPDT et nystatine médié par PDZ a été effectué pendant 5 jours consécutifs avec une application par jour. L'évaluation macroscopique des lésions buccales a été réalisée. Après chaque traitement, la langue était tamponnée pour récupérer *C. albicans* cellules.

Les animaux ont été sacrifiés 24 heures et 7 jours après le traitement et les langues ont été prélevées chirurgicalement pour analyse. Les données ont été analysées par ANOVA à deux facteurs. L'aPDT médiée par PDZ était aussi efficace que la nystatine dans l'inactivation de *C. albicans*, réduction de 3 et 3,2 logs 10 respectivement, 24 h après le traitement .

Les animaux ont présenté des lésions orales a ont montré une rémission complète, tandis que les animaux traités avec NYS ont présenté une rémission partielle des deux évalués.

Le modèle murin développé ici était capable d'imiter l'infection et l'aPDT médiée par PDZ était efficace pour traiter les souris atteintes de candidose buccale.

Pour résumer, 5 applications successives d'aPDT médiées par PDZ ont été aussi efficaces que le NYS pour traiter la candidose buccale chez des souris immunodéprimées.

Bien que l'analyse histologique ait montré que l'aPDT n'entraîne pas d'effets indésirables sur le tissu de la langue, l'analyse biomoléculaire a révélé que ce traitement favorise l'expression du TNF- α , qui semble être un facteur bénéfique pour la rémission des lésions buccales.[228]

7.2. Le nano dimensionnement de la nystatine :

Le nano dimensionnement : est une approche attrayante et nouvelle pour améliorer l'efficacité de la nystatine. Plusieurs produits commercialisés intègrent cette technologie pour améliorer la biodisponibilité orale de médicaments peu solubles.

Le nano dimensionnement fournit une approche prometteuse pour augmenter l'efficacité de la nystatine administrée par voie topique dans le traitement de l'OPC. Cette

nouvelle application du nanobroyage pourrait conduire au développement de formulations améliorées d'autres agents antimicrobiens. [230]

La nystatine peu soluble est formulée sous forme de suspension que les patients agitent et tourbillonnent dans leur cavité buccale, puis recrachent ou avalent.

Le médicament n'est pas biodisponible après administration orale et est éliminé dans les fèces La nystatine exerce son effet lorsqu'elle entre en contact direct avec Candidose après application topique. Lorsqu'il est administré sous forme de suspension buvable, il est rapidement éliminé par la salive.

Des formulations muco-adhésives ont donc été développées pour tenter de prolonger le contact avec la muqueuse buccale.[230]

Cependant, la tolérance de telles formulations, en particulier dans la population pédiatrique, reste à démontrer. De plus, la nystatine produit un effet post-antifongique biologiquement significatif (PAFE).

En effet, 30 min d'exposition de *C.albicans* à la nystatine à 25 % - 100 % de la CMI entraînera une PAFE de 5 à 6 h.

Caractérisation de la nanosuspension :

Une nanosuspension : est caractérisée par sa distribution granulométrique. 90 % des particules doivent être inférieures à 400 nm (x90, 400 nm) et 50 % des particules doivent être inférieures à 200 nm (x50,200 nm).Comme indiqué des nanosuspensions adéquates ont été obtenues lorsque le produit commercial a été broyé à des concentrations de 50 000 et 40 000 UI/ml. La teneur relative en nystatine des nanosuspensions, par rapport à avant broyage, était de 98,7 % + 0,8 %.

La nanosuspension de 50 000 UI/ ml a été utilisée pour évaluer in vivo efficace parce qu'il avait la concentration la plus élevée de médicament tout en conservant une taille de particule adéquate.Les tests in vitro ont démontré de plus grands diamètres d'inhibition de la croissance de *C. albicans* en présence de la nanosuspension de nystatine par rapport à la suspension commerciale. Cette activité accrue pourrait s'expliquer par l'un ou les deux mécanismes suivants :

la réduction de la taille des particules a facilité la diffusion sur ou dans le milieu solide, entraînant l'augmentation du diamètre d'inhibition.

Le nanodimensionnement de la nystatine améliore l'activité antifongique in vitro et in vivo contre *Candida albicans*.

La réduction de la taille des particules a augmenté la surface spécifique des particules, augmentant l'activité particulière intrinsèque du médicament.

Des souris DBA/2 ont été immunodéprimées avec de l'acétate de cortisone, infectées par voie orale avec *C. albicans* souche LAM-1, et traité pendant 14 jours avec une suspension de nystatine conventionnelle, une nanosuspension de nystatine ou une solution saline témoin.

Les paramètres d'efficacité étaient : la charge fongique buccale, la survie des souris et l'histopathologie des organes. Une étude pharmacocinétique à dose unique a également été réalisée.

La taille médiane des particules de la suspension de nystatine a été réduite de 6577 à 137 nm. Le test HPLC a démontré une teneur en nystatine de 98,7 % + 0,8 % de la revendication de l'étiquette.

In vitro l'activité était supérieure à celle de la suspension de nystatine conventionnelle à 100-5000m concentration en g/mL.

À partir du 3eme jour de traitement, réduction des charges orales de *C. Albicans* ont été trouvés dans le groupe nanosuspension par rapport aux groupes suspension et témoin.

La survie des souris était également supérieure dans le groupe nanosuspension. Aucune absorption systémique n'a été observée.

Ces données révèlent que la nanonisation de la nystatine fournit une nouvelle approche pour améliorer son efficacité dans le traitement de la candidose buccale.[230]

7.3. La thérapie laser de bas niveau (LLLT) :

Récemment, la thérapie laser de bas niveau (LLLT) s'est avérée efficace pour traiter une multitude de maladies. Cela est dû à son rôle prouvé dans la modulation inflammatoire, l'amélioration de la régénération des tissus, le processus de guérison et le soulagement de la douleur.[231]

Traitement avec Laser à diodes :

Le traitement avec le laser semble être obligé que d'utiliser chirurgie antifongique ou scalpel. Le faisceau laser aide non seulement à l'ablation de la surface épithéliale contaminée superficielle du *candida* mais empêchent également l'inflammation de la muqueuse normale

adjacente. Prescription postopératoire d'antibiotique ou de non-terriodal, Les médicaments anti-inflammatoires (AINS) ne seront pas requis car L'énergie laser délivrée semble être bactéricide et virucide. Cela peut empêcher la réinfection ou l'infection secondaire par bactéries. L'effet d'étanchéité des neurones des aides lasers dans un contrôle adéquat de la douleur. [232]

Dans ce cas, cliniquement, il a été diagnostiqué comme stomatite de prothèse de type II et traité avec du laser à diode. Le patient a montré une résolution complète de l'infection en une semaine. Le patient a été examiné périodiquement jusqu'à 6 mois et n'a montré aucune récurrence de l'infection.

Le traitement de la stomatite de prothèse avec faisceau laser aide non seulement chez le patient de l'utilisation redondante des médicaments antifongiques mais aussi La procédure environnementale stérile nie la nécessité de antibiotique postopératoire.

La zone de saignement moindre rend la procédure chirurgicale plus facile et efficace. Par conséquent, l'utilisation du faisceau laser dans de tels cas semble être assez apprécié et prometteur non seulement pour les patients mais aussi pour les professionnels dentaires.[232]

Cas clinique :

Un homme de 75 ans a été signalé au département ambulatoire de Karpaga Vinayaga Institute of Dental Science avec plainte de sensation de brûlure dans la bouche pendant les trois derniers mois et demi. L'histoire révèle qu'il était complètement édenté et portait Terminer la prothèse supérieure et inférieure au cours des 6 derniers mois. Les antécédents médicaux n'étaient pas contributifs. À l'examen intra-oral, un patch érythémateux a été observé sur une partie postérieure du palais dur et mou (Figure 55). Crête alvéolaire de maxillaire et mandibule et d'autres zones muqueuses semblaient normales. [232]



**Figure 54: Photographie intra buccale montrant une muqueuse palatine érythémateuse.
(D'après Sivakumar, Keerthana, et al.2011)**

Cliniquement, c'était diagnostiqué comme une stomatite de prothèse impliquant la muqueuse palatine. La cytologie exfoliative a été réalisée et colorée Méthode acide-schiff (PAS), qui montrait des hyphes fongiques avec cellules inflammatoires et squameuses (Figure 56). Le cas a été diagnostiqué comme une stomatite de prothèse de type II. Le patient a été traité avec un laser à diode de longueur d'onde de 980 nm pour ablater la lésion palatine en réglage de 2 watts pendant 15 secondes (Figure 57).

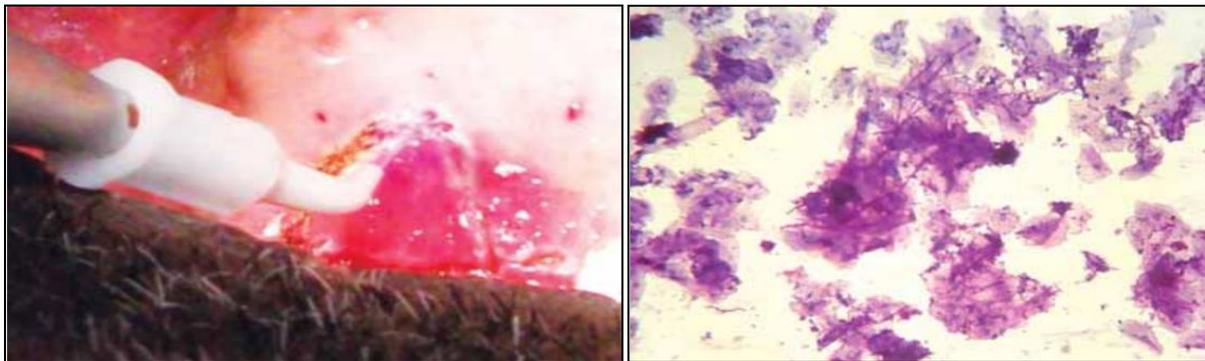


Figure 55: Hyphes fongiques.

Figure56 : Application du faisceau laser.

(d'après Sivakumar, Keerthana, et al.2011) (d'après Sivakumar, Keerthana, et al.2011)

L'application a été répétée deux fois par visite et entière le traitement a été achevé en deux visites. Le patient était conseillé de l'importance de l'hygiène buccale et de la prothèse et instruit sur l'utilisation des prothèses.

Une semaine plus tard, une résolution complète de l'infection a été observée. Avec un suivi de 6 mois, le patient était exempt d'infection et il était à l'aise de porter une prothèse (Figure 58). Il a été conseillé au patient de signaler périodiquement.[231]



Figure 57: Résolution complète de la lésion.
(d'après Sivakumar, Keerthana, et al, 2011)

Le rôle du laser diode dans le traitement de la candidose a récemment été pris en compte. Les résultats mycologiques dans la présente étude ont révélé que l'application d'un laser à diode avec ce processus pourrait empêcher la colonisation de *Candida* à long terme (60 jours) à court terme (15 jours). En éliminant la microporosité des prothèses dentaires et en améliorant leur qualité, La colonisation de *Candida* et la probabilité de stomatite de prothèse pourraient être diminuées.[233]

7.4. Probiotiques pour la candidose buccale :

Les probiotiques sont définis par la FAO/OMS comme « des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont consommés en quantités appropriées dans les aliments, confèrent un avantage pour la santé de l'hôte ». On pense que leur utilisation décourage les microbes pathogènes et aide le microbiote hôte à retrouver un état d'équilibre associé à la santé après des perturbations.

Les probiotiques ont le potentiel d'être un agent antifongique dans la prévention et le traitement de la candidose buccale.[234]

Trois études récentes de revue systématique et de méta-analyse ont exploré les probiotiques comme traitement ou prévention de l'OPC.

Ces études ont limité leurs analyses à des essais cliniques contrôlés randomisés (ECR) qui mesuraient les charges de *Candida* dans les unités formant colonies (UFC) à partir d'échantillons de salive ou d'écouvillons de tissus de la muqueuse buccale. Les méta-analyses ont inclus entre 3 et 8 essais cliniques ayant comparé un probiotique à un contrôle ou à un placebo. Les trois méta-analyses ont révélé une réduction significative du nombre de *Candida* dans l'environnement buccal à la suite d'un traitement probiotique, bien que cela n'ait pas toujours conduit à des améliorations cliniques significatives.

Cela suggère que le développement d'approches probiotiques est prometteur pour modifier les directives cliniques actuelles de prévention ou de traitement des CPO, en particulier pour les patients immunodéprimés et pour les patients atteints d'infections réfractaires ou récurrentes.

Les preuves issues des méta-analyses d'ECR suggèrent que les traitements probiotiques pourraient être plus efficaces pour prévenir l'OPC, par rapport au traitement d'une infection établie chez les catégories de patients sensibles.

Cela peut indiquer que l'administration à court terme de probiotiques ne peut pas entraîner de modifications du microbiote oral d'une ampleur ou d'une durée suffisantes pour traiter cette infection.

Fait intéressant, dans ces méta-analyses lorsque les études impliquant des patients âgés ou des porteurs de prothèses dentaires étaient considérées séparément, un effet bénéfique plus fort a été trouvé par rapport à l'inclusion de toutes les études et de tous les groupes de patients sensibles ensemble .

Des modèles animaux doivent être utilisés pour déterminer les meilleures méthodes d'administration de probiotiques dans la cavité buccale avant leur application chez l'homme.

Les molécules à activité anti-*Candida* produites par les espèces probiotiques doivent être identifiées et leur activité testée dans des modèles animaux appropriés. De plus, il sera essentiel d'explorer les effets immunitaires des probiotiques à la fois au niveau local de la muqueuse buccale et au niveau systémique et de déterminer comment ces changements dans les réponses immunitaires ont un impact sur la sensibilité ou la gravité de l'OPC.[235]

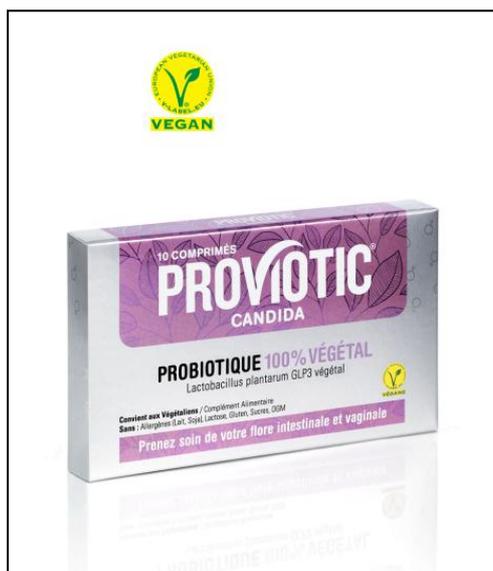


Figure 58 :Proviotic® – *Candida*

Conclusion

Les candidoses buccales sont des mycoses superficielles ubiquitaires qui se déclarent cliniquement à la faveur de facteurs prédisposants, qui constituent un motif de consultation très fréquent.

Elles représentent une partie importante des lésions des muqueuses buccales auxquelles le chirurgien-dentiste est bien souvent le premier à être confronté, donc il doit acquérir des connaissances cliniques pour pouvoir poser le bon diagnostic, et notamment suivre une démarche diagnostique adéquate basée sur les signes et les symptômes cliniques et les résultats de l'examen mycologique en tenant compte de l'historique médical du patient.

On pourra l'interroger sur un possible état de stress ou d'anxiété, et dépister un éventuel problème de santé par un bilan clinique et paraclinique simple.

Une remise en état complète de la sphère buccale est indispensable (hygiène rigoureuse, soins dentaires, extractions, et réhabilitations prothétiques si nécessaire).

Les traitements existants offrent différentes possibilités de prise en charge et plus particulièrement, ils permettent d'agir soit au niveau local, soit au niveau systémique. De plus, la prévention joue un rôle important dans le développement des résistances or elle semble ne pas être réservée aux patients qui devraient vraiment faire l'objet de cette précaution. Un suivi régulier est nécessaire, afin d'évaluer l'évolution de la pathologie et prévenir la transformation maligne pour certaines entités cliniques.

À ce jour, de nouvelles molécules sont toujours recherchées afin d'attaquer à ce genre de levures avec différents mécanismes et de pouvoir contourner leur résistance. Pour conclure l'odonto stomatologiste doit être prudent face à ce type de lésions qui d'une part, peuvent être révélatrices d'une pathologie systémique et d'autre part pour éviter tout risque d'extension ou dissémination dont les conséquences peuvent être graves (candidose oropharyngée).

Résumé Titre : les candidoses buccales de la clinique au traitement.

La candidose buccale est l'infection fongique opportuniste la plus fréquemment rencontrée en dentisterie, sa prévalence augmente de plus en plus depuis la dernière décennie. Cette infection est causée par des champignons microscopiques levuriformes du genre *Candida*, le principal agent responsable c'est *le Candida albicans*.

Le Candida albicans est un commensal saprophyte susceptible de devenir pathogène en cas de rupture de l'équilibre existant entre la flore microbienne buccale et les mécanismes de défense de l'hôte sous l'influence de plusieurs facteurs locaux ou généraux.

Pour faciliter le diagnostic une classification simplifiée a été établie qui divise les candidoses en deux grandes classes ; les candidoses superficielles cutanéomuqueuses et les candidoses profondes (invasives) avec divers sous-types dans chaque catégorie.

Le diagnostic des candidoses est essentiellement clinique la démarche implique une anamnèse complète et un examen clinique exo et endobuccal bien mené, cependant dans certains cas de résistance, de récurrence ou de doute diagnostique un examen mycologique peut être réalisé. Une fois le diagnostic établi et avant de commencer le traitement médicamenteux, le premier objectif de la prise en charge des candidoses oropharyngées fait appel à l'élimination ou la correction des facteurs locaux et généraux favorisant ou aggravant leur installation, ainsi la motivation à l'hygiène bucco-dentaire afin d'améliorer le résultat thérapeutique. Le traitement pharmaceutique en première intention repose sur la prescription des antifongiques locaux, le traitement par voie systémique est réservé principalement à certaines formes étendues et en deuxième intention dans le cas d'échec ou d'inefficacité du traitement local. Ces antifongiques sont disponibles sous différentes formes galéniques.

Parallèlement, cet arsenal thérapeutique est entrain de s'élargir avec le développement de nouveaux traitements tels que la thérapie photodynamique, la nystatine à l'échelle nanométrique, la thérapie au laser de bas niveau et les probiotiques visant à améliorer les résultats et combattre les résistances antifongiques intrinsèques et acquises.

Le pronostic des candidoses buccales est la plupart du temps excellent néanmoins le succès thérapeutique n'est observé que si le diagnostic positif est correctement posé, ce succès se manifeste par la disparition complète des signes et symptômes cliniques et biologiques, suivi par un contrôle pour déceler les récurrences.

Mots-clés :

Candidose buccale – Dentisterie – Opportuniste – Candida albicans – Antifongiques.

Summary Title : Oral candidiasis from clinic to treatment.

Oral candidiasis is the most common opportunistic fungal infection encountered in dentistry, and its prevalence has been increasing over the last decade. This infection is caused by yeast-like microscopic fungi of the genus *Candida*, the main agent responsible is *Candida albicans*.

Candida albicans is a commensal saprophyte likely to become pathogenic in the event of disruption of the existing balance between the oral microbial flora and the host's defense mechanisms under the influence of several local or general factors.

To facilitate diagnosis, a simplified classification has been established that divides candidiasis into two major classes: superficial cutaneous-mucosal candidiasis and deep candidiasis (invasive) with various subtypes in each category.

The diagnosis of candidiasis is essentially clinical and involves a complete history and a well-conducted exo and endooral clinical examination. However, in certain cases of resistance, recurrence or diagnostic doubt, a mycological examination may be performed. Once the diagnosis has been established and before starting drug treatment, the first objective of the management of oropharyngeal candidiasis is the elimination or correction of local and general factors that promote or aggravate their installation, as well as the motivation to oral hygiene in order to improve the therapeutic result. The first line pharmaceutical treatment is based on the prescription of local antifungals, while systemic treatment is reserved mainly for certain extended forms and as a second-line treatment in the case of failure or ineffectiveness of local treatment. These antifungal agents are available in different galenic forms.

At the same time, this therapeutic arsenal is being expanded with the development of new treatments such as photodynamic therapy, nanoscale nystatin, low level laser therapy and probiotics aimed at improving results and fighting intrinsic and acquired antifungal resistance.

The prognosis of oral candidiasis is mostly excellent, however, therapeutic success is only observed if the positive diagnosis is correctly made, this success is manifested by the complete disappearance of clinical and biological signs and symptoms, followed by a control session to detect recurrences.

Key words :

Oral candidiasis - Dentistry - Opportunistic - Candida albicans - Antifungal drugs.

CAS CLINIQUES

Premier cas clinique :

Le patient B. Mohamed âgée de 60 ans agriculteur demeurant à Staoueli adressé par son médecin traitant vers le service de pathologie bucco-dentaire en Aout 2019 pour lésions buccales diffuses.

Sur le plan général le patient présente
-une Maladie de Crohn depuis 2012 compliquée d'une pyoderma gangrenosum le 08.2019 et un Diabète type II depuis plus de 10 ans .

-Le patient est sous bêta bloquants, glucophage , immunosuppresseur (huméra) et corticothérapie (precortyl).

A l'interrogatoire, le patient décrit :

Une sensation de goût métallique et une gêne à l'alimentation.

Examen exo buccale : rien a signalé .

Examen endo buccale : révèle

Révèle des plaques blanchâtres d'aspect crémeux ressemblent à des résidus de lait semi adhérente aux muqueuses situées au niveau :

- ◆ la face dorsale de la langue.
- ◆ commissures.
- ◆ zone rétro-commissurale gauche
- ◆ de part et d'autre par rapport au raphé médian de palais délimités antérieurement par la papille rétro incisive et s'étend postérieurement jusqu'à voile du palais



L'hypothèse diagnostique est celle
d'une **Candidose buccale aiguë pseudo-membraneuse diffuse.**

La démarche thérapeutique a été la suivante :

Le premier jour de consultation 15/08/2019:

- ◆ Prélèvement par écouvillonnage pour confirmer le diagnostic .
- ◆ Mesures d'hygiène buccodentaire.
- ◆ Mise en route d'un traitement antifongique .
Fluconazole 100 mg/jour pendant 21 jours
- ◆ rendez vous après 7 jours pour contrôle .

Le jour de contrôle 22/08/2019:

- ◆ Le résultat **d'examen mycologique est positif** ce qui confirme le diagnostic de candidose buccale
- ◆ On note une nette amélioration
- ◆ On demande au patient de poursuivre le traitement 15 jours et maintient des mesures d'hygiène bucco-dentaire avec un RDV contrôle mais malheureusement le patient a été perdu de vue depuis ce jour .



RECIDIVE 31/10/2019:

2^{ème} consultation 30/10/19 Réapparition des lésions

Sur le plan général, le patient déclare : une glycémie égale à 6 g/L.

Examen endo buccale révèle :

Des enduits pseudomembraneux d'aspect crémeux situé au niveau de fond de vestibule de maxillairesup ériure s'étendent à la face muqueuse de lèvre et au niveau de gencive .



un érythème diffuse situé a droit par apport ligne médiane de palais s'associe à des efflorescences blanchâtres peu remarquables .



Au niveau fond de vestibule : l'hypothèse diagnostique est celle d'une candidose buccale aigue pseudo-membraneuse diffuse.

Au niveau palais : Candidose buccale érythémateuse aigue.

La démarche thérapeutique :

- ◆ Réorienter le patient vers son médecin traitant afin d'équilibrer sa glycémie.
- ◆ Prélèvement par écouvillonnage pour confirmer le diagnostic .
- ◆ Mesures d'hygiène buccodentaire.
- ◆ Mise en route d'un traitement antifongique :
 - Fluconazole 100 mg/jour pendant 15 jours
- ◆ RDV de contrôle après 15 jour

Le jour de contrôle 17 /11/2019 :

- ◆ Régression des lésions
- ◆ Le résultat d'examen mycologique est positif
- ◆ La réponse du médecin traitant mentionne un diabète très déséquilibré motivant une hospitalisation et une attitude dégressive pour la corticothérapie .

Conclusion du cas :

La candidose est développée dans notre cas en raison de plusieurs facteurs prédisposant qui sont le statut immunitaire de l'hôte qui a été affecté par l'âge du patient (60 ans), Troubles endocriniens c'est le diabète déséquilibré et une thérapie médicamenteuse immunosupresseur et corticothérapie vis à vis sa maladie de crohn .

Le diagnostic était clairement posé par les caractéristiques cliniques des pseudomembranes crémeuses , friables sur la muqueuse qui peuvent être essuyées, laissant une surface rouge, et il est confirmé par un examen mycologique .

Le traitement topique antifongique étant efficace dans la prise en charge de cette forme candidose oro pharyngé pour la première fois mais il n'est pas suffisant à lui seul; pour mettre le patient à l'abri d'une récurrence .

Il y a un contexte d'ordre général en l'occurrence le diabète déséquilibré et utilisation à long terme de corticoïdes systémique qui elles ont même un effet hyperglycémiant donc il aurait fallu agir sur les facteurs généraux , sa na pas était fait puisque le patient perdu de vue et n' est pas revenue mais quand il y a une récurrence il y avait revenue .

Il faut éradiquer d'abord les facteurs prédisposants locaux et généraux :

- ◆ une motivation de patient à l'hygiène bucco dentaire .
- ◆ des mesures d'hygiène diététique stricte .
- ◆ une orientation pour une prise en charge spécialisée par un médecin endocrinologue pour équilibrer la glycémie du patient et ajuster les doses de traitement de diabète et les doses des corticoïdes en tenant compte de sa maladie auto-immune .

Un suivi thérapeutique est nécessaire afin d'assurer une guérison complète et prévenir toute récurrence et complication .

On peut conclure que la candidose buccale récurrente doit faire rechercher une origine systémique

Il est important d'enregistrer soigneusement les antécédents médicaux et généraux au cours de l'interrogatoire pour identifier les facteurs prédisposants qui doivent être traités ou éliminés dans la mesure du possible.

Deuxieme cas clinique :

Il s'agit de la patiente Tahar Fouzia âgée de 42 ans, qui a été orientée par un chirurgien dentiste généraliste vers le service de pathologie bucco-dentaire le 13 février 2022 pour une lésion palatine.

1. L'interrogatoire révèle

- **Sur le plan général :**

Aucune maladie d'ordre général.

- **Antécédents bucco-dentaires :**

- ✓ la patiente porte une prothèse partielle supérieure très bien tolérée depuis deux ans .
- ✓ La patiente déclare avoir eu des brûlures au niveau du palais d'apparition spontanée depuis une semaine, ces brûlures ont été suivies par l'apparition d'un érythème du palais qui a commencé au niveau de la région medio-palatine, après quelques jours il a touché toute la voûte palatine.

- **Antécédents médicaux :**

- ✓ La patiente dit avoir utilisé des bicarbonates et des BDB à base de chlorhexidine.
- ✓ Elle a pris du miconazole sous prescription d'un medecin Orl mais sans aucun résultat.

* Son médecin dentiste lui a suggéré d'enlever sa prothèse en évoquant le diagnostic d'allergie mais sans aucune amélioration



Figure 01 : L'état du palais le jour de la 1^{ère}consultation (13/02/2022)

2. Examen clinique proprement dit :

- **L'examen exo-buccal** : il n'y a rien à signaler
- **L'examen endo-buccal** : révèle
 - Une hygiène buccale moyenne.
 - Un édentement partiel classe V de Kennedy Applegate.

La présence d'un érythème diffus touchant toute la muqueuse palatine y compris les arcades dentaires. (limité à la surface d'appui prothétique) .

3. Démarche diagnostique :

* Une abstention de réalisation d'un examen mycologique a été décidée, le diagnostic sera posé par voie rétrospective eu égard de l'évidence des signes cliniques qui étaient en faveur d'une candidose buccale ;

- **Le diagnostic positif** : Une candidose sous prothétique
- **Le diagnostic différentiel** : Une allergie de contact due à la prothèse supérieure.

L'allergie est d'emblée éliminée puisqu'on a noté la présence d'un érythème sans ulcérations délimité par la prothèse et ne concerne que la région d'intrados de l'appareil prothétique, Si c'était une allergie à la résine non seulement les symptômes apparaissent dès le 1er contact mais aussi cela aurait touché toute la cavité buccale et les symptômes auraient disparu quand le patient a cessé de porter son appareil dentaire ce qui n'était pas le cas.

4. La démarche thérapeutique :

- ✓ Motivation à l'hygiène buccodentaire + conseils pour nettoyer et entretenir la future prothèse
- ✓ La prescription d'un traitement antifongique :
Triflucan 50 mg 2 cp 2 fois par jour pendant 21 jours (rupture du fungizone)
- ✓ Remise en état de la cavité buccale. (extraction de la 18)
- ✓ On a privilégié de refaire la prothèse.

5. Contrôle :

Le 1^{er} contrôle après (7 jours)

- ✓ Régression de la lésion.
- ✓ Poursuite du traitement pour 15 jours et maintien des mesures d'HBD+ RDV de contrôle après une semaine.



Figure 02 : l'état du palais après une semaine de traitement (20/02/2022)

- Le 2^{ème} contrôle (après 15 jours) ;

Une nette amélioration après la prescription du triflucan confirmant le diagnostic de candidose buccale sous prothétique.



Figure 03 : l'état du palais après 2 semaines de traitement (27/02/2022)

- **Le 3^{ème} Contrôle (après 21 jours)**



Figure 04 : Disparition complète des signes cliniques (06/03/2022)

Conclusion :

La candidose buccale sous prothétique présente un tableau clinique semblable à celui des allergies buccales dues aux appareils prothétiques par conséquent, ce n'est pas rare pour les dentistes dans la pratique quotidienne de confondre les deux entités pathologiques. Pour cela l'interrogatoire est considéré la base essentielle de la démarche diagnostique.

La réalisation d'un examen mycologique n'est pas toujours systématique quand le diagnostic clinique est assez évident.

Bibliographie

- [1] Association française des enseignants de parasitologie et mycologie, in AFEP, ANOFEL. *Parasitologie et mycologie*. PP : 299-378, 2002.
- [2] Manier S, Leleu X. *Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. PP : 125-136, 2011.
- [3] Dewaele T. *Les leucémies de l'adulte : rôle du chirurgien dentiste dans le diagnostic précoce et dans la prise en charge des patients*. 2017.
- [4] Kah N. *Dermatophyties, candidoses et autres mycoses superficielles : Rôles du pharmacien d'officine*. 2011.
- [5] Alan. S et al. *Anatomie pathologique Atlas De Wheather: Les mycoses*. PP : 49, Paris, 2002
- [6] Saab R. *la vie en collectivité de 3 mois à 3 ans:candidose buccale*. PP : 153, Paris, 2014.
- [7] Carlos Madrid, Marcelo Abarca, Sabina Pop, Kahina Bouferrache. *La cavité buccale de retour dans le corps humain : mycoses et aphtes*. PP : 293–297, Suisse, 2013.
- [8] Knoke M., Bernhardt H. *The first description of an oesophagealcandidosis : Mycoses*. PP:283–287,2006.
- [9] Lewis M, Williams D. *Diagnosis and management of oral candidosis*. PP : 675–681,2017.
- [10] Martin DS, Jones CP. *Further studies on the practical classification of the Monilias*. J.Bacteriol, PP : 609-630, 1940.
- [11] Calderone RA. *Candida and Candidiasis*. PP: 1-5, 2002.
- [12] Knoke M., Bernhardt H. *The first description of aoesophagealcandidosis : Mycoses*. PP;49 :283–287,2006.
- [13] Lynch DP. *Oral candidiasis. History, classification, and clinical presentation. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol*. PP: 78,189–193, 1994.
- [14] Samaranayake LP. *Oral mycoses in HIV infection. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol*. PP: 171–180, 1992.
- [15] Brie J. *Chapitre 1 : Anatomie, Dermatologie buccale*.
- [16] Nguyen SH. *Manuel d'anatomie et de physiologie*. 3^e édition, Chapitre 17. PP : 211, Italie, juin 2005.
- [17] SI-Salah H. *Anatomie Appareil digestif, Chapitre1 : cavité buccale*. PP : 14, Alger ,2010.
- [18] Bouchet A,Cuilleret J. *Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle 1 le système nerveux central la face, la tête et les organes des sens*. 2^{ème} Edition, PP : 422, 1991.
- [19] Bouchet A, Cuilleret J. *Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle 1 le système*

nerveux central la face, la tête et les organes des sens., 2ème Edition, PP : 388-398 , 1991.

[20] Nanci, Antonio. *Ten Cate's oral histology development, structure, and function*. 6° ed, St Louis, Mosby, 2003 .

[21] Fehrenbach, Margaret J, popwics, Tracy. *Illustrated Dental Embryology, Histology, and Anatomy E-Book*. Elsevier Health Sciences, 4 th edition, 2016.

[22] Berkovitz B, Holland G, Moxham B. *Oral Anatomy, Histology and Embryology*. Edinburgh, 2018.

[23] Gauzeran, Didier. *Lésions à risque et cancers de la bouche: diagnostic et traitement*. Wolters Kluwer, France, 2007.

[24] Amour L, Beggar Z, Hidouche A, Sadouki A, Siad M. *APHTOSE BUCCALE: Démarche diagnostique et solutions thérapeutique*. Tizi ouzou, 2019.

[25] Beauvillain de Montreuil C, Billet J et al. *Pathologie de la muqueuse buccale*. Société Française d'Oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la Face et du Cou, 2009.

[26] Auriol M and Y Le Charpentier. *Histologie de la muqueuse buccale et des Maxillaires*. Encycl Méd Chir, Stomatologie, Paris, 1998.

[27] Gadra A. *Le milieu buccal*. 28 Mai 2018, consulté le 04 janvier 2022

Disponible sur :

<https://fr.slideshare.net/AbdeldjalilGadra/milieu-buccal>

[28] Lamont Richard J, Jenkinson Howard F. *Oral microbiology at a glance*. 1ère Edition, PP:3, 2010.

[29] Marsh P, Martin M, Lewis M, Williams D. *The resident oral microflora, In Oral microbiology*. 5ème édition, PP: 40-41, 2009.

[30] Philip D, Michael V, Michael A, David W. *Oral microbiology*. Churchill Livingstone, 5th Edition, PP: 146-180, 2009.

[31] Laurençon L. *Contribution à l'étude phytochimique de Solidago virgaurea: application dans le domaine bucco-dentaire et étude de la variabilité phytochimique pour la création d'une filière*. Nice, 2013.

[32] Pierrick H en collaboration avec professionnels de santé et de la médecine. *candidose oro-pharyngée définition*. Juin 2014.

[33] Mok WY, Silva MS. *Mycoflora of the humandermal surfaces*. PP: 1205-1209, 1984.

[34] Odds FC. *Pathogenesis of Candida infections*. 1994.

[35] Farah CS, Ashman RB, Challacombe SJ. *Oral candidiasis*. Clin Dermatol, PP : 553-562, 2000.

- [36] Mathien G. *Thèse: Analyse de la réponse macrophagique au candida albicans*. Montréal.
- [37] Alix E, Brocker P. *Les candidoses oro-pharyngées des personnes âgées*. PP: 163-167, 2001.
- [38] Kenneth J. *Candida, Aspergillus, Pneumocystis, and Other Opportunistic Fungi*. Sherris Medical Microbiology: McGraw-Hill 7 edition, USA, 2018.
- [39] Chabasse D, Pilet M, Bouchara JP. *Emergence de nouveaux champignons pathogènes en médecine*. PP: 71-86, 2009.
- [40] Ryan K, Ray C. *Candida, Aspergillus, and Other Opportunistic Fungi*. Sherris Medical Microbiology 4^{eme} édition, PP : 659-668. USA, 2004.
- [41] Youcef A. *Thèse : Etude de l'activité anti-Candida albicans des microorganismes isolés à partir du sol des zones arides*. University Constantine 1, 2014.
- [42] Mavor A, Thewes S, Hube B. *Systemic fungal infections caused by Candida species: epidemiology, infection process and virulence attributes*. Curr Drug Targets, PP : 863-874, 2005.
- [43] Poulain D. *Candidoses: bases moléculaires de l'adaptation parasitaire de protistes pathogènes opportunistes*. PP : 125.
- [44] Barelle C, Richard M, Gaillardin C , Gow N , Brown A. *Candida albicans*. Vaq 8
- [45] Chabasse D, Robert R, Marot A, Pithet M. *Les candida pathogènes*. Lavoisier, Édition Ted et Doc, mars 2006.
- [46] Chaffin W, López-Ribot J, Casanova M, Gozalbo D, Martinez J. *Cell Wall and Secreted Proteins of Candida albicans: Identification, Function, and Expression*. 1998.
- [47] Rubio R, de Oliveira HC, Rivera J, Contador N. *The Fungal Cell Wall: Candida, Cryptococcus, and Aspergillus Species*. 09 janvier 2020, consulté le 01 février 2022 sur :
[https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.02993/full#:~:text=Candida%20albicans%20cell%20wall%20is,wall%20\(see%20Figure%201\).](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.02993/full#:~:text=Candida%20albicans%20cell%20wall%20is,wall%20(see%20Figure%201).)
- [48] Buffo J, Herman MA, Soll DR. *A characterization of pH regulated dimorphism in Candida albicans*. Mycopathologia, PP: 21-30. 1984.
- [49] Mayer F, Wilson D, Hube B. *Candida albicans pathogenicity mechanisms*. 09 janvier 2013, consulté le 09 février 2022 sur :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3654610/>
- [50] Baldo A, Mathy A, Vermout S, Tabart J, Losson B, Mignon B. *Les mécanismes d'adhérence des champignons responsables des mycoses superficielles*. PP : 192-194, 1999.

- [51] Soll DR. *High-frequency switching in Candida albicans*. PP : 183–203, 1992.
- [52] Slutsky B et al. White-opaque transition: a second high-frequency switching system in *Candida albicans*. PP: 169, 189–197, 1987.
- [53] Kvaal C, Srikantha T, Soll DR. *Misexpression of the white-phase-specific gene WH11 in the opaque phase of Candida albicans affects switching and virulence*. PP: 4469–4475, 1997.
- [54] Kvaal C et al. *Misexpression of the opaque-phase-specific gene PEP1 (SAP1) in the white phase of Candida albicans confers increased virulence in a mouse model of cutaneous infection*. PP: 6652–6662, 1999.
- [55] Wächtler B, Citiulo F, Jablonowski N, Förster S, Dalle F, Schaller M, Wilson D. *Candida albicans-epithelial interactions: dissecting the roles of active penetration, induced endocytosis and host factors on the infection process*. 2012.
- [56] Naglik JR, Challacombe SJ. *Candida albicans secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis Rev*. PP: 400-428, Septembre 2003.
- [57] Schaller M, Borelli C, Korting HC, Hube B. *Hydrolytic enzymes as virulence factors of Candida albicans*. Mycoses, PP: 365-377, 2005.
- [58] Hornby JM, Jensen EC, Lisek, J, Tasto, B, Jahnke R, Shoemaker P. *Quorum sensing in the dimorphic fungus Candida albicans is mediated by farnesol*. PP: 2982-2992, 2001.
- [59] Fuqua WC, Winans SC, Greenberg EP. *Quorum sensing in bacteria: the Lux R-Lux I family of cell density-responsive transcriptional regulators*. PP: 269-275, 1994.
- [60] Albuquerque P, Casadevall A. *Quorum sensing in fungi—a review*. PP: 337–345, 2012.
- [61] Hogan DA. *Talking to themselves: auto regulation and quorum sensing in fungi*. PP: 613–619, 2006.
- [62] Al-Fattani, Douglas, 2006; Ghannoum et al, 2015.
- [63] Davey et O'Toole 2000 ; Kolter et Greenberg 2006 ; Nobile et Johnson 2015.
- [64] Ramage G, Saville SP, Thomas DP, Lopez-Ribot JL. *Candida biofilms: an update*. EukaryotCell, 2005.
- [65] Uppuluri P, Pierce CG, Lopez-Ribot JL. *Candida albicans biofilm formation and its clinical consequences*. Future microbiology, PP : 1234-1237, 2009.
- [66] Chaffin J, Casanova M, Gozalbo D, Martínez J, Cell Wall and Secreted Proteins of *Candida albicans*: Identification, Function, and Expression . PP : 130-180, Mars 1998 , consulté le 20 janvier 2022 sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC98909/>
- [67] Wingard J. *Importance of Candida species other than C. albicans as pathogens in oncology patients*. Clin Infect Dis. PP : 115–125, 1995.

- [68] Chabasse D, Guiguen CI, Contet-Audonneau N. *Mycologie médicale*. Édition Masson, PP : 324, 1999.
- [69] Mendiratta D, Rawat V, Thamke D, Chaturvedi P, Chhabra S, Narang P. *Candida colonization in preterm babies admitted to neonatal intensive care unit in the rural setting*. Indian journal of medical microbiology, PP : 263-267, 2006.
- [70] Leibovitz, Eugene, et al. *A prospective study of the patterns and dynamics of colonization with Candida spp. In very low birth weight neonates*. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, PP : 842-848, 2013.
- [71] Huffnagle GB, Noverr MC. *Le monde émergent du microbiome fongique*. Tendances en microbiologie, PP : 334-341, 2013.
- [72] Manzoni P, Mostert M, Jacqz-Aigrain E, Stronati M, Farina D. *Candida colonization in the nursery*. Journal de pédiatrie, PP : 187-190, 2012.
- [73] Kaufman D, Gurka M, Hazen K, Boyle R, Robinson M., Grossman L B. *Patterns of fungal colonization in preterm infants weighing less than 1000 grams at birth*. The Pediatric infectious disease journal, PP : 733-737, 2006.
- [74] Lagane, Céline. *Rôle de l'IL-13 et des ligands de PPAR-gamma dans la réponse anti-infectieuse des macrophages murins et des monocytes humains vis-à-vis de Candida Albicans: implication de PPAR-gamma*. Doctoral dissertation, Toulouse 3, 2007.
- [75] Lamey P, Darwazeh A, Muirhead J, Rennie J, Samaranayake L, MacFarlane T. *Chronic hyperplastic candidosis and secretor status*. Journal of oral pathology & medicine, PP : 64-67, 1991.
- [76] Sitheequ M., Samaranayake L. *Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (candidal leukoplakia)*. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, PP: 253-267, 2003.
- [77] Davies, Andrew N, Susan R, David Beighton. *Oral candidosis in patients with advanced cancer*. Oral oncology, PP : 698-702, 2006.
- [78] Li X, Sun J, Okamoto-Shibayama K, Edgerton M. *Candida albicans cell wall ssa proteins bind and facilitate import of salivary histatin 5 required for toxicity*. Journal of Biological Chemistry, PP : 22453-22463, 2006.
- [79] Contucci A, Inzitari R, Agostino S, Vitali A, Fiorita A, Cabras, T, Messana I. *Statherin levels in saliva of patients with precancerous and cancerous lesions of the oral cavity: a preliminary report*. Oral diseases, PP : 95-99, 2005.
- [80] Sabban, Emilia Noemí Cohen, Félix Miguel Puchulu, Kenneth Cusi. *Dermatology and diabetes*. Springer, 2018.

- [81] Carvalho M, Guimarães C, Mayer Júnior J, Bordignon G, Queiroz-Telles F. *Hospital-associated funguria: analysis of risk factors, clinical presentation and outcome*. Brazilian Journal of Infectious Diseases, PP : 313-318, 2001.
- [82] Stamler Eric F et al. *High infectious morbidity in pregnant women with insulin-dependent diabetes: an understated complication*. American journal of obstetrics and gynecology, PP : 1217-1221, 1990.
- [83] Costeas P, Koumouli A, Giantsiou-Kyriakou A, Papaloizou A, Koumas L. *Th2/Th3 cytokine genotypes are associated with pregnancy loss*. Human immunology, PP : 135-141, 2004.
- [84] Poole Jill A, Claman Henry N. *Immunologie de la grossesse*. Revues cliniques en allergie et immunologie, PP : 161-170, 2004.
- [85] Sarifakioglu E, Gunduz C, Gorpelioglu C. *Oral mucosa manifestations in 100 pregnant versus non-pregnant patients: an epidemiological observational study*. European Journal of Dermatology, PP : 674-676, 2006.
- [86] Born, Frédéric. *Les candidoses buccales: revue de littérature*. 2013.
- [87] Samson J, Carrel J, Lombardi T. *Candidoses buccales et infection à VIH*. Med Buccale Chir Buccale, PP: 137-150, 1998.
- [88] Ship J, Vissink A, Challacombe S. *Use of prophylactic antifungals in the immunocompromised host*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 103, S6-e1 , 2007.
- [89] Cawson, Roderick A, Edward W.Odell. *Cawson's essentials of oral pathology and oral medicine e-book*. Elsevier Health Sciences, 2017.
- [90] Clarkson, Janet E, Helen V.Worthington, Tim OB Eden. *Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment*. Cochrane Database of Systematic Reviews 1, 2007.
- [91] Glasmacher, Axel et al. *An open-label randomized trial comparing itraconazole oral solution with fluconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, PP : 317-325., 2006.
- [92] Chaushu, Gavriel et al. *Salivary flow and its relation with oral symptoms in terminally ill patients." Cancer: Interdisciplinary International* .Journal of the American Cancer Society, PP : 984-987, 2000.
- [93] Davies AN, Brailsford SR, Beighton D. *Oral candidiasis in patients with advanced cancer*. Oral Oncol, PP :698–702, 2006.

- [94] Belazi M., Velegraki A, Koussidou Eremondi T, Andreadis D, Hini S, Arsenis G, Antoniadis D. *Oral Candida isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence,azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment*. Oral microbiology and immunology, PP : 347-351, 2004.
- [95] Glažar, Irena, et al. *Identification of Candida spp. in the oral cavity in patients with malignant diseases*. Vojnosanitetski pregled, PP : 1066-1070., 2017.
- [96] Martins N, Ferreira I, Barros L, Silva S, Henriques M. *Candidiasis: predisposing factors, prevention, diagnosis and alternative treatment*. Mycopathologia, PP : 223-240, 2014.
- [97] Cannon R, Holmes A, Mason A, Monk B. *Oral Candida: clearance, colonization, or candidiasis?*. Journal of dental research, PP : 1152-1161, 1995.
- [98] Odds F. *Candida and candidosis*. 2nd ed: Bailliere Tindall, PP: 11-19, London, 1988.
- [99] Pinto C, Almeida N, Marques T, Yamamura L, Costa LA, Souza-Machado A. Local adverse effects associated with the use of inhaled corticosteroids in patients with moderate or severe asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 39, 409-417,2013.
- [100] Acharya, Shashidar; Bhat, Parvati Vacharya, Shruthi. *Factors affecting oral health related quality of life among pregnant women*. International journal of dental hygiene, PP: 102-107, 2009.
- [101] Dahl, Ronald. *Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma*. Respiratory medicine, PP : 1307-1317, 2006.
- [102] Compagnoni, Marco Antonio, et al. *Relationship between Candida and nocturnal denture wear: quantitative study*. Journal of Oral Rehabilitation 34, PP : 600-605.2007.
- [103] Farah Camile S, Ramesh Balasubramaniam, Michael John McCullough. *Contemporary oral medicine: a comprehensive approach to clinical practice*. Springer International Publishing, 2019.
- [104] Vila T, Sultan A, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk M. *Oral candidiasis: a disease of opportunity*. Journal of Fungi, PP : 15.2020.
- [105] Tumbarello M., Tacconelli E, de Gaetano Donati K, Morace G, Fadda G, Cauda R. *Candidemia in HIV-infected subjects*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, PP : 478-483. 1999.
- [106] Ruhnke M., Eigler A, Tennagen I, Geiseler B, Engelmann E, Trautmann M. *Emergence of fluconazole-resistant strains of Candida albicans in patients with recurrent oropharyngeal candidosis and human immunodeficiency virus infection*. J Clin Microbiol. PP : 2092-2098, 1994.
- [107] Kuffer, Roger. *La muqueuse buccale: de la clinique au traitement*. Éditions Med'com, 2009.

- [108] Samaranayake LP . *Superficial oral fungal infections*. Curr Opin Dent, PP:415-422, 1991.
- [109] Axell T, Samaranayake LP, Reichart PA, Olsen I. *A proposal for reclassification of oral candidiasis*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, PP : 111-112, 1997.
- [110] George Laskaris, D. D. S. , M. D, Color atlas of oral diseases 2nd edition 1994.
- [111] Budtz-Jorjenson E. *Oral candidosis*. In: Samaranayake LP, MacFarlane TW, editors. *Candida-associated denture stomatitis and angular chielitis*. PP: 156– 183, London, 1990.
- [112] Holmstrup P, Samaranayake LP. *Oral candidosis, Acute and AIDS-related oral candidoses*. PP : 133– 155, London, 1990.
- [113] Rosa, Edvaldo Antonio Ribeiro, ed. *Oral candidosis: physiopathology, decision making, and therapeutics*. Springer, 2015.
- [114] Suresh K Sachdeva. *Comprehensive Applied Basic Sciences CABS for MDS Students*. first édition, 2017.
- [115] Samaranayake, Lakshman P., W. Keung Leung, and Lijian Jin. "Oral mucosal fungal infections." *Periodontology* 2000 49.1: 39-59,2009.
- [116] Greenberg M, Glick M, Ship JA. *Burket's oral medicine*. 11 th edition. India BC Decker, 2008.
- [117] Samaranayake LP, Holmstrup P. *Oral Candidiasis and humaine immunodeficiency virus*. Oral pathology med, PP : 554-564, 1998.
- [118] Samson J. *Candidoses buccales: épidémiologie, diagnostic et traitement*. Rev Mens Suisse Odontostomatol, PP: 548-559, 1999.
- [119] almer GD, Robinson PG, Challacombe SJ. *Aetiological factors for oral manifestations of HIV*. Oral Dis, PP: 193-197,1996.
- [120] Agbo-Godeau S, Guedj A. *Mycoses buccales* .Elsevier SAS. Tous droits réservés EMC. 22-045-M-10, 2005.
- [121] Millsop, Jillian W, Nasim Fazel. *Oral candidiasis*. Clinics in dermatology, PP: 487-494, 2016.
- [122] Krogh P, Hald B, Holmstrup P. *Possible mycological etiology of oral mucosal cancer: catalytic potential of infecting Candida albicans and other yeasts in production of N-nitroso benzylmethylamine*. Carcinogenesis, PP : 1543-1548, 1987.
- [123] Krogh P, Holmstrup P, Thorn JJ, Vedtofte P, Pindborg JJ. *Yeast species and biotypes associated with oral leukoplakia and lichen planus*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, PP: 48-54.1987.

- [124] McCullough M, Jaber M, Barrett AW, Bain L, Speight P, Porter SR. *Oral yeast carriage correlates with presence of oral epithelial dysplasia*. *Oral Oncol*, PP: 391-393,2002.
- [125] Samaranayake LP, MacFarlane TW. *Oral candidosis*. Butterworth, 1990.
- [126] Van der Waal, Isaïc. *Atlas of Oral Diseases*. Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2016.
- [127] Schlager E, St Claire C, Ashack K, Khachemoune A. *Black hairy tongue: predisposing factors, diagnosis, and treatment*. *American journal of clinical dermatology*, PP : 563-569, 2017.
- [128] Scarlette Agbo-Godeau, Patricia Weber, Aline Guedj et Henri Szpirglas. *Que peut révéler l'examen de la langue ?*. *Actual Odonto-Stomatol*, PP : 101-115, 2010.
- [129] Perrin, Daniel. *Biologie appliquée à la chirurgie bucco-dentaire*. Médi-bio, 2005.
- [130] Brad W Neville, Douglas D.Damm, Carl M.Allen, Jerry E.Bouquot. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3rd édition, Saunders ELSEVIER, 2009.
- [131] Saidi K. *L'examen clinique du patient en stomatologie*. 2019.
- [132] Guerfa Dr. *L'examen clinique en odontologie pédiatrique*.
- [133] université médicale virtuelle francophone. *Infections cutanéomuqueuse bactériennes et mycosiques : Candida albicans*. 2011 .Consulté le 25 février 2022 Sur :http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_10/site/html/2.html
- [134] Gaultier F. *Candidose buccale : diagnostic et prise en charge*. PP : 31-32, Mai 2012.
- [135] Marsh Pd, Martin M. *Oral Microbiology, Oral fungal infections*. PP: 166–179, UK, 2009.
- [136] Ripert C. *Mycologie medicale*. Edition Lavoisier, PP : 236, 2013.
- [137] Priya M, Farida J, Pei Pei C. *Laboratory Isolation and Identification of Candida Species*. *Journal of Applied Sciences*, PP : 2870-2877, 2011. Consulté le 28 février 2022, sur : <https://scialert.net/fulltext/?doi=jas.2011.2870.2877>
- [138] Coronado-Castellote, Jiménez-Soriano Y. *Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis*. publié Le 1er décembre 2013 , consulté le 20 février 2022 sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3892259/>
- [139] Byadarahally S, Rajappa S. *Isolation and Identification of Candida from the Oral Cavity*. Publié le 25 octobre 2011, consulté le 20 février 22 sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3205665/?fbclid=IwAR2PYEkasaXcVt1Rc5TpUz8xsFZC5GrDA_Kf_s-Bg4HxKG85U35teIb-ueE#!po=4.38596

- [140] Peman J, Zaragoza R. *Current diagnostic approaches to invasive candidiasis in critical care settings*. PP: 424-433, 2010.
- [141] Merz WG, Sandford G, Evans GL. *Clinical evaluation of the addition of gentamicin to commercially prepared mycological media*. J Clin Microbiol, PP: 496-500, 1976.
- [142] Eraso E, Moragues M, Villar-Vidal M, Sahand I, González-Gómez N, Pontón J, Quindós G. *Evaluation of the New Chromogenic Medium Candida ID 2 for Isolation and Identification of Candida albicans and Other Medically Important Candida Species*. ClinMicrobiol, PP: 3340-3345, 2006.
- [143] Martin MV, Schneidau JD. *A simple and reliable assimilation test for the identification of candida species*. PP: 875-879, 1970.
- [144] Khan Z, Ahmad S, Mokaddas E, Chandy R. *Tobacco agar, a new medium for differentiating Candida dubliniensis from Candida albicans*. PP : 4796-4798, 2004.
- [145] Grillot R. *Les mycoses humaines : démarche diagnostique*. Elsevier, France, 1996.
- [146] Mosaid AA, Sullivan DJ, Coleman DC. *Differentiation of Candida dubliniensis from Candida albicans on Pal's Agar*. PP : 4787-4789, 2003.
- [147] Agbo-Godeau S, Guedj A. *Département de pathologie de la muqueuse buccale, service de stomatologie et chirurgie maxillofaciale : Oral mycosis : EMC-Stomatologie 1*. PP : 30–41, 2005.
- [148] Samaranayake LP, Holmstrup P. *Oral candidiasis and human immunodeficiency virus infection*. PP: 554-564, 1989.
- [149] Marx Robert E, Diane Stern. *Oral and maxillofacial pathology: a rationale for diagnosis and treatment*. Hanover Park: Quintessence Publishing Company, 2012.
- [150] Bethke Gösta, Bethke Gudrun, Prager Matthias et al. *Pyostomatitis vegetans Zahlreiche blassgelbe Punkte auf entzündlich rotem Grund*. Swiss Dental Journal, vol. 127, no 6, PP : 523-537, 2017.
- [151] Patil Shankargouda RAO, Roopa S, Majumdar Barnali, et al. *Clinical appearance of oral Candida infection and therapeutic strategies*. Frontiers in microbiology, PP : 1391, 2015.
- [152] Wood N, Goaz P. *Differential diagnosis of oral and maxillofacial lesions*. 5th ed, St. Louis, Mosby Year book, 1997.
- [153] Mamet Mickaël. *Lésions de la muqueuse buccale: clinique et traitement*. Doctoral dissertation, Université de Lorraine, 2012.
- [154] Scully C, Flint S, Moos K, Bagan J. *Oral and maxillofacial diseases*. CRC Press, 2010.
- [155] Warren J, Bourke P, Warren L. *Lip lupus erythematosus*. Medical Journal of Australia, PP : 160-161.2013.

- [156] Philipone Elizabeth, and Angela J. *Oral pathology in the pediatric patient: A clinical guide to the diagnosis and treatment of mucosal lesions*. Springer International Publishing, 2017.
- [157] Sivapathasundharam B, Rajendran R. *Shafer's Textbook of Oral Pathology-E Book*. Elsevier Health Sciences, 7th editions, India, 2012.
- [158] James J Sciubba. *Dermatologic Manifestations of Oral Leukoplakia*. 2022.
- [159] Belahcen ELouali. *Les candidoses buccales chez l'enfant: définition, épidémiologie, physiopathologie, stratégies diagnostiques et thérapeutiques*. Doctoral dissertation, 2016.
- [160] Piette E, Reychler H. *Lésions blanches de la muqueuse buccale et des lèvres*. EMC. 22-045.
- [161] De Montreuil C, Beauvillain T, Billet J. *Patología benigna de la mucosa bucal*. EMC-Otorrinolaringología. PP: 1-21, 2012.
- [162] Collège National des Enseignants de Dermatologie, Université Médicale Virtuelle Francophone 2010-2011. *Infections cutanéomuqueuses bactériennes et mycosiques : Candida albicans*. visité le 08 .04.2022.
- [163] Bakula A, Lugović-Mihić L, Šitum M, Turčin J, Šinković A. *Contact allergy in the mouth: diversity of clinical presentations and diagnosis of common allergens relevant to dental practice*. Acta Clinica Croatica, PP : 553-561.2011.
- [164] Shari B. *Marchbein Raegan Hunt Angular Cheilitis (Perleche, Angular Stomatitis, Cheilosis)*. Decision Support in Medicine, 2013.
- [165] Samson Ng. *prise en charge de patients atteints de candidose buccale*.2013.
- [166] Jesus C. *Les mycoses buccales*. 2017.
- [167] Anatoli F MD, ET Denis S. *Les médicaments antifongiques en dermatologie : Dermatologie*. Vol.5 ,2006.
- [168] Agbo-Godeau S, Guedj A. *Département de pathologie de la muqueuse buccale, service de stomatologie et chirurgie maxillo-faciale: Oral mycosis: EMC-Stomatologie*. PP : 30-41, 2005.
- [169] Benazza C. *La fréquence des mycoses superficielles infantiles diagnostiquées au Laboratoire de Parasitologie et Mycologie Médicales du CHU de Tlemcen*.2018.
- [170] Kuffer R, Badillet G. *Mycoses bucco-faciales* Encyclopédieméd-chir, stomatologie-odontologie. France, 1995.
- [171] Couder J-L, LAIR J-M, FORTIN TH, METROP D, LISSAC M. *Hyposialie et bouche sèche provoquée par des médicaments sialoprives* Information dentaire. Paris, 1993.

- [172] *Etude epidemio-clinique de la candidose bucco-pharyngée au centre national l'odontostomatologie (CNOS). Bamako, 2006-2007.*
- [173] Stafford GD, Arendorf GD, Huggett R. *The effect of overnight drying and water immersion on candidal colonisation and properties of complete dentures.* PP: 52-56, 1986.
- [174] Shukor SS, Juszczyk AS, Clark RK, Radford DR. *The effect of cyclic drying on dimensional changes of acrylic resin maxillary complete dentures.* PP: 654-659, 2006.
- [175] Cannon RD, Lamping E, Holmes AR, Niimi K, Tanabe K, Niimi M, Monk BC. *Candida albicans drug resistance another way to cope with stress.* 2007.
- [176] Chabasse D, Guiguen C, Contet-Audonnet N. *Mycologie médicale.* Collection abrégée, France, 1999.
- [177] Lortholary O, Tod M, Dupont B. *Antifongiques. EMC - Maladies infectieuses.* PP : 1-21, 1999.
- [178] Pinel B, Cassou-Mounat T, Bensadoun J. *Oropharyngeal candidiasis and radiotherapy.* Vol.16, PP : 222-229, France, 2012.
- [179] Dupont B, Drouhet E. *Antifongique. Editions technique-EMC-Maladies infectieuses-8004.* 1990.
- [180] Sanglard D, Odds FC. *Resistance of Candida species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences.* The Lancet Infectious Diseases, PP: 73-85, 2002.
- [181] Mesa-Arango AC, Scorzoni L, Zaragoza O. *It only takes one to do many jobs: Amphotericin B as antifungal and immune modulatory drug.* Frontiers in Microbiology, Vol.3, 2012.
- [182] Chabasse D, Robert R, Marot A, Phiet M. *Candida pathogènes. Monographies de microbiologie.* Lavoissier, PP : 158-178, 2006.
- [183] Vermees A, Guchelaar H-J, Dankert J. *Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2000.
- [184] Georgopapadakou NH. *Antifungals: mechanism of action and resistance, established and novel drugs.* PP : 547-557, 1998.
- [185] Calop J, Limat S, Fernandez C. *Pharmacie clinique et thérapeutique.* 3e Edition ELSEVIER MASSON, PP : 1094-1123, 2008.
- [186] *Azole antifungals.* Consulté le 15 avril 2022 sur : <https://www.drugs.com/drug-class/antifungals.html>

- [187] Schrapp A, Lamoureux F. *Antifongiques azolés : Pharmacologie*. Elsevier Masson SAS, 27 février 2018.
- [188] Société française de pharmacologie et de thérapeutique. *Antifongiques Azolés*. 30 Mai 2018, consulté le 01 Avril 2022 sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antifongiques-azoles>
- [189] Pierard GE, Hermanns-Le T, Delvenne P, Pierard-Franchimont C. *Miconazole, a pharmacological barrier to skin fungal infections*. Expert Opin Pharmacother, 2012.
- [190] Quindós G, Gil-Alonso S, Marcos-Arias C, Sevillano E, Mateo E, Jauregizar N. *Eraso Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs*. Med Oral Patol Oral Cir Buca, 2019.
- [191] Brenciaglia MI, Ghezzi MC, Cipriani P, Mancini C, Trancassini M. *The influence of antifungal drugs on adhesion of C. albicans to buccal epithelial cells*. Chemotherapia, PP: 200-203, 1986.
- [192] Ontario HIV Pharmacy Professional Specialty Group. *Monographie de Nizoral (kétoconazole)*. North York, 2003.
- [193] Piérard-Franchimont C, De Doncker P, Cauwenbergh G, Piérard GE. *Ketoconazole shampoo: effect of long-term use in androgenic alopecia*. Dermatology, 1998.
- [194] Govindarajan A, Bistas K, Ingold C, Aboeed A, consulté le 12 Avril 2022 sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537158/>
- [195] Van Cutsem I. *Prophylaxis of Candida and Aspergillus infections with oral administration of itraconazole Mycoses*. PP: 243-248, 1994.
- [196] Poirier J, Cheymol G. *Optimisation of itraconazole therapy using target drug concentrations*. Clinical Pharmacokinetics, PP: 461-473, 1998.
- [197] Nickie DG. *voricoazole the newest triazole antifungal agent*. Baylor university medical center proceedings, Dallas, USA, Avril 2003. consulté le 16 avril 2022 sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1201014/>
- [198] Louis DS, Leonard BJ, Carol AK. *Voriconazole: A New Triazole Antifungal Agent*. Vol.36, PP: 630–637, 2003.
- [199] Como JA, Dismukes WE. *Oral azole drugs as systemic antifungal therapy*. PP: 263-271, 1994.
- [200] Wiederhold NP, Lewis RE. *The echinocandins fungals: an overview of the pharmacology, spectrum and clinical efficacy*. PP : 1333, 2003.

- [201] Bretagne S. *De nouvelles molécules pour les infections fongiques ? Antibiotiques*. PP: 133-141, 2009.
- [202] Katiyar SK, Alastruey-Izquierdo A, Healey KR, Johnson ME, Perlin DS, Edlind TD. *Fks1 and Fks2 are functionally redundant but differentially regulated in Candida glabrata: implications for echinocandin resistance*. Antimicrob Agents Chemother. 2012.
- [203] Walker LA, Gow NAR, Munro CA. *Elevated chitin content reduces the susceptibility of Candida species to caspofungin*. Antimicrob Agents Chemother, 2013.
- [204] Katiyar S, Pfaller M, Edlind T. *Candida albicans and Candida glabrata clinical isolates exhibiting reduced echinocandin susceptibility*. PP: 2892-2894, 2006.
- [205] Chanteu E. *Les chimistes inventent de nouvelles lettres pour l'alphabet génétique de la nature*. juillet 2015. consulté le 16 Avril 2022, sur :https://stringfixer.com/fr/Nucleic_acid_analogues
- [206] Agre Don J. *Thèse Evaluation et Essais d'optimisation de l'activité antifongiques extraits d'écorces d'eucalyptustorelliana F. Muell. (Myrtaceae) sur la croissance in vitro de Candida albicans, Candida glabrata, Candida tropicalis*. Université Félix Houphouët-Boigny, PP : 29, Août 2015.
- [207] Delma F, Al-Hatmi A, Brüggemann R, Melchers W, De-Hoog, Verweij P, Buil J. *Molecular Mechanisms of 5-Fluorocytosine Resistance in Yeasts and Filamentous Fungi*. Journal of fungi, PP: 2-3, 2021.
- [208] Pianetti C. *Mémoire du diplôme d'étude spécialisées de biologie médicale, Place du sérodiagnostic dans les infections fongiques invasives à Candida. Enquête sur la prescription des sérologies Candida au CHU de Nancy et comparaison de deux kits commerciaux ELISA pour la détection des antigènes mannanes et anticorps anti-mannanes*. Université de Lorraine, PP : 72, avril 2015.
- [209] Fisher M, Alastruey-Izquierdo A, Berman J et al. *Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health*. Nature Reviews Microbiology, march 2022. Sur: <https://www.nature.com/articles/s41579-022-00720-1#Glos2>
- [210] Alves SH, Lopes JO, Costa JM, Klock C. *Development of secondary resistance to fluconazole in Cryptococcus neoformans isolated from a patient with AIDS*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, vol.39, PP: 359-361, 1997.
- [211] Marichal P, Koymans L, Willemsens S, et al. *Contribution of mutations in the cytochrome P450 14alpha-demethylase (Erg11p, Cyp51p) to azole resistance in Candida albicans*. Microbiology, vol.145, PP : 2701-2713, 1999.

- [212] Granier F. *Antifongiques : Classes thérapeutiques, mécanismes d'action, problèmes de résistance*. PP : 39-48, Paris, 2003.
- [213] Rene G, Thierry N. *Antifongique et antifongigramme, le cahier scientifique*. PP : 26-29, février 1999.
- [214] Srinivasan A, Lopez-Ribot JL, Ramasubramanian AK. *Overcoming antifungal resistance*. Drug Discov Today Technol, 2014.
- [215] Sanglard D, Odds FC. *Resistance of Candida species to antifungal agents: Molecular mechanisms and clinical consequences*. Lancet Infect Dis, 2002.
- [216] Law D, Moore CB, Wardle HM, Ganguli LA, Keaney MG, Denning DW. *High prevalence of antifungal resistance in Candida spp. from patients with AIDS*. J Antimicrob Chemother, 1994.
- [217] VIDAL, ANSM, 2022.
- [218] Garcia-cuesta Carla, Sarrion-pérez, Maria-Gracia, Bagan Jose V. *Current treatment of oral candidiasis: A literature review*. Journal of Clinical and Experimental dentistry, 6.5: e576, 2014.
- [219] HR Umarji MDS. *Concise Oral Medicine*. first ebook Edition, 2018.
- [220] Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation. *Chronic hyperplastic candidosis*. Issue Date: March 2022.
- [221] Regezi Joseph A, James J Sciubba, Richard CK Jordan. *Oral pathology: clinical pathologic correlations*. Elsevier Health Sciences, 2016.
- [222] Villarroel-Dorrego M, Chacón L, Rosas R, Barrios V, Pernía Y, Vélez H. *[Translated article] Oral Findings in Patients With COVID-19*. Actas dermo-sifiliograficas, 113(2), T183-T186, 2022.
- [223] Riad A, Gomaa E, Hockova B, Klugar M. *Oral candidiasis of COVID 19 patients: Case report and review of evidence*. Journal of cosmetic dermatology. PP : 1580, 2021.
- [224] Verma V, Talwar D, Kumar S, Acharya S, Verma A. *Oral candidiasis as rare complication of COVID-19: A case series*. Med Sci, PP : 1397-1401 , 2021.
- [225] Nambiar M, Varma SR, Jaber M, Sreelatha S, Thomas B, Nair A. *Mycotic infections–mucormycosis and oral candidiasis associated with Covid-19: a significant and challenging association*. Journal of oral microbiology, 13(1), 1967699.2021.
- [226] Janeth Rimachi Hidalgo K, Cabrini Carmello J, Carolina Jordão C, Aboud Barbugli P, de Sousa Costa C, Garcia de Oliveira Mima E, Pavarina A. *Antimicrobial photodynamic*

therapy in combination with nystatin in the treatment of experimental oral candidiasis induced by Candida albicans resistant to fluconazole. Pharmaceuticals, PP : 140, 2019.

[227] Kaabar Oussama. *La thérapie photodynamique en médecine bucco-dentaire.* Thèse de doctorat, Université de Lorraine, 2012.

[228] Carmello, Juliana Cabrini, et al. *Treatment of oral candidiasis using photodithazine mediated Photodynamic Therapy in vivo.* 2016.

[229] Teichert M, Jones J, Usacheva M, Biel M. *Treatment of oral candidiasis with methylene blue-mediated photodynamic therapy in an immunodeficient murine model,* *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* PP :155-160, 2002.

[230] Melkoumov A, Goupil M, Louhichi F, Raymond M, de Repentigny L, Leclair G. *Nystatin nanosizing enhances in vitro and in vivo antifungal activity against Candida albicans.* *Journal of antimicrobial chemotherapy.* PP : 2099-2105, 2013.

[231] Hussein H, Zaky A, Nadim MK, Elbarbary A. *Low-Level Diode Laser Therapy (LLLT) versus Topical Corticosteroids in the Management of Recurrent Aphthous Stomatitis Patients. A Randomized Controlled Trial.* *Advanced Dental Journal,* PP : 200-210, 2021.

[232] Sivakumar K, Palanivelu S, Ramalingam S, Seshadri S. *Denture stomatitis: Treatment with Diode Laser.* *International Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry.* PP : 55-57, 2011.

[233] Owlia, Fatemeh, Karbassi, Mohammad Hasan Akhavan, MotallaeiO, Mohammad Nima. *Effect of Diode Laser on the Candida Albicans Colonization in Complete Denture Wearers.* 2021.

[234] Fitriasari N, Wahyuni I. S. POTENSI PROBIOTIK DALAM TATALAKSANA. *ORAL CANDIDIASIS: Ulasan Sistematis.* *Odonto* , 2021.

[235] Archambault, Linda S, Dongari-bagtzoglou, Anna. *Probiotics for Oral Candidiasis: Critical Appraisal of the Evidence and a Path Forward.* *Frontiers in Oral Health.* Vol. 3, 2022.

